

การติดเชื้อไวรัส

— เดงก —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ



กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

การติดเชื้อไวรัส

— เดงก —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การติดเชื้อไวรัสเดงกี

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ

ราคา 450 บาท

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา.

การติดเชื้อไวรัสเดงกี จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ.-- สงขลา : ภาควิชาภูมิารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย
สงขลานครินทร์, 2560.

294 หน้า.

1. เชื้อไวรัสเดงกี 2. ใช้เลือดออก I. วิสวัช แดงอ่อน, ผู้วาดภาพประกอบ. II. ชื่อเรื่อง.

614.571

ISBN 978-616-271-419-1

ผู้แต่ง : กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

รูปเล่ม / ปก : หน่วยผลิตตำรา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
(วิสวัช แดงอ่อน)

วาดภาพประกอบ : หน่วยผลิตตำรา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
(วิสวัช แดงอ่อน)

พิมพ์ที่ : สหมิตรพัฒนาการพิมพ์ (1992), กทม.

พิมพ์ครั้งที่ 1 : สิงหาคม 2560

จำนวน : 1,000 เล่ม

จัดพิมพ์โดย ภาควิชาภูมิารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

จัดจำหน่ายโดย หน่วยผลิตตำรา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

15 ถนนกาญจนวนิช ตำบลคอหงส์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110

โทร. 0-7445-1148 โทรสาร 0-7421-2900

ติดต่อสั่งซื้อได้ที่ <http://medinfo2.psu.ac.th/bookunit/bookcorner.html>

(สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537)

คำนำ

เชื้อไวรัสเดงกีเป็นสาเหตุของไข้สูงเฉียบพลันที่พบบ่อยในประเทศไทย การมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเชื้อไวรัสเดงกี และความสามารถให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เหมาะสมตามมาตรฐานจะลดภาวะทุพพลภาพ และการเสียชีวิตลงได้ หนังสือ “การติดเชื้อไวรัสเดงกี จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ” มีจุดประสงค์เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์มีความรู้พื้นฐานทางระบาดวิทยา ไวรัสวิทยา และพยาธิกำเนิดของการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยสามารถประมวลความรู้ดังกล่าวมาประกอบความเข้าใจถึงการดำเนินโรค การวินิจฉัยแยกโรคจากไข้สูงเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ๆ การยืนยันการวินิจฉัยตามระยะการดำเนินโรค และการรักษาที่เหมาะสม หนังสือเล่มนี้ยังได้รวบรวมภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่พบได้ในผู้ป่วยเดงกีรุนแรงและการรักษาตามขั้นตอนอย่างเป็นระบบ และกล่าวถึงการป้องกันโรคด้วยมาตรการต่าง ๆ ที่มีในปัจจุบัน และบทสุดท้ายจะเป็นตัวอย่างผู้ป่วยเพื่อเพิ่มความเข้าใจในเนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ให้มากยิ่งขึ้น

หนังสือ “การติดเชื้อไวรัสเดงกี จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ” มีข้อมูลทางภาคทฤษฎีจากแหล่งความรู้ต่าง ๆ ได้แก่ หนังสือ วารสารทางการแพทย์ และแหล่งความรู้จากเว็บไซต์ ที่เป็นปัจจุบันจนถึงต้น พ.ศ 2560 ที่ถูกเรียบเรียงโดยใช้ประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี และจากงานวิจัยของผู้นิพนธ์ประกอบกันเพื่อให้เป็นแนวทางปฏิบัติแบบมีหลักการและเหตุผล

ผู้นิพนธ์หวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือ “การติดเชื้อไวรัสเดงกี จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ” จะมีประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ ที่จะนำความรู้จากหนังสือเล่มนี้ไปใช้ประกอบการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี และสามารถพัฒนาต่อ ยอดความคิดในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

แพทย์หญิงกมลวิข เล่าประสพวัฒนา

กิตติกรรมประกาศ

ความสมบูรณ์ของหนังสือเล่มนี้ เกิดจากความช่วยเหลือ และความเป็นกัลยาณมิตร ของหลายกลุ่มบุคคลร่วมกัน ที่ต้องการให้หนังสือเล่มนี้มีความถูกต้อง และอ่านเข้าใจได้ง่าย บุคคล 2 ท่านแรก ที่เป็นทั้งครู พี่ และเพื่อนของดิฉัน คือ ศาสตราจารย์แพทย์หญิงประยงค์ เวชวินชสนอง และศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมจิตร จารูรัตนศิริกุล ผู้เป็นทั้งต้นแบบของความเป็นครู และผู้อยู่เบื้องหลังความสำเร็จของหนังสือเล่มนี้ โดยช่วยตรวจทานความถูกต้องของคำเขียน และทำให้เนื้อหาอ่านเข้าใจได้ง่ายขึ้น

ขอขอบคุณผู้ร่วมนิพนธ์ทั้ง 3 ท่าน ได้แก่ ศาสตราจารย์แพทย์หญิงประยงค์ เวชวินชสนอง ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ณัฐชัย อนันตสิทธิ และนายแพทย์ธวัชชัย กิระวิทยา ที่ช่วยเขียนในเรื่องที่แต่ละท่านมีความเชี่ยวชาญ และมีประสบการณ์ตรงในการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ได้แก่ ความผิดปกติของไต ภาวะวิกฤตและทางเดินหายใจล้มเหลว และภาวะแทรกซ้อนที่หัวใจและระบบไหลเวียน ตามลำดับ

ขอขอบคุณคณาจารย์ของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ได้แก่ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงมาลัย ว่องชาญชัยเลิศ และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธีรชิต โชติสัมพันธ์เจริญ หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็ง ที่ช่วยตรวจทานความถูกต้องของเนื้อหาในบทที่ 9.2 ภาวะเลือดออกผิดปกติ และบทที่ 9.9 Infection-associated hemophagocytic syndrome และขอขอบคุณอาจารย์แพทย์หญิงฐิตพร ธรรมเจริญวิภาส หน่วยประสาทวิทยาในเด็ก ที่ช่วยอ่านความถูกต้องของเนื้อหาในบทที่ 9.7 ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

ขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้โอกาสและมีระบบส่งเสริมให้ดิฉันได้ทำงานวิจัยอย่างต่อเนื่อง จนสามารถนำความรู้ที่ได้จากงานวิจัยมาประยุกต์ใช้ในการนิพนธ์หนังสือเล่มนี้

ขอขอบคุณ คุณวิสรวัช แต่งอ่อน หน่วยผลิตตำรา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ช่วยสร้างสรรค์ภาพประกอบหนังสือเล่มนี้ให้มีความน่าอ่าน และเข้าใจได้ง่ายขึ้น

แพทย์หญิงกมลวิช เล่าประสพวัฒนา

ผู้พิมพ์

กมลวิษ เล่าประสพวัฒนา

รองศาสตราจารย์ หน่วยโรคติดเชื้อ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ประยงค์ เวชวิชสนอง

ศาสตราจารย์ หน่วยโรคไต

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ณัฐชัย อนันต์สิทธิ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยเวชบำบัดวิกฤต

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ธวัชชัย กิระวิทยา

นายแพทย์เชี่ยวชาญ กุมารเวชศาสตร์โรคหัวใจ

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

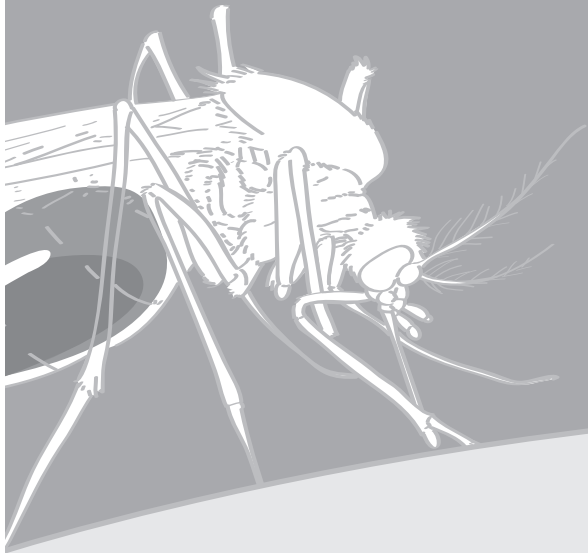
สารบัญ

บทที่	เรื่อง	หน้า
1	ระบาดวิทยา (กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	1
2	ไวรัสวิทยา (กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	9
3	พยาธิกำเนิด (กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	17
4	ลักษณะทางคลินิก (กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	37
5	การวินิจฉัยแยกโรค (กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	57
6	การตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี (กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	89
7	การดูแลรักษา (ณัฐชัย อนันตลิตธิ์, กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	99
8	ชนิดของสารน้ำและข้อบ่งใช้ (กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	121
9	ภาวะแทรกซ้อน (กมลวิฑ์ เล่าประสพพัฒนา)	135

บทที่	เรื่อง	หน้า
9.1	ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (ณัฐชัย อนันต์สิทธิ์, กมลวิษ เล่าประสพพัฒนา)	143
9.2	ภาวะเลือดออกผิดปกติ (กมลวิษ เล่าประสพพัฒนา)	155
9.3	ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (กมลวิษ เล่าประสพพัฒนา)	173
9.4	ความผิดปกติของไต (ประยงค์ เวชวินชสนอง, กมลวิษ เล่าประสพพัฒนา)	189
9.5	ภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต (ธวัชชัย กิระวิทยา)	201
9.6	Abdominal compartment syndrome (กมลวิษ เล่าประสพพัฒนา)	211
9.7	ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (กมลวิษ เล่าประสพพัฒนา)	223
9.8	การติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาล (กมลวิษ เล่าประสพพัฒนา)	237
9.9	Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) (กมลวิษ เล่าประสพพัฒนา)	251

สารบัญ

บทที่	เรื่อง	หน้า
10	การป้องกันและควบคุมโรค (กมลวิช เลาสระสพวัฒนา)	259
11	ผู้ป่วยกรณีศึกษา (กมลวิช เลาสระสพวัฒนา)	267
ดัชนี (Index)		289



บทที่ 1

ระบาดวิทยา

กมลวิช เล่าประสพพัฒนา

การติดเชื้อไวรัสเดงกีเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศในเขตร้อนและเขตอบอุ่นในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ทวีปอเมริกากลางและอเมริกาใต้ และแปซิฟิกตะวันตก มีการระบาดมากกว่า 100 ประเทศ ประชากรกว่า 2,500 ล้านคน (ประมาณร้อยละ 40 ของประชากรโลก) อยู่ในพื้นที่เสี่ยง มีผู้ป่วยเป็นไข้เดงกี (dengue fever) มากกว่า 50 ล้านคน/ปี และมีผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever) ที่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลมากกว่า 500,000 คน/ปี ผู้ป่วยที่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 0.1-2 ประเทศที่มีการระบาดของไข้เลือดออกเดงกี มักมีไวรัสเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ โดยมียุงลายบ้าน (*Aedes aegypti*) เป็นพาหะนำโรค ปัจจุบันพบว่ายุงลายสวน (*Aedes albopictus*) ก็เป็นพาหะนำโรคได้เช่นกัน⁽¹⁻⁵⁾

อุบัติการณ์ของไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกีเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งจำนวนผู้ป่วยและจำนวนประเทศที่มีการระบาด ช่วง พ.ศ. 2498-2502 มีรายงานการระบาดเฉลี่ย 900 คน/ปี ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ประเทศฟิลิปปินส์และประเทศไทย จากนั้นมีรายงานจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในหลายประเทศ การระบาดในช่วง พ.ศ. 2533-2542 มีรายงานผู้ป่วยประมาณ 500,000 คน/ปี และในช่วง พ.ศ. 2543-2551 มีรายงานผู้ป่วยมากขึ้นถึง 3 เท่าใน 69 ประเทศ ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แปซิฟิกตะวันตก และทวีปอเมริกา (รูปที่ 1.1) อุตบัติการณ์ที่

สูงขึ้นอาจอธิบายจากปัญหาโลกร้อน ประชากรที่อยู่หนาแน่นมากขึ้น และการจัดการสิ่งแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม ทำให้มีแหล่งเพาะพันธุ์งูลายมากขึ้น⁽⁶⁻⁸⁾

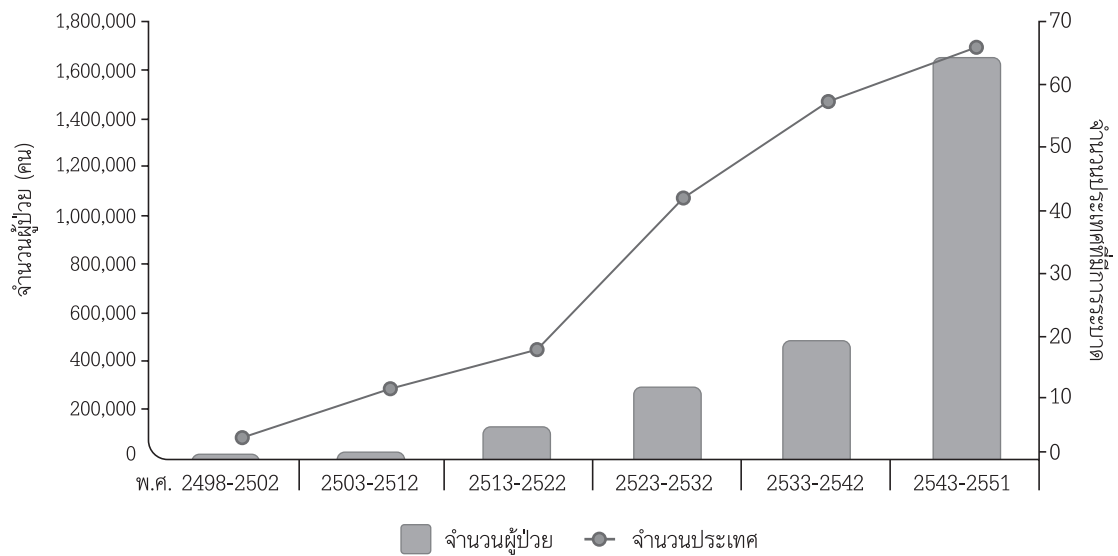
ประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2492 และมีการระบาดใหญ่ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2501 จากนั้นพบอุบัติการณ์สูงขึ้น โดยในปี พ.ศ. 2501-2521 พบอัตราป่วยของไข้เลือดออกเดงกีน้อยกว่า 100 คน/ประชากรแสนคน อัตราป่วยมีแนวโน้มสูงขึ้น ในบางปีพบสูงถึง 300 คน/ประชากรแสนคน ปัจจุบันถือว่าไวรัสเดงกีเป็นเชื้อไวรัสประจำถิ่น (endemic area) ในประเทศไทย และการติดเชื้อไวรัสเดงกีเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ ที่ก่อให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจมากถึงหมื่นล้านบาท/ปี⁽⁹⁾ เนื่องจากความรู้ทางการแพทย์ดีขึ้น การเข้าใจการดำเนินโรค และการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ดีขึ้นถึงแม้อัตราป่วยจะเพิ่มขึ้น 3 เท่า แต่อัตราการเสียชีวิตลดลงอย่างมาก จากร้อยละ 10.9 ใน พ.ศ. 2501 เหลือเพียงร้อยละ 0.1 ในปัจจุบัน⁽¹⁰⁻¹²⁾

ลักษณะการระบาดในประเทศไทย⁽¹⁰⁻¹²⁾

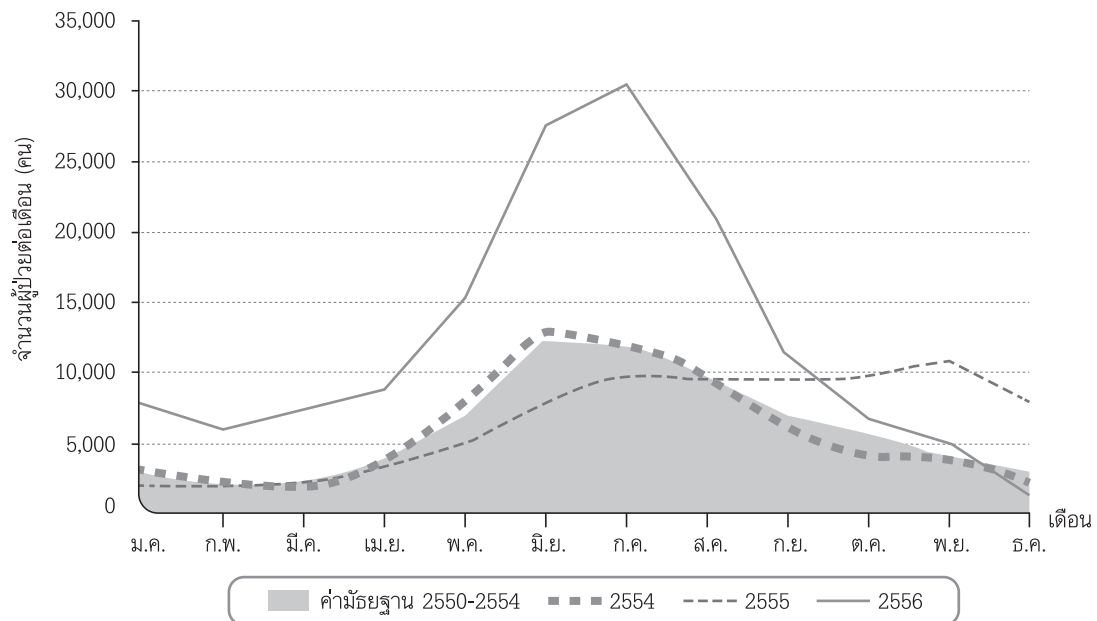
ประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกีตลอดปี โดยพบอัตราป่วยสูงสุดในช่วงฤดูฝน ระหว่างเดือนพฤษภาคม-สิงหาคม เนื่องจากความชื้น อุณหภูมิพอเหมาะ และมีแหล่งน้ำขังมากขึ้น ซึ่งเป็นแหล่งเพาะพันธุ์งู ระยะเวลาของการระบาดในภาคใต้มีนานกว่าภาคอื่น ๆ เนื่องจากมีฤดูฝน 2 ช่วง (อีกช่วงคือ พฤษจิกายน-ธันวาคม) ในปีที่มีการระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีน้อย จะพบอุบัติการณ์ของโรคประมาณ 100-150 คน/ประชากรแสนคน ในปีที่มีการระบาดมาก อุบัติการณ์ของโรคจะสูงประมาณ 300 คน/ประชากรแสนคน เช่น ในปี พ.ศ. 2556 มีรายงานผู้ป่วยไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกีมากขึ้นเมื่อเทียบกับค่ามัธยฐานของจำนวนผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2550-2554 และจำนวนผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2554 และ 2555 (รูปที่ 1.2)

ข้อมูลผู้ป่วยไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกีที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ช่วงปี พ.ศ. 2545-2557 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2545-2551 และ 2552-2557 พบว่า ช่วงปี พ.ศ. 2545-2551 จำนวนผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีในกลุ่มอายุ 10-14 ปี พบมากที่สุด รองลงมาคือกลุ่มอายุ 5-9 ปี ในขณะที่ปี พ.ศ. 2552-2557 จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มอายุ 10-14 ปี ยังมากกว่ากลุ่มอายุอื่น ๆ จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มอายุ 5-9 ปี พบลดลง แต่จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มอายุ 15-24 ปี พบมากขึ้น (รูปที่ 1.3) และแนวโน้มจำนวนผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปีเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เช่น พ.ศ. 2545 ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 70 เป็นเด็กอายุ 0-15 ปี จากนั้นอัตราส่วนกลุ่มผู้ป่วยอายุ 0-15 ปี จะลดลงเรื่อย ๆ หลังจากปี พ.ศ. 2552 ผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี พบมากกว่าร้อยละ 60 จากผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีทั้งหมด (รูปที่ 1.4)

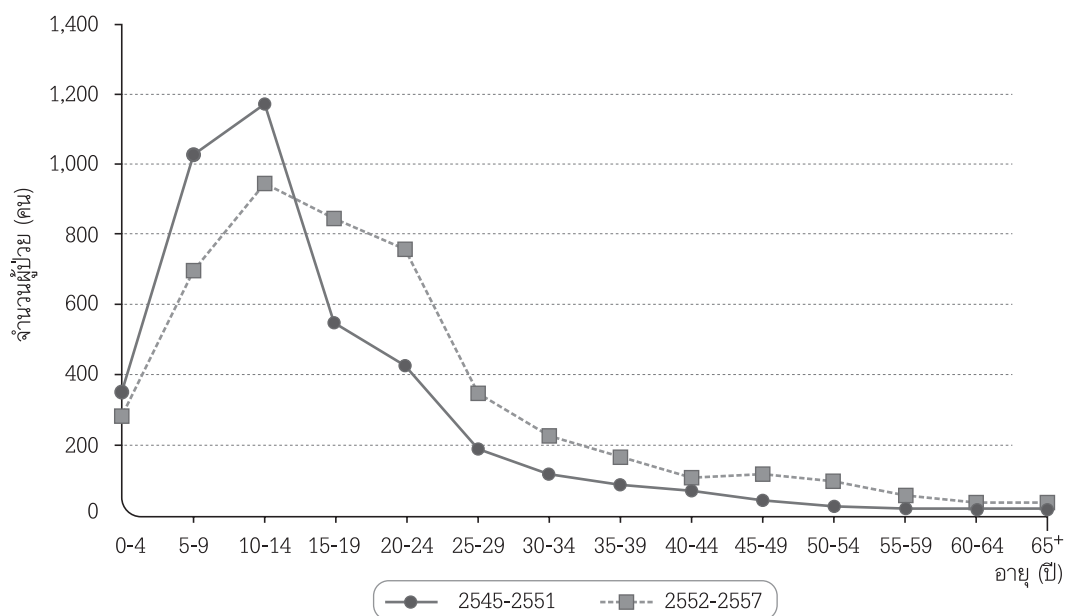
จำนวนผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปีมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกันทั่วประเทศไทย^(10,11,13) และในหลายประเทศ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ ปรากฏการณ์ดังกล่าวอาจอธิบายจากสัดส่วนประชากรในปัจจุบันมีผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก เนื่องจากอัตราการเกิดของเด็กลดลง ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด



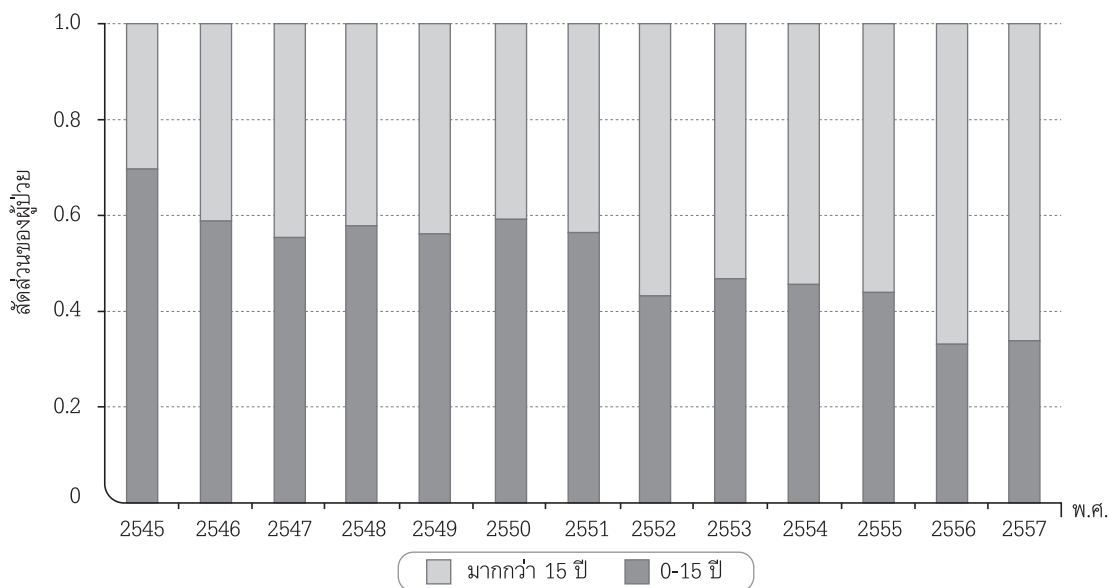
รูปที่ 1.1 | ค่าเฉลี่ยจำนวนผู้ป่วยไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกีต่อปี และจำนวนประเทศที่มีการระบาดของ พ.ศ. 2498-2551⁽³⁾



รูปที่ 1.2 | จำนวนผู้ป่วยไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกีในประเทศไทยตามรายเดือน พ.ศ. 2550-2556^(11,12)



รูปที่ 1.3 จำนวนผู้ป่วยไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกีที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์แยกตามกลุ่มอายุ ระหว่าง พ.ศ. 2545-2551 และ พ.ศ. 2552-2557



รูปที่ 1.4 แนวโน้มสัดส่วนผู้ป่วยไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกี ในผู้ป่วยอายุ 0-15 และมากกว่า 15 ปี ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่าง พ.ศ. 2545-2557

ปัจจัยส่งเสริมการระบาด^(3,4)

การระบาดของไวรัสเดงกีพบในหลายประเทศมากขึ้นเนื่องจากหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น ภาวะโลกร้อน ทำให้พายุหลายในหลายประเทศมากขึ้น และความสามารถของยุงลายในการปรับตัวเข้ากับสิ่งแวดล้อมได้ดีขึ้น เชื้อไวรัสเดงกีที่ปรับสายพันธุ์ให้ติดต่อดูคนได้ง่ายขึ้นและสามารถอยู่ในเยื่ออุทมน้ำลายได้ตลอดชีวิตของยุงลาย และอยู่ในไข่ยุงลายได้ รวมถึงสิ่งแวดล้อมที่เอื้อต่อการระบาดมากขึ้น เช่น ชุมชนแออัด ขาดการบริหารจัดการผังเมืองที่ดี เป็นต้น ซึ่งการระบาดจะเกิดขึ้นได้ต้องมีปัจจัย 3 อย่างร่วมกัน ได้แก่ ยุงลาย คน และเชื้อไวรัส

1. ยุงลาย

ยุงลายบ้านเป็นพาหะนำโรคที่สำคัญของเชื้อไวรัสเดงกี และยุงลายสวนเป็นพาหะสำคัญของไวรัสชิคุนกุนยา อย่างไรก็ตามมีรายงานที่พบยุงลายสวนเป็นพาหะนำเชื้อไวรัสเดงกีได้เช่นกัน ยุงลายบ้านจะหากินในระยะเวลากลางคืนมากกว่า มีช่วงเวลาหาอาหารและทนต่อสภาพแวดล้อมได้น้อยกว่ายุงลายสวน และมักอาศัยในบ้านในพื้นที่เมืองหรือกึ่งเมือง ต่างจากยุงลายสวนที่อาศัยอยู่นอกบ้านและพบทั้งในเขตเมืองและเขตชนบท⁽¹⁷⁾ (ตารางที่ 1.1)

ตารางที่ 1.1 เปรียบเทียบลักษณะยุงลายบ้านและยุงลายสวน⁽¹⁷⁾

	ยุงลายบ้าน	ยุงลายสวน
รัศมีการบิน	50-100 เมตร	400-600 เมตร
เวลาหาอาหาร	กลางวันมากกว่าช่วงเวลาอื่น	ตลอดวัน
ถิ่นอาศัย	อยู่ในบ้าน/เมืองหรือกึ่งเมือง	อยู่นอกบ้าน/เมืองและชนบท
ไข่ยุง	แหล่งน้ำขังสะอาด	ทนต่อสภาพแห้งแล้งและหนาวเย็นได้

จำนวนยุงลายมากขึ้น เนื่องจาก^(3,4)

1.1 ภาวะโลกร้อน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสภาพภูมิอากาศและฤดูกาลไม่สม่ำเสมอ พื้นที่ที่เคยหนาวมีอุณหภูมิสูงขึ้นกว่าเดิม ยุงลายจึงแพร่พันธุ์ได้ดีขึ้นและเร็วขึ้น⁽¹⁸⁾ อุณหภูมิต่ำสุดที่ทำให้ยุงแพร่พันธุ์ได้คือประมาณ 14-18 °C และสูงสุดประมาณ 35-40 °C ในประเทศเขตร้อนจึงเริ่มมีรายงานผู้ป่วยติดเชื้ไวรัสเดงกีเพิ่มขึ้น

1.2 การเปลี่ยนแปลงทางภูมิศาสตร์และทางสังคม โดยเฉพาะการมีเขตเมืองขนาดใหญ่ขึ้น มีชุมชนหนาแน่นและแออัดมากขึ้น ขาดการวางผังเมืองและการก่อสร้างที่ดี ระบบการจ่ายน้ำและการระบายน้ำไม่ดี ทำให้น้ำขังที่เป็นแหล่งเพาะพันธุ์ยุงเพิ่มขึ้น รวมทั้งในพื้นที่ชุมชนแออัดที่มีประชากรหนาแน่นเป็นแหล่งอาหารของยุง ทำให้ยุงก็ยิ่งขยายพันธุ์ได้รวดเร็วขึ้น

1.3 ระบบการเก็บและกำจัดขยะไม่ตีพอ จึงเป็นแหล่งเพาะพันธุ์ยุง

1.4 ระบบการกำจัดยุงลายทำได้ยากและขาดประสิทธิภาพ ยุงลายมีอยู่ในทุกชุมชน การกำจัดยุงลายต้องอาศัยความร่วมมือจากทุกครัวเรือนในการทำลายแหล่งเพาะพันธุ์ยุงในเวลาที่เหมาะสม

1.5 ระบบการรายงานโรคยังขาดประสิทธิภาพ ทำให้มีการระบาดของโรคไปในพื้นที่กว้างขวางแล้วถึงจะมีการกำจัดยุง การป้องกันที่มีประสิทธิภาพคือการกำจัดยุงลายได้ก่อนที่จะมีการระบาดของโรคในพื้นที่

1.6 ไข่ยุงลาย สามารถทนอยู่ในสภาพแวดล้อมที่แห้งและไม่มีน้ำได้หลายเดือนถึงเป็นปี เมื่อมีฝนตกไข่จะฟักตัวทำให้จำนวนยุงเพิ่มมากขึ้น และไข่ยุงลายสวนทนต่อความเย็นใกล้จุดเยือกแข็งได้ ซึ่งยุงลายสวนเป็นพาหะที่สำคัญของไวรัสชิคุนกุนยาที่เคยระบาดในประเทศอิตาลีซึ่งมีอากาศหนาวเย็น ดังนั้นการระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีอาจเกิดในประเทศที่มีอากาศหนาวสลับกับอากาศร้อนแบบในประเทศอิตาลีได้เช่นกัน^(19,20)

1.7 การปรับสภาพตัวเองของยุงลายให้อยู่ในภาวะแห้งแล้งได้ เช่น การปรับขนาดตัวให้เล็กลงแต่ต้องหากินให้ดีขึ้น ปรับตัวให้ต่อสู้สารเคมีกำจัดยุงมากขึ้น^(21,22) เป็นต้น

2. คน

คนเป็นแหล่งรังโรคที่สำคัญของไวรัสเดงกี เมื่อคนติดเชื้อไวรัสเดงกีจะมีเชื้อในกระแสเลือดตั้งแต่ 2 วันก่อนมีไข้และช่วงมีไข้ (5-7 วัน) เมื่อยุงลายกัดกินเลือดผู้ป่วยดังกล่าว แล้วไปกัดกินเลือดคนอื่น ๆ ต่อไปเรื่อย ๆ จึงเกิดการระบาดของโรค^(3,4) โดยปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดการระบาด ได้แก่

2.1 ความหนาแน่นของประชากรเพิ่มขึ้นและที่อยู่อาศัยที่แออัดเพิ่มมากขึ้น

2.2 การคมนาคมที่สะดวกรวดเร็วและง่ายขึ้น ทำให้คนเดินทางมากขึ้น ดังนั้นการเดินทางของคนติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ไม่มีอาการ (asymptomatic infection) หรือมีเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือดก่อนมีไข้ อาจแพร่เชื้อไปยังชุมชนอื่นที่ยังไม่มีการระบาด ทำให้เชื้อไวรัสเดงกีระบาดได้ง่ายในหลายพื้นที่^(23,24)

3. ไวรัสเดงกี

3.1 ไวรัสเดงกีมี 4 ซีโรทัยป์ (serotype) ทำให้คนติดเชื้อไวรัสเดงกีต่างซีโรทัยป์ (heterotypic infection) ซ้ำได้ และแต่ละซีโรทัยป์ มีหลายจีโนทัยป์ (genotype) ซึ่งก่อโรคที่มีความรุนแรงต่างกัน⁽²⁵⁻²⁷⁾

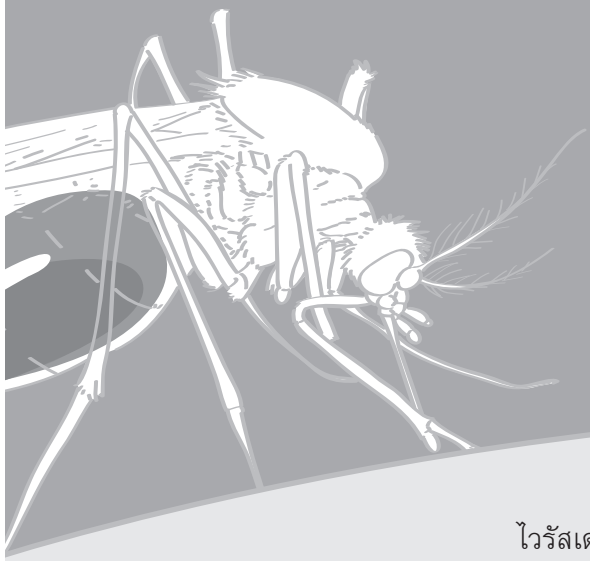
3.2 ไวรัสเดงกีถ่ายทอดเชื้อผ่านทางไข่ยุงลาย (transovarial transmission) การแพร่พันธุ์ของไข่ยุงลายที่มีเชื้อไวรัสเดงกีจะทำให้เกิดการระบาดของไวรัสเดงกีได้ง่าย^(28,29)

สรุป การระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีในประเทศไทยควบคุมได้ยาก เนื่องจากลักษณะทางภูมิประเทศที่เป็นเขตร้อนชื้น การจัดการสิ่งแวดล้อมในชุมชนที่ยังทำได้ไม่ดี จึงมียุงลายซึ่งเป็นพาหะของเชื้อไวรัสเดงกีจำนวนมาก นอกจากนี้เชื้อไวรัสเดงกีมีหลายซีโรทัยป์ทำให้คนติดเชื้อซ้ำได้ และไวรัสเดงกีสามารถถ่ายทอดเชื้อผ่านทางไข่ยุงลายได้ทำให้เกิดการระบาดถึงแม้ไม่มีคนที่เป็นเป็นแหล่งรังโรคของไวรัสเดงกี

เอกสารอ้างอิง

1. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005; 353: 924-32.
2. Anderson KB, Chunsuttiwat S, Nisalak A, et al. Burden of symptomatic dengue infection in children at primary school in Thailand: a prospective study. *Lancet* 2007; 369: 1452-9.
3. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. [internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
4. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. [internet]. 2011 [cited 10 June 2016]. Available from: http://apps.searo.who.int/pds_docs/B4751.pdf
5. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496: 504-7.
6. Haider Z, Ahmad FZ, Mahmood A, et al. Dengue fever in Pakistan: a paradigm shift; changing epidemiology and clinical patterns. *Perspect Public Health* 2015; 135: 294-8.
7. Lai S, Huang Z, Zhou H, et al. The changing epidemiology of dengue in China, 1990-2014: a descriptive analysis of 25 years of nationwide surveillance data. *BMC Med* 2015; 13: 100.
8. Wilson ME, Chen LH. Dengue: update on epidemiology. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17: 457.
9. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. Economic and disease burden of dengue in Southeast Asia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2055.
10. วัชร แก้วนอกเขา. สถานการณ์โรคติดเชื้อเดงกี ไข้เดงกี, ไข้เลือดออกเดงกี, ไข้เลือดออกช็อกเดงกี [อินเทอร์เน็ต]. 2555 [เข้าถึงเมื่อ 1 ธันวาคม 2558]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2012/main/AESR55_Part1/file2/0555_DHF.pdf
11. สำนักงานโรคติดต่อทางระบบประสาท. สถานการณ์ไข้เลือดออกเดงกี ไข้เลือดออกและไข้เดงกี [อินเทอร์เน็ต]. 2556 [เข้าถึงเมื่อ 1 ธันวาคม 2558]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/files/news/20140110_8819872.pdf
12. จิระพัฒน์ เกตุแก้ว. การพยากรณ์โรคไข้เลือดออก [อินเทอร์เน็ต]. 2556 [เข้าถึงเมื่อ 1 ธันวาคม 2558]. เข้าถึงได้จาก: http://www.interfetpthailand.net/forecast/files/report_2012/report_2012_11_no19.pdf
13. Rodriguez-Barraquer I, Buathong R, Iamsirithaworn S, et al. Revisiting Rayong: shifting seroprofiles of dengue in Thailand and their implications for transmission and control. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 353-60.
14. Guo RN, Lin JY, Li LH, et al. The prevalence and endemic nature of dengue infections in Guangdong, South China: an epidemiological, serological, and etiological study from 2005-2011. *PLoS One* 2014; 9: e85596.
15. Kanakaratne N, Wahala WM, Messer WB, et al. Severe dengue epidemics in Sri Lanka, 2003-2006. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 192-9.
16. Karyanti MR, Uiterwaal CS, Kusriastuti R, et al. The changing incidence of dengue haemorrhagic fever in Indonesia: a 45-year registry-based analysis. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 412.

17. Mavalankar D, Shastri P, Raman P. Chikungunya epidemic in India: a major public-health disaster. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 306-7.
18. Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Annu Rev Microbiol* 2008; 62: 71-92.
19. Guzzetta G, Montarsi F, Baldacchino FA, et al. Potential risk of dengue and chikungunya outbreaks in northern Italy based on a population model of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004762.
20. Amraoui F, Failloux AB. Chikungunya: an unexpected emergence in Europe. *Curr Opin Virol* 2016; 21: 146-50.
21. Melo-Santos MA, Varjal-Melo JJ, Araujo AP, et al. Resistance to the organophosphate temephos: mechanisms, evolution and reversion in an *Aedes aegypti* laboratory strain from Brazil. *Acta Tropica* 2010; 113: 180-9.
22. Marcombe S, Paris M, Paupy C, et al. Insecticide-driven patterns of genetic variation in the dengue vector *Aedes aegypti* in Martinique Island. *PLoS One* 2013; 8: e77857.
23. Ishikawa H, Shimogawara R, Fueda K. How did the dengue fever outbreak progress in Yoyogi Park, Tokyo, in 2014?-Evaluation based on a mathematical model. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2017; 72: 55-65.
24. Li MT, Sun GQ, Yakob L, et al. The driving force for 2014 dengue outbreak in Guangdong, China. *PLoS One* 2016; 11: e0166211.
25. Rico-Hesse R. Dengue virus evolution and virulence models. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1462-6.
26. Rodriguez-Roche R, Alvarez M, Gritsun T, et al. Virus evolution during a severe dengue epidemic in Cuba, 1997. *Virology* 2005; 334: 154-9.
27. Guzman MG, Kouri G, Valdes L, et al. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. *Rev Panam Salud Publica* 2002; 1: 223-7.
28. Thongrunkiat S, Maneekan P, Wasinpiyamongkol L, et al. Prospective field study of transovarial dengue-virus transmission by two different forms of *Aedes aegypti* in an urban area of Bangkok, Thailand. *J Vector Ecol* 2011; 36: 147-52.
29. Joshi V, Mourya DT, Sharma RC. Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 158-61.



บทที่ 2

ไวรัสวิทยา

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

ไวรัสเดงกีแพร่กระจายอยู่ทั่วไปในเขตร้อนโดยมียุงลายเป็นพาหะ คนที่ติดเชื้อจะมีไข้สูงนาน 2-7 วัน และร่างกายจะกำจัดเชื้อไปได้เอง แต่ยุงลายจะติดเชื้อไปตลอดชีวิต

นิยาม⁽¹⁾

Arbovirus (arthropod-borne virus) หมายถึง เชื้อไวรัสที่มีวงจรชีวิตอยู่ในสัตว์มีกระดูกสันหลังและในแมลงกินเลือด

ระยะฟักตัวในยุงลาย (extrinsic incubation period) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ยุงลายได้รับเชื้อไวรัสจนสามารถแพร่เชื้อได้

ระยะฟักตัวในคน (intrinsic incubation period) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่คนได้รับเชื้อไวรัสจนมีอาการ

องค์ประกอบของไวรัสเดงกี^(1,2)

ไวรัสเดงกี เป็น arbovirus อยู่ในสกุลฟลาวิไวรัส (genus *Flavivirus*) ภายใน family *Flaviviridae* ไวรัสในสกุลฟลาวิไวรัสมีสมาชิกประมาณ 70 ชนิด โดยไวรัสในสกุลนี้ที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ เช่น ไวรัสไข้เหลือง (yellow fever virus) ไวรัสซิกา (Zika virus) ไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี (Japanese encephalitis virus), West Nile virus, Murray Valley encephalitis virus และ tick-borne encephalitis virus เป็นต้น⁽³⁾

ไวรัสเดงกีมีลักษณะเป็นรูปทรงกลมมีเปลือกนอก (envelop, E) เป็นเยื่อไขมันหุ้มล้อมรอบเป็นลักษณะสมมาตร (symmetry) แบบทรงกลมยี่สิบหน้า (icosahedral) เชื้อไวรัสเดงกีถ้าอยู่ในเซลล์โฮสต์ (cell host) จะมีขนาด 60 นาโนเมตร ถ้าอยู่นอกเซลล์โฮสต์จะมีขนาด 50 นาโนเมตร

ไวรัสเดงกีเป็น RNA สายเดี่ยว ชนิดสายตรง (linear, single-stranded RNA) มีจีโนมขนาดประมาณ 11,000 นิวคลีโอไทด์เบส ถอดรหัสออกมาเป็นโมเลกุลโปรตีนโครงสร้างและโปรตีนที่ไม่ใช่โครงสร้าง ดังนี้

1. โปรตีนโครงสร้าง (structural proteins) ประกอบด้วย (รูปที่ 2.1)

1.1 Capsid หรือ core (C) โปรตีน C จับกับสาย RNA ของเชื้อไวรัสเดงกีรวมตัวกันเป็น nucleocapsid เป็นแกนกลางของเชื้อไวรัส

1.2 Pre-membrane/Membrane (prM/M) โดยโปรตีน prM เป็นไกลโคโปรตีนบนเปลือกนอกของไวรัสเดงกีในเซลล์ที่ยังไม่สมบูรณ์ (immature viral particle) เมื่อไวรัสเดงกีจะออกนอกเซลล์ โปรตีน prM บางส่วนจะถูกตัดออกไปเหลือเป็นโปรตีน M กลายเป็นไวรัสเดงกีที่สมบูรณ์ (mature viral particle)

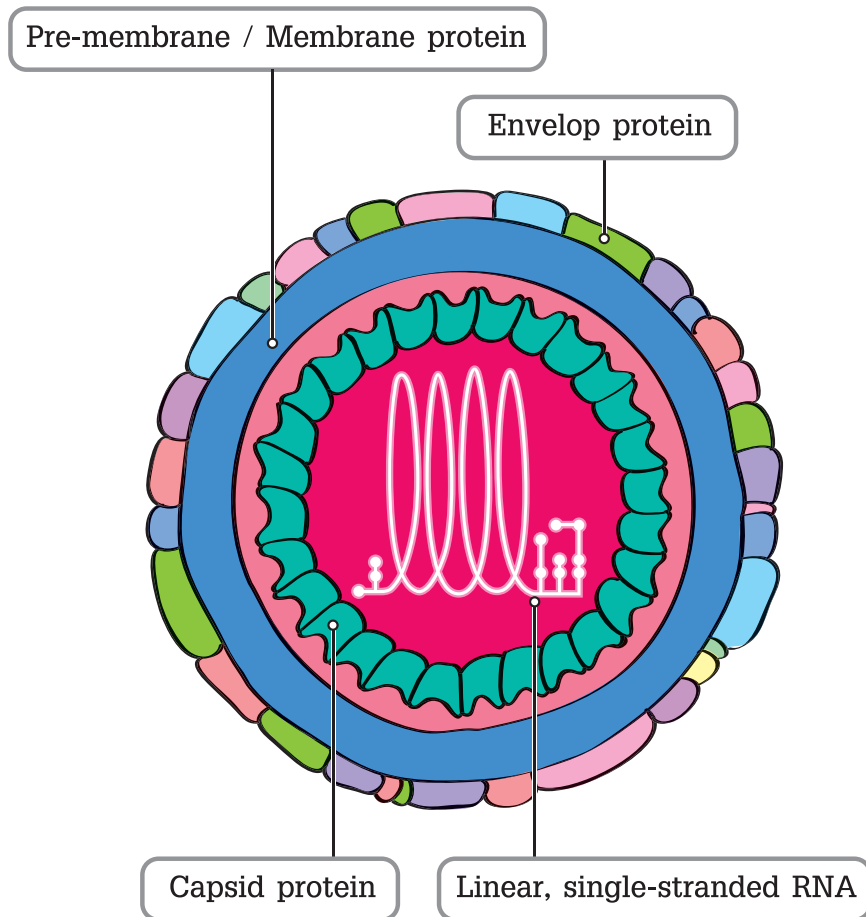
1.3 Envelop (E) คือ ไกลโคโปรตีนบนเปลือกนอกของเชื้อไวรัส ทำหน้าที่จับกับเซลล์เป้าหมาย (target cells) เป็นส่วนสำคัญที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในการสร้างเดงกีแอนติบอดี โปรตีน E ของสกุลฟลาไวรัสจะมีลำดับกรดอะมิโนที่ใกล้เคียงกันประมาณร้อยละ 60-70 ทำให้เดงกีแอนติบอดีทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross reactive antibody) กับเชื้อไวรัสอื่น ๆ ในสกุลฟลาไวรัสได้ และถ้าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสอื่นในสกุลเดียวกัน แล้วตรวจเดงกีแอนติบอดีจะให้ผลบวกлож (false positive) ทำให้วินิจฉัยผิดว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี⁽⁴⁾

2. โปรตีนที่ไม่ใช่โครงสร้าง (nonstructural proteins) มี 7 ชนิด คือ NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b และ NS5 ทำหน้าที่สังเคราะห์สาย RNA ของเชื้อไวรัสและจำเป็นต่อการรวมตัวขององค์ประกอบของไวรัสเดงกีในเซลล์โฮสต์ที่ติดเชื้อ

ไวรัสเดงกีมี 4 ซีโรทัยป์ คือ เดงกีซีโรทัยป์ 1-4 โดยแบ่งตามความแตกต่างของ antigenicity ของโปรตีน E ไวรัสเดงกีแต่ละซีโรทัยป์มีลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ต่างกันประมาณร้อยละ 30 โปรตีน NS5 มีความแตกต่างระหว่างชนิดของไวรัสน้อยกว่าส่วนอื่น⁽⁵⁻⁹⁾ เมื่อเปรียบเทียบสาย RNA ตามความสัมพันธ์ในเชิงวิวัฒนาการ (phylogenetic analysis) พบว่าเดงกีซีโรทัยป์ 4 แตกต่างจากซีโรทัยป์อื่นมากที่สุด^(8,9) ความยาวของสาย RNA ของเดงกีซีโรทัยป์ 2 ยาวที่สุด (10,723 นิวคลีโอไทด์) และของเดงกีซีโรทัยป์ 4 จะสั้นที่สุด (10,644 นิวคลีโอไทด์)

วิวัฒนาการของไวรัสเดงกี

การศึกษาวิวัฒนาการของเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าไวรัสซีโรทัยป์เดียวกันที่แพร่กระจายอยู่ต่างทวีปมีความแตกต่างของลำดับสาย RNA มากกว่าเชื้อไวรัสที่อยู่ในทวีปเดียวกัน⁽¹¹⁾ ความแตกต่างของลำดับสาย RNA นี้ทำให้แบ่งซีโรทัยป์ออกเป็น จีโนทัยป์ (genotypes) หรือ subtypes ได้อีก 3-5 ชนิด⁽¹²⁾ เช่น เดงกีซีโรทัยป์ 2 แบ่งเป็น 5 จีโนทัยป์ ได้แก่ จีโนทัยป์ Asian I และ Asian II พบในทวีปเอเชีย จีโนทัยป์ American พบในประเทศแถบทวีปอเมริกา จีโนทัยป์ American-Asian เคยแพร่ระบาดอยู่ในแถบทวีปเอเชีย แต่ต่อมาได้กระจายไปสู่แถบทวีปอเมริกา และจีโนทัยป์ Cosmopolitan พบได้ในประเทศต่าง ๆ ทั่วเขตร้อน



รูปที่ 2.1 | โปรตีนโครงสร้างของไวรัสเดงกี^(2,10)

ความหลากหลายของสายพันธุ์กรรมไวรัสเดงกี เกิดจาก 2 กระบวนการ คือ

1. การเปลี่ยนชนิดของเบส (point mutation)

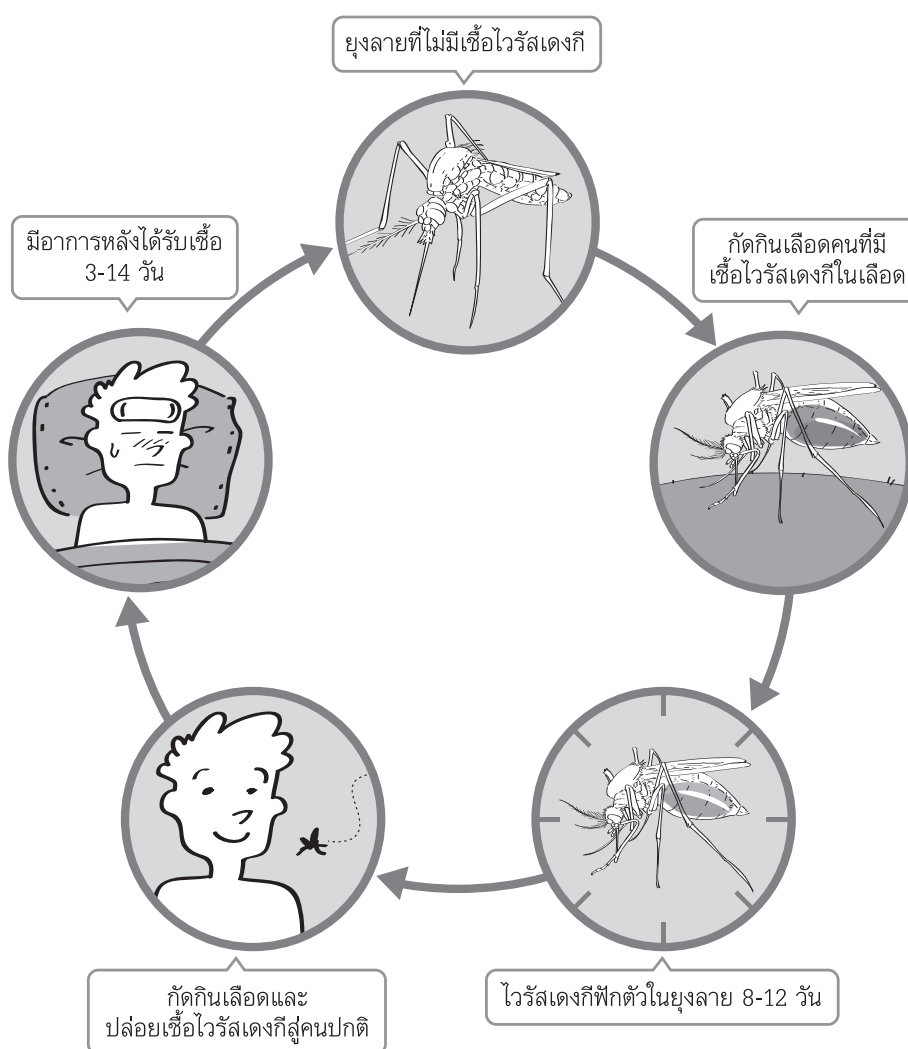
เนื่องจากไวรัสเดงกีมีสายพันธุ์กรรมเป็น RNA จึงมีการกลายพันธุ์ (mutation) สูง ทำให้ผู้ติดเชื้อแต่ละคน มีเชื้อไวรัสที่มีลำดับเบสที่คล้ายคลึงกันมาก แต่ไม่เหมือนกันทั้งหมด การระบาดแต่ละครั้งจึงมีไวรัสสายพันธุ์ (strain) ใหม่ซึ่งต่างจากสายพันธุ์เดิมที่เคยระบาด⁽¹³⁻¹⁵⁾

2. การแลกเปลี่ยนสาย RNA (recombination)

การเปลี่ยนแปลงแบบนี้พบน้อย แต่อาจพบได้ในกรณีที่คนหรือสัตว์ติดเชื้อไวรัสเดงกี 2 จีโนทัยป์ในซีโรทัยป์เดียวกันพร้อมกัน ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนสาย RNA ระหว่างกัน⁽¹⁶⁾

วงจรชีวิตของไวรัสเดงกีในยุงและในคน^(1,17) (รูปที่ 2.2)

เมื่อยุงลายกัดกินเลือดของคนที่มีเชื้อไวรัสเดงกีเข้าไป เชื้อไวรัสเดงกีจะแบ่งตัวอยู่ในกระเพาะอาหาร และเข้าไปอยู่ในต่อมน้ำลาย ระยะฟักตัวในยุงลายนาน 8-12 วัน ซึ่งเชื้อไวรัสเดงกีจะอยู่ที่ต่อมน้ำลายตลอดชีวิตของยุง นอกจากนี้เชื้อไวรัสเดงกีสามารถผ่านจากรังไข่ไปสู่ไข่ (transovarial transmission) ทำให้ยุงติดเชื้อได้ตั้งแต่เป็นตัวอ่อนเพื่องอกจากไข่^(18,19) เมื่อยุงลายที่มีเชื้อไวรัสเดงกีกัดกินเลือดคนที่ไม่ป่วยก็จะปล่อยเชื้อไวรัสเดงกีจากต่อมน้ำลาย จากนั้นเชื้อไวรัสเดงกีจะเข้าไปเพิ่มจำนวนที่เซลล์เดนไดรติก (dendritic cells) ในผิวหนัง และแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย โดยเข้าไปเพิ่มจำนวนที่เซลล์โมโนไซต์ (monocyte) ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) แมคโครฟาจ (macrophage) และเซลล์ Kupffer ในตับ ระยะเวลาที่ฟักตัวในคน 3-14 วัน⁽²⁰⁾



รูปที่ 2.2 | วงจรชีวิตของไวรัสเดงกีในยุงและในคน^(17,20)

วงจรชีวิตของไวรัสเดงกีในเซลล์โฮสต์ และยาต้านไวรัสเดงกี

วงจรชีวิตของไวรัสเดงกีในเซลล์โฮสต์ เริ่มจากการที่ไวรัสเดงกีจับกับ receptors จำเพาะบนเซลล์โฮสต์ เช่น เซลล์โมโนไซต์ เซลล์ตับ (hepatocyte) จากนั้นไวรัสที่เข้าเซลล์จะสร้าง endosome ซึ่งภายใน endosome จะมีสภาพเป็นกรด ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีน E ทำให้ RNA ของไวรัสหลุดออกจาก envelop เกิดกระบวนการสร้างโปรตีนต่าง ๆ (translation) และสร้างสาย RNA ขึ้นมาใหม่ (replication) จากนั้นโปรตีนและสาย RNA ที่สร้างขึ้นมาใหม่จะประกอบตัวกัน (assembly) เป็นไวรัสที่สมบูรณ์ (mature form) แล้วเซลล์โฮสต์ก็จะปล่อยไวรัสเดงกีออกจากเซลล์เดิมกระจายไปสู่เซลล์อื่น ๆ ต่อไป^(21,22) (รูปที่ 2.3)

ปัจจุบันยังไม่มียาจำเพาะที่ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสเดงกี การศึกษาเรื่องยาต้านไวรัสเดงกีส่วนใหญ่ยังอยู่ในสัตว์ทดลอง การศึกษาในคนยังมีไม่มาก และผลการศึกษายังไม่ดีเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ยาต้านไวรัสเดงกีที่อยู่ในการศึกษา⁽²²⁾ เช่น

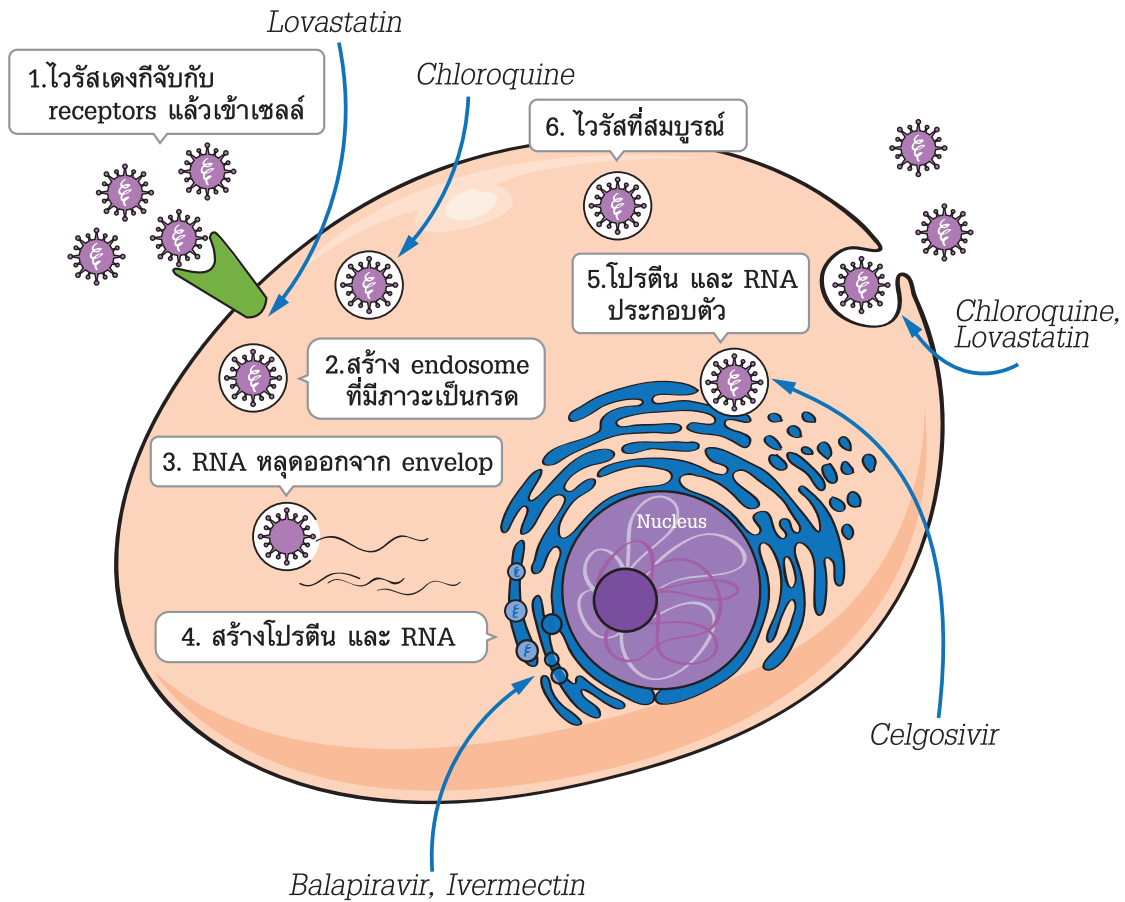
1. **Celgosivir** ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ alpha-glucosidase ทำให้โปรตีนและสาย RNA ที่สร้างขึ้นใหม่ไม่สามารถประกอบตัวขึ้นมาได้ การศึกษาในหนูพบว่า celgosivir สามารถยับยั้งเชื้อไวรัสเดงกีได้ทั้ง 4 ซีโรทัยป์⁽²³⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าจำนวนเชื้อไวรัสเดงกีและระยะเวลาที่มีไข้ในกลุ่มที่ได้ celgosivir ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁽²⁴⁾

2. **Balapiravir** เป็นยากลุ่ม nucleoside analogue สามารถยับยั้ง NS5 RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) ของไวรัสตับอักเสบบีได้ ทำให้ไวรัสตับอักเสบบีไม่สามารถสร้างโปรตีนและ RNA ได้ เนื่องจากโครงสร้าง RdRP ของไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสเดงกีคล้ายกัน จึงมีการศึกษาให้ balapiravir ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าจำนวนเชื้อไวรัสเดงกีและระยะเวลาที่มีไข้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁽²⁵⁾

3. **Ivermectin** เป็นยารักษาพยาธิตัวกลม การศึกษาลักษณะโครงสร้างของ ivermectin พบว่าสามารถยับยั้งเชื้อไวรัสในสกุลฟลาวีไวรัสได้ โดยยาจะจับกับ NS3 helicase และ NS5 ทำให้ไวรัสเดงกีไม่สามารถสร้างโปรตีนและ RNA ได้^(26,27) ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาผลของ ivermectin ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี แบบ double-blind, placebo-controlled study⁽²⁸⁾

4. **Chloroquine** ทำให้ endosome มีภาวะเป็นด่าง RNA ของไวรัสเดงกีจึงไม่สามารถหลุดออกจาก envelop ได้และทำให้ไวรัสเดงกีออกจากเซลล์โฮสต์ไม่ได้ การศึกษาในลิงพบว่า chloroquine ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสเดงกีในลิงได้⁽²⁹⁾ การศึกษาให้ chloroquine ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าจำนวนเชื้อไวรัสเดงกีและระยะเวลาที่มีไข้ ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่อาการปวดเมื่อยตัวในกลุ่มที่ได้ chloroquine จะน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁽³⁰⁾

5. **Lovastatin** เป็นยาลดไขมันในเลือด โดยลดการสร้างคอเลสเตอรอล (cholesterol) ซึ่งคอเลสเตอรอลมีบทบาทสำคัญในการแบ่งตัวของไวรัสหลายชนิดรวมทั้งไวรัสในสกุลฟลาวีไวรัส โดย lovastatin จะทำให้ไวรัสเดงกีเข้าสู่เซลล์โฮสต์ไม่ได้ และทำให้ไวรัสเดงกีไม่สมบูรณ์ทำให้ออกจากเซลล์โฮสต์ไม่ได้⁽³¹⁾ การศึกษาให้ lovastatin ในผู้ใหญ่ติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าจำนวนเชื้อไวรัสเดงกีและระยะเวลาที่มีไข้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁽³²⁾



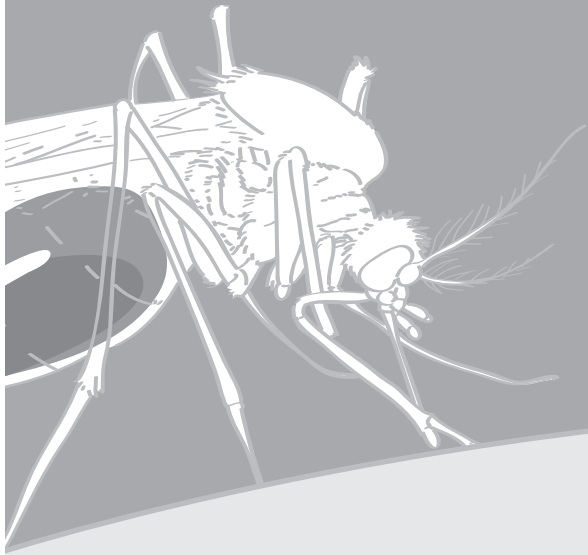
รูปที่ 2.3 | วงจรชีวิตของเชื้อไวรัสเดงกีในเซลล์โฮสต์และตำแหน่งที่ยาต้านไวรัสออกฤทธิ์⁽²²⁾

สรุป ไวรัสในสกุลฟลาวิไวรัสที่พบในประเทศไทย ได้แก่ ไวรัสเดงกี เจอี และซิกา มีโปรตีน E ที่คล้ายกัน ทำให้แอนติบอดีทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกันได้ เนื่องจากไวรัสเดงกีเป็น RNA virus จึงมีการกลายพันธุ์สูงทำให้มีสายพันธุ์ใหม่ ๆ หลากหลาย โดยแต่ละสายพันธุ์ก่อโรครุนแรงได้ต่างกัน ในปัจจุบันยังไม่มียาต้านไวรัสเดงกีที่ใช้รักษาผู้ป่วยไข้เดงกีได้ผลดี ความก้าวหน้าทางการแพทย์ที่มากขึ้นและความพยายามในการพัฒนายาต้านไวรัสเดงกี อาจทำให้มีการผลิตยาต้านไวรัสเดงกีมาให้ได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. นพพร ลิทธิสมบัติ, พูนสุข กีฬาแปง. ไวรัสวิทยา. ใน: สุขธิดา อุบล, จันทพงษ์ วะสี, บรรณาธิการ. ไข้เลือดออกเด็งกี. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2549. หน้า 33-90.
2. Perera R, Kuhn RJ. Structural proteomics of dengue virus. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11: 369-77.
3. Huang YJ, Higgs S, Horne KM, et al. Flavivirus-mosquito interactions. *Viruses* 2014; 6: 4703-30.
4. Swanstrom JA, Plante JA, Plante KS, et al. Dengue virus envelope dimer epitope monoclonal antibodies isolated from dengue patients are protective against Zika virus. *MBio* 2016; 7: e01123-16.
5. Fu J, Tan BH, Yap EH, et al. Full-length cDNA sequence of dengue type 1 virus (Singapore strain S275/90). *Virology* 1992; 188: 953-8.
6. Hahn YS, Galler R, Hunkapiller T, et al. Nucleotide sequence of dengue 2 RNA and comparison of the encoded proteins with those of other flaviviruses. *Virology* 1988; 162: 167-80.
7. Osatomi K, Sumiyoshi H. Complete nucleotide sequence of dengue type 3 virus genome RNA. *Virology* 1990; 176: 643-7.
8. Mackow E, Makino Y, Zhao BT, et al. The nucleotide sequence of dengue type 4 virus: analysis of genes coding for nonstructural proteins. *Virology* 1987; 159: 217-28.
9. Perera R, Kuhn RJ. Structural proteomics of dengue virus. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11: 369-77.
10. Hulo C, de Castro E, Masson P, et al. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: D576-82.
11. Akey DL, Brown WC, Dutta S, et al. Flavivirus NS1 structures reveal surfaces for associations with membranes and the immune system. *Science* 2014; 343: 881-5.
12. Trent DW, Grant JA, Rosen L, et al. Genetic variation among dengue 2 viruses of different geographic origin. *Virology* 1983; 128: 271-84.
13. Twiddy SS, Farrar JJ, Vinh Chau N, et al. Phylogenetic relationships and differential selection pressures among genotypes of dengue-2 virus. *Virology* 2002; 298: 63-72.
14. Myat Thu H, Lowry K, Jiang L, et al. Lineage extinction and replacement in dengue type 1 virus populations are due to stochastic events rather than to natural selection. *Virology* 2005; 336: 163-72.
15. Ong SH, Yip JT, Chen YL, et al. Periodic re-emergence of endemic strains with strong epidemic potential a proposed explanation for the 2004 Indonesian dengue epidemic. *Infect Genet Evol* 2008; 8: 191-204.
16. Craig S, Thu HM, Lowry K, et al. Diverse dengue type 2 virus populations contain recombinant and both parental viruses in a single mosquito host. *J Virol* 2003; 77: 4463-7.
17. Rey FA. Dengue virus: two hosts, two structures. *Nature* 2013; 497: 443-4.
18. Thongrungrat S, Maneekan P, Wasinpiyamongkol L, et al. Prospective field study of transovarial dengue-virus transmission by two different forms of *Aedes aegypti* in an urban area of Bangkok, Thailand. *J Vector Ecol* 2011; 36: 147-52.
19. Joshi V, Mourya DT, Sharma RC. Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 158-61.

20. American Academy of Pediatrics. Dengue. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 322-5.
21. Gebhard LG, Filomatori CV, Gamarnik AV. Functional RNA elements in the dengue virus genome. *Viruses* 2011; 3: 1739-56.
22. Kaptein SJ, Neyts J. Towards antiviral therapies for treating dengue virus infections. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 30: 1-7.
23. Watanabe S, Chan KW, Dow G, et al. Optimizing celgosivir therapy in mouse models of dengue virus infection of serotypes 1 and 2: the search for a window for potential therapeutic efficacy. *Antiviral Res* 2016; 127: 10-9.
24. Low JG, Sung C, Wijaya L, et al. Efficacy and safety of celgosivir in patients with dengue fever (CELADEN): a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 706-15.
25. Nguyen NM, Tran CN, Phung LK, et al. A randomized, double-blind placebo controlled trial of balapiravir, a polymerase inhibitor, in adult dengue patients. *J Infect Dis* 2013; 207: 1442-50.
26. Fraser JE, Rawlinson SM, Wang C, et al. Investigating dengue virus nonstructural protein 5 (NS5) nuclear import. *Methods Mol Biol* 2014; 1138: 301-28.
27. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1884-94.
28. A phase II/III, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety of ivermectin in children and adult patients with dengue infection. [internet]. 2017 [cited 30 April 2017]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02045069>
29. Farias KJ, Machado PR, Muniz JA, et al. Antiviral activity of chloroquine against dengue virus type 2 replication in Aotus monkeys. *Viral Immunol* 2015; 28: 161-9.
30. Borges MC, Castro LA, Fonseca BA. Chloroquine use improves dengue-related symptoms. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108: 596-9.
31. Miller S, Krijnse-Locker J. Modification of intracellular membrane structures for virus replication. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 363-74.
32. Whitehorn J, Van Vinh Chau N, Truong NT, et al. Lovastatin for adult patients with dengue: protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012; 13: 203.



บทที่ 3

พยาธิกำเนิด

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

พยาธิกำเนิดของไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever) ยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากไวรัสเดงกีก่อโรคในคนเท่านั้น การศึกษาในสัตว์ทดลองถึงลักษณะทางคลินิก และการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของสัตว์ทดลองต่อไวรัสเดงกี จึงไม่เหมือนสิ่งที่เกิดขึ้นในคน การศึกษาโดยฉีดไวรัสเดงกีให้แก่ลิงที่เป็นสัตว์ทดลองที่ใกล้เคียงมนุษย์มากที่สุด จะพบไวรัสเดงกีในเลือด แต่ไม่พบลักษณะทางคลินิกที่บ่งบอกว่ามีการรั่วของพลาสมาเหมือนในคน⁽¹⁻⁴⁾

เซลล์เอนโดทีเลียม (endothelium) ของหลอดเลือดฝอย (capillary) เป็นตำแหน่งการเกิดพยาธิสภาพที่สำคัญของไวรัสเดงกี เมื่อเซลล์เอนโดทีเลียมทำหน้าที่ผิดปกติ (dysfunction) โดยมี endothelial tight junction ถ่างออก⁽⁵⁾ เกิดเลือดจะถูกกระตุ้นและเคลื่อนเข้ามายังตำแหน่งที่มีพยาธิสภาพทำให้จำนวนเกล็ดเลือดที่อยู่ในหลอดเลือดลดลง⁽⁶⁻⁸⁾ ยิ่งเซลล์เอนโดทีเลียมเกิดพยาธิสภาพมากจำนวนเกล็ดเลือดก็ยิ่งลดลงมากและปริมาณพลาสมาที่รั่วออกมาก็จะยิ่งมากขึ้นเช่นกัน⁽⁹⁾

การรั่วของพลาสมาจะเกิดในช่วงที่ไข้เริ่มลดลง ซึ่งเป็นช่วงเวลาเดียวกับที่จำนวนไวรัสเดงกีในกระแสเลือดลดลงเช่นกัน แสดงว่าความผิดปกติของเซลล์เอนโดทีเลียมไม่น่าจะเกิดจากตัวไวรัสเดงกีโดยตรง แต่มีสาเหตุจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดเชื้อมากกว่า⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

หลังจากการติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ ระบบภูมิคุ้มกันทั้ง memory T และ B cell สามารถจดจำการติดเชื้อครั้งนั้น และมีผลในการป้องกันการติดเชื้อครั้งต่อไป แต่ไวรัสเดงกีแตกต่างจากไวรัสอื่นคือ การติดเชื้อครั้งแรก (primary infection) มักไม่มีอาการหรือมีอาการไม่รุนแรง แต่เมื่อมีการติดเชื้อเดงกีต่างซีโรทัยป์ซ้ำ (secondary heterotypic infection) ผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรงกว่าการติดเชื้อครั้งแรก โดยจำนวนผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่มาพบแพทย์ตรวจพบว่าติดเชื้อซ้ำมากกว่าติดเชื้อครั้งแรก 15-80 เท่า⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

การตอบสนองของ memory T และ B cell จากการติดเชื้อเดงกีครั้งก่อน น่าจะมีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของไข้เลือดออกเดงกี อย่างไรก็ตามกลไกดังกล่าวไม่สามารถอธิบายพยาธิกำเนิดได้ทั้งหมดเนื่องจาก การติดเชื้อเดงกีครั้งแรกทำให้เกิดโรครุนแรงในผู้ป่วยบางรายได้เช่นกัน และผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีซ้ำส่วนใหญ่ก็ไม่ได้มีอาการรุนแรง ดังนั้นความรุนแรงของโรคน่าจะเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น ความสามารถในการก่อโรคของไวรัส (virulence) การตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีของผู้ป่วยแต่ละคนที่แตกต่างกัน เป็นต้น

ความรุนแรงของโรค

เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน^(2,15-17) ได้แก่

1. ไวรัสเดงกี⁽¹⁸⁻²⁵⁾ ปัจจัยของไวรัสเดงกีที่มีผลต่อพยาธิกำเนิด มีดังนี้

1.1 จำนวนเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือด การศึกษาในเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี (dengue viral infection) พบว่าผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever) มีจำนวนเชื้อไวรัสในกระแสเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็นไข้เดงกี (dengue fever)^(26,27) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำจะมีจำนวนเชื้อไวรัสในกระแสเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อครั้งแรก⁽²⁷⁾ อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาพบว่าจำนวนเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือดระหว่างผู้ป่วยที่เป็นไข้เดงกี และไข้เลือดออกเดงกีไม่ต่างกัน⁽²⁸⁾

1.2 ซีโรทัยป์ (serotype) เชื้อไวรัสเดงกีทุกซีโรทัยป์ก่อโรครุนแรงได้ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์ 2 มีอัตราการเกิดเดงกีรุนแรงมากที่สุด^(29,30)

1.3 จีโนทัยป์ (genotype)/สายพันธุ์ (strain) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซีโรทัยป์หรือจีโนทัยป์เดียวกันแต่สายพันธุ์ต่างกัน ความรุนแรงของโรคก็ต่างกัน⁽³¹⁾ ไวรัสที่มีจีโนทัยป์มาจากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้จะก่อโรครุนแรงมากกว่าจีโนทัยป์จากอเมริกา^(32,33) โดยความสามารถในการก่อโรคของไวรัสเดงกีขึ้นกับความสามารถของเชื้อในการแบ่งตัวในเซลล์เป้าหมาย (target cells) เช่น โมโนไซต์ (monocyte)^(34,35) ไวรัสเดงกีบางสายพันธุ์สามารถยับยั้งการทำงานของ interferon (IFN) type 1 ได้ ทำให้ไวรัสเดงกีที่อยู่ในเซลล์โฮสต์ไม่ถูกทำลาย^(36,37)

1.4 ไวรัสเดงกีมีผลต่อเซลล์เอนโดทีเลียม⁽³⁸⁾ ไวรัสเดงกีทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ vascular endothelial growth factor (VEGF) ทั้งในรูปแบบที่อยู่นบนผิวเซลล์เอนโดทีเลียม และ soluble VEGF ภาวะที่ไม่สมดุลของ VEGF อาจทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมทำหน้าที่ผิดปกติ⁽³⁸⁾ การศึกษาในหนูทดลองที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีพบว่ามาโครฟาจ (macrophage) จะมาเกาะที่เซลล์เอนโดทีเลียมแล้วสร้าง tumor necrotic factor-alpha (TNF- α) และ reactive nitrogen และ oxygen species ทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมตายแบบ apoptosis^(39,40)

1.5 ไวรัสเดงกีกักการทำงานของไขกระดูก การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าไวรัสเดงกีสสามารถติดเข้าสู่ hematopoietic stem cells^(41,42) และกีดการเติบโตของ progenitor cells ทำให้การสร้างเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวลดลง⁽⁴³⁾ เมื่อร่างกายกำจัดไวรัสออกไปและผู้ป่วยเข้าสู่ระยะฟื้นตัว (recovery phase) ไขกระดูกจะสร้างเซลล์จำนวนมากกว่ปกติ (hypercellularity) เพื่อสร้างเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวให้กลับมามีจำนวนปกติ⁽⁴⁴⁾

1.6 Dengue nonstructural protein 1 (NS1) การศึกษาในเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีสโรทัยป์ 2 พบว่าระดับ dengue NS1 ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีสสูงกว่าผู้ป่วยไข้เดงกีส และระดับ dengue NS1 เพิ่มขึ้นตามจำนวนไวรัสเดงกีสในกระแสเลือดที่เพิ่มขึ้น⁽⁴⁵⁾

กลไกของ dengue NS1 ต่อระบบภูมิคุ้มกัน เริ่มจาก dengue NS1 สามารถจับกับ heparan sulfate บนผิวของเซลล์โฮสต์ได้หลายชนิด เช่น อีพิทีเลียม (epithelium) ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) เซลล์ตับ (hepatocyte) และเอนโดทีเลียมบางชนิด⁽⁴⁶⁾ และก่อให้เกิดเดงกีสรุนแรง โดยกลไกดังนี้

1) Dengue NS1 เมื่อจับกับเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดฝอย จะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement, C) ทำให้ tight junction ของหลอดเลือดฝอยถ่างออก พลาสมาจึงรั่วออกนอกหลอดเลือด⁽⁴⁷⁾

2) Dengue NS1 กระตุ้นให้เกิดการสลายตัวของคอมพลีเมนต์ จึงไม่สามารถทำลายไวรัสเดงกีสได้^(48,49)

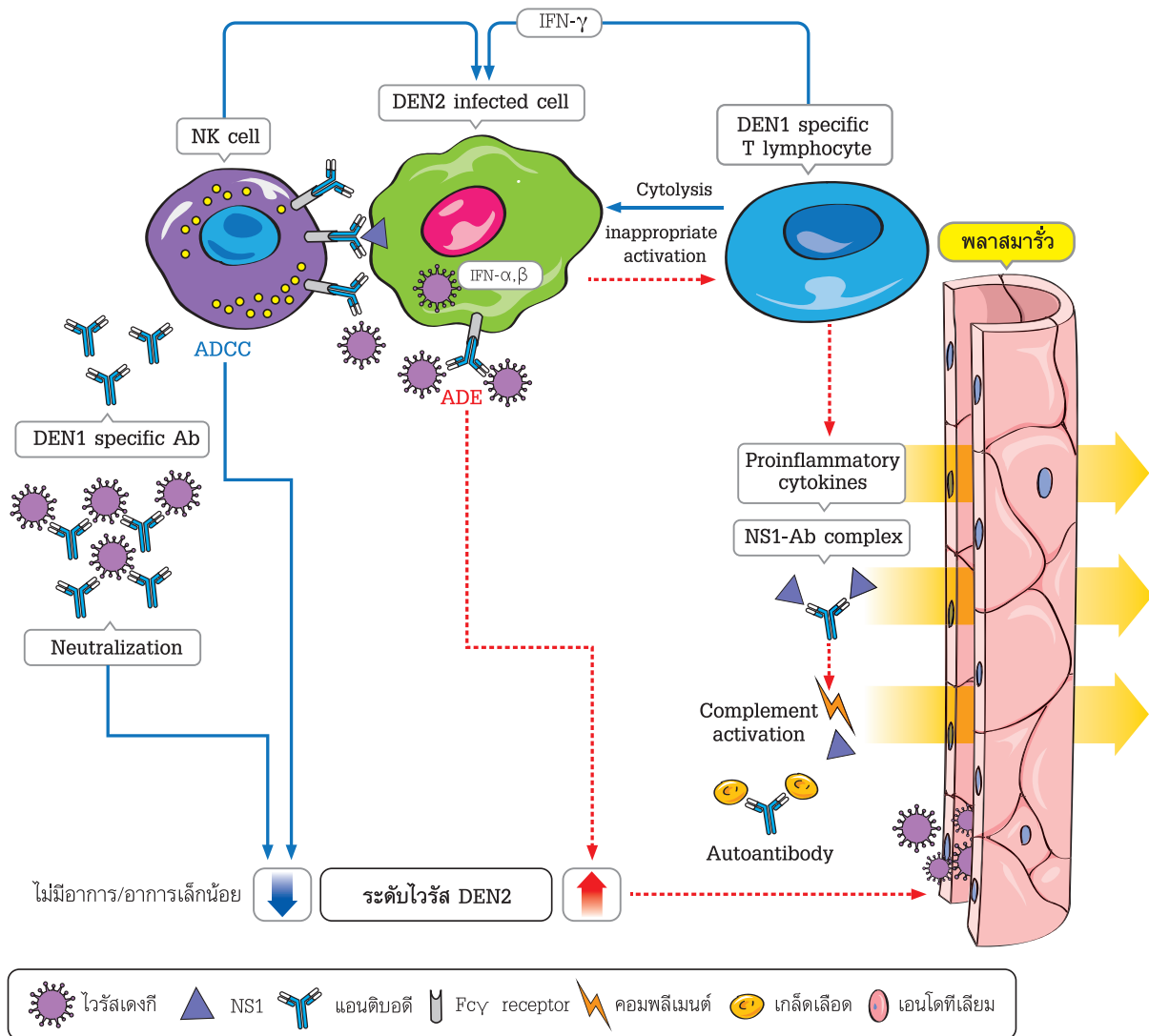
3) Dengue NS1 กระตุ้นให้เซลล์โมโนไซต์สร้าง interleukin (IL)-10 ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการตอบสนองของ T helper 1 (Th1) ทำให้กระบวนการอักเสบลดลง และกระตุ้น Th2 ซึ่งจะสร้างไซโตไคน์ (cytokines) ไปกระตุ้นให้ B cells สร้างแอนติบอดีมากขึ้น การตอบสนองที่ไม่สมดุลของ Th1 และ Th2 อาจก่อให้เกิดเดงกีสรุนแรงได้⁽⁵⁰⁾

4) Secreted dengue NS1 ส่งเสริมให้เชื้อไวรัสเดงกีสเข้าเซลล์ตับเพิ่มขึ้น^(51,52)

2. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีสมี 2 แบบ คือแบบป้องกัน และแบบก่อโรค ดังนี้ (รูปที่ 3.1)

2.1 การตอบสนองแบบป้องกัน หมายถึง การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดเชื้อไวรัสเดงกีส โดยอาศัยกลไกต่าง ๆ ทั้งในระบบ innate immune system เช่น IFN, natural killer (NK) cells ระบบ adaptive immune system เช่น neutralization, cell-mediated immune response (CMIR) และระบบ innate ที่ทำงานร่วมกับระบบ adaptive immune system เช่น antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) เป็นต้น

กลไกการป้องกันโรสดังกล่าวทำให้คนที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีสมากกว่าร้อยละ 90 ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น ไข้เลือดออกเดงกีสช็อก (dengue shock syndrome, DSS) พบน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ติดเชื้อไวรัสเดงกีสทั้งหมด⁽⁵³⁾ แสดงว่าการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อไวรัสในคนส่วนใหญ่เป็นแบบป้องกันโรค



รูปที่ 3.1

พยาธิกำเนิดและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีซ้ำ^(1-8,10-14)

เมื่อเซลล์ติดเชื้อไวรัสเดงกี ระบบ innate immune system เช่น NK cells จะทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อ นอกจากนี้เชื้อไวรัสในเซลล์จะถูกทำลายโดย IFN- α, β ที่สร้างจากเซลล์ที่ติดเชื้อ และ IFN- γ ที่สร้างจาก NK cells และ T cells

ถ้าการติดเชื้อครั้งแรกเกิดจากเดงกีซีโรทัยป์ 1 หลังจากการติดเชื้อร่างกายจะสร้าง DEN 1 specific B และ T lymphocytes ซึ่งสามารถป้องกันการติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 1 ครั้งต่อไปได้ (homotypic infection) แต่ถ้าการติดเชื้อซ้ำเป็นซีโรทัยป์ใหม่ (heterotypic infection) เช่น ซีโรทัยป์ 2 ถ้ามีระดับเดงกีแอนติบอดีจากการติดเชื้อครั้งก่อนสูงพอจะ neutralize เดงกีซีโรทัยป์ 2 ได้ และเดงกีแอนติบอดีทำงานร่วมกับ NK cells ทำลายเซลล์ที่ติดเดงกีซีโรทัยป์ 2 โดยกลไก ADCC ทำให้ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด

ลดลง แต่ถ้าระดับแอนติบอดีจากการติดเชื้อเดงกีครั้งก่อนต่ำ จะส่งเสริมให้เดงกีซีโรทัยป์ 2 เข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้นโดยกลไก ADE ร่วมกับ DEN 1 specific T lymphocytes จากการติดเชื้อครั้งก่อนกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อต่างซีโรทัยป์ไม่ได้ ทำให้มีเดงกีซีโรทัยป์ 2 ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ระบบภูมิคุ้มกันจึงถูกกระตุ้นให้มีการหลั่ง proinflammatory cytokines ปริมาณมาก

แอนติบอดีที่สร้างจาก DEN 1 specific B lymphocytes จะ neutralization เดงกีซีโรทัยป์ 2 ไม่ได้ นอกจากนี้ NS1 antibody ยังก่อให้เกิด autoantibody ต่อเซลล์เอนโดทีเลียม เกล็ดเลือด และปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้ และจับกับ NS1 เป็น NS1 antigen NS1 antibody complex กระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์บนเซลล์เอนโดทีเลียม ทำให้เกิดการรั่วของพลาสมา เกล็ดเลือดต่ำลง และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ นอกจากนี้ไวรัสเดงกีทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ VEGF ทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมทำหน้าที่ผิดปกติ

กลไกการกำจัดเชื้อไวรัสเดงกีอาศัยทั้งระบบ innate และ adaptive immune system ดังนี้

2.1.1 Interferon (IFN)^(26,54,55) โมโนไซต์ และเดนไดรติก (dendritic) เป็นเซลล์เป้าหมายที่สำคัญของไวรัสเดงกี เมื่อเซลล์ดังกล่าวติดเชื้อจะสร้าง IFN- α ขึ้นมาเพื่อยับยั้งเชื้อไวรัส และกระตุ้นเซลล์ต่าง ๆ ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น NK cells และ cytotoxic T cells ทำงานได้ดีขึ้น การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า IFN- α ยับยั้งไวรัสเดงกีในเซลล์โมโนไซต์ได้⁽⁵⁴⁾ การศึกษาเปรียบเทียบระดับ IFN- α กับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 1 และ 2 พบว่าผู้ป่วยไข้เดงกีมีระดับ IFN- α สูงกว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี อย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 ซีโรทัยป์ และระดับ IFN- α จะลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 3 วันหลังจากมีไข้⁽⁵⁶⁾

นอกจากนี้ IFN- γ ที่สร้างจาก NK cells และ T cells จะกระตุ้นการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันทั้งมาโครฟาจให้ทำลายไวรัสเดงกีในเซลล์ได้ดีขึ้น กระตุ้น B cells สร้างแอนติบอดีที่จำเพาะมากขึ้นเป็นต้น

2.1.2 Natural killer (NK) cells การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า NK cells สามารถทำลายเซลล์ที่ติดไวรัสเดงกีและสร้าง IFN- γ ยับยั้งไวรัสเดงกีได้⁽⁵⁷⁾

2.1.3 Neutralization เมื่อมีการติดเชื้อเดงกีครั้งแรก ร่างกายจะสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเดงกีซีโรทัยป์นั้นขึ้น ซึ่งจะป้องกันการติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ชนิดนั้นได้นานอย่างน้อย 1-2 ปี⁽⁵⁸⁾ แต่แอนติบอดีดังกล่าวจะป้องกันการติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์อื่น ๆ (cross-reactive neutralizing antibody) ได้นานระยะเวลาเป็นเดือน⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ เนื่องจากเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ มี nucleotide ที่ใกล้เคียงกันประมาณร้อยละ 70^(19,20,61,62) ดังนั้นแอนติบอดีที่สร้างขึ้นหลังจากการติดเชื้อซีโรทัยป์หนึ่งสามารถป้องกันซีโรทัยป์อื่นได้ด้วย แต่จะป้องกันได้ช่วงเวลาลั้น ๆ ถ้าระดับ cross-reactive neutralizing antibody ลดลง จะติดเชื้อเดงกีต่างซีโรทัยป์ได้ การติดเชื้อซ้ำด้วยซีโรทัยป์เดิมอาการมักไม่รุนแรงหรือไม่แสดงอาการเนื่องจาก memory B cells จากการติดเชื้อครั้งก่อนยังสามารถสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะออกมา neutralization ไวรัสเดงกีได้เร็ว

การศึกษาในประเทศเปรูแบบ active surveillance ในช่วงที่มีการระบาดของเดงกีซีโรทัยป์ 3 และ 4 พบว่า คนที่มีแอนติบอดีต่อเดงกีหลายซีโรทัยป์มาก่อน จะมีโอกาสติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 3 และ 4 เมื่อเทียบกับคนที่มีแอนติบอดีต่อเดงกีซีโรทัยป์เดียว หรือตรวจไม่พบเดงกีแอนติบอดีมาก่อนการติดเชื้อลดลงร้อยละ 93 และ 64 ตามลำดับ⁽⁶³⁾ การศึกษาผู้ป่วยเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีและต้องรับไว้ใน

โรงพยาบาล พบว่าเป็นการติดเชื้อเด็งกีครั้งที่ 3 หรือ 4 จำนวนน้อยมากเพียงร้อยละ 0.08-0.8 เท่านั้น⁽⁶⁴⁾ Endy และคณะ⁽⁶⁵⁾ ศึกษาเด็กนักเรียนชั้นประถมในประเทศไทยแบบ active surveillance เพื่อหาความสัมพันธ์ของ cross-reactive neutralizing antibody จากการติดเชื้อไวรัสเด็งกีครั้งก่อน กับความรุนแรงของโรคและจำนวนเชื้อไวรัสเด็งกีในกระแสเลือด พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเด็งกีซีโรทัยป์ 3 ที่มีระดับ cross-reactive neutralizing antibody สูง จะมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า และมีจำนวนเชื้อไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ cross-reactive neutralizing antibody ต่ำ แต่ความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่พบในเด็งกีซีโรทัยป์ 2

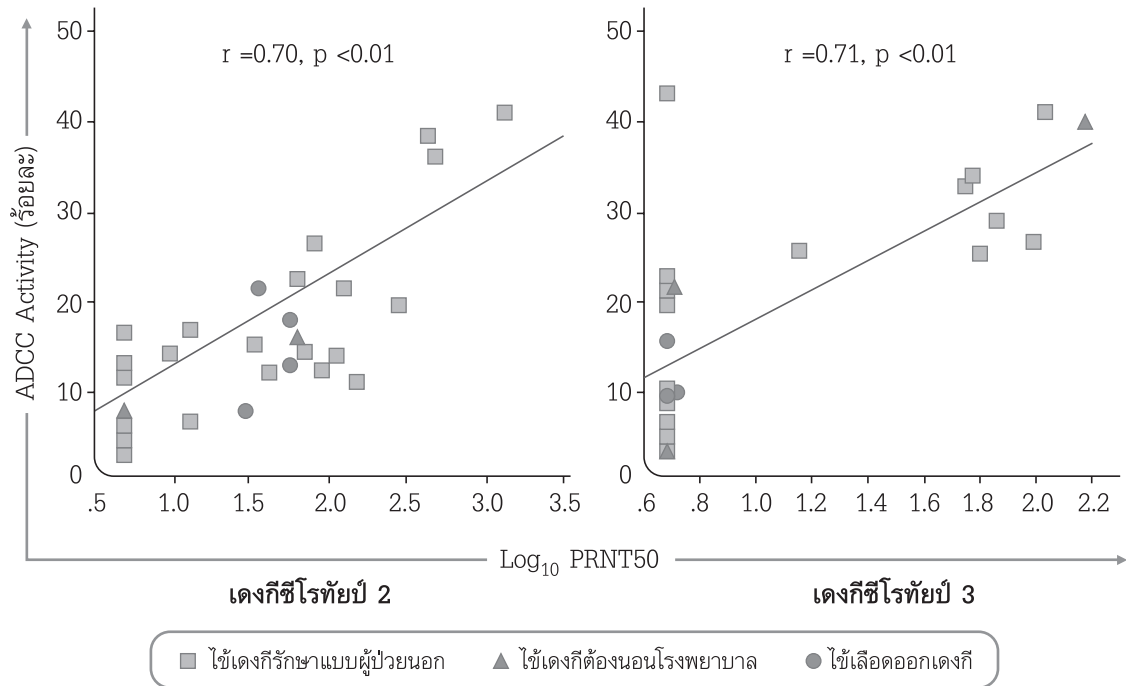
จากผลการศึกษาข้างต้นบ่งว่าการมีแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเด็งกีซีโรทัยป์นั้น หรือการมีแอนติบอดีต่อหลายซีโรทัยป์มาก่อน สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสเด็งกีได้ดี และผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อไวรัสเด็งกีซ้ำแล้ว มักจะไม่ป่วยเป็นไข้เลือดออกเด็งกีอีก^(63,64) และแอนติบอดีต่อเด็งกีต่างซีโรทัยป์ที่มีระดับสูงสามารถป้องกันเด็งกีซีโรทัยป์ 3 ได้แต่ไม่สามารถป้องกันเด็งกีซีโรทัยป์ 2⁽⁶⁵⁾

2.1.4 Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) คือการทำงานร่วมกันของ NK cells กับเด็งกีแอนติบอดีในการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อเด็งกี โดยเด็งกีแอนติบอดีจากการติดเชื้อครั้งก่อนจะจับกับเด็งกีแอนติเจนบนผิวเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี จากนั้น NK cells ซึ่งมี Fc γ receptor จะจับกับ Fc portion ของแอนติบอดี และทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อ โดยร้อยละของเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสที่ถูกทำลายโดยกระบวนการ ADCC เรียกว่า ADCC activity (รูปที่ 3.1)

การศึกษา ADCC activity กับความรุนแรงของโรคและจำนวนเชื้อไวรัสเด็งกีในกระแสเลือด พบว่าพลาสมาของเด็กที่มีเด็งกีแอนติบอดีจากการติดเชื้อครั้งก่อนสามารถส่งเสริมให้ NK cells ทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อเด็งกีได้ดีขึ้น โดย ADCC activity มีสหสัมพันธ์เชิงบวกกระดัดสูงกับระดับ neutralizing antibody (Spearman correlation (r) =0.7) (รูปที่ 3.2 ก) และพบว่า ADCC activity มีสหสัมพันธ์เชิงลบกับจำนวนไวรัสในกระแสเลือดของเด็กที่ติดเชื้อเด็งกีซีโรทัยป์ 3 (r =-0.5) แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเด็งกีซีโรทัยป์ 2 (รูปที่ 3.2 ข) การตอบสนองของ NK cells ที่ต่างกันในแต่ละคน (รูปที่ 3.2 ค) และระดับ neutralizing antibody ที่ต่างกัน อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยแต่ละคนมีอาการและความรุนแรงของโรคต่างกัน⁽⁶⁶⁾

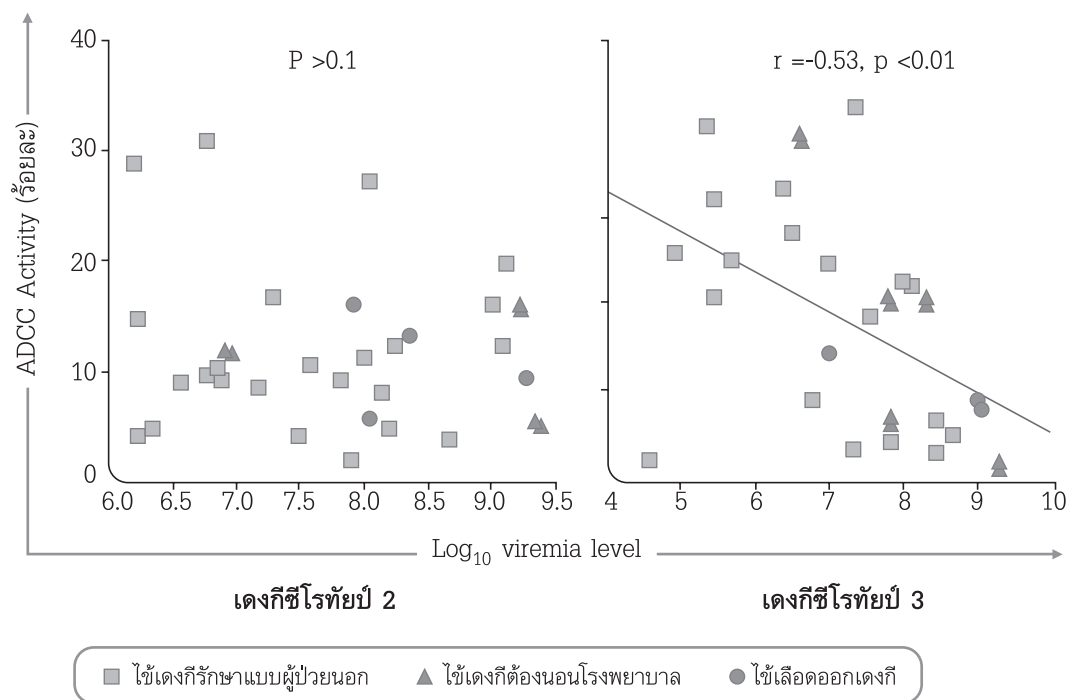
2.1.5 Adaptive immune response Cytotoxic T cells ทำหน้าที่สำคัญในการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อเด็งกี ถ้าผู้ป่วยติดเชื้อซ้ำด้วยเด็งกีซีโรทัยป์เดิม memory T cells จากการติดเชื้อครั้งก่อนจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและสร้าง antiviral cytokines เพื่อกำจัดเชื้อ นอกจากนี้ memory B cells จะสร้าง neutralizing antibody ที่จำเพาะต่อเชื้อทำให้ neutralization เชื้อไวรัสได้เร็ว ทำให้ไม่เกิดโรค หรือถ้าเกิดโรคก็จะมีอาการไม่รุนแรง⁽¹⁵⁾

2.2 การตอบสนองแบบก่อโรค หมายถึง การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเด็งกีแล้วทำให้โรคมีอาการรุนแรงมากขึ้น ระบบภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อไวรัสเด็งกีที่มากเกินไปน่าจะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดฝอยทำหน้าที่ผิดปกติชั่วคราว เนื่องจากพบว่าการทำงานของพลาสมาจากหลอดเลือดจะเกิดช่วงเวลาล้น ๆ ในขณะที่ไข้เริ่มลดลง และผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาจะตรวจพบไซโตไคน์ต่าง ๆ เช่น IL-6^(67,68), IL-8⁽⁶⁸⁾, IL-10^(69,70) และ TNF- α ^(26,71,72) ปริมาณสูงในเลือดเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการรั่วของพลาสมา



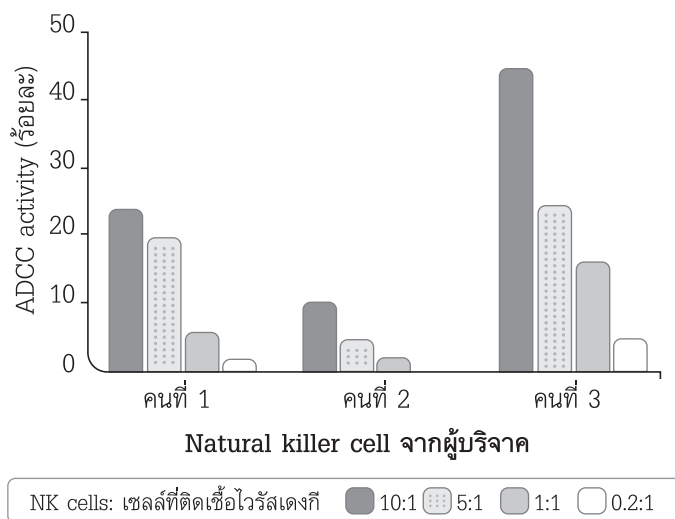
รูปที่ 3.2 ก Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity มีสหสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับ plaque reduction neutralization test 50 (PRNT50) ทั้งเดงกีซีโรทัยป์ 2 และ 3⁽⁶⁶⁾ ADCC activity ทดสอบโดย นำพลาสมาจากผู้ป่วยจะติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 2 และ 3 (ใช้พลาสมาเดียวกับของ Endy และคณะ)⁽⁶⁵⁾ มาใส่เซลล์ Raji ที่ติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 2 และ 3 (dengue-infected Raji cells) ตามลำดับ และผสมกับ NK cells จากผู้ป่วยโรค 1 คน จากนั้นใส่สาร radioactive ซึ่งจะถูกปล่อยออกมาเมื่อเซลล์ตาย พบว่าร้อยละของเซลล์ Raji ที่ถูกทำลายโดยกระบวนการ ADCC มีสหสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับ neutralizing antibody ซึ่งประเมินโดย plaque reduction neutralization test (PRNT)

การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าการติดเชื้อไวรัสเดงกีซ้ำด้วยซีโรทัยป์ที่ต่างจากซีโรทัยป์แรกเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดไข้เลือดออกเดงกี⁽¹⁰⁾ การระบาดของเดงกีซีโรทัยป์ 2 ในประเทศคิวบา พ.ศ. 2524 พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 98 ที่เป็นไข้เลือดออกเดงกี เคยติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 1 มาก่อนใน พ.ศ. 2520⁽¹⁰⁾ การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า แอนติบอดีจากการติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 1 เมื่อ 4 ปีก่อน (pre-existing DEN1 antibody) มีระดับไม่สูงพอที่จะ cross neutralization เดงกีซีโรทัยป์ 2 ได้ (heterotypic infection) นอกจากนี้ memory T cells จากการติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 1 คราวก่อน (DEN1 specific T lymphocyte) ไม่สามารถกำจัดเชื้อต่างซีโรทัยป์ได้ดี และยังส่งเสริมให้เกิดโรครุนแรงได้ ดังจะกล่าวต่อไป



รูปที่ 3.2 ข Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity มีสหสัมพันธ์เชิงลบกับระดับเชื้อไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ติด dengue 3⁽⁶⁶⁾

ADCC activity ของพลาสมา ก่อนที่ผู้ป่วยจะติด dengue 3 มีสหสัมพันธ์เชิงลบกับระดับเชื้อไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ติด dengue 3 แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ป่วยที่ติด dengue 2



รูปที่ 3.2 ค Natural killer (NK) cells ที่แตกต่างกันแต่ละคน และจำนวน NK cells มีผลต่อ Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity⁽⁶⁶⁾

NK cells จากอาสาสมัครคนที่ 3 มี ADCC activity สูงกว่าอาสาสมัครคนที่ 1 และ 2 และ ADCC activity เพิ่มขึ้นตามอัตราส่วนที่เพิ่มขึ้นของจำนวน NK cells ต่อจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อ dengue (effector cells to target cells ratio)

การศึกษาผู้ป่วยเด็กไทยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อครั้งแรก 47 คน เป็นไข้แดงทั้งหมด ไม่มีใครเป็นไข้เลือดออกแดงก่ำ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ 56 คน เป็นไข้เลือดออกแดงก่ำจำนวน 7 คน⁽¹⁴⁾ การศึกษาในผู้ป่วยเด็กพบไข้เลือดออกแดงก่ำในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำมากกว่าติดเชื้อครั้งแรกเช่นกัน⁽¹³⁾ การศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า ถึงแม้การติดเชื้อซ้ำด้วยไวรัสแดงก่ำต่างซีโรทัยป์จะเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแดงก่ำรุนแรง แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (49/56)⁽¹⁴⁾ ไม่มีการรั่วของพลาสมา แสดงว่านอกจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบก่อโรคต่อแดงก่ำต่างซีโรทัยป์แล้ว ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งเสริมให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อการติดเชื้อซ้ำ แตกต่างกันไป

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบก่อโรค มีดังนี้

2.2.1 Memory T cells ของซีโรทัยป์ครั้งแรก (original antigenic sin) จะทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อต่างซีโรทัยป์ได้ไม่ดี และสร้าง antiviral cytokines ได้น้อยทำให้กำจัดเชื้อไวรัสแดงก่ำได้ไม่ดี นอกจากนี้ memory T cells ของซีโรทัยป์แรกจะสร้าง proinflammatory cytokines ในปริมาณมากทำให้เกิดการรั่วของพลาสมาตามมา (รูปที่ 3.1)

2.2.2 เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันสร้างสารที่ทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมทำงานผิดปกติ

1) Proinflammatory cytokines เป็นไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (inflammation) สร้างจาก T cells โมโนไซต์ และมาโครฟาจ เป็นหลัก โดย proinflammatory cytokines จะกระตุ้นเซลล์เอนโดทีเลียม ให้สร้าง chemokines ทำให้มี inflammatory cells มาอย่างต่อเนื่อง และมี vascular permeability เพิ่มขึ้น จึงเกิดการรั่วของพลาสมาตามมา

การศึกษาเปรียบเทียบระดับ proinflammatory cytokines ชนิดต่าง ๆ กับความรุนแรงของการติดเชื้อแดงก่ำ พบว่าผู้ป่วยแดงก่ำรุนแรงมีระดับ IL-6^(67,68), IL-8^(68,73) และ TNF- α ^(26,71,72,74) สูงกว่าผู้ป่วยแดงก่ำไม่รุนแรง

2) สารอื่น ๆ เช่น IL-1 β ⁽⁷⁵⁾, VEGF⁽³⁸⁾, soluble form ของ CD8^(72,76) และ CD4⁽⁷⁶⁾, IL-2 receptor⁽⁷²⁾ และ TNF receptor⁽⁷²⁾ ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงพบมีระดับสูงกว่าในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง

2.2.3 Anti-nonstructural protein 1 antibody (NS1 antibody) การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า NS1 antibody เป็น autoantibody ต่อเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial autoantibody)⁽⁷⁷⁾ และเกล็ดเลือด (platelet autoantibody)^(78,79) นอกจากนี้ NS1 antibody จะจับกับเชื้อไวรัสแดงก่ำเกิดเป็น immune complex กระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์เกิดการทำลายเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือด⁽⁸⁰⁾

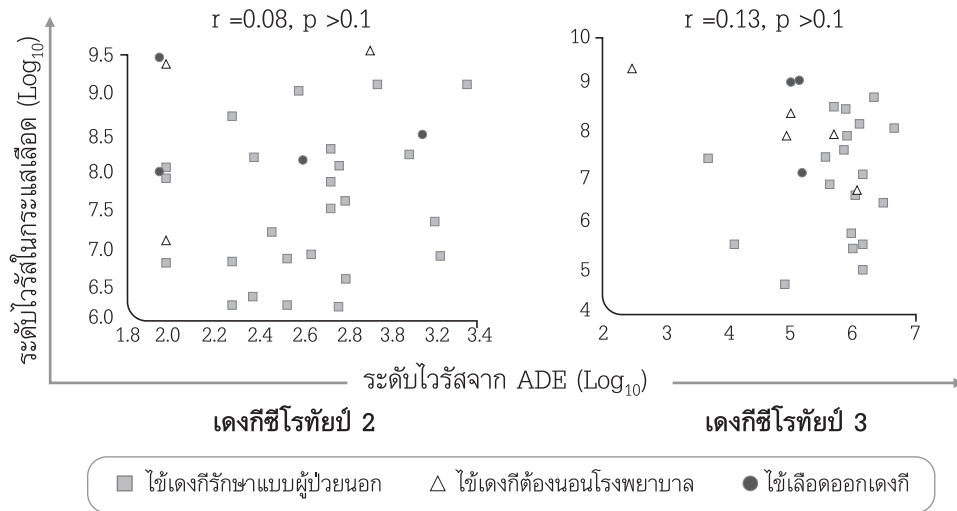
NS1 antibody สามารถทำปฏิกิริยากับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหลายตัว เช่น plasminogen และ thrombin⁽⁸¹⁾ ทำให้การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก่ำมักมีอาการรุนแรงหลังจากมีไข้ภายใน 1 สัปดาห์ ซึ่งแอนติบอดียังสร้างได้ไม่สูงนัก และหลังจากระยะวิกฤต 1-2 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหายเป็นปกติ จำนวนเกล็ดเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นจนกลับมาอยู่ในระดับปกติภายใน 1-2 สัปดาห์ ดังนั้นพยาธิกำเนิดของไข้เลือดออกแดงก่ำจึงไม่น่าอธิบายด้วยสมมุติฐานของ autoantibody ดังกล่าวได้ทั้งหมด^(80,82)

2.2.4 Antibody-dependent enhancement (ADE)⁽⁸³⁾ หมายถึง แอนติบอดีจากการติดเชื้อเดงกีครั้งก่อนสามารถส่งเสริมให้ไวรัสเดงกีเข้าสู่เซลล์ได้ง่ายขึ้น เนื่องจาก Fc portion ของแอนติบอดีจะจับกับ receptor บนเซลล์เป้าหมายทำให้ไวรัสเดงกีเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้ง่ายขึ้น ส่งผลให้ระดับเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น (รูปที่ 3.1)^(84,85) ปริมาณเชื้อไวรัสที่สูงจะสัมพันธ์กับการเกิดโรครุนแรง⁽⁸⁶⁾ การศึกษา monoclonal antibody ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกเดงกี 301 คน พบ pre-membrane (prM) antibody ในสัดส่วนที่มากกว่า envelop (E)-antibody และ NS1 antibody เนื่องจาก prM-antibody จะ neutralization ไวรัสเดงกีได้ไม่ดี และทำให้เกิด ADE ได้⁽⁸⁷⁾ ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกีด้วยกลไก ADE ถูกสนับสนุนโดยข้อมูลทางระบาดวิทยาที่พบว่าเด็กขวบปีแรก จะมีอาการรุนแรงได้ถึงแม้จะติดเชื้อเดงกีครั้งแรก เนื่องจากเดงกีแอนติบอดีที่ทารกได้รับจากแม่ขณะอยู่ในครรภ์ส่งเสริมให้เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้เช่นเดียวกับการมีเดงกีแอนติบอดีจากการติดเชื้อครั้งก่อน นอกจากนี้ข้อมูลทางระบาดวิทยายังพบว่าผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีมักมีผลตรวจทางน้ำเหลือง (serology) ที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อเดงกีซ้ำ⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ADE กับปริมาณเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือดและความรุนแรงของโรค^(83,88) และแอนติบอดีที่สูงขึ้นจากการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีไม่ก่อให้เกิด ADE แต่ป้องกันการเกิดไข้เดงกี และไข้เลือดออกเดงกีได้ร้อยละ 56 และ 80 ตามลำดับ⁽⁸⁹⁾ ปัจจุบันเชื่อว่า ADE เป็นปรากฏการณ์ที่พบในหลอดทดลอง มากกว่าจะเกิดขึ้นจริงในคน⁽²¹⁾

การศึกษาความสัมพันธ์ของ ADE กับปริมาณเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือดโดยนำพลาสมา ก่อนการติดเชื้อเดงกี มาทดสอบ ADE พบว่าพลาสมาที่มีเดงกีแอนติบอดีสามารถส่งเสริมให้ไวรัสเดงกีเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามร้อยละของเซลล์ที่ติดเชื้อ และระดับเชื้อไวรัสในสารที่ใช้เลี้ยงเซลล์ที่ได้จากการทดลอง ADE ไม่สัมพันธ์กับระดับเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือด (รูปที่ 3.3 ก) และไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคทั้งในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 2 และ 3 (รูปที่ 3.3 ข)⁽⁸³⁾ การศึกษาในเด็กขวบปีแรกที่ติดเชื้อเดงกีก็ไม่พบความสัมพันธ์ของ ADE (พลาสมาก่อนเป็นไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกีที่นำมาศึกษา ADE คือเลือดจากสายสะดือ) กับความรุนแรงของโรคเช่นกัน⁽⁸⁸⁾

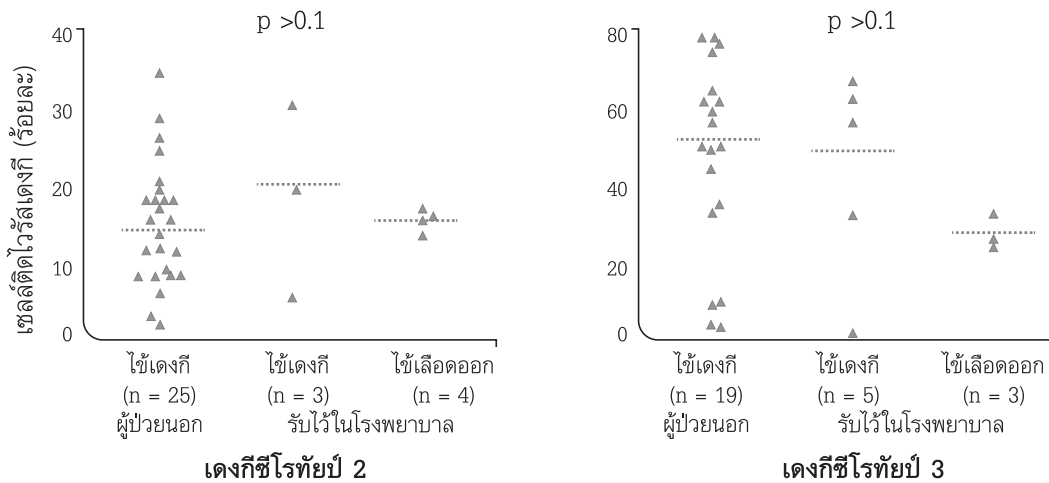
การศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า ผลการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro study) ไม่สามารถอธิบายพยาธิกำเนิดที่เกิดขึ้นจริงในคนที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี เนื่องจากเซลล์ที่ใช้ในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นเซลล์เพาะเลี้ยง (K562) ไม่ใช่เซลล์ของผู้ป่วยก่อนการเจ็บป่วย จากประสบการณ์ของผู้เขียนเมื่อใช้เซลล์โมโนไซต์แทนเซลล์เพาะเลี้ยง พบว่า ไวรัสเดงกีเข้าสู่เซลล์โมโนไซต์น้อยมาก และไม่พบ ADE นอกจากนี้ในร่างกายของแต่ละคนก็มีระบบภูมิคุ้มกันที่ซับซ้อนในการตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกี ดังนั้นการแปลผลงานวิจัยในหลอดทดลอง ต้องคำนึงถึงจุดอ่อนดังกล่าวด้วยเสมอ



รูปที่ 3.3 ก

ระดับไวรัสจากกลไก antibody-dependent enhancement (ADE) ในหลอดทดลองไม่มีความสัมพันธ์กับระดับไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีซัยโรทัยป์ 2 และ 3⁽⁸³⁾

ADE ทดสอบโดยนำพลาสมาก่อนที่ผู้ป่วยจะติดเชื้อเดงกีซัยโรทัยป์ 2 และ 3 (ใช้พลาสมาชุดเดียวกับของ Endy และคณะ)⁽⁶⁵⁾ มาผสมกับไวรัสเดงกีซัยโรทัยป์ 2 และ 3 ตามลำดับ ในหลอดทดลองที่มีเซลล์ K562 พบว่าปริมาณเชื้อไวรัสจากน้ำเลี้ยงเซลล์ K562 ในหลอดทดลองที่พลาสมามีเดงกีแอนติบอดี จะสูงกว่าที่ไม่มีเดงกีแอนติบอดี อย่างไรก็ตามปริมาณเชื้อไวรัสเดงกีจากกลไก ADE ไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือดของผู้ป่วย⁽⁸³⁾



รูปที่ 3.3 ข

ร้อยละของเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีจากกลไก antibody-dependent enhancement (ADE) ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค⁽⁸³⁾

ร้อยละของเซลล์ K562 ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีจากกลไก ADE ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไข้เดงกีที่รักษาแบบผู้ป่วยนอก ไข้เดงกีที่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาล และไข้เลือดออกเดงกี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. ปัจจัยของตัวผู้ป่วยที่ทำให้มีความรุนแรงของโรคต่างกัน ได้แก่

3.1 อายุ ผู้ป่วยเด็กใช้เลือดออกเดงกิที่อายุน้อยกว่า 1 ปี จะมีลักษณะทางคลินิกที่พบไม่บ่อย (atypical manifestations) เช่น ชัก ชี้น บ่อยกว่าในเด็กโต ทำให้ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อไวรัสเดงกิซ้ำ และมักมีภาวะแทรกซ้อน เช่น อวัยวะล้มเหลว และมีอัตราการตายสูงกว่าในเด็กโต⁽⁹⁰⁻⁹⁴⁾

เด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี และผู้สูงอายุมีความเสี่ยงที่จะเป็นเดงกิรุนแรงมากกว่ากลุ่มอายุอื่น เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันยังทำงานได้ไม่ดีทำให้กำจัดเชื้อไวรัสเดงกิได้ไม่ดี เมื่อเทียบกับในเด็กโตหรือผู้ใหญ่⁽⁹⁵⁾

3.2 ภาวะโภชนาการ คนที่มีภาวะทุพโภชนาการจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย หรือเชื้อไวรัสอื่น ๆ รุนแรงกว่าคนที่ภาวะโภชนาการปกติ แต่ในผู้ป่วยเด็กใช้เลือดออกเดงกิพบภาวะทุพโภชนาการในอัตราส่วนที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการติดเชื้ออื่น ๆ⁽⁹⁶⁾ และพบว่าผู้ป่วยเด็กใช้เลือดออกเดงกิที่มีภาวะอ้วนจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดตับวายและไตวาย^(93,97) สาเหตุที่ผู้ป่วยอ้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรง อธิบายได้จากเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) สามารถหลั่ง proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6 และ IL-1 β)⁽⁹⁸⁾ และเซลล์ไขมันในคนอ้วนจะมีขนาดใหญ่กว่าทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยงได้ง่ายกว่าคนที่ไม่อ้วน นอกจากนี้เมื่อมีการรั่วของพลาสมาเข้าสู่ช่องท้องปริมาณมาก ผู้ป่วยอ้วนจะมีโอกาสเกิด abdominal compartment syndrome ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยที่ไม่อ้วน⁽⁹⁹⁾ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.7) และผู้ป่วยอ้วนอาจมีภาวะ fatty liver ร่วมด้วยทำให้เกิดตับวายได้ง่ายขึ้น⁽¹⁰⁰⁾

3.3 ปัจจัยทางพันธุกรรม การศึกษาระบาดวิทยาในประเทศคิวบาและเฮติพบว่าใช้เลือดออกเดงกิเกิดในคนผิวขาวและผิวเหลืองมากกว่าในคนผิวดำ^(101,102) และ CD4-memory T cell ในผู้ป่วยผิวขาวจะตอบสนองต่อเชื้อไวรัสเดงกิต่างซีโรทัยป์ ทั้งการแบ่งตัว (proliferation) และการสร้าง IFN- γ มากกว่าในผู้ป่วยผิวดำ⁽¹⁰³⁾

Human leukocyte antigen (HLA) บางชนิด สัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดโรค เนื่องจากแต่ละคนจะมี HLA ที่ต่างกันทำให้ T cell ตอบสนองต่อไวรัสเดงกิต่างกัน⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁾ นอกจากนี้ความรุนแรงของโรคลังสัมพันธ์กับยีนที่ใช้ในการสร้าง receptor ของ TNF- α , vitamin D, Fc γ IIa, และ dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) ซึ่งเป็น C-type lectin receptor อยู่บนผิวของเซลล์แมคโครฟาจ และเซลล์เดนไดรติก⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾

3.4 โรคประจำตัว ผู้สูงอายุมักมีโรคประจำตัว เช่น โรคหัวใจ โรคปอด ทำให้เมื่อติดเชื้อไวรัสเดงกิแล้วมีภาวะแทรกซ้อนโดยที่ไม่มีภาวะช็อกได้ เช่น หัวใจล้มเหลว ทางเดินหายใจล้มเหลว ไตวาย⁽⁹⁵⁾ ผู้ป่วยเด็กที่มีโรคประจำตัวที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก เช่น โรคขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD)⁽¹¹²⁾ โรคธาลัสซีเมีย⁽¹¹³⁾ หรือโรคที่ทำให้เสี่ยงต่อเลือดออกง่าย เช่น ฮีโมฟีเลีย⁽¹¹⁴⁾ จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากขึ้น⁽⁹³⁾

สรุป พยาธิกำเนิดของไวรัสเดงกียังไม่ทราบแน่ชัด ข้อมูลจากการศึกษาในปัจจุบันสนับสนุนว่าสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกิมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน เนื่องจาก 3 ปัจจัยหลักร่วมกัน ได้แก่ 1) ความสามารถของไวรัสเดงกิในการก่อโรค เนื่องจากไวรัสแต่ละซีโรทัยป์/จีโนทัยป์/สายพันธุ์ สามารถ

เจริญเติบโตในยูกลายและในคนที่แตกต่างกัน 2) การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสเดงกีเป็นแบบป้องกันโรคหรือแบบก่อโรค และ 3) ปัจจัยจากผู้ป่วยเอง เช่น เชื้อชาติ อายุ โรคประจำตัว คนที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีแล้วไม่มีอาการหรือมีอาการไม่รุนแรง อาจติดไวรัสสายพันธุ์ที่มีความสามารถในการก่อโรคต่ำ หรือติดสายพันธุ์ที่มีความสามารถในการก่อโรคสูงแต่ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองแบบป้องกันโรคทำให้เชื้อไวรัสเดงกีถูกกำจัดก่อนที่จะก่อให้เกิดอาการ คนที่มีอาการรุนแรงอาจมีปัจจัยเสี่ยง เช่น มีโรคประจำตัว มีภาวะอ้วน มีการติดเชื้อซ้ำต่างชนิดโรทัยปี และระบบภูมิคุ้มกันมีการตอบสนองแบบก่อโรค เช่น มีการสร้าง proinflammatory cytokines ปริมาณมาก ทำให้เกิดการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดและมีเลือดออกผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Rico-Hesse R. Dengue virus evolution and virulence models. Clin Infect Dis 2007; 44: 1462-6.
2. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. Curr Opin Infect Dis 2006; 19: 429-36.
3. Rothman AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. J Clin Invest 2004; 113: 946-51.
4. Rothman AL, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. Virology 1999; 257: 1-6.
5. Sahaphong S, Riengrojpitak S, Bhamarapavati N, et al. Electron microscopic study of the vascular endothelial cell in dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1980; 11: 194-204.
6. Aloia AL, Abraham AM, Bonder CS, et al. Dengue virus-induced inflammation of the endothelium and the potential roles of sphingosine kinase-1 and microRNAs. Mediators Inflamm 2015; 2015: 509306.
7. Basu A, Chaturvedi UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. FEMS Immunol Med Microbiol 2008; 53: 287-99.
8. Srikiatkachorn A, Spiropoulou CF. Vascular events in viral hemorrhagic fevers: a comparative study of dengue and hantaviruses. Cell Tissue Res 2014; 355: 621-33.
9. Krishnamurti C, Kalayanaraj S, Cutting MA, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. Am J Trop Med Hyg 2001; 65: 840-7.
10. Halstead SB. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. Adv Virus Res 2003; 60: 421-67.
11. Guzman MG, Kouri G, Morier L, et al. A study of fatal hemorrhagic dengue cases in Cuba, 1981. Bull Pan Am Health Organ 1984; 18: 213-20.
12. Diaz A, Kouri G, Guzman MG, et al. Description of the clinical picture of dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) in adults. Bull Pan Am Health Organ 1988; 22: 133-44.
13. Thein S, Aung MM, Shwe TN, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. Am J Trop Med Hyg 1997; 56: 566-72.

14. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, et al. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 172-80.
15. Rothman AL, Medin CL, Friberg H, et al. Immunopathogenesis versus protection in dengue virus infections. *Curr Trop Med Rep* 2014; 1: 13-20.
16. Screaton G, Mongkolsapaya J, Yacoub S, et al. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 745-59.
17. Pagliari C, Quaresma JA, Fernandes ER, et al. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever: contribution to the study of human liver lesions. *J Med Virol* 2014; 86: 1193-7.
18. Bavia L, Mosimann AL, Aoki MN, et al. A glance at subgenomic flavivirus RNAs and microRNAs in flavivirus infections. *Virol J* 2016; 13: 84.
19. Hahn YS, Galler R, Hunkapiller T, et al. Nucleotide sequence of dengue 2 RNA and comparison of the encoded proteins with those of other flaviviruses. *Virology* 1988; 162: 167-80.
20. Osatomi K, Sumiyoshi H. Complete nucleotide sequence of dengue type 3 virus genome RNA. *Virology* 1990; 176: 643-7.
21. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet* 2015; 385: 453-65.
22. Cologna R, Armstrong PM, Rico-Hesse R. Selection for virulent dengue viruses occurs in humans and mosquitoes. *J Virol* 2005; 79: 853-9.
23. Lambrechts L, Fansiri T, Pongsiri A, et al. Dengue-1 virus clade replacement in Thailand associated with enhanced mosquito transmission. *J Virol* 2012; 86: 1853-61.
24. OhAinle M, Balmaseda A, Macalalad AR, et al. Dynamics of dengue disease severity determined by the interplay between viral genetics and serotype-specific immunity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 114ra28.
25. Vu TT, Holmes EC, Duong V, et al. Emergence of the Asian 1 genotype of dengue virus serotype 2 in Vietnam: in vivo fitness advantage and lineage replacement in South-East Asia. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e757.
26. Libraty DH, Endy TP, Hough HS, et al. Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections. *J Infect Dis* 2002; 185: 1213-21.
27. Wang WK, Chen HL, Yang CF, et al. Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1023-30.
28. Sudiro TM, Zivny J, Ishiko H, et al. Analysis of plasma viral RNA levels during acute dengue virus infection using quantitative competitor reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 2001; 63: 29-34.
29. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 653-69.
30. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997; 176: 322-30.
31. Pandey BD, Igarashi A. Severity-related molecular differences among nineteen strains of dengue type 2 viruses. *Microbiol Immunol* 2000; 44: 179-88.
32. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased

- pathogenicity in the Americas. *Virology* 1997; 230: 244-51.
33. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999; 354: 1431-4.
 34. Pryor MJ, Carr JM, Hocking H, et al. Replication of dengue virus type 2 in human monocyte-derived macrophages: comparisons of isolates and recombinant viruses with substitutions at amino acid 390 in the envelope glycoprotein. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 427-34.
 35. Cologna R, Rico-Hesse R. American genotype structures decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells. *J Virol* 2003; 77: 3929-38.
 36. Munoz-Jordan JL, Sanchez-Burgos GG, Laurent-Rolle M, et al. Inhibition of interferon signaling by dengue virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14333-8.
 37. Jones M, Davidson A, Hibbert L, et al. Dengue virus inhibits alpha interferon signaling by reducing STAT2 expression. *J Virol* 2005; 79: 5414-20.
 38. Srikiatkachorn A, Ajariyakhajorn C, Endy TP, et al. Virus-induced decline in soluble vascular endothelial growth receptor 2 is associated with plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *J Virol* 2007; 81: 1592-600.
 39. Chen HC, Hofman FM, Kung JT, et al. Both virus and tumor necrosis factor alpha are critical for endothelium damage in a mouse model of dengue virus-induced hemorrhage. *J Virol* 2007; 81: 5518-26.
 40. Yen YT, Chen HC, Lin YD, et al. Enhancement by tumor necrosis factor alpha of dengue virus-induced endothelial cell production of reactive nitrogen and oxygen species is key to hemorrhage development. *J Virol* 2008; 82: 12312-24.
 41. Murgue B, Cassar O, Guigon M, et al. Dengue virus inhibits human hematopoietic progenitor growth in vitro. *J Infect Dis* 1997; 175: 1497-501.
 42. Nakao S, Lai CJ, Young NS. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. *Blood* 1989; 74: 1235-40.
 43. Bierman HR, Nelson ER. Hematodepressive virus diseases of Thailand. *Ann Intern Med* 1965; 62: 867-84.
 44. Rothwell SW, Putnak R, La Russa VF. Dengue-2 virus infection of human bone marrow: characterization of dengue-2 antigen-positive stromal cells. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 503-10.
 45. Libraty DH, Young PR, Pickering D, et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2002; 186: 1165-8.
 46. Avirutnan P, Zhang L, Punyadee N, et al. Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interactions with heparan sulfate and chondroitin sulfate E. *PLoS Pathog* 2007; 3: e183.
 47. Avirutnan P, Punyadee N, Noisakran S, et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis* 2006; 193: 1078-88.
 48. Avirutnan P, Fuchs A, Hauhart RE, et al. Antagonism of the complement component C4 by flavivirus nonstructural protein NS1. *J Exp Med* 2010; 207: 793-806.
 49. Avirutnan P, Hauhart RE, Somnuk P, et al. Binding of flavivirus nonstructural protein NS1 to C4b binding protein modulates complement activation. *J Immunol* 2011; 187: 424-33.

50. Adikari TN, Gomes L, Wickramasinghe N, et al. Dengue NS1 antigen contributes to disease severity by inducing interleukin (IL)-10 by monocytes. *Clin Exp Immunol* 2016; 184: 90-100.
51. Alcon-LePoder S, Drouet MT, Roux P, et al. The secreted form of dengue virus nonstructural protein NS1 is endocytosed by hepatocytes and accumulates in late endosomes: implications for viral infectivity. *J Virol* 2005; 79: 11403-11.
52. Jacobs MG, Robinson PJ, Bletchly C, et al. Dengue virus nonstructural protein 1 is expressed in a glycosyl-phosphatidylinositol-linked form that is capable of signal transduction. *FASEB J* 2000; 14: 1603-10.
53. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. [internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
54. Kurane I, Ennis FA. Production of interferon alpha by dengue virus-infected human monocytes. *J Gen Virol* 1988; 69: 445-9.
55. Kurane I, Janus J, Ennis FA. Dengue virus infection of human skin fibroblasts in vitro production of IFN-beta, IL-6 and GM-CSF. *Arch Virol* 1992; 124: 21-30.
56. De La Cruz Hernandez SI, Puerta-Guardo H, Flores-Aguilar H, et al. A strong interferon response correlates with a milder dengue clinical condition. *J Clin Virol* 2014; 60: 196-9.
57. Kurane I, Hebblewaite D, Brandt WE, et al. Lysis of dengue virus-infected cells by natural cell-mediated cytotoxicity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *J Virol* 1984; 52: 223-30.
58. Waggoner JJ, Balmaseda A, Gresh L, et al. Homotypic dengue virus reinfections in Nicaraguan children. *J Infect Dis* 2016; 214: 986-93.
59. Katzelnick LC, Montoya M, Gresh L, et al. Neutralizing antibody titers against dengue virus correlate with protection from symptomatic infection in a longitudinal cohort. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 728-33.
60. Buddhari D, Aldstadt J, Endy TP, et al. Dengue virus neutralizing antibody levels associated with protection from infection in Thai cluster studies. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e3230.
61. Fu J, Tan BH, Yap EH, et al. Full-length cDNA sequence of dengue type 1 virus (Singapore strain S275/90). *Virology* 1992; 188: 953-8.
62. Mackow E, Makino Y, Zhao BT, et al. The nucleotide sequence of dengue type 4 virus: analysis of genes coding for nonstructural proteins. *Virology* 1987; 159: 217-28.
63. Olkowski S, Forshey BM, Morrison AC, et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis* 2013; 208: 1026-33.
64. Gibbons RV, Kalanarooj S, Jarman RG, et al. Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 910-3.
65. Endy TP, Nisalak A, Chunsuttitwat S, et al. Relationship of preexisting dengue virus (DV) neutralizing antibody levels to viremia and severity of disease in a prospective cohort study of DV infection in Thailand. *J Infect Dis* 2004; 189: 990-1000.

66. Laoprasopwattana K, Libraty DH, Endy TP, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by plasma obtained before secondary dengue virus infections: potential involvement in early control of viral replication. *J Infect Dis* 2007; 195: 1108-16.
67. Suharti C, van Gorp EC, Dolmans WM, et al. Cytokine patterns during dengue shock syndrome. *Eur Cytokine Netw* 2003; 14: 172-7.
68. Avila-Aguero ML, Avila-Aguero CR, Um SL, et al. Systemic host inflammatory and coagulation response in the Dengue virus primo-infection. *Cytokine* 2004; 27: 173-9.
69. Chen RF, Liu JW, Yeh WT, et al. Altered T helper 1 reaction but not increase of virus load in patients with dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44: 43-50.
70. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, et al. Elevated plasma interleukin-10 levels in acute dengue correlate with disease severity. *J Med Virol* 1999; 59: 329-34.
71. Cardier JE, Marino E, Romano E, et al. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine* 2005; 30: 359-65.
72. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, et al. Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J Infect Dis* 1999; 179: 755-62.
73. Talavera D, Castillo AM, Dominguez MC, et al. IL8 release, tight junction and cytoskeleton dynamic reorganization conducive to permeability increase are induced by dengue virus infection of microvascular endothelial monolayers. *J Gen Virol* 2004; 85: 1801-13.
74. Anderson R, Wang S, Osiowy C, et al. Activation of endothelial cells via antibody-enhanced dengue virus infection of peripheral blood monocytes. *J Virol* 1997; 71: 4226-32.
75. Hottz ED, Lopes JF, Freitas C, et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood* 2013; 122: 3405-14.
76. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S, et al. Activation of T lymphocytes in dengue virus infections. High levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD4, soluble CD8, interleukin 2, and interferon-gamma in sera of children with dengue. *J Clin Invest* 1991; 88: 1473-80.
77. Lin CF, Lei HY, Shiau AL, et al. Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 via production of nitric oxide. *J Immunol* 2002; 169: 657-64.
78. Oishi K, Inoue S, Cinco MT, et al. Correlation between increased platelet-associated IgG and thrombocytopenia in secondary dengue virus infections. *J Med Virol* 2003; 71: 259-64.
79. Lin CF, Lei HY, Liu CC, et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol* 2001; 63: 143-9.
80. Chuang YC, Wang SY, Lin YS, et al. Re-evaluation of the pathogenic roles of nonstructural protein 1 and its antibodies during dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2013; 20: 42.
81. Falconar AK. The dengue virus nonstructural-1 protein (NS1) generates antibodies to common epitopes on human blood clotting, integrin/adhesin proteins and binds to human endothelial cells: potential implications in haemorrhagic fever pathogenesis. *Arch Virol* 1997; 142: 897-916.

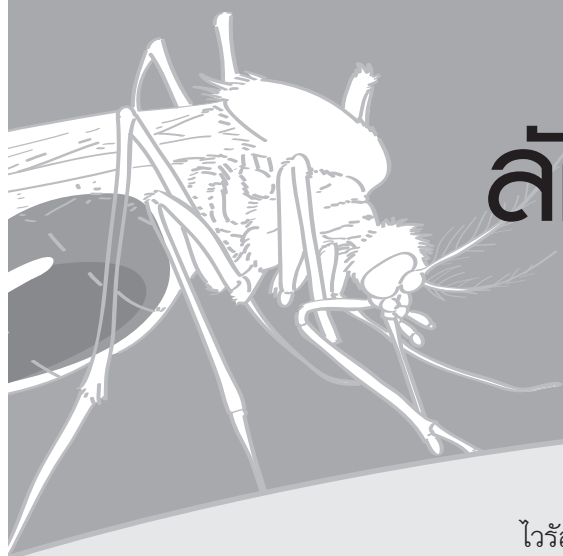
82. Trung DT, Wills B. Systemic vascular leakage associated with dengue infections - the clinical perspective. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 338: 57-66.
83. Laoprasopwattana K, Libraty DH, Endy TP, et al. Dengue Virus (DV) enhancing antibody activity in preillness plasma does not predict subsequent disease severity or viremia in secondary DV infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 510-9.
84. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 4: S830-9.
85. Kliks SC, Nisalak A, Brandt WE, et al. Antibody-dependent enhancement of dengue virus growth in human monocytes as a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 444-51.
86. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000; 181: 2-9.
87. Dejnirattisai W, Jumnainsong A, Onsirakul N, et al. Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans. *Science* 2010; 328: 745-8.
88. Libraty DH, Acosta LP, Tallo V, et al. A prospective nested case-control study of dengue in infants: rethinking and refining the antibody-dependent enhancement dengue hemorrhagic fever model. *PLoS Med* 2009; 6: e1000171.
89. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
90. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 Suppl 3: S673-80.
91. Hongsiriwon S. Dengue hemorrhagic fever in infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33: 49-55.
92. Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U. Primary dengue infection: what are the clinical distinctions from secondary infection? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 476-80.
93. Laoprasopwattana K, Pruekprasert P, Dissaneewate P, et al. Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children. *J Pediatr* 2010; 157: 303-9.
94. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, et al. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 1022-9.
95. Wang CC, Liu SF, Liao SC, et al. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 151-8.
96. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 295-7.
97. Laoprasopwattana K, Jundee P, Pruekprasert P, et al. Outcome of severe dengue viral infection-caused acute liver failure in Thai children. *J Trop Pediatr* 2016; 62: 200-5.
98. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.

99. Wilson A, Longhi J, Goldman C, et al. Intra-abdominal pressure and the morbidly obese patients: the effect of body mass index. *J Trauma* 2010; 69: 78-83.
100. Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 18: 23-7.
101. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, et al. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42: 179-84.
102. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, et al. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 180-3.
103. de la C Sierra B, Garcia G, Perez AB, et al. Ethnicity and difference in dengue virus-specific memory T cell responses in Cuban individuals. *Viral Immunol* 2006; 19: 662-8.
104. Mangada MM, Rothman AL. Altered cytokine responses of dengue-specific CD4+ T cells to heterologous serotypes. *J Immunol* 2005; 175: 2676-83.
105. Chau TN, Quyen NT, Thuy TT, et al. Dengue in Vietnamese infants-results of infection-enhancement assays correlate with age-related disease epidemiology, and cellular immune responses correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2008; 198: 516-24.
106. Loke H, Bethell DB, Phuong CX, et al. Strong HLA class I-restricted T cell responses in dengue hemorrhagic fever: a double-edged sword? *J Infect Dis* 2001; 184: 1369-73.
107. Stephens HA, Klaythong R, Sirikong M, et al. HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thais. *Tissue Antigens* 2002; 60: 309-18.
108. Lan NT, Kikuchi M, Huong VT, et al. Protective and enhancing HLA Alleles, HLA-DRB1*0901 and HLA-A*24, for severe forms of dengue virus infection, dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2: e304.
109. Fernandez-Mestre MT, Gendzekhadze K, Rivas-Vetencourt P, et al. TNF-alpha-308A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. *Tissue Antigens* 2004; 64: 469-72.
110. Loke H, Bethell D, Phuong CX, et al. Susceptibility to dengue hemorrhagic fever in vietnam: evidence of an association with variation in the vitamin d receptor and Fc gamma receptor IIa genes. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 102-6.
111. Sakuntabhai A, Turbpaiboon C, Casademont I, et al. A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease. *Nat Genet* 2005; 37: 507-13.
112. Tanphaichitr VS, Chonlasin R, Suwanto L, et al. Effect of red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on patients with dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 2: S522-9.
113. Natesiririlkul R, Tantiworawit A, Charoenkwan P. Clinical course of dengue in patients with thalassaemia. *Paediatr Int Child Health* 2013; 33: 32-6.
114. Chuansumrit A, Tangnaratchakit K, Sirachainan N, et al. Dengue infection in hematologic-oncologic pediatric patients: aggravation of anemia and bleeding risk. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012; 43: 311-22.

การติดเชื้อไวรัส

— เแดงก —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ



unที่ 4

ลักษณะทางคลินิก

กมลวิช เล่าประสพพัฒนา

ไวรัสเดงกีเป็นเชื้อประจำถิ่นในประเทศไทย การศึกษาเดงกีแอนติบอดีในหญิงตั้งครรภ์ และในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี ตรวจพบว่ามี การติดเชื้อไวรัสเดงกีแล้วร้อยละ 80-90⁽¹⁻⁴⁾ แต่มีอาการประมาณร้อยละ 5⁽³⁻⁵⁾ และส่วนใหญ่ของผู้ที่มีอาการพบเป็นไข้เดงกี (dengue fever) ที่มีอาการไม่รุนแรง ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงขึ้น เช่น มีการร้าวของพลาสมา และ/หรือเลือดออกผิดปกติ พบประมาณร้อยละ 20-40 ของผู้ป่วยที่มีอาการทั้งหมด และพบภาวะช็อกประมาณร้อยละ 5 อัตราตายในผู้ป่วยช็อกพบแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ตั้งแต่ร้อยละ 1 ถึง มากกว่าร้อยละ 10⁽⁶⁻¹⁵⁾ ในผู้ป่วยไม่ช็อกพบภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าร้อยละ 1⁽¹⁻¹⁵⁾

เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ในปี ค.ศ. 1997 จำแนกความรุนแรงของโรคเมื่อสิ้นสุดการรักษา แต่เกณฑ์ของ WHO 2009 ใช้ลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงเดงกีรุนแรง (severe dengue) และระดับฮีมาโทคริตที่เพิ่มขึ้น และ/หรือจำนวนเกล็ดเลือดลดลงเป็นสัญญาณเตือน (warning signs) ตลอดการดำเนินโรค

เนื่องจากแพทย์ส่วนใหญ่ยังคงคุ้นเคยกับเกณฑ์ของ WHO 1997 ดังนั้น WHO, Regional Office for South-East Asia (WHO SEARO) 2011 จึงได้ปรับรวมทั้งเกณฑ์ของ WHO 1997 และ WHO 2009 เข้าด้วยกัน และ WHO SEARO 2011 ยังได้รวมลักษณะทางคลินิกที่พบไม่บ่อย (atypical manifestations) อยู่ในกลุ่ม expanded dengue syndrome เพื่อให้ครอบคลุมลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้มากยิ่งขึ้น

การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ตั้งแต่ระยะแรกของโรคและการตรวจพบสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรงก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อน จะทำให้ผลการรักษาดี นอกจากนี้การวินิจฉัยความรุนแรงของโรคได้ถูกต้องเมื่อสิ้นสุดการรักษา จะทำให้ทราบแนวโน้มความรุนแรงของโรคทั้งในระดับประเทศและในระดับโลก ในแต่ละช่วงเวลา ในกรณีที่โรคมีย่นื้อรุนแรงมากขึ้น ต้องหาสาเหตุหรือปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าว

นิยามความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกี^(12,16,17)

นิยามตาม WHO 1997 ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบ่งเป็น 4 ระดับ จากน้อยไปมาก (ตารางที่ 4.1) ดังนี้

1. ไข้ซึ่งจำแนกสาเหตุของไข้ไม่ได้ (undifferentiated fever)

จะมีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกับโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัสอื่น ๆ เช่น ไข่ออกผื่น ลักษณะทางคลินิกหรือผลตรวจ complete blood count (CBC) ไม่จำเพาะกับไข้เดงกีหรือไข้เลือดออกเดงกี ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาการไม่รุนแรง ไม่มีลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการรั่วของพลาสมาและไม่มีภาวะเลือดออกง่าย เม็ดเลือดขาวอาจต่ำเล็กน้อย และเกล็ดเลือดปกติ

2. ไข้เดงกี

จะสงสัยว่าเป็นไข้เดงกี เมื่อมีไข้สูงเฉียบพลันร่วมกับมีอาการอย่างน้อย 2 ใน 7 ข้อ ดังนี้ ปวดศีรษะ ปวดกระบอกตา (retro-orbital pain) ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ มีผื่น เลือดออกผื่นปกติ และเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีไข้ 4-7 วัน โดยไม่มีการรั่วของพลาสมา

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการ/อาการแสดงบ่งถึงการรั่วของพลาสมา แต่ตรวจพบการรั่วของพลาสมาโดยการตรวจพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) และในช่องท้อง (ascites) โดยการตรวจอัลตราซาวด์ และยังมีเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. ควรจัดผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มไข้เดงกี เนื่องจากผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมาปริมาณเล็กน้อย⁽¹⁸⁻²²⁾

เนื่องจากลักษณะทางคลินิกของไข้ซึ่งจำแนกสาเหตุของไข้ไม่ได้ หรือไข้เดงกี แยกได้ยากจากไข้เฉียบพลันเนื่องจากสาเหตุอื่น ๆ ถ้าต้องการยืนยันว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี ต้องส่งเลือดตรวจเพิ่มเติม (อ่านรายละเอียดบทที่ 6)

3. ไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever, DHF)

ผู้ป่วยต้องมีครบ 4 ประการ คือ ไข้สูงนาน 2-7 วัน เลือดออกผื่นปกติ เกล็ดเลือดต่ำ (<100,000 เซลล์/ลบ.มม.) และมีการรั่วของพลาสมา

ความรุนแรงของไข้เลือดออกเดงกี แบ่งเป็น 4 ระดับ ดังนี้

- ระดับ I ผู้ป่วยไม่ช็อก และไม่มีเลือดออกผื่นปกติ แต่หากทำการทดสอบทูนิเกตต์ (tourniquet test) จะพบจุดเลือดออกได้
- ระดับ II ผู้ป่วยไม่ช็อก แต่มีเลือดออกผื่นปกติ เช่น จุดเลือดออกที่ผิวหนัง เลือดกำเดา (epistaxis) หรือเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น
- ระดับ III ผู้ป่วยช็อก (compensated/impending) คือ มีชีพจรเบาเร็ว, pulse pressure น้อยกว่า

หรือเท่ากับ 20 มม.ปรอท (เช่น 100/90 มม.ปรอท) มือ/เท้าเย็น ตัวเย็น กระสับกระส่าย capillary refill time มากกว่า 2 วินาที เป็นต้น

- ระดับ IV ผู้ป่วยช็อกรุนแรง ความดันโลหิตต่ำหรือวัดไม่ได้ หรือคล้ำซีพจนไม่ได้

4. ไข้เลือดออกเดงกีช็อก (dengue shock syndrome, DSS) หมายถึง ไข้เลือดออกเดงกีระดับ III-IV

นิยามตาม WHO 2009 ความรุนแรงของโรคแบ่งเป็น 3 ระดับ จากน้อยไปมาก ดังนี้

1. สงสัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี (probable dengue)

หมายถึงผู้ป่วยที่อยู่หรือไปพื้นที่ระบาดของไวรัสเดงกีแล้วมีไข้สูงเฉียบพลันร่วมกับมี 2 ใน 6 ข้อ ดังนี้ มีอาการปวด (ปวดศีรษะ/ปวดข้อ/ปวดกระบอกตา/ปวดกล้ามเนื้อ) มีผื่น คลื่นไส้ อาเจียน ทดสอบทูนิเกตต์ให้ผลบวก เม็ดเลือดขาวต่ำ มีสัญญาณเตือนข้อใดข้อหนึ่ง

2. ติดเชื้อไวรัสเดงกีพร้อมกับมีสัญญาณเตือนที่บ่งว่าผู้ป่วยอาจเป็นเดงกีรุนแรง (dengue viral infection with warning signs) ได้แก่

- อาการปวดท้องหรือกดเจ็บ
- อาเจียนมาก เช่น อาเจียนทุกครั้งที่ยืนอาหาร หรือดื่มน้ำ
- อาการแสดงที่บ่งถึงการคั่งของน้ำ (clinical fluid accumulation) เช่น มีน้ำหนักร่างกายเพิ่มขึ้นจากเดิมท้องอืดตึง
- ซึม กระสับกระส่าย (lethargy, restlessness)
- เลือดออกจากเยื่อ (mucosal bleeding) เช่น เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร เลือดกำเดา ประจำเดือนออกมากผิดปกติ เป็นต้น
- ตับโตต่ำกว่าชายโครงขวามากกว่า 2 ซม.
- ระดับฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม (hemoconcentration) และ/หรือจำนวนเกล็ดเลือดลดลง

3. เดงกีรุนแรง จากกลไกสำคัญ 2 ประการ คือ

3.1 มีการรั่วของพลาสมารุนแรงทำให้มีการคั่งของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด/ท้องปริมาณมาก และ/หรือ มีภาวะเลือดออกรุนแรงทำให้มีภาวะช็อก ส่งผลให้อวัยวะต่าง ๆ ทำงานลดลงอย่างรวดเร็ว

3.2 อวัยวะต่างๆ ทำงานลดลงโดยที่ไม่สัมพันธ์กับภาวะช็อก เช่น สมองอักเสบ (encephalitis) กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) เป็นต้น

นิยามตาม WHO SEARO 2011 ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบ่งเป็น 4 ระดับ จากน้อยไปมาก ดังนี้ (ตารางที่ 4.1 แผนภูมิที่ 4.1)

1. ไข้ซึ่งจำแนกสาเหตุของไข้ไม่ได้

2. ไข้เดงกี เหมือนใน WHO 1997

3. ไข้เลือดออกเดงกีระดับ I-II เหมือนใน WHO 1997 หรือ ติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีสัญญาณเตือน เหมือนใน WHO 2009

4. กลุ่มอาการเดงกีช็อก หรือ expanded dengue syndrome (ตารางที่ 4.2)

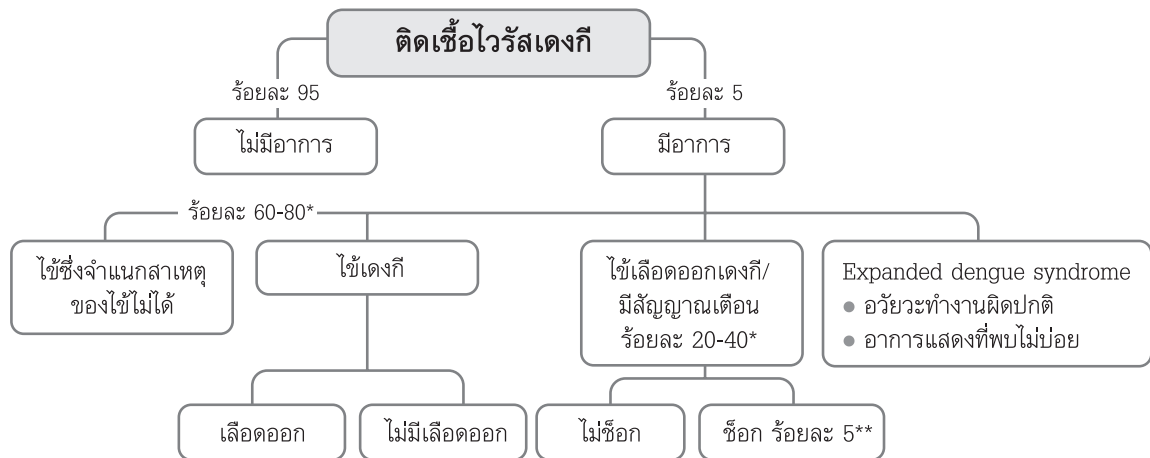
ตารางที่ 4.1 เกณฑ์วินิจฉัยระดับความรุนแรงของผู้ป่วยติดเชื้อเดงกี ตามนิยามของ WHO 1997, WHO 2009 และ WHO SEARO 2011^(12,16,17)

WHO 1997	WHO 2009	WHO SEARO 2011
ไข้เดงกี มีอาการอย่างน้อย 2 ข้อดังนี้ 1. ปวดศีรษะ 2. ปวดกระบอกตา (retro-orbital pain) 3. ปวดกล้ามเนื้อ 4. ปวดข้อ 5. มีผื่น 6. เลือดออกผิดปกติ 7. เม็ดเลือดขาวต่ำ	สงสัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี มีอาการอย่างน้อย 2 ข้อ ดังนี้ 1. ปวดศีรษะ/ปวดกระบอกตา/ปวดกล้ามเนื้อ/ปวดข้อ 2. มีผื่น 3. คลื่นไส้ อาเจียน 4. การทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก 5. เม็ดเลือดขาวต่ำ 6. มีสัญญาณเตือน ข้อใดข้อหนึ่ง	ไข้เดงกี เหมือนใน WHO 1997
ไข้เลือดออกเดงกี มีเกณฑ์ครบ 4 ข้อ คือ 1. ไข้สูงนาน 2-7 วัน 2. เลือดออกง่าย โดยมีอย่างน้อย 1 ข้อ ดังนี้ 2.1 การทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก 2.2 ตรวจพบจุดเลือดออก จ้ำเลือด 2.3 เลือดออกจากเยื่อหู 2.4 ถ่ายเป็นเลือดสด หรือ ถ่ายดำ 3. เกล็ดเลือดต่ำ (<100,000 เซลล์/ลบ.มม.) 4. มีการรั่วของพลาสมา >1 ข้อ ดังนี้ 4.1 ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม $\geq 20\%$ หรือลดลง $\geq 20\%$ หลังจากให้สารน้ำ 4.2 มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด/ช่องท้อง 4.3 อัลบูมินในเลือด <3.5 กรัม/ดล.	ติดเชื้อไวรัสเดงกีร่วมกับมีสัญญาณเตือน ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้ 1. ปวดท้องหรือกดเจ็บ 2. อาเจียนมาก 3. อาการที่บ่งว่ามีการคั่งของน้ำ 4. เลือดออกจากเยื่อหู 5. ซึม กระสับกระส่าย 6. ตับโตต่ำกว่าชายโครงขวา >2 ซม. 7. ระดับฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้น และ/หรือ จำนวนเกล็ดเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว	1. ไข้เลือดออกเดงกี ระดับ I-II เหมือนใน WHO 1997 หรือ 2. ติดเชื้อไวรัสเดงกี ร่วมกับมีสัญญาณเตือน เหมือนใน WHO 2009
ไข้เลือดออกเดงกีช็อก มีอาการของไข้เลือดออกเดงกีครบทั้ง 4 ข้อ ร่วมกับมีภาวะช็อก ได้แก่ ชีพจรเบาเร็วและ pulse pressure แคบ (<20 มม.ปรอท) หรือ ความดันโลหิตต่ำ มือเท้าเย็นและ กระสับกระส่าย	เดงกีรุนแรง มีข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้ 1. การรั่วของพลาสมารุนแรง ทำให้ 1.1 ช็อก 1.2 มีการคั่งของน้ำ ร่วมกับหอบเหนื่อย 2. เลือดออกรุนแรง 3. อวัยวะต่าง ๆ ทำงานลดลง ได้แก่ 3.1 เอนไซม์ AST หรือ ALT $\geq 1,000$ ยูนิต/ลิตร 3.2 ระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ชัก หรือความรู้สึกตัวลดลง 3.3 หัวใจ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ 3.4 ไตวายหรือตับวาย	1. ไข้เลือดออกเดงกีช็อก หรือ 2. Expanded dengue syndrome (ตารางที่ 4.2)

SEARO: Regional Office for South-East Asia;

WHO: World Health Organization

แผนภูมิที่ 4.1 การจำแนกความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกี ตาม WHO SEARO 2011⁽¹⁻¹⁵⁾



* ร้อยละของผู้ที่มีอาการทั้งหมด ** ร้อยละของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี/มีสัญญาณเตือน

จะเห็นได้ว่าเกณฑ์จำแนกความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกีตาม WHO 1997 และ 2009 มีความสอดคล้องกันตามกลไกการดำเนินโรคที่สำคัญ 2 ประการ คือ การรั่วของพลาสมา และภาวะเลือดออกผิดปกติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีบางรายอาจมีอาการรุนแรงได้โดยที่ไม่มีทั้ง 2 กลไกดังกล่าว ดังนั้น WHO 2009 จึงขยายเกณฑ์จำแนกเดงกีรุนแรงให้รวมผู้ป่วยที่มีอวัยวะต่าง ๆ ทำงานลดลงโดยที่ไม่มีภาวะช็อก/เลือดออกรุนแรง อย่างไรก็ตามยังมีการแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่เคยมีรายงานในการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ไม่สามารถจัดเข้ากลุ่มใดได้ WHO SEARO 2011 จึงจัดผู้ป่วยดังกล่าวอยู่ในกลุ่ม expanded dengue syndrome เพื่อให้ครอบคลุมลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ทั้งหมด

จะเห็นได้ว่าการรั่วของพลาสมาเป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของโรคที่สำคัญที่สุด ดังนั้นการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมาจึงสำคัญมาก โดยเกณฑ์ WHO 1997 จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นไข้เลือดออกเดงกีต้องมีครบ 4 ข้อ โดยมีการรั่วของพลาสมาเป็นเกณฑ์ 1 ใน 4 ข้อ ดังจะกล่าวต่อไป แต่ WHO 2009 ไม่ได้ใช้การวินิจฉัยการรั่วของพลาสมาดังกล่าวมาจำแนกกลุ่มผู้ป่วย แต่ใช้ลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการมีพลาสมารั่ว ได้แก่ อาการที่บ่งว่ามีการคั่งของน้ำ ตับโตต่ำกว่าชายโครงขวามากกว่า 2 ซม. และอาการแสดงที่บ่งว่ามีภาวะขาดน้ำ เช่น ซึม กระสับกระส่าย และซีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม เป็นสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง มาใช้ในการติดตามผู้ป่วย ซึ่งมีประโยชน์ในทางปฏิบัติ

ตารางที่ 4.2 Expanded dengue syndrome⁽¹²⁾

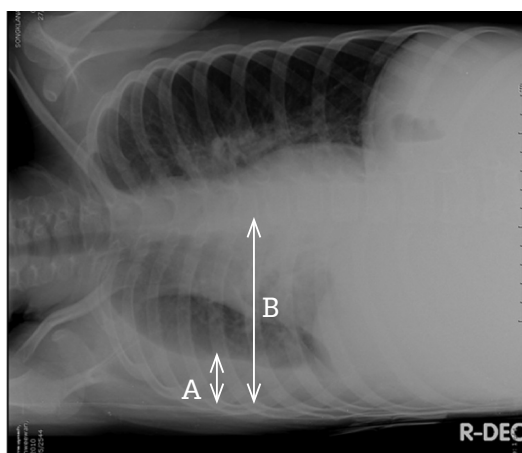
ระบบ	อวัยวะทำงานผิดปกติ/อาการแสดงที่พบไม่บ่อย
ระบบประสาท	• ไข้สูงแล้วชัก (febrile seizure) ในเด็กเล็ก • Encephalopathy • สมองอักเสบ (encephalitis)/เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) • เลือดออกในสมอง/หลอดเลือดอุดตัน (thrombosis) • Subdural effusion • Mononeuropathy, polyneuropathy, Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis
ระบบทางเดินอาหาร/ตับ	• ตับอักเสบ/ตับวายเฉียบพลัน • ภาวะน้ำดีอักเสบที่ไม่เกิดจากนิ่ว • ตับอ่อนอักเสบ • Hyperplasia of Peyer's patch • ต่อมน้ำลายอักเสบ (acute parotitis)
ไต	• ไตวายเฉียบพลัน • Hemolytic-uremic syndrome
หัวใจ	• หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) • กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) • เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis)
ทางเดินหายใจ	• กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome) • ภาวะเลือดออกในปอด (pulmonary hemorrhage)
กระดูกและกล้ามเนื้อ	• กล้ามเนื้อลายอักเสบ (myositis) ตรวจพบระดับ creatine phosphokinase ในเลือดสูงขึ้น • กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)
ระบบน้ำเหลือง/ไขกระดูก	• Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) • Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) • ม้ามแตก (spontaneous splenic rupture) • Lymph node infarction
ตา	• เลือดออกในจอตา (macular hemorrhage) • การมองเห็นลดลง (impaired visual acuity) • เส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis)

การวินิจฉัยการรั่วของพลาสมา

1. การวินิจฉัยโดยตรง มีความจำเพาะสูงในการวินิจฉัยการรั่วของพลาสมา แต่ใช้ในงานวิจัยมากกว่าในทางปฏิบัติ เช่น

1.1 ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ควรทำในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยเท่านั้น เพื่อประเมินปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจพบร่วม เช่น ปอดอักเสบ ปอดแฟบ เป็นต้น ไม่ควรใช้ภาพถ่ายรังสีทรวงอกในการประเมินการรั่วของพลาสมา เนื่องจากต้องทำการประเมินอย่างต่อเนื่องหลายครั้ง ผู้ป่วยไม่ควรได้รับรังสีโดยไม่จำเป็น

ในงานวิจัยจะประเมินปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion index, PEI) โดยถ่ายภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วยในท่านอนตะแคงขวา (รูปที่ 4.1)



$$PEI = \frac{\text{ความกว้างมากที่สุดของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (A)}}{\text{ความกว้างมากที่สุดของช่องทรวงอกด้านขวา (B)}} \times 100$$

รูปที่ 4.1 วิธีการคำนวณ pleural effusion index (PEI)

ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ในท่านอนตะแคงขวา แสดงการวัด ความกว้างมากที่สุดของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (A) ต่อ ความกว้างมากที่สุดของช่องทรวงอกด้านขวา (B)

1.2 อัลตราซาวด์ทรวงอกและช่องท้อง การตรวจอัลตราซาวด์ทรวงอกและช่องท้อง มีความไวในการวินิจฉัยการรั่วของพลาสมาในช่องเยื่อหุ้มปอดและช่องท้องได้ตั้งแต่ระยะไข่โดยพบการรั่วของพลาสมาถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยตั้งแต่ระยะไข่ที่ยังไม่มีอาการแสดงของการรั่วของพลาสมา^(20,21,23) อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ ต้องอาศัยความชำนาญของแพทย์ที่อ่านผลการตรวจอัลตราซาวด์ ซึ่งไม่มีในโรงพยาบาลขนาดเล็ก หรือในสถานีนอมนัย

2. การวินิจฉัยโดยอ้อม เป็นวิธีการที่ใช้ในทางปฏิบัติมากกว่าการวินิจฉัยโดยตรง เพราะทำได้ง่าย เร็ว แปลผลง่าย และมีข้อเสียน้อย

เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยการรั่วของพลาสมาโดยอ้อม ตามเกณฑ์ WHO 1997⁽¹⁶⁾ ได้แก่

2.1 ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างน้อยร้อยละ 20 ได้จากการคำนวณร้อยละของผลต่างฮีมาโทคริตปัจจุบัน (Hct1) และฮีมาโทคริตก่อนการเจ็บป่วย (Hct0) ดังสูตร

$$\frac{Hct1 - Hct0}{Hct0} \times 100$$

เมื่อมีการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด สัดส่วนของฮีมาโทคริตจะเพิ่มขึ้นจากเดิม การวินิจฉัยการรั่วของพลาสมาโดยใช้ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างน้อยร้อยละ 20 มีความไวร้อยละ 50-70 และมีความจำเพาะร้อยละ 80-90^(24,25) เนื่องจากผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาไม่มากฮีมาโทคริตจะเพิ่มขึ้นจากเดิมไม่ถึงร้อยละ 20 นอกจากนี้มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อฮีมาโทคริต เช่น การได้รับสารน้ำ ภาวะเลือดออกผิดปกติ เม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย^(18,22) นอกจากนี้การไม่ทราบฮีมาโทคริตก่อนการเจ็บป่วยจะทำให้ไม่สามารถคำนวณฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมได้อย่างถูกต้อง การใช้ค่ามาตรฐานของฮีมาโทคริตตามอายุแทนฮีมาโทคริตก่อนการเจ็บป่วย ค่าที่คำนวณได้จะใกล้เคียงกับของผู้ป่วยถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะซีด หรือภาวะเลือดข้น

2.2 ระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. การศึกษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลาจำนวน 140 คน พบระดับอัลบูมินที่น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. ในผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการรั่วของพลาสมาร้อยละ 93 และ 56 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ มีความไวสูงร้อยละ 93 แต่ความจำเพาะต่ำร้อยละ 44 ในการวินิจฉัยการรั่วของพลาสมา (ข้อมูลไม่ได้ตีพิมพ์)

ลักษณะทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ตามการดำเนินโรค^(12,16,17)

การดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสเดงกี แบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ ระยะไข้ ระยะวิกฤต/ช็อก และระยะฟื้นตัว การดำเนินโรคในแต่ละระยะจะต่อเนื่องกันไป ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจ CBC จะเปลี่ยนไปตามการดำเนินโรค

ในระยะไข้ 3 วันแรก การใช้ลักษณะทางคลินิกหรือผลตรวจ CBC ตามเกณฑ์ WHO 1997 หรือ WHO 2009 ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีพบว่ามีความไวสูงร้อยละ 87-97 แต่ความจำเพาะต่ำเพียงร้อยละ 3⁽²⁴⁻²⁶⁾ การติดตามการดำเนินโรคอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าลักษณะทางคลินิกตามสัญญาณเตือนของ WHO 2009 เช่น ปวดท้อง อาเจียนมาก อาการที่บ่งว่ามีการคั่งของน้ำ เลือดออกจากเยื่อหู ชิม/กระสับกระส่าย ตับโตขึ้น และผลตรวจ CBC พบเกล็ดเลือดต่ำ หรือฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม มีความไวร้อยละ 87 และความจำเพาะร้อยละ 73 ในการจำแนกผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดเดงกีรุนแรง ขณะที่เกณฑ์ 4 ข้อของ WHO 1997 ในการวินิจฉัยไข้เลือดออกเดงกี มีความไวในการจำแนกผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดเดงกีรุนแรงต่ำกว่าคือร้อยละ 62 แต่ความจำเพาะสูงกว่าคือร้อยละ 93⁽²⁷⁾ นอกจากนี้เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เลือดออกเดงกีของ WHO 1997 ยังมีความจำเพาะในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีสูงถึงร้อยละ 92⁽²⁵⁾

การประเมินการรั่วของพลาสมาโดยตรงและทางอ้อมมีข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้น ในบทนี้จะเน้นการประยุกต์ใช้ลักษณะทางคลินิก การทดสอบทูนิเกต์ CBC และ liver function test (LFT) ตามการดำเนินโรคเพื่อวินิจฉัยแยกโรค และวินิจฉัยการรั่วของพลาสมา โดยแบ่งการดำเนินโรคเป็น 3 ช่วง เพื่อให้ง่ายต่อการประยุกต์ใช้ คือ 1) ระยะไข้ 1-2 วันแรก 2) ระยะไข้ตั้งแต่วันที่ 2 จนถึงระยะวิกฤต และ 3) ระยะฟื้นตัว

1. ระยะไข้ 1-2 วันแรก

อาการ/อาการแสดง/ผลการตรวจเบื้องต้น ตามเกณฑ์ WHO 1997 หรือ WHO 2009 จะไม่จำเพาะกับการติดเชื้อไวรัสเดงกี และไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคออกจากไข้เฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ๆ ได้ (อ่านรายละเอียดบทที่ 5)^(11,13,28-32) นอกจากนี้ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีบางรายจะมีการเจ็บคอ ไอ คอแดง หรือท้องร่วง ทำให้วินิจฉัยผิดว่ามีการติดเชื้อตามระบบดังกล่าว เช่น ไข้หวัดใหญ่ หรือติดเชื้อในลำไส้ เป็นต้น^(13,28,29)

อาการ/อาการแสดง/ผลการตรวจเบื้องต้น ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ตาม WHO 1997 หรือ WHO 2009 ได้แก่

1.1 ใช้สูงลอย การกินยาลดไข้ หรือเช็ดตัวลดไข้ จะทำให้อุณหภูมิร่างกายลดลง 0.5-1°C แล้วอุณหภูมิร่างกายจะกลับสูงขึ้นใหม่ ลักษณะไข้ดังกล่าวพบในโรคติดเชื้ออื่นด้วย เช่น ซิคุนคุนยา สครับไทฟัส

1.2 อาการปวด (ปวดศีรษะ/ปวดข้อ/ปวดกระบอกตา/ปวดกล้ามเนื้อ) เป็นอาการที่ไม่จำเพาะกับการติดเชื้อไวรัสเดงกี ในเด็กเล็กซึ่งไม่สามารถบอกถึงความเจ็บปวด หรือตำแหน่งที่ปวดได้ดี จึงทำให้การประเมินในเด็กเล็กทำได้ยากกว่าในผู้ใหญ่

1.3 ผื่นในระยะไข้ พบไม่บ่อย อาจพบผื่นเล็กน้อยซึ่งไม่จำเพาะกับการติดเชื้อไวรัสเดงกี ในระยะไข้ผู้ป่วยไข้เดงกีจะมีการตัวแดงร้อน (flushing) ที่บริเวณหน้า คอ และหน้าอก มากกว่าจะมีผื่น อย่างไรก็ตามอาการตัวแดงร้อนดังกล่าวไม่จำเพาะกับการติดเชื้อไวรัสเดงกีเช่นกัน ผู้ป่วยที่มีผื่นคล้ำจะเห็นผื่น หรืออาการตัวแดงร้อนได้ไม่ชัดเจนในผู้ป่วยผิวขาว

1.4 อาการคลื่นไส้ อาเจียน พบได้บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี แต่พบในไข้เฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ๆ ได้บ่อยเช่นกัน

1.5 เลือดออกผิดปกติ หรือการทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก

1.5.1 ภาวะเลือดออกผิดปกติ ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค และบ่งบอกความรุนแรงของโรคได้ ถ้าผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลันมีประวัติเลือดออกง่าย หรือตรวจพบเลือดออกผิดปกติ เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล จุดเลือดออกตามผิวหนัง ควรคิดถึงการติดเชื้อไวรัสเดงกี^(33,34) พึงระวังว่าผู้ป่วยที่มีผื่นคล้ำจะประเมินจุดเลือดออกได้ยากกว่าคนผิวขาว อย่างไรก็ตามผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีมีภาวะเลือดออกผิดปกติไม่บ่อยทำให้มีความไวในการวินิจฉัยโรคต่ำ

1.5.2 การทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก⁽³⁵⁻⁴²⁾ การทดสอบทูนิเกตคือการรัดที่ต้นแขนด้วยเครื่องวัดความดันค้างไว้ที่กึ่งกลางของความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (systolic) และ ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic) นาน 5 นาที และอ่านผลที่ข้อพับแขนหลังจากคลายความดันไปประมาณ 1 นาที เป็นวิธีมาตรฐานในการทดสอบทูนิเกต จะให้ผลบวกถ้าผู้ป่วยมีหลอดเลือดฝอยเปราะ (capillary fragility) และ/หรือมีเกล็ดเลือดต่ำ⁽¹²⁾ WHO 1997 ให้แปลผลทูนิเกตบวกเมื่อพบจุดเลือดออกอย่างน้อย 20 จุด/ตารางนิ้ว⁽¹⁶⁾ ซึ่งพบว่ามี ความจำเพาะสูง แต่ความไวต่ำในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกี⁽³⁵⁾ ดังนั้น WHO SEARO 2011 ให้แปลผลทูนิเกตบวกเมื่อพบจุดเลือดออกอย่างน้อย 10 จุด/ตารางนิ้ว⁽¹²⁾ ซึ่งจะเพิ่มความไวในการวินิจฉัย แต่ความจำเพาะจะลดลง ถึงแม้ว่าการทดสอบทูนิเกตจะทำได้ง่ายและทำได้ทุกที่ แต่การทดสอบมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีแตกต่างกันมากในแต่ละการศึกษา คือ มีความไวร้อยละ 19-84^(36,38,40-44)

และความจำเพาะร้อยละ 23-100^(36,38,41) และการทดสอบทูนิเกตไม่สามารถจำแนกไข้แดงก็จากไข้เลือดออกแดงก็ได้^(11,45)

ถึงแม้การทดสอบทูนิเกตจะมีข้อจำกัดหลายประการดังกล่าวข้างต้น แต่มีข้อดีคือทำง่าย และถ้าแปลผลร่วมกับจำนวนเม็ดเลือดขาว จะช่วยเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสแดงก็มากขึ้น ถ้าการทดสอบทูนิเกตให้ผลบวกและจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสแดงก็มีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 94 แต่มีความไวต่ำเพียงร้อยละ 45 ถ้าตรวจพบอย่างใดอย่างหนึ่งจะเพิ่มความไวเป็นร้อยละ 94 แต่ความจำเพาะจะลดลงเหลือร้อยละ 57⁽³⁷⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อการทดสอบทูนิเกต เช่น

1) ระยะเวลาของไข้ที่ทำการทดสอบ ถ้าทำการทดสอบทูนิเกตตั้งแต่วะยะไข้ 1-2 วันแรก จะให้ผลบวกร้อยละ 30-50^(39,41,45) ทำในระยะก่อนไข้ลง 1-2 วัน จะให้ผลบวกร้อยละ 40-60^(39,41,45) ในระยะวิกฤตจะให้ผลบวกร้อยละ 60-70^(39,41)

2) วัยและเพศของผู้ป่วย ผู้ป่วยเด็กและเพศหญิงโดยเฉพาะในช่วงก่อนและหลังมีประจำเดือน เมื่อทดสอบทูนิเกตจะให้ผลบวกมากกว่าในผู้ใหญ่และเพศชาย⁽⁴¹⁾ ผู้ป่วยที่อ้วนหรือผอมมากจะให้ผลบวกลดลง เนื่องจากความดันที่กดหลอดเลือดฝอยไม่มากพอ

3) ขั้นตอนในการทดสอบทูนิเกต การทดสอบทูนิเกตและการอ่านผล ที่ไม่ได้ทำตามขั้นตอนดังกล่าวข้างต้น จะได้ผลต่างกัน

1.6 ผลตรวจ CBC พบจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. จะทำให้คิดถึงการติดเชื้อไวรัสแดงก็มากขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มาพบแพทย์เร็วตั้งแต่ไข้วันแรกหรือมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ชักจากไข้สูง มักจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูง ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ ไข้เอนเทอริก หรือมาลาเรีย บางรายจะตรวจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. ได้เช่นกัน

จะเห็นว่าในระยะไข้ 1-2 วันแรก การใช้อาการ อาการแสดงและผลตรวจ CBC ยังมีความจำเพาะต่ำในการวินิจฉัยแยกการติดเชื้อไวรัสแดงก็จากไข้สูงเฉียบพลันเนื่องจากสาเหตุอื่น ๆ การติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง แล้วพบลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะต่อการติดเชื้อไวรัสแดงก็ ได้แก่ อาการ/อาการแสดงที่บ่งถึงการรั่วของพลาสมา และภาวะเลือดออกผิดปกติจะทำให้วินิจฉัยไข้เลือดออกแดงก็ได้ดีขึ้น

2. ระยะไข้ตั้งแต่วันที่ 2 จนถึงระยะวิกฤต ถ้าผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมาหรือมีเลือดออกผิดปกติจะสามารถวินิจฉัยแยกจากไข้เฉียบพลันเนื่องจากสาเหตุอื่นได้ดีขึ้น ผู้ป่วยบางรายเริ่มมีการรั่วของพลาสมาแล้วตั้งแต่วะยะไข้และเกิดต่อเนื่องจนถึงระยะวิกฤต โดยอัตราการรักษาของพลาสมาจะมากที่สุดในระยะวิกฤตและจะร่วนาน 24-48 ชม.

การวินิจฉัยการรั่วของพลาสมาโดยใช้ลักษณะทางคลินิก และ CBC ดังนี้

2.1 อาการ/อาการแสดงที่บ่งถึงการรั่วของพลาสมา การรั่วของพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงก็จะเกิดทั่วร่างกาย เนื่องจากปริมาตรในช่องเยื่อหุ้มปอดและในช่องท้องมีขนาดใหญ่ทำให้ตรวจพบพลาสมาที่รั่วออกมาสะสมได้ง่ายกว่าตำแหน่งอื่น ๆ อาการ/อาการแสดงของผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมา ขึ้นกับปริมาณ

ของพลาสมาที่รั่วออกมาและตำแหน่งที่มีการรั่ว เช่น การรั่วของพลาสมาในระบบทางเดินอาหารและถุงน้ำดี จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง มี liver congestion ทำให้ตรวจพบตับโตและกดเจ็บ มีน้ำในช่องท้องทำให้ตรวจพบเส้นรอบท้องโตขึ้น นอกจากนี้การคั่งของน้ำในร่างกายจะทำให้ผู้ป่วยน้ำหนักเพิ่มขึ้น เป็นต้น ดังนั้นการวินิจฉัยการรั่วของพลาสมาต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกหลายอย่างประกอบกัน ได้แก่

2.1.1 อาการปวดท้อง มีหลายสาเหตุ ดังนี้

1) การยืดของเยื่อหุ้มตับ (liver's capsule stretching) เยื่อหุ้มตับจะมีเส้นประสาทรับความรู้สึก แต่เนื้อเยื่อตับไม่มีเส้นประสาทดังกล่าว ดังนั้นอาการปวดท้องจึงเกิดจากตับที่โตขึ้นแล้วมีการยืดของเยื่อหุ้มตับ

การศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีอายุ 20-50 ปีที่ได้ทำอัลตราซาวด์จำนวน 85 คน พบตับโตร้อยละ 62 ม้ามโตร้อยละ 45 และถุงน้ำดีบวมร้อยละ 45⁽⁴⁶⁾ แสดงว่าการติดเชื้อไวรัสเดงกีมีผลต่ออวัยวะอื่น ๆ ในช่องท้องด้วยเช่นกัน

2) ภาวะถุงน้ำดีบวม (gallbladder edema) การตรวจอัลตราซาวด์ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นไข้เดงกีจำนวน 25 คนที่มีอาการปวดท้อง พบภาวะถุงน้ำดีบวมร้อยละ 38⁽⁴⁷⁾ การศึกษาในเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีพบถุงน้ำดีบวมร้อยละ 43 ความหนาของผนังถุงน้ำดีในผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีระดับ I และ II จะน้อยกว่าในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีระดับ III⁽²²⁾ ผู้ป่วยบางรายอาจปวดท้องรุนแรงและคลื่นไส้ อาเจียนมาก ทำให้วินิจฉัยว่าเป็นถุงน้ำดีอักเสบ (acute cholecystitis) มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากเลือดออกมากหลังผ่าตัดถุงน้ำดี ผลตรวจชิ้นเนื้อของผู้ป่วยรายนี้พบผนังของถุงน้ำดีบวม และพบเชื้อไวรัสเดงกีที่ผนังถุงน้ำดี แต่ไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรียในถุงน้ำดี⁽⁴⁸⁾ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีไข้สูงเฉียบพลันร่วมกับปวดท้องชายโครงขวาต้องคิดถึงการติดเชื้อไวรัสเดงกีในการวินิจฉัยแยกโรคด้วยเสมอ

3) สาเหตุอื่น ๆ พบน้อย เช่น

- มีน้ำรอบ ๆ ไล้ติ่ง และปวดบริเวณท้องน้อยด้านขวาทำให้วินิจฉัยว่าเป็นไล้ติ่งอักเสบ⁽⁴⁹⁾
- ม้ามแตกโดยไม่ทราบสาเหตุ (spontaneous splenic rupture) พบน้อยมาก แต่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้⁽⁵⁰⁾
- เลือดออกในช่องท้อง เช่น rectus sheath hematoma⁽⁵¹⁾ hemoperitoneum⁽⁵²⁾

2.1.2 ตับโตต่ำกว่าชายโครงขวามากกว่า 2 ซม. การรั่วของพลาสมาทำให้ตับโตขึ้น WHO 2009 จึงกำหนดเกณฑ์ตับโตต่ำกว่าชายโครงขวามากกว่า 2 ซม. เป็นสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่มีตับโตอยู่ก่อน เช่น ไขมันสะสม จะใช้การตรวจพบตับโตมาประเมินการรั่วของพลาสมาไม่ได้

2.1.3 อาการ/อาการแสดงที่บ่งถึงการคั่งของน้ำ เช่น

- น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหรือดูบวมมากขึ้น เนื่องจากมีการคั่งของน้ำทั่วร่างกาย
- รอบท้องใหญ่ขึ้น หรือตรวจพบน้ำในช่องท้อง
- หอบเหนื่อยมากขึ้น หรือตรวจพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

2.1.4 อาการ/อาการแสดงที่บ่งถึงภาวะขาดน้ำในหลอดเลือด เช่น ปริมาณปัสสาวะลดลง สัญญาณชีพที่ไม่คงที่ เช่น อัตราชีพจรเร็วขึ้น pulse pressure แคบลง เป็นต้น (อ่านรายละเอียดบทที่ 7) การประเมินภาวะขาดน้ำในระยะไข้และในระยะวิกฤต นอกจากจะช่วยจำแนกผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการรั่วของพลาสมา ยังช่วยประเมินความรุนแรงของการรั่วด้วย⁽⁵³⁾

2.2 ผลตรวจ CBC มีการเปลี่ยนแปลงไปตามระยะไข้^(11,39) ดังนี้

2.2.1 ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม ในระยะวิกฤตฮีมาโทคริตจะเพิ่มขึ้นจากเดิม แต่ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาไม่มาก หรือได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย ฮีมาโทคริตจะเพิ่มขึ้นจากเดิมไม่ถึงร้อยละ 20 ทำให้เกณฑ์ของ WHO 1997 มีความไวในการวินิจฉัยการรั่วของพลาสมาต่ำ^(18,25)

WHO 2009 ใช้ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมเป็นสัญญาณเตือนเดงกีรุนแรง เนื่องจากการเพิ่มของฮีมาโทคริตเป็นการวินิจฉัยทางอ้อมว่าผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมา การติดตามการเปลี่ยนแปลงของฮีมาโทคริตจะช่วยประเมินอัตราการรั่วของพลาสมา เพื่อใช้เป็นแนวทางในการให้สารน้ำ และประเมินภาวะเลือดออก

2.2.2 จำนวนเกล็ดเลือด WHO 1997 ใช้ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม.) เป็นเกณฑ์ 1 ใน 4 ข้อ ของการวินิจฉัยไข้เลือดออกเดงกี และ WHO 2009 ใช้จำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลงอย่างรวดเร็วเป็นสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง

การศึกษาในเด็กไทยที่ป่วยเป็นไข้เดงกี/ไข้เลือดออกเดงกี พบว่าจำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลงสัมพันธ์กับปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เพิ่มขึ้น ระดับเอนไซม์ของตับที่เพิ่มขึ้นและระดับอัลบูมินในเลือดที่ลดลง⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾

เนื่องจากเกล็ดเลือดเป็นกลไกแรกของการห้ามเลือด (primary hemostasis) ดังนั้นเมื่อเอนโดทีเลียมเกิดพยาธิสภาพ เกล็ดเลือดจึงต่ำลง เกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. มีความไวสูงแต่มีความจำเพาะต่ำในการจำแนกผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดการรั่วของพลาสมา^(11,25) ดังนั้นผู้ป่วยที่เกล็ดเลือดต่ำลงเร็วหรือเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เพื่อประเมินอาการ/อาการแสดงที่บ่งถึงการรั่วของพลาสมา เช่น ภาวะขาดน้ำในหลอดเลือด ตับโตและ/หรือฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม เป็นต้น

2.2.3 จำนวนเม็ดเลือดขาว ในระยะไข้ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงเรื่อย ๆ โดยมีจำนวนต่ำที่สุดประมาณ 1-2 วันก่อนไข้ลดลง จากนั้นจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นในระยะฟื้นตัว ในผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการรั่วของพลาสมามีการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวไม่ต่างกัน⁽¹¹⁾

2.2.4 ร้อยละของ atypical lymphocyte ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่ตรวจพบร้อยละ atypical lymphocyte สูงขึ้นในวันที่ไข้ลงโดยจะพบประมาณร้อยละ 5-15 และเพิ่มสูงขึ้นในระยะฟื้นตัว^(57,58) ผู้ป่วยที่เป็นไข้เดงกี และไข้เลือดออกเดงกี⁽⁵⁷⁾ มีการเปลี่ยนแปลงของร้อยละของ atypical lymphocyte ไม่ต่างกัน

2.2.5 ร้อยละของลิมโฟไซต์ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีจะตรวจพบลิมโฟไซต์ประมาณร้อยละ 40-60 และพบไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีอาการรั่วของพลาสมา⁽⁵⁷⁾

2.3 Liver function test

2.3.1 ระดับอัลบูมินในเลือด ระดับอัลบูมินของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีในระยะไข้ ส่วนใหญ่

ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ (มากกว่า 3.5 กรัม/ดล.) ระดับอัลบูมินในผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาจะเริ่มลดลง 1 วันก่อนไข้ลง และระดับอัลบูมินจะลดลงไปเรื่อย ๆ จนถึงระยะฟื้นตัว ระดับอัลบูมินที่ต่ำกว่า 3.5 กรัม/ดล. บ่งว่าผู้ป่วยน่าจะมีการรั่วของพลาสมา⁽⁵⁹⁾

2.3.2 ระดับ aspartate aminotransferase (AST) และระดับ alanine aminotransferase (ALT)^(60,61) ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีจะมีระดับ AST สูงกว่าระดับ ALT ทั้ง AST และ ALT มีระดับสูงที่สุดในระยะวิกฤตหรือวันที่ไข้ลง ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาจะมีระดับ AST และ ALT สูงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีการรั่วของพลาสมา 2-3 เท่า^(59,62)

อาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งว่าอาจมีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก⁽⁶³⁻⁶⁶⁾

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการรั่วของพลาสมาปริมาณไม่มากและไม่มีภาวะแทรกซ้อน อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางรายที่มีอัตราการรั่วของพลาสมาปริมาณมากและถ้าให้สารน้ำไม่เพียงพอจะเกิดภาวะช็อกตามมา ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยจะมีอาการ/อาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เปลี่ยนแปลงเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมง ดังนี้

- 1) ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียนมาก
- 2) ตับโตขึ้นเร็วและกดเจ็บ เช่น จากคลำไม่ได้ เป็นคลำได้ 3 ซม. ต่ำจากชายโครงขวา
- 3) ท้องอืดโตขึ้น น้ำหนักเพิ่มขึ้นจากเดิม
- 4) มีอาการ/อาการแสดงที่บ่งว่ามีภาวะขาดน้ำมาก ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ไม่เพียงพอ เช่น กระสับกระส่าย ปัสสาวะลดลง ชีพจรเร็วขึ้น (อ่านรายละเอียดบทที่ 7)
- 5) ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมในอัตราที่เร็ว เช่น เพิ่มขึ้นจากค่าปกติมากกว่าร้อยละ 20⁽⁶⁷⁾
- 6) มีภาวะตับอักเสบ มีเอนไซม์สูงกว่าค่าปกติมากกว่า 3 เท่า^(59,62)
- 7) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบ่งว่า มีพยาธิสภาพของเซลล์เอนโดทีเลียม เช่น เกล็ดเลือดต่ำลงเร็วมาก (เช่น จาก 200,000 เป็น 60,000 เซลล์/ลบ.มม. ใน 1 วัน) ปัจจัยที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือดลดลง ประเมินจาก prothrombin time, activated partial thromboplastin time นานกว่าปกติ ระดับ fibrinogen ต่ำกว่าปกติ

3. ระยะฟื้นตัว

ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน มีความอยากรับประทานอาหาร ปริมาณปัสสาวะมากขึ้น ชีพจรช้าลงเมื่อเทียบกับในระยะวิกฤต pulse pressure กว้างขึ้น และตรวจพบ convalescent petechial rash คือเป็นกลุ่มจุดเลือดออกรอบ ๆ ผิวปกติ ผื่นจะเห็นแขน ขา มือ และ เท้า มากกว่าตรงลำตัวหรือใบหน้า ผู้ป่วยบางรายจะมีอาการคัน

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก เมื่อถึงระยะนี้ พลาสมาที่รั่วออกนอกหลอดเลือดในส่วนต่าง ๆ ของร่างกายจะเคลื่อนกลับเข้าสู่หลอดเลือด ถ้าร่างกายขับน้ำทางปัสสาวะไม่ทันอาจเกิดภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) และมี dilutional anemia ผู้ป่วยจะมีอาการหอบเหนื่อย ตรวจปอดมีเสียง crepitation และตับโตขึ้นกว่าเดิมอีก

ภายใน 1-2 สัปดาห์ จำนวนเม็ดเลือดขาว ฮีมาโทคริต และจำนวนเกล็ดเลือดจะกลับมาอยู่ในระดับปกติ

ตัวอย่างการดำเนินโรคของผู้ป่วยเด็กชายอายุ 8 ปี ที่เป็นไข้เลือดออกเดงกี (รูปที่ 4.2)

ในระยะไข้: ผู้ป่วยมีไข้สูงลอย ตรวจร่างกายไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อ ตรวจ CBC พบจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. ทำให้คิดถึงการติดเชื้อไวรัสเดงกีอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค ในระยะนี้จำนวนเกล็ดเลือด และฮีมาโทคริตจะอยู่ในระดับปกติ

ก่อนไข้ลดลง 1 วัน (Day-1): จำนวนเกล็ดเลือดจะลดลงเร็วมาก ฮีมาโทคริตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น น้ำหนักตัวของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น แสดงว่าเริ่มมีการรั่วของพลาสมา

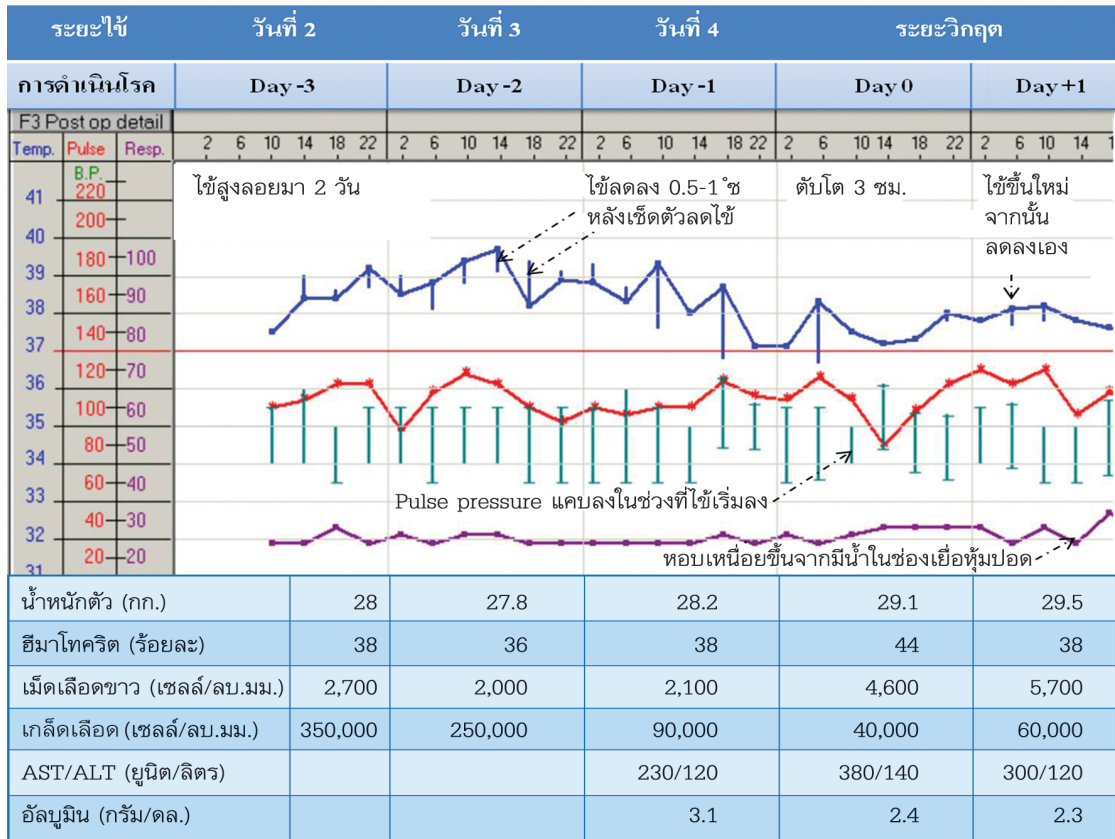
ระยะวิกฤต (Day0): ตับโตมากขึ้น pulse pressure แคบลง (20 มม.ปรอท) หลังจากได้รับ NSS 10 มล./กก./ชม.ผู้ป่วยไม่มีภาวะช็อกซ้ำอีก จำนวนเม็ดเลือดขาวจะเริ่มเพิ่มขึ้น จำนวนเกล็ดเลือดลดต่ำลง ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม AST/ALT สูงขึ้น และอัลบูมินต่ำลง น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นประมาณ 1 กก. แสดงว่ามีสารน้ำรั่วออกจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อ ช่องเยื่อหุ้มปอด/ช่องท้อง ร่วมกับการสะสมน้ำทั่วร่างกายประมาณ 1 ลิตร

ระยะวิกฤต (Day+1): ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีไข้กลับขึ้นมามากหลังจากไข้ลดลงแล้ว แต่ผู้ป่วยรายนี้มีไข้ขึ้นใหม่ และหอบเหนื่อยขึ้น จึงได้ถ่ายภาพรังสีทรวงอก พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และไม่พบ infiltration ผลตรวจ CBC พบจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นจากเดิมไม่มากทำให้ไม่คิดถึงภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย สาเหตุของไข้อาจเกิดจากภาวะปอดแฟบ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.1) หรือภาวะตับอักเสบ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.3)

ระยะฟื้นตัว (Day+2): ไข้ลดลงเอง ปัสสาวะออกมากขึ้น และอาการหอบเหนื่อยลดลง

สรุป ในระยะไข้ 1-2 วันแรก ผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลันที่ยังไม่มีลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะกับโรคใด แต่ตรวจ CBC พบจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. ควรวินิจฉัยแยกโรคการติดเชื้อไวรัสเดงกีไว้ด้วยเสมอ อย่างไรก็ตามในระยะไข้ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีบางรายมีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงได้ การติดตามลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการรั่วของพลาสมา ภาวะเลือดออก และ CBC เพื่อดูฮีมาโทคริต จำนวนเม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด มีความสำคัญในการวินิจฉัยแยกโรค และประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี

ผู้ป่วยเดงกีที่มีสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง เช่น ชี้นิ่ง ปวดท้องมากขึ้น อาเจียนมาก มีภาวะขาดน้ำ มีอาการ/อาการแสดงที่บ่งถึงการรั่วของพลาสมา ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม เกล็ดเลือดลดลงเร็ว หรือต่ำกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นเดงกีรุนแรง ควรรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาลและประเมินการรั่วของพลาสมาอย่างใกล้ชิด



ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase

รูปที่ 4.2 | กราฟและตารางแสดงอาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตามการดำเนินโรคของผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกเดงกี

เอกสารอ้างอิง

- Perret C, Chanthavanich P, Pengsaa K, et al. Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. J Infect 2005; 51: 287-93.
- Watanaveeradej V, Endy TP, Samakoses R, et al. Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. Am J Trop Med Hyg 2003; 69: 123-8.
- Laoprasopwattana K, Suntharasaj T, Petmanee P, et al. Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal-fetal transmission, southern Thailand, 2009-2010. Epidemiol Infect 2016; 144: 381-8.

4. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
5. L'Azou M, Moureau A, Sarti E, et al. Symptomatic dengue in children in 10 Asian and Latin American countries. *N Engl J Med* 2016; 374: 1155-66.
6. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, et al. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. *PloS One* 2014; 9: e114499.
7. Sam SS, Omar SF, Teoh BT, et al. Review of dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2194.
8. Cam BV, Fonsmark L, Hue NB, et al. Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 848-51.
9. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue with central nervous system involvement. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46 Suppl 1: 118-22.
10. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection with unusual manifestations. *J Med Assoc Thai* 1994; 77: 410-3.
11. Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, et al. Dengue infection in children in Ratchaburi, Thailand: a cohort study. II. Clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1520.
12. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. [internet]. 2011 [cited 10 June 2016]. Available from: http://apps.searo.who.int/pds_docs/B4751.pdf
13. Ho TS, Wang SM, Lin YS, et al. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *J Biomed Sci* 2013; 20: 75.
14. Lam PK, Tam DT, Diet TV, et al. Clinical characteristics of dengue shock syndrome in Vietnamese children: a 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1577-86.
15. Magpusao NS, Monteclar A, Deen JL. Slow improvement of clinically-diagnosed dengue haemorrhagic fever case fatality rates. *Trop Doct* 2003; 33: 156-9.
16. Anonymous. Dengue hemorrhagic fever, diagnosis, treatment and control. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
17. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. [internet]. Geneva:WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
18. Michels M, Sumardi U, de Mast Q, et al. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2277.
19. Motla M, Manaktala S, Gupta V, et al. Sonographic evidence of ascites, pleura-pericardial effusion and gallbladder wall edema for dengue fever. *Prehosp Disaster Med* 2011; 26: 335-41.
20. Pothapregada S, Kullu P, Kamalakannan B, et al. Is ultrasound a useful tool to predict severe dengue infection? *Indian J Pediatr* 2016; 83: 500-4.
21. Santhosh VR, Patil PG, Srinath MG, et al. Sonography in the diagnosis and assessment of dengue fever.

- J Clin Imaging Sci 2014; 4: 14.
22. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 283-90.
 23. Chandak S, Kumar A. Can radiology play a role in early diagnosis of dengue fever? *N Am J Med Sci* 2016; 8: 100-5.
 24. Balasubramanian S, Janakiraman L, Kumar SS, et al. A reappraisal of the criteria to diagnose plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr* 2006; 43: 334-9.
 25. Srikiatkachorn A, Gibbons RV, Green S, et al. Dengue hemorrhagic fever: the sensitivity and specificity of the World Health Organization definition for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994-2005. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1135-43.
 26. Buonora SN, Passos SR, do Carmo CN, et al. Accuracy of clinical criteria and an immunochromatographic strip test for dengue diagnosis in a DENV-4 epidemic. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 37.
 27. Macedo GA, Gonin ML, Pone SM, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization dengue classification schemes for severe dengue assessment in children in Rio de Janeiro. *PloS One* 2014; 9: e96314.
 28. Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health* 2008; 13: 1328-40.
 29. Gregory CJ, Santiago LM, Arguello DF, et al. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area--Puerto Rico, 2007-2008. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 922-9.
 30. Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, et al. Differential diagnosis of Chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 459-63.
 31. Libraty DH, Myint KS, Murray CK, et al. A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai children. *PLoS Negl Trop Dis* 2007; 1: e111.
 32. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, et al. Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1584-90.
 33. Chrispal A, Boorugu H, Gopinath KG, et al. Acute undifferentiated febrile illness in adult hospitalized patients: the disease spectrum and diagnostic predictors - an experience from a tertiary care hospital in South India. *Trop Doct* 2010; 40: 230-4.
 34. Watt G, Jongsakul K, Chouriyagune C, et al. Differentiating dengue virus infection from scrub typhus in Thai adults with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 536-8.
 35. Cao XT, Ngo TN, Wills B, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health* 2002; 7: 125-32.
 36. Norlijah O, Khamisah AN, Kamarul A, et al. Repeated tourniquet testing as a diagnostic tool in dengue infection. *Med J Malaysia* 2006; 61: 22-7.
 37. Gregory CJ, Lorenzi OD, Colon L, et al. Utility of the tourniquet test and the white blood cell count to differentiate dengue among acute febrile illnesses in the emergency room. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;

5: e1400.

38. Mayxay M, Phetsouvanh R, Moore CE, et al. Predictive diagnostic value of the tourniquet test for the diagnosis of dengue infection in adults. *Trop Med Int Health* 2011; 16: 127-33.
39. Biswas HH, Ortega O, Gordon A, et al. Early clinical features of dengue virus infection in nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1562.
40. Antunes AC, Oliveira GL, Nunes LI, et al. Evaluation of the diagnostic value of the tourniquet test in predicting severe dengue cases in a population from Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46: 542-6.
41. Halsey ES, Vilcarromero S, Forshey BM, et al. Performance of the tourniquet test for diagnosing dengue in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 99-104.
42. Lorenzi OD, Gregory CJ, Santiago LM, et al. Acute febrile illness surveillance in a tertiary hospital emergency department: comparison of influenza and dengue virus infections. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 472-80.
43. Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, et al. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18: 954-71.
44. Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 1063-70.
45. Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176: 313-21.
46. Jhamb R, Kumar A, Ranga GS, et al. Unusual manifestations in dengue outbreak 2009, Delhi, India. *J Commun Dis* 2010; 42: 255-61.
47. Zulkarnain I. Gallbladder edema in Dengue hemorrhagic fever and its association with haematocrit levels and type of infections. *Acta Med Indones* 2004; 36: 84-6.
48. Schmidt-Chanasit J, Tenner-Racz K, Poppert D, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever imported into Germany. *Infection* 2012; 40: 441-3.
49. Premaratna R, Bailey MS, Ratnasena BG, et al. Dengue fever mimicking acute appendicitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 683-5.
50. Pungjitprapai A, Tantawichien T. A fatal case of spontaneous rupture of the spleen due to dengue virus infection: case report and review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; 39: 383-6.
51. Waseem T, Latif H, Shabbir B. An unusual cause of acute abdominal pain in dengue fever. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 819 e3-4.
52. Chandrashekar NK, Krishnappa R, Reddy CS, et al. Hemoperitoneum in dengue fever with normal coagulation profile. *J Glob Infect Dis* 2013; 5: 29-30.
53. Hartman ME, Cheifetz IM. Pediatric emergencies and resuscitation. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 489-506.

54. Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 840-7.
55. Mourao MP, Lacerda MV, Macedo VO, et al. Thrombocytopenia in patients with dengue virus infection in the Brazilian Amazon. *Platelets* 2007; 18: 605-12.
56. Michels M, van der Ven AJ, Djamiatun K, et al. Imbalance of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in severe dengue and relationship with thrombocytopenia, endothelial activation, and vascular stability. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87: 943-6.
57. 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 Immunol* 2007; 25: 27-36.
58. Thisyakorn U, Nimmannitya S, Ningsanond V, et al. Atypical lymphocyte in dengue hemorrhagic fever: its value in diagnosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1984; 15: 32-6.
59. Suwanto S, Nainggolan L, Sinto R, et al. Dengue score: a proposed diagnostic predictor for pleural effusion and/or ascites in adults with dengue infection. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 322.
60. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, et al. Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1676.
61. Mahmuduzzaman M, Chowdhury AS, Ghosh DK, et al. Serum transaminase level changes in dengue fever and its correlation with disease severity. *Mymensingh Med J* 2011; 20: 349-55.
62. Potts JA, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, et al. Classification of dengue illness based on readily available laboratory data. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 781-8.
63. Lovera D, Martinez de Cuellar C, Araya S, et al. Clinical characteristics and risk factors of dengue shock syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1294-9.
64. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2412.
65. Lam PK, Tam DT, Dung NM, et al. A prognostic model for development of profound shock among children presenting with dengue shock syndrome. *PloS One* 2015; 10: e0126134.
66. Zhang H, Zhou YP, Peng HJ, et al. Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 359308.
67. Tantracheewathorn T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 272-7.

การติดเชื้อไวรัส

— เองก็ —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ



บทที่ 5

การวินิจฉัยแยกโรค

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

ไวรัสเดงกี (dengue virus) และไวรัสอินฟลูเอนซา (influenza virus) เป็นสาเหตุสำคัญของไข้เฉียบพลันที่พบบ่อยในประเทศไทย พบประมาณ 100-400 ต่อประชากรแสนคน^(1,2) ไข้เฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น *Salmonella enterica* serotype Typhi (*S. Typhi*), *Leptospirosis* spp., *Orientia tsutsugamushi* และมาลาเรีย พบใกล้เคียงกันคือ ประมาณ 2-10 ต่อประชากรแสนคน⁽³⁻⁶⁾

ลักษณะทางคลินิก และผลตรวจ CBC ในระยะไข้ 1-2 วันแรก จะจำแนกสาเหตุของไข้เฉียบพลันได้ยาก การติดตามการดำเนินโรคจะทำให้วินิจฉัยโรคได้ถูกต้องมากขึ้น การตรวจยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจหาแอนติเจนหรือเชื้อก่อโรค มีความไวแตกต่างกันขึ้นกับวิธีการตรวจ การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อก่อโรคในระยะ 4 วันแรกของไข้ไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรค (อ่านรายละเอียดบทที่ 6)

การทราบลักษณะทางคลินิกและการดำเนินโรคของไข้เฉียบพลันที่พบบ่อยในประเทศไทย เช่น ชิคุนกุนยา ไข้ซิกา ไข้หวัดใหญ่ ไข้เอนเทอริค สครับไทฟัส เลปโตสไปโรซิส และมาลาเรีย จะทำให้วินิจฉัยแยกจากการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ถูกต้องมากยิ่งขึ้น

การวินิจฉัยแยกโรค⁽⁷⁻²⁹⁾

การซักประวัติ ตรวจร่างกายตามระบบ สามารถวินิจฉัยแยกสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่พบบ่อย ได้แก่

1. ลักษณะของไข้ ในผู้ป่วยไข้เฉียบพลัน มีลักษณะของไข้ในแต่ละโรคได้ต่างกัน ดังนี้

1.1 ไข้สูงทันที (abrupt onset) หมายถึง อุณหภูมิร่างกายที่สูงขึ้นทันทีภายใน 1 วัน สาเหตุที่พบบ่อย เช่น การติดเชื้ออินฟลูเอนซา เอดส์ ซิคุนคุนยา และเลปโตสไปโรซิส ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์เร็วหลังจากมีไข้ภายใน 2-3 วัน

1.2 ไข้ค่อย ๆ สูงขึ้น (gradual onset) หมายถึง ภาวะที่ไข้ค่อย ๆ สูงขึ้น ภายใน 3-5 วัน สาเหตุที่พบบ่อย เช่น ไข้เอนเทอริค มาลาเรีย และสครับไทฟัส ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์หลังจากมีไข้ไปแล้วประมาณ 3-5 วัน

1.3 ไข้สูงลอย (continuous fever) หมายถึง อุณหภูมิร่างกายสูงกว่าปกติตลอดวันโดยเปลี่ยนแปลงน้อยกว่า 1 °C ใน 24 ชม. พบในหลายโรคทั้งการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย และเชื้อสาเหตุอื่น ๆ เช่น เอดส์ ซิคุนคุนยา สครับไทฟัส เอนเทอริค เป็นต้น การศึกษาในเด็กไทยพบว่าผู้ป่วยไข้เอนเทอริค จะมีลักษณะของไข้แบบไข้แวกมากกว่าแบบไข้สูงลอย⁽²³⁾

1.4 ไข้แวก (remittant fever) หมายถึง อุณหภูมิร่างกายสูงกว่าปกติตลอดวันโดยเปลี่ยนแปลงมากกว่า 2 °C ใน 24 ชม. เป็นลักษณะของไข้ที่พบได้บ่อย สาเหตุ เช่น ไข้หวัดใหญ่ ไข้เอนเทอริค เลปโตสไปโรซิส และมาลาเรียในระยะแรก เป็นต้น

1.5 ไข้เป็น ๆ หาย ๆ (intermittent fever) หมายถึง อุณหภูมิร่างกายที่สูงขึ้นในบางชั่วโมงของวัน และกลับลงมากปกติได้ เวลาไข้ขึ้นจะมีอาการหนาวสั่นมากเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิร่างกายมาก เช่น มาลาเรียจะมีไข้สูงหนาวสั่นวันเว้นวัน หรือวันเว้นสองวัน โดยผู้ป่วยจะมีไข้ขึ้นสูงขณะที่เม็ดเลือดแดงแตกพร้อม ๆ กัน ตามการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรีย อย่างไรก็ตามลักษณะไข้ดังกล่าวจะพบได้หลังจากติดเชื้อมาลาเรียนานอย่างน้อย 1 สัปดาห์ เนื่องจากในช่วงแรกของไข้ เชื้อมาลาเรียยังเจริญเติบโตไม่พร้อมกันทำให้เม็ดเลือดแดงแตกไม่พร้อมกัน

1.6 มีไข้ 2 ช่วง (biphasic fever) หมายถึง หลังจากไข้ลงไปแล้ว 1-3 วัน ผู้ป่วยมีไข้กลับขึ้นใหม่เป็นลักษณะไข้ที่พบได้บ่อยในเลปโตสไปโรซิส⁽⁷⁾ แต่มีรายงานพบได้ในการติดเชื้อไวรัสเอดส์เช่นกัน

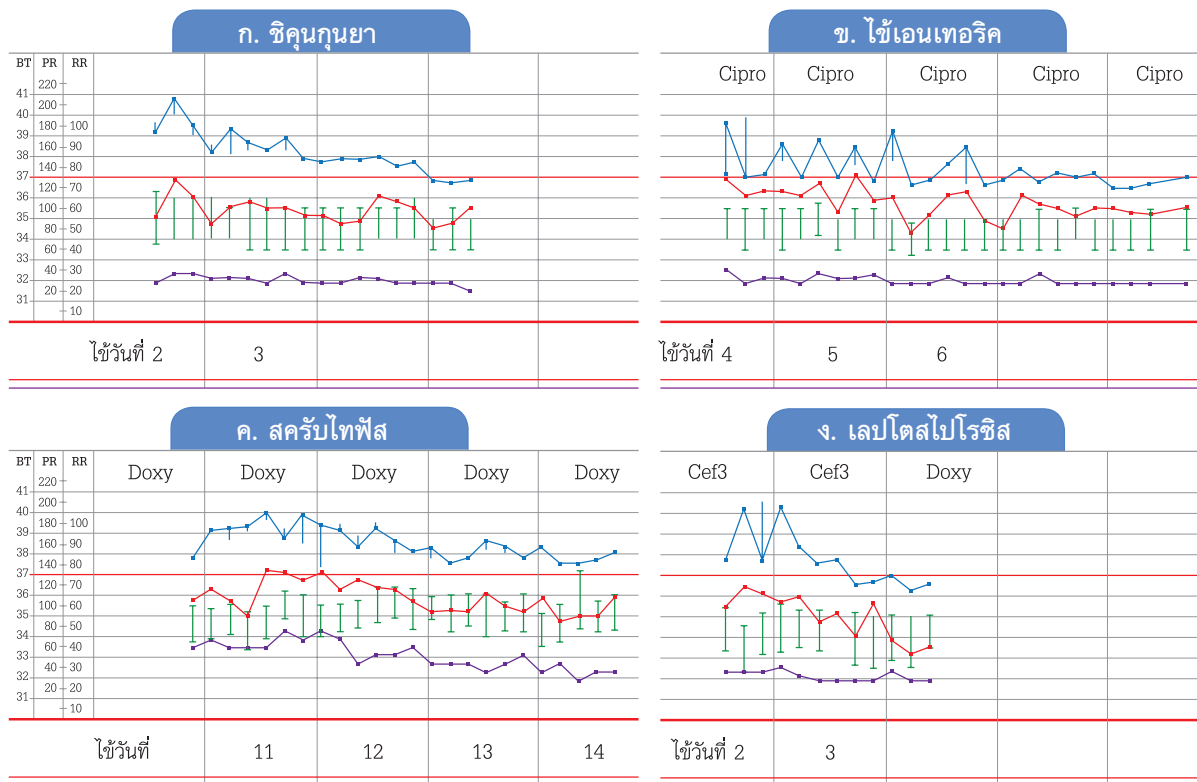
ตัวอย่าง ลักษณะไข้ สัญญาณชีพ ระยะเวลาที่มีไข้ และการตอบสนองของไข้ต่อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลัน (รูปที่ 5.1)

ก. ซิคุนคุนยา ส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์เร็วตั้งแต่วันที่ 1-2 เนื่องจากผู้ป่วยจะมีไข้สูงทันที ร่วมกับมีผื่น หรือปวดข้อ ทำให้มาพบแพทย์เร็ว จะมีไข้สูงลอยนาน 2-3 วัน

ข. ไข้เอนเทอริค ส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์ประมาณไข้วันที่ 3-4 เนื่องจากในระยะ 2-3 วันแรก ผู้ป่วยจะมีไข้ไม่สูงมาก และมีอาการไม่รุนแรง จากนั้นจะมีไข้สูงแบบแวก ไข้จะลงหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมประมาณ 3-4 วัน

ค. สครับไทฟัส ในระยะไข้ 3-4 วันแรก ไข้จะค่อย ๆ สูงขึ้น จากนั้นจะมีไข้สูงลอย ถ้าไม่ได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมจะมีไข้ยาวนานและเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น ปอดอักเสบ ผู้ป่วยรายนี้หลังจากได้ doxycycline ไป 2 วัน ไข้เริ่มลดลงและปอดอักเสบดีขึ้น (อ่านรายละเอียดบทที่ 11 ในผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 3)

ง. เลปโตสไปโรซิส ส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์ประมาณใช้วันที่ 2-3 ใช้จะสูงแบบกว้างๆ ถ้าไม่ได้
รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมจะมีใช้นานและเกิดภาวะแทรกซ้อนได้เช่นกัน ใช้จะลดลงหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะ
ที่เหมาะสมประมาณ 1-2 วัน



Cipro: ciprofloxacin; Cef 3: ceftriaxone; Doxy: doxycycline

— อุณหภูมิร่างกาย (BT) — อัตราชีพจร (PR) — อัตราการหายใจ (RR)

รูปที่ 5.1 | ลักษณะของไข้ ระยะเวลาที่มีไข้ และการตอบสนองของไข้ต่อการให้ยาปฏิชีวนะ ของ (ก) ชิคุนกุนยา (ข) ไข้เอนเทอริค (ค) สครับไทฟัส (ง) เลปโตสไปโรซิส^(17,22,23)

2. ระยะเวลาที่มีไข้ ผู้ป่วยไข้เฉียบพลันมีระยะเวลาของไข้ได้นานต่างกัน แบ่งได้ดังนี้

2.1 น้อยกว่า 7 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักติดเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซา เอดส์ ชิคุนกุนยา ชิคา จะมีใช้นานไม่เกิน 7 วัน ยกเว้นถ้ามีภาวะแทรกซ้อนอาจมีใช้นานขึ้น เช่น ติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน

2.2 นานกว่า 7 วัน ผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิส ไข้เอนเทอริค สครับไทฟัส และมาลาเรีย ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่จำเพาะกับเชื้อจะมีใช้นานเกิน 1 สัปดาห์ แต่ส่วนใหญ่จะนานไม่เกิน 1 เดือน โดยผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงระบบภูมิคุ้มกันจะกำจัดเชื้อโรคและหายเองภายใน 1 เดือน แต่ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรงจะเกิดภาวะแทรกซ้อน และเสียชีวิตในที่สุด

3. ระบาดวิทยา และความเสี่ยงต่อการสัมผัสโรค

3.1 การระบาดของโรคในพื้นที่ที่ผู้ป่วยอาศัย หรือมีประวัติเดินทางไปยังพื้นที่ระบาดในระยะเวลาที่อยู่ในฟิลิปปินส์ของระยะพักตัว

3.2 ประวัติสัมผัสน้ำท่วมขัง จะทำให้คิดถึงเลปโตสไปโรซิส

3.3 ประวัติสัมผัสโรคกับผู้ที่เจ็บป่วย เช่น โรคติดต่อในระบบทางเดินหายใจ (อินฟลูเอนซา) อาหารที่ปนเปื้อนเชื้อ (ไข่เอนเทอริก)

3.4 ผู้ที่อาศัยอยู่ในชนบท อาชีพเกษตรกรรม มีความเสี่ยงต่อโรคสครับไทฟัส และเลปโตสไปโรซิส^(8,9,22)

4. ภาวะช็อค เกิดจากหลายกลไก ดังนี้

4.1 เลือดออกผิดปกติ พบในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีได้บ่อยกว่าสาเหตุอื่น ๆ ผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสรุนแรงพบเลือดออกในปอด (pulmonary hemorrhage) และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ ในผู้ป่วยไข้เอนเทอริคอาจมีผนังลำไส้อักเสบทำให้มีเลือดออกเรื้อรัง

4.2 เม็ดเลือดแดงแตก

1) ในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) ผู้ป่วยจะซีดลง ปัสสาวะสีดําเข้มจากสีของฮีโมโกลบิน พบในผู้ป่วยไข้เฉียบพลันที่มีโรคประจำตัว เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) โรคฮีโมโกลบินเอช (hemoglobin H disease) เป็นต้น

2) นอกหลอดเลือด (extravascular hemolysis) เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรียจะถูกทำลายที่ตับและม้ามทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียมีตับ/ม้ามโต ซีดลง เหลืองขึ้น ปัสสาวะสีเหลืองเข้มขึ้น นอกจากนี้คนที่มีโรคประจำตัวร่วมด้วย เช่น ธาลัสซีเมีย ถ้ามีไข้เฉียบพลันเม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายที่ตับ/ม้ามมากขึ้นด้วย

4.3 ไชกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง เช่น การติดเชื้อ *S. Typhi* ในไขกระดูก⁽³⁰⁾

5. ภาวะเหลือง ผู้ป่วยไข้เฉียบพลันที่มีภาวะเหลืองร่วมด้วย เกิดจาก

5.1 เม็ดเลือดแดงแตก กลไกดังกล่าวข้างต้น จะตรวจพบอัตราส่วนของ direct bilirubin (DB) ต่อ total bilirubin (TB) น้อยกว่า 0.2

5.2 น้ำดีคั่ง (cholestasis jaundice) จะตรวจพบอัตราส่วนของ DB ต่อ TB มากกว่า 0.2 พบในเลปโตสไปโรซิสได้บ่อยกว่าไข้เฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ภาวะเหลืองในเลปโตสไปโรซิสจะไม่สัมพันธ์กับภาวะตับอักเสบ ระดับ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) จะสูงไม่มากเมื่อเทียบกับการติดเชื้อไวรัสเดงกี และสครับไทฟัส⁽²²⁾

5.3 ภาวะตับอักเสบ พบได้บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี และสครับไทฟัส ส่วนใหญ่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีจะมีตับอักเสบเล็กน้อย และไม่เหลือง แต่ในกรณีที่มึ่ดบวดยจะพบภาวะเหลืองร่วมด้วย

6. อาการตามระบบ

6.1 เยื่อบุตาอักเสบ (conjunctivitis) ทำให้มีตาแดง พบได้บ่อยในเลปโตสไปโรซิส⁽²¹⁾ และไข้ชิก้า⁽¹⁰⁾

6.2 ระบบทางเดินหายใจ เช่น ไอ น้ำมูก หอบ

ผู้ป่วยไข้เฉียบพลันที่มีอาการในระบบทางเดินหายใจร่วมด้วยควรคิดถึงเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซา ผู้ป่วยเด็กเล็กที่หอบเหนื่อย หายใจมีเสียงหวีดมักมีสาเหตุจากเชื้อ respiratory syncytial virus เป็นต้น อย่างไรก็ตามอาการของระบบทางเดินหายใจพบในโรคอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อไวรัสเดงกี เลปโตสไปโรซิส ไข้เอนเทอริค และสครับไทฟัสได้ประมาณร้อยละ 20-50 แต่ส่วนใหญ่อาการจะไม่รุนแรง เช่น ไอแห้ง ๆ น้ำมูกเล็กน้อย เป็นต้น

6.3 ระบบทางเดินอาหาร และตับม้าม

1) อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้องและท้องร่วง เป็นลักษณะทางคลินิกที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลัน แต่ความรุนแรงของอาการดังกล่าวแตกต่างกันไปขึ้นกับสาเหตุของไข้ และความรุนแรงของโรค เช่น ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่มีการรั่วของพลาสมาจะพบอาการดังกล่าวได้บ่อยและรุนแรงกว่าผู้ป่วยไข้เดงกี และชิคุนกุนยา เป็นต้น

2) ตรวจพบตับโต พบได้ประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี เลปโตสไปโรซิส และสครับไทฟัส⁽¹³⁾ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีการรั่วของพลาสมาจะตรวจพบตับโตและกดเจ็บ ผู้ป่วยมาลาเรีย และไข้เอนเทอริคอาจตรวจพบตับโตหลังจากติดเชื้อนานเกิน 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสชิก้า และอินฟลูเอนซามักตรวจไม่พบตับโต

3) ตรวจพบม้ามโต อาจพบในโรคมาลาเรียและไข้เอนเทอริคถ้าติดเชื้อเรื้อรังนานเกิน 1-2 สัปดาห์ เนื่องจากม้ามต้องโตมากกว่าปกติถึง 3 เท่า ถึงจะตรวจร่างกายพบว่าม้ามโต

6.4 ระบบทางเดินปัสสาวะ

1) ปัสสาวะขุ่น หรือแสบขัด ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

2) ปัสสาวะสีแดง หรือสีน้ำตาลเข้ม จากมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากภาวะไตอักเสบเฉียบพลัน (acute glomerulonephritis) พบในผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสได้บ่อยที่สุดถ้าเทียบกับเชื้อสาเหตุอื่น ๆ⁽²²⁾

3) ปัสสาวะลดลง แสดงว่าอาจมีภาวะไตวายเฉียบพลัน พบได้บ่อยในผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิส หรือไข้เฉียบพลันอื่น ๆ ที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ไข้เลือดออกเดงกีช็อก มาลาเรียรุนแรง เป็นต้น

6.5 ระบบประสาท เช่น ชี้น ชัก เกิดจากหลายสาเหตุ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.6) ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นไข้สมองอักเสบ (encephalitis) สาเหตุที่พบบ่อยในประเทศไทย เช่น ไวรัสเริม (herpesvirus) เอนเทอโรไวรัส (enterovirus) และไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี (Japanese encephalitis virus) เชื้ออื่น ๆ ที่พบได้รองลงมา เช่น เดงกี ชิคุนกุนยา อินฟลูเอนซา และริคเกตเซีย⁽³¹⁻³⁵⁾

7. ผื่น เช่น แผล ผื่น และจุดเลือดออก เป็นต้น ลักษณะของผื่น ตำแหน่ง และวันที่เกิดผื่น จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคดังนี้ (รูปที่ 5.2)



รูปที่ 5.2

ลักษณะผิวหนังที่พบในผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลัน

- ก. จุดเลือดออกใต้ผิวหนังขนาดเล็ก (petechiae) ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี
- ข. Convalescent petechial rash พบในระยะฟื้นตัวในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี
- ค. จุดเลือดออกใต้ผิวหนังขนาดใหญ่ (purpura) ในผู้ป่วยไข้กาฬหลังแอ่น
- ง.^๑ ผื่นนูนแดง (maculopapular rash) ในผู้ป่วยทารกอายุ 2 วัน ที่ติดเชื้อไวรัสซิกนุกุนยา จากมารดาที่มีไข้ ผื่น และปวดข้อ จากการติดเชื้อไวรัสซิกนุกุนยา 1 วันก่อนคลอด
- จ. ตุ่มน้ำพุพอง และตุ่มน้ำที่แตก บริเวณขาในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 ปี ที่ติดเชื้อไวรัสซิกนุกุนยา
- ฉ.^๒ Eschar บริเวณหน้าท้องในผู้ป่วยสครับไทฟัส

^๑รูปจาก ผศ.นพ.อนุชา ฐาตรีมนตรีชัย ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ^๒รูปจาก นพ.พิสุทธิ์ ศิริไพฑูรย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

7.1 จุดเลือดออกใต้ผิวหนัง (petechiae) พบในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำ หรือหลอดเลือดฝอยเปราะง่าย (capillary fragility) เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี (รูปที่ 5.2 ก)

7.2 Convalescent petechial rash จะมีลักษณะเป็นจุดขาว ๆ (ผิวปกติ) ขนาดประมาณ 0.5 ซม. บนพื้นสีแดง (จุดเลือดออก) จะพบในระยะฟื้นตัวของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี บางรายจะมีอาการคันร่วมด้วย (รูปที่ 5.2 ข)

7.3 เลือดออกใต้ผิวหนังมีขนาดใหญ่ (purpura) จะมีขอบเขตชัด และมีสีม่วง มักเกิดจากหลอดเลือดฝอยอุดตัน (thrombosis) เนื่องจากมีภาวะ intravascular disseminated coagulation (DIC) จาก

การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด โดยเฉพาะไขกาฬหลังแอ่น (meningococemia) (รูปที่ 5.2 ค)

7.4 ผื่นนูนแดง (maculopapular rash) ในระยะไข้ พบได้บ่อยในผู้ป่วยซิคุนคุนยา และชิคา⁽³⁶⁾ โรคอื่น ๆ เช่น สครับไทฟัส พบประมาณร้อยละ 7-30^(22,37-39) (รูปที่ 5.2 ง)

7.5 จุดคล้ายบุหรืจี้ (eschar) เป็นลักษณะจำเพาะของสครับไทฟัส เกิดจากไร่อ่อน (chigger) กัดทำให้หลอดเลือดตรงตำแหน่งนั้นเกิดการอักเสบ และเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดเลือดตายเฉพาะส่วน (necrosis) กลายเป็นสีดำคล้ายรอยบุหรืจี้ โดยไร่อ่อนจะชอบกัดตรงใต้ร่มผ้า หรือที่อับชื้น⁽⁴⁰⁾ (รูปที่ 5.2 ฉ)

7.6 Rose spot เป็นจุดสีแดง-ชมพู ขนาด 2-3 มม. บริเวณหน้าอกและลำตัว เป็นลักษณะจำเพาะของไข้เอนเทอริค พบแตกต่างกันมากระหว่างการศึกษาดังแต่น้อยกว่าร้อยละ 5⁽⁴¹⁾ ถึงร้อยละ 30-60^(42,43) ผู้ป่วยผิวดำจะตรวจรอยโรคได้ไม่ชัด ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเร็วภายในสัปดาห์แรกของไข้จะตรวจไม่พบ rose spot เช่นกัน ตรง rose spot จะมีเชื้อ *S. Typhi* และ rose spot จะหายไปภายใน 1-2 วันหลังจากผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะ⁽⁴³⁾

8. การรักษา และการตอบสนองต่อการรักษา

ผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันจากโรคสครับไทฟัสและเลปโตสไปโรซิส ถ้าได้รับการรักษาด้วย doxycycline/azithromycin ไข้จะลงภายใน 2 วัน

9. ประวัติวัคซีน

ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคของวัคซีนแต่ละชนิดแตกต่างกันไป เช่น ปัจจุบันวัคซีนป้องกันไข้สมองอักเสบเจอี มีประสิทธิภาพสูงมากกว่าร้อยละ 95⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับวัคซีนป้องกันไข้สมองอักเสบเจอีมาก่อน ถ้ามีอาการที่เข้าได้กับภาวะไข้สมองอักเสบสาเหตุน่าจะเกิดจากเชื้ออื่น ในปัจจุบันวัคซีนป้องกันไทฟอยด์มีประสิทธิภาพร้อยละ 50-70 ขึ้นกับชนิดของวัคซีน และจำนวนครั้งที่ให้วัคซีน^(48,49) วัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีซึ่งมีข้อบ่งชี้ในคนอายุ 9-45 ปี มีประสิทธิภาพร้อยละ 65^(50,51) ส่วนวัคซีนป้องกันมาลาเรีย สครับไทฟัส เลปโตสไปโรซิส ไข้ชิคา และซิคุนคุนยา ยังไม่มีจำหน่าย

Complete blood count (CBC)

CBC ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อแต่ละชนิดมีการเปลี่ยนแปลงไปตามระยะไข้ ดังนั้นการแปลผลต้องคำนึงถึงวันที่ของไข้ขณะตรวจ CBC โรคประจำตัวและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วย

1. จำนวนเม็ดเลือดขาว

1.1 น้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะไวรัสเดงกีได้บ่อยกว่าเชื้อสาเหตุอื่น ๆ^(24,52,53)

1.2 จำนวนปกติ คือ 5,000-12,000 เซลล์/ลบ.มม. ร่วมกับ

- นิวโทรฟิลน้อยกว่าร้อยละ 70 พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส และริกเกตเซีย
- นิวโทรฟิลมากกว่าร้อยละ 70 หรือตรวจพบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (band) พบในผู้ป่วย

ไข้เอนเทอริค เลปโตสไปโรซิส มาลาเรีย

1.3 มากกว่า 12,000 เซลล์/ลบ.มม. พบในเลปโตสไปโรซิส⁽²²⁾ หรือการติดเชื้อแบคทีเรียอื่น ๆ

2. ฮีมาโทคริต

2.1 ลดลง พบได้บ่อยในผู้ป่วยมาลาเรีย และไข้เอนเทอริก

2.2 สูงขึ้น พบในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ และไข้เลือดออกเดงกี ถ้าสูงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 20 มักเกิดจากการรั่วของพลาสมาในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี มากกว่าภาวะขาดน้ำ

3. จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. พบบ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีและมาลาเรีย ผู้ป่วยไข้เฉียบพลันเนื่องจากสาเหตุอื่น ๆ พบประมาณร้อยละ 6-20 จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 เซลล์/ลบ.มม. จะพบบ่อยในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี และมาลาเรียรุนแรง แต่พบไม่บ่อยในไข้เฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ๆ^(24,53)

จะเห็นได้ว่า การวินิจฉัยแยกโรคไข้เฉียบพลันโดยลักษณะทางคลินิก ข้อมูลการระบาดของโรคต่าง ๆ ในพื้นที่นั้น ๆ ประวัติการสัมผัสโรค ร่วมกับผลตรวจ CBC และ urinalysis (UA) สามารถวินิจฉัยโรคได้ในผู้ป่วยบางราย

ผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลันที่มาพบแพทย์ในระยะ 2-3 แรกของไข้ ส่วนใหญ่มีลักษณะทางคลินิกและผลตรวจ CBC ที่ไม่จำเพาะกับโรค แต่เมื่อการดำเนินโรคผ่านไป ลักษณะทางคลินิกและผลตรวจ CBC จะจำเพาะกับแต่ละโรคมากยิ่งขึ้น ดังนั้นการติดตามการดำเนินโรคของผู้ป่วยไข้เฉียบพลัน มีความสำคัญทั้งในด้านการวินิจฉัยแยกโรค และการประเมินภาวะแทรกซ้อน

สาเหตุของไข้เฉียบพลันส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัส ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีไข้ไม่เกิน 7 วัน และพบภาวะแทรกซ้อนน้อย ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยอาการทั่วไปดี ควรให้คำแนะนำอาการที่ต้องกลับมาพบแพทย์ และนัดติดตามอาการเป็นระยะทุก 1-2 วัน จนกว่าไข้จะลง

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อที่มียารักษาจำเพาะ (เช่น มาลาเรีย ฝอยตัว ไข้เอนเทอริก และเลปโตสไปโรซิส) มีไข้ไม่เกิน 7 วัน หรือมีอาการรุนแรง ควรหาสาเหตุของไข้และให้การรักษาที่จำเพาะต่อโรคนั้น โดยรายละเอียดของสาเหตุของไข้สูงเฉียบพลันที่พบบ่อยในประเทศไทย กล่าวโดยสรุปในตารางที่ 5.1

ตารางที่ 5.1 ลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจ CBC การวินิจฉัย CBC การวินิจฉัย การรักษา และภาวะแทรกซ้อนของโรคติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในคนไทย

เดงกี	ซิกุนกุนยา ⁽⁹⁾	ชิกา ^(10,11)	ใช้หวัดใหญ่ ⁽¹²⁾	ไข้เอนเทอริค ⁽¹³⁾	สคริปไทฟัส ⁽¹⁶⁾	เลปโตสไปริซิส ⁽⁷⁾	มาลาเรีย ⁽²⁸⁾
ระบาดวิทยา	ระบาดช่วงหน้าฝน เนื่องจากมีแหล่งเพาะพันธุ์ยุงลายเพิ่มขึ้น		ระบาดช่วงหน้าฝน/หนาว	ประเทศกำลังพัฒนา สุขอนามัยไม่ดี	อยู่ในพื้นที่เสี่ยง เช่น ชนบท/สวน	สัมผัสแหล่งน้ำขัง ที่ปนเปื้อน บัสลาระลิดัว	เดินทางไปใน พื้นที่ที่มีการระบาดของ ของโรค
พาหะนำโรค/รังโรค	ยุงลาย			คน	ไรออน	หนู	ยุงก้นปล่อง
ระยะฟักตัวในคน เฉลี่ย (พิสัย)	4-8 (3-14) วัน ⁽⁸⁾	3-7 (1-12) วัน	2 (1-4) วัน	7-14 (3-60) วัน	7 (3-21) วัน	5-14 (2-30) วัน	1-4 (1-6) สัปดาห์
ลักษณะไข้	ไข้สูงทันทีและสูงลอย	ไข้ต่ำ ๆ	ไข้สูงทันที และแวก	ไข้ต่ำ ๆ สูงขึ้น และแวก	ไข้ต่ำ ๆ สูงขึ้น จากนั้นไข้สูงลอย	ไข้สูงทันที และแวก	ไข้ต่ำ ๆ สูงขึ้น เป็น ๆ หาย ๆ หนาวสั่น
ใช้นาน	2-7 วัน (ซิกุนกุนยาล้วนใหญ่ใช้นานไม่เกิน 5 วัน)						
อาการ/อาการแสดง ที่ช่วยวินิจฉัย แยกโรค	อาการรุนแรงขึ้น เมื่อไข้เริ่มลดลง ดับโตกดเล็บ เลือดออก ร้อง	ไข้เฉียบพลัน ผื่น ปวดข้ออย่าง ทั้ง 2 ข้าง เท่า ๆ กัน	ตาแดง แบบไม่มีขี้ตา ผื่น ปวดเมื่อย ตัว/ข้อ	ไข้สูงโดยที่อาการ ทั่วไปดีขึ้น และชีพจรไม่เร็ว ท้องร่วง/ท้องผูก	ตรวจพบ eschar ต่อมน้ำเหลืองโต	ปวดบวมแดง ตาแดง ไตอักเสบ	ซีด เหลือง ตับ/ม้ามโต
รอยโรคที่ผิวหนัง (ร้อยละ)	Petechiae Convalescent rash	ผื่นแดงทั่วตัว (40-87) ^(17,54,55)	ผื่นแดง (คัน) ทั่วตัว (90) ⁽⁵⁶⁾	Rose spot ($<5^{(41)}, 30^{(42)}-60^{(43)}$)	Eschar (20-90) ^(22,37,39) ผื่นแดงทั่วตัว ($<30^{(37,39)}$)	ไม่มีผื่น	ไม่มีผื่น

เดงกี	ชื่คุณุณยา ⁽⁹⁾	ชিকা ^(10,11)	ใช้หวัดใหญ่ ⁽¹²⁾	ไข้เอนเทอริค ⁽¹³⁾	สคริปไทพิส ⁽¹⁶⁾	เลบโดสไปโรซีส ⁽⁷⁾	มาลาเรีย ⁽²⁸⁾
จำนวนเม็ดเลือดขาว (เซลล์/ลบ.มม.) (ชนิดของเม็ดเลือดขาวที่พบมากขึ้น)	ต่ำ แต่ส่วนใหญ่ >5,000 (ลิมโฟไซต์, Atyp L)		ใช้ (ลิมโฟไซต์)	ต่ำแต่มี >5,000 (ตัวอ่อน, นิวโทรฟิล)	1 st wk: ปกติ 2 nd wk: สูง (นิวโทรฟิล)	สูง (นิวโทรฟิล)	ต่ำ/ปกติ (ตัวอ่อน, นิวโทรฟิล)
ระดับฮีมาโทคริต	สูงขึ้น ถ้ามีการรั่วของพลาสมา	ปกติ		1 st wk: ปกติ 2 nd wk: ต่ำ	ปกติ	ปกติ	ต่ำลง
จำนวนเกล็ดเลือด*	ในวันที่ 1-2: ปกติ ใช้ >3 วัน: ต่ำลงเล็กน้อย-มาก#		ปกติ-ต่ำเล็กน้อย	1 st wk: ปกติ 2 nd wk: ปกติ-ต่ำปานกลาง#	1 st wk: ปกติ 2 nd wk: ต่ำเล็กน้อย-ปานกลาง#	1 st wk: ปกติ 2 nd wk: ปกติ-ต่ำปานกลาง#	ต่ำเล็กน้อย-มาก#
การรักษา	รักษาตามอาการ ไม่มียารักษาจำเพาะ		รักษาในกลุ่มเสี่ยงสูง oseltamivir นาน 5 วัน ใช้มักลงใน 2 วัน	Ciprofloxacin นาน 7-14 วัน ใช้มักลงใน 2-7 วัน	Doxycycline นาน 5-7 วัน ใช้จะลงใน 1-2 วัน	Doxycycline/ ceftriaxone นาน 7 วัน ใช้มักลงใน 2 วัน	Antimalarial drugs ตามชนิด ของเชื้อ ใช้มัก ลงใน 2-5 วัน
ภาวะแทรกซ้อน	ช็อกจาก พลาสมารั่ว และ ภาวะเลือดออก รุนแรง	ปวดข้อเรื้อรัง สมองอักเสบ	หัวใจล้มเหลว เชื้อในกระแส ภาวะแทรกซ้อน ทางระบบ ประสาท	ช็อค ปอดอักเสบ ลำไส้ทะลุ	หลอดเลือดอักเสบ ทำให้เกิด ปอดอักเสบ ตับอักเสบ ไตวาย	ไตวาย Weil's syndrome เยื่อหุ้มสมอง อักเสบ	ช็อคมาก ไตวาย มาลาเรียขึ้นสมอง

* จำนวนเกล็ดเลือดที่ปกติ คือ >150,000 เซลล์/ลบ.มม. ต่ำเล็กน้อยคือ 100,000-150,000 เซลล์/ลบ.มม. ต่ำปานกลางคือ 50,000-100,000 เซลล์/ลบ.มม. ต่ำมากคือ <50,000 เซลล์/ลบ.มม.

ผู้ป่วยที่มีการรุนแรง

Atyp L: atypical lymphocyte; wk: week ; CBC: complete blood count

ชิคุงุนยา (Chikungunya)

ชิคุงุนยาเป็นภาษาแอฟริกาหมายถึงเดินหลังงอ (to walk bent over) เนื่องจากมีอาการปวดข้อมาก ทำให้เดินหลังงอ ไวรัสชิคุงุนยามียุงลายสวน (*Aedes albopictus*) เป็นพาหะนำโรคที่สำคัญ

โรคชิคุงุนยามีการระบาดในประเทศไทยเป็นครั้งคราว และล่าสุดเมื่อปี พ.ศ. 2551 ที่ภาคใต้ตอนล่าง และค่อย ๆ กระจายขึ้นสู่ภาคใต้ตอนบน การศึกษา seroprevalence หลังการระบาดของชิคุงุนยาในหญิงที่มาคลอดบุตรที่โรงพยาบาลเทพา จังหวัดสงขลา ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2553 จำนวน 319 ราย ตรวจพบชิคุงุนยาแอนติบอดีทั้งชนิด immunoglobulin (Ig) M และหรือ IgG ประมาณร้อยละ 70 โดยตรวจพบเฉพาะ chikungunya IgG ร้อยละ 44 แสดงว่าประชากรที่ศึกษาได้มีการติดเชื้อไวรัสชิคุงุนยามาก่อนการระบาด ข้อมูลข้างต้นบ่งว่า ประเทศไทยมีไวรัสชิคุงุนยาเป็นเชื้อประจำถิ่น (endemic area) แต่มีรายงานการระบาดของโรคชิคุงุนยาน้อยเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง และไม่จำเพาะ ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ไปพบแพทย์ หรือถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคอื่น เช่น ไข้เดงกี⁽⁵⁷⁾

ลักษณะทางคลินิก

คนที่ติดเชื้อไวรัสชิคุงุนยาส่วนใหญ่ไม่มีอาการ หรือมีอาการไม่รุนแรงและพบการเสียชีวิตน้อยมาก⁽⁵⁸⁾ ในช่วงที่มีการระบาดของโรคชิคุงุนยาพบว่า ผู้ใหญ่ที่มีไข้สูงเฉียบพลันและปวดข้อหรือมีข้ออักเสบ มีโอกาสเป็นโรคชิคุงุนยาประมาณร้อยละ 90⁽⁵⁹⁾ อย่างไรก็ตามอาการปวดข้อในเด็กจะไม่รุนแรงเหมือนในผู้ใหญ่ และในเด็กเล็กจะบอกไม่ได้ว่าปวดข้อ

ลักษณะทางคลินิกของโรคชิคุงุนยา ได้แก่

1. ไข้สูง (39.0-40.0 °C) นาน 2-4 วัน ไข้จะสูงทันทีและสูงลอยโดยไม่มีอาการนำมาก่อน
2. อาการปวดข้อและข้ออักเสบ พบร้อยละ 80-100 โดยเฉพาะข้อรยางค์ เช่น ข้อนิ้วมือ ข้อนิ้วเท้า ข้อมือ และข้อเท้า มักเป็นหลายข้อ และเป็น 2 ข้าง เท้า ๆ กัน และปวดย้ายตำแหน่งได้ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดข้อใหญ่ ๆ เช่น ข้อเข่า ข้อหัวไหล่ และข้อกระดูกสันหลัง
3. ผื่นผิวหนัง จะเกิดในช่วง 1-2 วันแรกของไข้ พบแตกต่างกันระหว่างการศึกษาตั้งแต่ร้อยละ 40-50^(54,55) ถึงร้อยละ 87⁽¹⁷⁾ ลักษณะเป็นแบบผื่นนูนแดงกระจายทั่วตัว (รูปที่ 5.2 ง) ในเด็กเล็กบางคนจะมีผิวพุพองได้ โดยจะพบบริเวณขา (รูปที่ 5.2 จ) ผู้ป่วยอาจมีอาการคันบริเวณที่เกิดผื่น และบางรายหลังจากที่โรคหายแล้ว ผื่นผิวหนังจะสีเข้มขึ้น (hyperpigmentation)

การศึกษาผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์⁽¹⁷⁾ เนื่องจากมีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคชิคุงุนยา คือมีไข้สูงเฉียบพลันน้อยกว่า 7 วัน ร่วมกับปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อ หรือมีผื่น ในช่วงที่มีการระบาดของชิคุงุนยา ปี พ.ศ. 2552 จำนวน 49 คน พบว่าติดเชื้อไวรัสชิคุงุนยา 32 คน (ร้อยละ 65) ติดเชื้อไวรัสเดงกี 10 คน และไข้จากสาเหตุอื่น 7 คน ผู้ป่วยชิคุงุนยาที่สามารถบอกอาการปวดได้จำนวน 24 คน มีอาการปวดข้อ 23 คน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยติดเชื้อเดงกี และไข้จากสาเหตุอื่นมีอาการปวดข้อร้อยละ 40-50 ผู้ป่วยชิคุงุนยาจะมาพบแพทย์เร็วภายใน 2 วัน (ร้อยละ 94) มีผื่นช่วงมีไข้ (ร้อยละ 87) และจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. (ร้อยละ 75) เมื่อนำปัจจัยต่าง ๆ มารวมกัน

พบว่าในช่วงที่มีการระบาดของไวรัสชิคุนกุนยา ถ้าผู้ป่วยมีไข้และมาพบแพทย์เร็วภายใน 2 วัน ร่วมกับการพบผื่นแดงทั่วตัวมีโอกาสดำเนินการ (ค่าทำนายผลบวก) เป็นชิคุนกุนยาร้อยละ 90 และถ้ามีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. ร่วมด้วย มีโอกาสเป็นชิคุนกุนยาร้อยละ 100 อาการปวดข้อมีความจำเพาะต่ำในการวินิจฉัยชิคุนกุนยาในเด็ก (ตารางที่ 5.2) ถึงแม้ไวรัสชิคุนกุนยา และไวรัสเดงกีมียุ่งลายเป็นพาหะเหมือนกัน การศึกษานี้พบการติดเชื้อทั้ง 2 ชนิดในผู้ป่วย 1 คน และมีอาการไม่รุนแรง

การวินิจฉัย

1. ตรวจหาชิคุนกุนยาแอนติบอดี โดยวิธี hemagglutination inhibition (HI) และ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) เป็นต้น จะสงสัยว่าติดเชื้อไวรัสชิคุนกุนยาถ้าตรวจพบ chikungunya IgM อย่างน้อย 40 หน่วย โดยจะพบประมาณวันที่ 4 หลังจากป่วยเป็นต้นไป และสามารถตรวจพบได้นานประมาณ 3 เดือน⁽⁵⁸⁾ เนื่องจากประเทศไทยมีไวรัสชิคุนกุนยาเป็นเชื้อประจำถิ่น และสามารถตรวจพบ chikungunya IgG ได้นานเป็นปีหลังจากได้รับเชื้อ ดังนั้นจะยืนยันการวินิจฉัยต้องมีการเพิ่มขึ้นของแอนติบอดีใน convalescent serum เทียบกับ acute serum ต่อเชื้อไวรัสชิคุนกุนยาอย่างน้อย 4 เท่า⁽⁵⁸⁾
2. ตรวจหาชิคุนกุนยาไวรัสโดยวิธี reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) ควรส่งตรวจในขณะที่ผู้ป่วยยังมีไข้ เนื่องจากเชื้อไวรัสยังคงอยู่ในกระแสเลือด⁽⁵⁸⁾

การรักษา

รักษาตามอาการ เนื่องจากยังไม่มียาด้านไวรัสชิคุนกุนยา ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อมากและจะให้การรักษาด้วย nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ต้องประเมินก่อนว่าผู้ป่วยไม่ได้ติดเชื้อไวรัสเดงกี และมีจำนวนเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่เช่นนั้นอาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร

การพยากรณ์โรค

ภาวะไข้จะลดลงเองใน 1 สัปดาห์ ภาวะแทรกซ้อนพบร้อยละ 0.02⁽⁵⁸⁾ เช่น ข้ออักเสบเรื้อรัง ซึ่งพบในผู้ใหญ่บ่อยกว่าในผู้ป่วยเด็ก ภาวะเลือดออกผิดปกติพบร้อยละ 3.5-6.4 ส่วนใหญ่มีเลือดออกไม่รุนแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม.^(54,60) ภาวะสมองอักเสบพบน้อยแต่มีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 50^(61,62)

ตารางที่ 5.2 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก และผลตรวจ CBC ของผู้ป่วยเด็กมิใช่จากเชื้อไวรัสซิกา
ไวรัสเดงกี และจากสาเหตุอื่น ๆ⁽¹⁷⁾

ลักษณะทางคลินิก/ผลตรวจ CBC	ซิกุนกุนยา (32 คน)	เดงกี (10 คน)	ไวรัสสาเหตุอื่น (7 คน)	p
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	20 (62.5)	4 (40.0)	4 (57.1)	0.47
อายุ, ปี [*]	7.6 (4.5)	8.1 (3.1)	8.8 (5.3)	0.77
ไข้ก่อนมาพบแพทย์, วัน [*]	1.4 (0.9)	2.6 (1.3)*	3.9 (2.6)*	<0.01
ไข้ก่อนมาพบแพทย์ <2 วัน, จำนวน (ร้อยละ)	30 (93.8)	4 (40.0)*	3 (42.9)*	<0.01
ระยะเวลาที่มีไข้, วัน [*]	2.8 (2.0), n=31	4.2 (1.5)	6.3 (5.4)	0.06
ปวดข้อ, จำนวน (ร้อยละ)	23 (95.8), n=24	4 (44.4), n=9*	3 (50.0), n=6*	<0.01
ปวดกล้ามเนื้อ, จำนวน (ร้อยละ)	20 (83.3), n=24	8 (88.9), n=9	6 (100), n=6	0.54
ปวดศีรษะ, จำนวน (ร้อยละ)	19 (76.0), n=25	4 (44.4), n=9	1 (16.7), n=6*	0.02
หนาวสั่น, จำนวน (ร้อยละ)	15 (46.9)	3 (30.0)	1 (14.3)	0.24
ไอ, จำนวน (ร้อยละ)	6 (18.8)	3 (30.0)	3 (42.9)	0.34
น้ำมูก, จำนวน (ร้อยละ)	6 (18.8)	4 (40.0)	1 (14.3)	0.41
เบื่ออาหาร, จำนวน (ร้อยละ)	14 (45.2)	9 (90.0)*	5 (71.4)	0.03
อาเจียน, จำนวน (ร้อยละ)	6 (18.8)	7 (70.0)*	4 (57.1)	<0.01
ปวดท้อง, จำนวน (ร้อยละ)	7 (21.9), n=24	2 (22.2), n=9	1 (16.7), n=6	0.87
ท้องร่วง, จำนวน (ร้อยละ)	4 (12.5)	4 (40.0)	1 (14.3)	0.13
เลือดออกผิดปกติ, จำนวน (ร้อยละ)	0	4 (40)*	0	<0.01
อุณหภูมิกาย, °ซ [*]	39.1 (0.6)	39.1 (0.9)	38.1 (1.3)	0.42
เยื่อตาอักเสบ, จำนวน (ร้อยละ)	5 (15.6)	1 (10.0)	0	0.82
ตับโต, จำนวน (ร้อยละ)	0	4 (40.0)*	0	<0.01
ผื่น, จำนวน (ร้อยละ)	28 (87.5)	4 (40.0)*	2 (28.6)*	<0.01
ปลายมือ/เท้าเขียว, จำนวน (ร้อยละ)	5 (16.1)	0	0	0.39
ฮีมาโทคริต, ร้อยละ [*]	36.0 (6.0)	40.3 (2.7)	37.8 (2.8)	0.08
ฮีมาโทคริต <ร้อยละ 36, จำนวน (ร้อยละ)	13 (40.6)	0*	2 (28.6)	0.04
จำนวนเม็ดเลือดขาว, เซลล์/ลบ.มม. [*]	8,295 (5,194)	3,895 (1,836)*	6,178 (1,729)	0.02
เม็ดเลือดขาว >5,000 เซลล์/ลบ.มม., จำนวน (ร้อยละ)	24 (75.0)	2 (20.0)*	5 (71.4)	<0.01
จำนวนเกล็ดเลือด $\times 10^3$, เซลล์/ลบ.มม. [*]	259 (68)	127 (68)*	234 (68)	<0.01
เกล็ดเลือด >150,000 เซลล์/ลบ.มม., จำนวน (ร้อยละ)	30 (93.8)	5 (50.0)*	6 (85.7)	<0.01

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับซิกุนกุนยา

^{*} ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

CBC: complete blood count

ไข้ซิกา (Zika fever)

ไวรัสซิกาอยู่ในสกุลฟลาวิไวรัส และมีอยู่หลายพันพาหะเช่นเดียวกับไวรัสเดงกี ถึงแม้ไวรัสซิกาไม่ก่อให้เกิดโรครุนแรงเท่ากับไวรัสเดงกี แต่ถ้าทารกติดเชื้อตั้งแต่ในครรภ์จะมีศีรษะเล็ก (microcephaly) ได้ ดังนั้นในช่วงที่มีการระบาดของไวรัสซิกา กลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการสงสัยว่าติดเชื้อไวรัสซิกา ต้องได้รับการตรวจยืนยันการวินิจฉัยและติดตามทารกในครรภ์^(63,64)

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ที่รับเชื้อส่วนใหญ่ไม่มีแสดงอาการ ผู้ที่มีอาการส่วนใหญ่มียาอาการไม่รุนแรง เช่น มีไข้ต่ำ ๆ มีผื่นผื่นแดงกระจายทั่วตัว เยื่อบุตาอักเสบแต่ไม่มีขี้ตา ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตัว/ข้อ ส่วนใหญ่จะมีอาการนาน 2-7 วันแล้วหายเอง

การวินิจฉัย⁽¹¹⁾

1. การตรวจพบเชื้อไวรัสซิกาโดยวิธี RT-PCR จะยืนยันการวินิจฉัย
 - ถ้าตรวจภายใน 7 วัน ที่มีไข้ จะพบเชื้อในเลือดและปัสสาวะ
 - ถ้าตรวจ หลังจากมีไข้ 1-4 สัปดาห์ จะตรวจพบเชื้อเฉพาะในปัสสาวะ
2. การตรวจ ELISA ไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้ เนื่องจากซิกาแอนติบอดีทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross reaction) กับเชื้อไวรัสอื่น ๆ ในตระกูลฟลาวิไวรัสได้ ถ้าผู้ป่วยมีอาการที่เข้าได้กับไข้ซิกา ร่วมกับ Zika IgM ให้ผลบวก และ dengue IgM ให้ผลลบจึงจะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสซิกา

การรักษา

รักษาตามอาการ เนื่องจากยังไม่มียาด้านไวรัสซิกา

การพยากรณ์โรค

ภาวะแทรกซ้อนของไข้ซิกาพบน้อยมาก เมื่อเทียบกับไวรัสเดงกี ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้คืออาการทางระบบประสาท เช่น Guillain-Barré syndrome, สมออักเสบ เป็นต้น⁽¹⁰⁾ แต่ถ้าเป็นการติดเชื้อตั้งแต่ในครรภ์และทารกมีศีรษะเล็ก เด็กจะมีพัฒนาการช้า

ไข้หวัดใหญ่ (Influenza)⁽¹²⁾

เกิดจากเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซา ติดต่อกันโดยการสัมผัสเชื้อในน้ำมูก น้ำลาย หรือเสมหะของผู้ป่วย จะเริ่มมีอาการหลังสัมผัสเชื้อ 1-4 วัน (เฉลี่ย 2 วัน)

ลักษณะทางคลินิก

ไข้สูงทันที ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อโดยเฉพาะที่หลัง ต้นแขนต้นขา ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และอาการในระบบทางเดินหายใจ เช่น เจ็บคอ คอแดง คัดจมูก และน้ำมูกใส โดยจะมีไข้ 2-4 วัน อาการไอ และอ่อนเพลีย อาจมีได้นาน 1-4 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่มีอาการในระบบทางเดินหายใจไม่มาก จะวินิจฉัยแยกโรคจากไข้เด็งกีได้ยาก ควรตรวจ CBC หรือตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยเพิ่มเติม โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน เนื่องจากไข้หวัดใหญ่มียารักษาจำเพาะ

การศึกษาเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก และ CBC ระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเด็งกีจำนวน 31 คน และไวรัสอินฟลูเอนซา 136 คนในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุที่ประเทศเปอร์โตริโก⁽⁵³⁾ พบว่าอาการปวดศีรษะ ปวดกระบอกตา ปวดเมื่อยตัว ปวดข้อ และอาเจียนพบไม่ต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเด็งกีมีภาวะเลือดออก (ร้อยละ 81 เทียบกับ ร้อยละ 26) มีผื่น (ร้อยละ 39 เทียบกับ ร้อยละ 9) ทุพโภชนาการ (ร้อยละ 52 เทียบกับ ร้อยละ 18) จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. (ร้อยละ 71 เทียบกับ ร้อยละ 6) และเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. (ร้อยละ 87 เทียบกับ ร้อยละ 44) ในอัตราส่วนที่มากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซา และผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเด็งกีมีอาการทางระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ ไอ คัดจมูก เจ็บคอ (ร้อยละ 35, 23, 26 ตามลำดับ) ในอัตราส่วนที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซา (ร้อยละ 92, 83, 61 ตามลำดับ)

การวินิจฉัย⁽¹²⁾

ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าติดเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซาและมีข้อบ่งชี้ในการให้การรักษา ควรส่ง nasopharyngeal secretion ตรวจภายใน 72 ชม. หลังจากผู้ป่วยเริ่มมีไข้ หลังจากนั้นปริมาณเชื้อไวรัสจะลดลงมาก ทำให้ตรวจไม่พบเชื้อ

1. Rapid test ได้ผลเร็วภายใน 30 นาที และทำง่าย แต่ไม่สามารถจำแนก subtypes ได้ มีความไว ร้อยละ 44-97 และความจำเพาะร้อยละ 76-100⁽¹²⁾
2. RT-PCR ซึ่งมีความไว และความจำเพาะมากกว่า rapid test แต่มีราคาสูง และใช้เวลาในการตรวจหาเชื้อนานกว่าวิธี rapid test คือประมาณ 4 ชม.

การรักษา

ควรให้ oseltamivir ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรครุนแรง ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง เช่น โรคปอด โรคหัวใจ หรือผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

2. เด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี หญิงตั้งครรภ์ คนอ้วน และคนป่วยอายุมากกว่า 65 ปี
3. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น มีปอดอักเสบ หรือต้องรับไว้ในโรงพยาบาล
ยาต้านไวรัส เช่น oseltamivir ขนาดยาปรับตามอายุและน้ำหนัก กินนาน 5 วัน ดังนี้
 - อายุน้อยกว่า 1 ปี ให้ขนาด 3 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง
 - อายุมากกว่า 1 ปี น้ำหนักน้อยกว่า 15, 16-23, 24-40 และมากกว่า 40 กก. ให้ขนาด 30, 45, 60, 75 มก./ครั้ง ตามลำดับ วันละ 2 ครั้ง⁽⁶⁵⁾

การป้องกันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สัมผัสเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซา ได้แก่ การให้ oseltamivir ขนาดยา/ครั้ง เท่ากับที่ให้การรักษ แต่ให้วันละครั้ง กินนาน 7 วัน และควรฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ทุกปี⁽⁶⁶⁾

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยทั่วไปที่ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่จะมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าร้อยละ 1 และอัตราการตายพบน้อยกว่าร้อยละ 0.1 ภาวะแทรกซ้อนมักเกิดในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรง

ไข้เอนเทอริก (Enteric fever)

ไข้เอนเทอริกหรือไข้รากสาดน้อย หมายถึง ภาวะไข้ที่เกิดจากเชื้อ *Salmonella enterica* serotype Typhi (*S. Typhi*) และ *S. Paratyphi* ซึ่งเป็นสาเหตุของไข้ไทฟอยด์และไข้พาราไทฟอยด์ ตามลำดับ ลักษณะทางคลินิกของไข้ไทฟอยด์และไข้พาราไทฟอยด์จะคล้ายกันมากต้องใช้ผลเพาะเชื้อในการวินิจฉัยแยกโรค^(14,67) ไข้เอนเทอริกเป็นปัญหาสำคัญของประเทศที่กำลังพัฒนาที่มีระบบสาธารณสุขไม่ดี อุบัติการณ์ของไข้เอนเทอริกในประเทศไทยพบในปี พ.ศ. 2559 น้อยกว่า 10 ต่อประชากรแสนคน และพบต่ำมากในเขตเมืองที่มีระบบสาธารณสุขดี อย่างไรก็ตามพบการระบาดในบางพื้นที่ของประเทศไทยได้เป็นครั้งคราว^(68,69)

ลักษณะทางคลินิก⁽¹³⁻¹⁵⁾

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษามีการดำเนินโรค เป็น 4 ระยะ แต่ละระยะประมาณ 1 สัปดาห์ ดังนี้

1. สัปดาห์แรก ผู้ป่วยจะมีไข้ แต่ไม่มีอาการแสดงที่จำเพาะ ไข้จะค่อย ๆ สูงขึ้น ทำให้มาพบแพทย์ช้ากว่ากลุ่มที่ไข้สูงทันที ไข้จะสูงได้ถึง 40-40.5 °C บางคนมีอาการหนาวสั่น อาจพบอัตราการเต้นของหัวใจช้าทั้ง ๆ ที่มีไข้ (relative bradycardia) หรือ pulse-temperature dissociation ผู้ป่วยที่มีท้องร่วง ลักษณะอุจจาระอาจจะมีสีเขียวที่เรียกว่า peasoup stool

ระยะไข้สัปดาห์แรกต้องวินิจฉัยแยกโรคจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี การศึกษาเปรียบเทียบกับเด็กไทยที่ติดเชื้อไทฟอยด์ และไวรัสเดงกี ในช่วงที่ไข้ไทฟอยด์ระบาดที่จังหวัดสงขลา⁽²³⁾ พบว่า ผู้ป่วยไทฟอยด์จะ

พบแพทย์หลังจากมีไข้ชักกว่าคือประมาณ 5 วัน ในขณะที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีจะมาพบแพทย์เร็วกว่าคือประมาณ 2 วัน ผู้ป่วยไทฟอยด์จะมีการทั่วไปดีกว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยอาการปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดท้อง และอาเจียน ไม่รุนแรงเท่าผู้ป่วยเดงกี ไข้จะลดลงหลังจากได้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมประมาณ 4 วัน

2. สัปดาห์ที่สอง ผู้ป่วยจะปวดท้องมากขึ้น อาจตรวจพบ rose spot หลังจากได้ยาปฏิชีวนะ rose spot จะหายไป บางรายอาจมีอาการไอแห้ง ๆ หรือมีภาวะปอดอักเสบ

3. สัปดาห์ที่สาม อาจตรวจพบตับม้ามโต เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยบางรายมีลำไส้ทะลุที่ ileocecal area เนื่องจาก Peyer's patch hyperplasia และเกิด necrosis ทำให้เกิดแผลและมีเลือดออก ถ้าแผลลุกลามทะลุชั้นกล้ามเนื้อและผิวหนังลำไส้จะเกิดลำไส้ทะลุ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมีการเปลี่ยนของระดับความรู้สึกตัว เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท เช่น encephalopathy, psychiatric disorders เป็นต้น

4. สัปดาห์ที่สี่ ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ภาวะไข้และอาการทั่วไปจะดีขึ้นเองโดยอาจใช้เวลาหลายสัปดาห์ถึงเป็นเดือน เนื่องจากเชื้อยังไม่ถูกกำจัดออกจากร่างกาย แต่หลบซ่อนอยู่ในเซลล์มาโครฟาจ (macrophage) ผู้ป่วยร้อยละ 5-10 มีไข้กลับมาใหม่ (relapse) ร้อยละ 1-6 เป็นพาหะเรื้อรัง ผู้ป่วยที่เป็นพาหะเรื้อรังและทำงานเกี่ยวกับอาหารมีโอกาสแพร่เชื้อไปให้ผู้อื่นได้สูง⁽¹³⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป⁽¹³⁾

1. CBC

- ภาวะซีด พบได้บ่อยตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของไข้
- จำนวนเม็ดเลือดขาวพบประมาณ 5,000-8,000 เซลล์/ลบ.มม. และจะพบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนเพิ่มขึ้น ถ้าพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น (leukocytosis) ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการปวดท้องมากในระยะหลังของไข้ให้ระวังว่าผู้ป่วยมีภาวะลำไส้ทะลุและมีเยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis)
- ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงพบเกล็ดเลือดต่ำได้แต่มักจะไมต่ำกว่า 50,000 เซลล์/ลบ.มม.

2. Liver function test อาจตรวจพบระดับเอนไซม์ของตับสูงกว่าค่าปกติ 2-3 เท่า⁽⁷⁰⁾

การวินิจฉัย

1. การเพาะเชื้อจากเลือด มีโอกาสพบเชื้อร้อยละ 40-80 ถ้าเพาะเชื้อในสัปดาห์แรกของไข้โอกาสพบเชื้อจะมากถึงร้อยละ 90 ถ้าเพาะเชื้อในสัปดาห์หลัง ๆ โอกาสพบเชื้อจะลดลง⁽⁷¹⁾

2. การตรวจทางน้ำเหลือง (serology) เช่น Widal test และ rapid test ที่มีในปัจจุบันยังมีความจำเพาะต่ำในการวินิจฉัยไข้ไทฟอยด์ สำหรับ ELISA ต้องมีการเพิ่มขึ้นของแอนติบอดีใน convalescent serum เทียบกับ acute serum ต่อเชื้อ *S. Typhi* อย่างน้อย 4 เท่า

การรักษา⁽¹³⁾

ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงควรได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ เมื่ออาการดีขึ้นสามารถเปลี่ยนเป็นยากินได้ ขนาดและระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะขึ้นกับความรุนแรงของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และชนิดของยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อย ได้แก่

1. กลุ่ม fluoroquinolones เป็นยาที่มีการใช้แพร่หลายและได้ผลการรักษาดีกว่ากลุ่ม cephalosporins โดยระยะเวลาของใช้ในผู้ป่วยที่ได้ยากกลุ่ม fluoroquinolones จะสั้นกว่า เนื่องจากยาในกลุ่มนี้เป็น bactericidal และมีระดับยาในเซลล์และในน้ำดีสูงจึงกำจัดเชื้อได้ดี ทำให้การเกิดโรคกลับน้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่

1.1 Ciprofloxacin ขนาด 20-30 มก./กก./วัน (สูงสุด 1 กรัม) แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง นาน 7-14 วัน

1.2 Ofloxacin ขนาด 20-30 มก./กก./วัน (สูงสุด 800 มก.) แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง นาน 7-14 วัน

2. กลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยา หรือแพ้ยากกลุ่ม fluoroquinolones การให้ยากกลุ่ม cephalosporins ต้องให้นาน 10-14 วัน ถ้าให้ 7 วัน จะมีโอกาสเกิดโรคกลับสูงถึงร้อยละ 14 ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่

2.1 Ceftriaxone ขนาด 60-100 มก./กก./วัน (สูงสุด 4 กรัม) ฉีดทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง นาน 10-14 วัน ได้ผลดีกว่า cefotaxime เนื่องจาก ceftriaxone ขับออกทางน้ำดี

2.2 Cefotaxime ขนาด 100-200 มก./กก./วัน (สูงสุด 12 กรัม) ฉีดทางหลอดเลือดดำ โดยแบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง นาน 10-14 วัน ใช้แทน ceftriaxone ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องได้แคลเซียมทางหลอดเลือดดำ เช่น parenteral nutrition เนื่องจาก ceftriaxone จะจับกับแคลเซียมในกระแสเลือด ทำให้หลอดเลือดอุดตันได้

2.3 Cefixime ขนาด 20 มก./กก./วัน (สูงสุด 400 กรัม) ให้กินวันละ 2 ครั้ง นาน 10-14 วัน ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง และกรณีเปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยากิน

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม จะมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าร้อยละ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะช้าหรือรักษาเมื่อมีภาวะแทรกซ้อนแล้ว เช่น ลำไส้ทะลุ จะมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 15⁽¹³⁾

สครับไทฟัส (Scrub typhus)

สครับไทฟัส หรือไข้รากสาดใหญ่ เกิดจากเชื้อริคเกตเซีย *Orientia tsutsugamushi* มีไรอ่อนเป็นแหล่งรังโรคที่สำคัญ ไรอ่อนจะอาศัยอยู่ในสัตว์ฟันแทะที่อาศัยตามพงหญ้าโดยเฉพาะหนู ส่วนน้อยอาจพบในกระแต และกระจ๊วน จึงพบโรคนี้ได้บ่อยในคนที่ทำอาชีพเกษตรกรรม หรือมีประวัติเข้าสวน หรือป่า

ลักษณะทางคลินิก^(16,72) แบ่งเป็น 2 ระยะ คือ

1. ระยะไข้ในสัปดาห์แรก เป็นระยะที่ยังไม่มีภาวะแทรกซ้อน ความรุนแรงของโรคจะแตกต่างกันขึ้นกับระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ *O. tsutsugamushi* ก่อนการเจ็บป่วย ผู้ที่เคยติดเชื้อมาก่อนและตรวจพบแอนติบอดีจะมีอาการน้อยกว่าคนที่ไม่มีแอนติบอดีต่อเชืวดังกล่าว

การศึกษาผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ที่รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์⁽²²⁾ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ผู้ป่วยที่เป็นสครับไทฟัสจะมาพบแพทย์ช้ากว่าคือประมาณ 3 วันหลังจากมีไข้ ผู้ป่วยร้อยละ 60 มีไข้สูงมากกว่า 40.0 °C ตรวจพบเยื่อบุตาอักเสบ (ร้อยละ 17 เทียบกับ ร้อยละ 2) ต่อม่าน้ำเหลืองโต (ร้อยละ 30 เทียบกับ ร้อยละ 6) และจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. (ร้อยละ 78 เทียบกับ ร้อยละ 38) มากกว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสครับไทฟัส หลังจากมีไข้ 6-7 วัน เนื่องจากอาการที่ไม่จำเพาะ ตรวจพบ eschar เพียง 2 รายจากจำนวนผู้ป่วย 23 ราย (ร้อยละ 8.7) และผลตรวจ CBC ส่วนใหญ่จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ตารางที่ 5.3 และ 5.4)

การศึกษาผู้ป่วยไข้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุในคนที่อาศัยอยู่ชายแดนประเทศไทยและพม่า⁽⁷³⁾ พบว่า ประวัติการเดินทางไปป่า โดนแมลงกัดและหรือมีผื่น เกล็ดเลือดต่ำ และระดับ ALT สูง มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคสครับไทฟัส โดยมีค่า odds ratio (OR) เท่ากับ 5.3, 22.9, 3.4, และ 3.0 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการตรวจพบ eschar พบแตกต่างกันมากระหว่างการศึกษา (ร้อยละ 20-90) เนื่องจากโรอ่อนชอบที่อับชื้น จึงพบ eschar ได้บ่อยบริเวณ รักแร้ ขาหนีบ และผู้ป่วยบางรายจะตรวจพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณนั้นโตขึ้นได้^(22,37,39,74)

2. ระยะไข้ในสัปดาห์ที่สอง เป็นระยะที่เชื้อ *O. tsutsugamushi* ทำลายผนังหลอดเลือดฝอย ทำให้มีอาการต่าง ๆ ล้มเหลวได้ โดยเฉพาะภาวะปอดอักเสบ ตับอักเสบและไตวาย

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่า ผู้ป่วยโรคสครับไทฟัสจะถูกรักษาและได้รับยาปฏิชีวนะที่จำเพาะช้า เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจไม่พบ eschar อาการ/อาการแสดงทางคลินิก และผลตรวจ CBC ไม่มีลักษณะจำเพาะกับโรค ดังนั้นผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุนาน 6-7 วัน มีโอกาสถูกโรอ่อนกัดสูง เช่น อาศัยอยู่ในชนบทหรือเดินทางไปในสวน/ป่า ควรให้การรักษารโรคสครับไทฟัสทันทีก่อนได้ผลการตรวจยืนยันการวินิจฉัย เนื่องจากการให้ยาปฏิชีวนะจะลดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้

การวินิจฉัย⁽¹⁶⁾

1. Indirect immunofluorescence assay (IFA) การเพิ่มขึ้นของแอนติบอดีใน convalescent serum เทียบกับ acute serum ต่อเชื้อ *O. tsutsugamushi* อย่างน้อย 4 เท่า หรือมีการเพิ่มขึ้นของแอนติบอดีไม่ถึง 4 เท่า แต่ titer สูงขึ้นอย่างน้อย 1:200

2. Weil-Felix test ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากมีความไว และความจำเพาะต่ำ

3. Polymerase chain reaction (PCR) เพื่อตรวจหา DNA ของโรคเกดเซีย ซึ่งมีไข้ไม่แพร่หลาย

การรักษา⁽¹⁶⁾

ยาปฏิชีวนะที่รักษารโรคสครับไทฟัส ได้แก่

1. Doxycycline เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยและได้ผลดี การให้ยาครั้งแรกควรให้ขนาดสูง (loading dose) ขนาด 4 มก./กก. (สูงสุด 200 มก.) จากนั้นให้ขนาด 4 มก./กก./วัน (สูงสุด 200 มก./วัน) แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง นานอย่างน้อย 5 วัน และใช้ลงอย่างน้อย 3 วัน เพื่อป้องกันการเกิดไข้กลับขึ้นมาใหม่ เนื่องจากกำจัดเชื้อได้ไม่หมด ในกรณีที่ไม่สามารถให้ doxycycline หรือมีผลข้างเคียง สามารถให้ azithromycin แทนได้

2. Azithromycin การศึกษาในเด็กไทยให้ azithromycin โดยให้ยาครั้งแรกขนาด 20 มก./กก. (สูงสุด 1 กรัม) จากนั้นให้ขนาด 10 มก./กก./วัน พบได้ผลดีเท่ากับกลุ่มที่ได้ doxycycline 5 วัน⁽⁷⁵⁾ การศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคสรีบไทฟัสที่ไม่รุนแรงในประเทศเกาหลีใต้ พบว่ากลุ่มที่ได้ azithromycin ขนาด 500 มก. กิน 1 ครั้ง ได้ผลดีเท่ากับกลุ่มที่ได้ doxycycline

3. Chloramphenicol ให้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถกินยาได้เท่านั้น ขนาด 50-100 มก./กก./วัน (สูงสุด 4 กรัม) ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชม. เมื่อผู้ป่วยสามารถกินยาได้ให้เปลี่ยนมาใช้ doxycycline เนื่องจากได้ผลดีกว่า⁽⁷⁷⁾

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะภายใน 1 สัปดาห์ จะไม่ค่อยมีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไข้ลดลงหลังจากให้การรักษาใน 24-48 ชม.

ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะช้าหรือไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ อาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดอักเสบ เยื่อหุ้มสมองและสมองอักเสบ (meningoencephalitis) อัตราการเสียชีวิตพบได้ร้อยละ 6-10⁽⁷⁸⁾ จากอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ โดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจ และระบบประสาท^(35,79)

เลปโตสไปโรซิส (Leptospirosis)

เลปโตสไปโรซิส หรือโรคฉี่หนู มีสาเหตุจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Leptospira* spp. มีหนูเป็นแหล่งรังโรคที่สำคัญ เชื้อถูกขับออกทางปัสสาวะสามารถมีชีวิตได้นานหลายเดือน จึงระบาดได้ง่ายในช่วงฤดูฝน เพราะมีพื้นดินแฉะ มีน้ำขัง หรือมีน้ำท่วม โรคนี้จึงพบบ่อยในผู้ป่วยที่ทำนา และสัมผัสน้ำท่วมขัง

ลักษณะทางคลินิก^(7,80)

ผู้ป่วยร้อยละ 90-95 มีอาการเล็กน้อย ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยร้อยละ 5-10 มีอาการรุนแรงคือมีภาวะเหลือง และไตวาย

โรคเลปโตสไปโรซิสมีลักษณะทางคลินิกแตกต่างกัน แบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ

1. โรคเลปโตสไปโรซิสที่ไม่มีอาการเหลือง (anicteric leptospirosis) แบ่งเป็น 2 ระยะ

1.1 ระยะที่มีเชื้อในเลือด จะมีไข้สูง ปวดกล้ามเนื้อ หรือกดเจ็บบริเวณน่องและเอว ปวดศีรษะมาก ปวดกระบอกตาและตาぶวมไม่ได้ เยื่อตาอักเสบโดยไม่มีขี้ตา จากนั้นไข้จะลดลงเองภายใน 1 สัปดาห์ ถึงแม้ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ หลังจากนั้น 1-3 วัน ผู้ป่วยบางรายจะเข้าสู่ระยะที่สอง

1.2 ระยะมีเชื้อในปัสสาวะ จะมีไข้สูง (พิษ) 4-30 วัน ไข้และอาการในระยะนี้เป็นผลมาจาก

ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune process) ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา ร้อยละ 25 จะมี aseptic meningitis ซึ่งหายได้เองภายในเวลาไม่กี่วันหรืออาจคงอยู่นานเป็นสัปดาห์

2. โรคเลปโตสไปโรซิสที่มีอาการเหลือง (Weil's syndrome)

ระยะที่มีเชื้อในเลือด คือใช้ 1-3 วันแรก อาการจะไม่ต่างจากโรคเลปโตสไปโรซิสแบบไม่เหลือง จากนั้นอาการจะรุนแรงขึ้นโดยมีตับอักเสบและเหลืองมากขึ้น ตับโตกดเจ็บ ไตวายเฉียบพลัน ปอดอักเสบ เลือดออกในปอดและระบบหายใจล้มเหลว ระบบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ทำให้มีเลือดออกง่าย เป็นต้น

การศึกษาผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์⁽²²⁾ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ผู้ป่วยที่เป็นโรคเลปโตสไปโรซิสมีประวัติสัมผัสน้ำที่อาจปนเปื้อนเชื้อ (ร้อยละ 67 เทียบกับ ร้อยละ 6) มีเยื่อตาอักเสบ (ร้อยละ 42 เทียบกับ ร้อยละ 2) มากกว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสทุกคนมีจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. และส่วนใหญ่มีนิวโทรฟิลมากกว่าร้อยละ 70 ผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสมีภาวะไตวายเฉียบพลันสูงถึงร้อยละ 56 และมีระดับ DB และ TB สูงกว่า แต่ระดับ ALT และ AST ต่ำกว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี (ตารางที่ 5.3 และ 5.4)

การวินิจฉัย⁽⁷⁾

1. Indirect immunofluorescent antibody (IFA) หรือ microscopic agglutination test เพื่อวัดระดับแอนติบอดีต่อ *Leptospira* spp. ใน convalescent serum เทียบกับ acute serum จะวินิจฉัยว่าเป็นโรคเลปโตสไปโรซิสถ้ามีการเพิ่มขึ้นของแอนติบอดีอย่างน้อย 4 เท่า

2. Polymerase chain reaction (PCR) เพื่อตรวจหา *Leptospira* DNA ซึ่งมีใช้ไม่แพร่หลาย โดย *Leptospira* DNA จะตรวจพบในเลือดในระยะไข้ 4 วันแรก และในปัสสาวะหลังจากมีไข้ยาวนานกว่า 1 สัปดาห์

การรักษา⁽⁸¹⁾

ผู้ป่วยที่อาการรุนแรงควรได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำนาน 7 วัน ได้แก่

1. Penicillin G ขนาด 100,000-200,000 ยูนิต/กก./วัน บริหารทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชม. (ผู้ใหญ่/เด็กโต 4-8 ล้านยูนิต/วัน) การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง penicillin G, doxycycline และ cefotaxime ในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นเลปโตสไปโรซิส⁽⁸²⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้ penicillin G มีการรักษาล้มเหลวมากที่สุด คือ ร้อยละ 33 กลุ่มที่ได้ doxycycline หรือ cefotaxime มีการรักษาล้มเหลวเท่ากันคือร้อยละ 11

2. Ceftriaxone ขนาด 50-75 มก./กก. บริหารทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง (ผู้ใหญ่/เด็กโต 2 กรัม/วัน)

3. Cefotaxime ขนาด 100-150 มก./กก./วัน แบ่งให้ทางหลอดเลือดดำทุก 6-8 ชม. (ผู้ใหญ่/เด็กโต 3-6 กรัม/วัน)

ผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงควรให้ยาปฏิชีวนะชนิดกิน เช่น

1. Doxycycline ขนาดยาครั้งแรก (loading dose) ให้ 4 มก./กก. (สูงสุด 200 มก.) จากนั้นให้ขนาด 4 มก./กก. /วัน (สูงสุด 200 มก.) แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ doxycycline หรือมีผลข้างเคียง สามารถให้ azithromycin แทนได้

2. Azithromycin วันแรกให้ขนาด 20 มก./กก. (สูงสุด 1 กรัม) จากนั้นให้ขนาด 10 มก./กก. วันละ ครั้งอีก 2 วัน ได้ผลการรักษาดีใกล้เคียงกับการรักษาด้วย doxycycline คือประมาณร้อยละ 97⁽⁸³⁾

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะภายใน 1 สัปดาห์ จะไม่ค่อยมีภาวะแทรกซ้อน ภาวะไข้จะลดลง หลังจากได้รับด้วยยาปฏิชีวนะภายใน 24-48 ชม.

ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะช้าหรือไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ พบอัตราตายร้อยละ 5-10 เนื่องจากมีอวัยวะ ล้มเหลวหลายระบบโดยเฉพาะ ไตวาย ตับวาย และทางเดินหายใจล้มเหลวจากมีเลือดออกในปอด⁽⁸⁴⁾

ตารางที่ 5.3 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยสครับไทฟัส เลปโตสไปโรซิส และติดเชื้อไวรัสเดงกี⁽²²⁾

ลักษณะทางคลินิก	สครับไทฟัส (23 คน)	เลปโตสไปโรซิส (24 คน)	ติดเชื้อไวรัสเดงกี (95 คน)	p
อายุ, ปี [#]	10.6 (7.2-13.2) ^a	13.3 (11.5-14.5) ^b	8.6 (6.0-11.4) ^a	<0.01
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	17.0 (73.9) ^{a,b}	19.0 (79.2) ^a	52.0 (54.7) ^b	0.04
ไข้ก่อนมาโรงพยาบาล, วัน [#]	3.0 (1.0-5.0) ^a	2.5 (1.0-3.0) ^a	1 (0-2.0) ^b	<0.01
สัมผัสน้ำท่วมขัง, จำนวน (ร้อยละ)	6 (26.1) ^a	16 (66.7) ^b	6 (6.3) ^c	<0.01
ไอ, จำนวน (ร้อยละ)	12 (52.2)	9 (37.5)	39 (41.1)	0.36
ผื่น, จำนวน (ร้อยละ)	6 (26.1) ^a	0 (0) ^b	7 (7.4) ^b	0.02
อาเจียน, จำนวน (ร้อยละ)	7 (30.4) ^a	15 (62.5) ^b	65 (68.4) ^b	<0.01
เลือดออก, จำนวน (ร้อยละ)	1 (4.3)	4 (16.7)	24 (25.3)	0.13
เยื่อตาอักเสบ, จำนวน (ร้อยละ)	4 (17.4) ^a	10 (41.7) ^b	2 (2.1) ^a	<0.01
ตับโต, จำนวน (ร้อยละ)	11 (47.8)	8 (33.3)	33 (34.7)	0.47
ต่อมน้ำเหลืองโต, จำนวน (ร้อยละ)	7 (30.4) ^a	1 (4.2) ^b	6 (6.3) ^b	<0.01
อุณหภูมิกาย, °ซ ^{&}	39.6 (0.9) ^a	39.3 (1.1) ^{a,b}	39.1 (0.9) ^b	<0.01
อุณหภูมิกาย >40 °ซ, จำนวน (ร้อยละ)	14 (60.9) ^a	9 (37.5) ^a	20 (21.1) ^b	<0.01
ระยะไข้นาน, วัน [#]	11.0 (8.0-12.0) ^a	6.0 (4.0-8.0) ^b	6.0 (5.0-6.0) ^b	<0.01

^{a,b,c} ตัวอักษรที่ไม่เหมือนกันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

[#] ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) [&] ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ตารางที่ 5.4 เปรียบเทียบผลตรวจ CBC, การทำงานของไตและตับของผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิส สক্রิปไทฟัส และติดเชื้อไวรัสเดงกี⁽²²⁾

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	สคริปไทฟัส (23 คน)	เลปโตสไปโรซิส (24 คน)	ติดเชื้อไวรัสเดงกี (95 คน)	p
มีไข้ก่อนตรวจ CBC, วัน ^๕	5.9 (3.0) ^a	3.5 (1.7) ^b	3.6 (1.6) ^b	<0.01
ฮีมาโทคริต, ร้อยละ ^๕	36.6 (5.2) ^a	33.7 (6.7) ^a	39.3 (5.1) ^b	<0.01
ฮีมาโทคริต >ร้อยละ 40, จำนวน (ร้อยละ)	5 (21.7) ^a	4 (16.7) ^a	45 (47.4) ^b	<0.01
จำนวนเม็ดเลือดขาว, เซลล์/ลบ.มม. [#]	8,270 ^a (5,350-14,500)	11,300 ^a (8,052-14,650)	4,410 ^b (2,760-6,190)	<0.01
<5,000 เซลล์/ลบ.มม., จำนวน (ร้อยละ)	5 (21.7) ^a	0 (0) ^b	59 (62.1) ^c	<0.01
>12,000 เซลล์/ลบ.มม., จำนวน (ร้อยละ)	7 (30.4) ^a	10 (41.7) ^a	7 (7.4) ^b	<0.01
นิวโทรฟิล >ร้อยละ 70, จำนวน (ร้อยละ)	8 (36.4) ^a , n=22	21 (87.5) ^b	18 (19.0) ^c	<0.01
ลิมโฟไซต์ >ร้อยละ 50, จำนวน (ร้อยละ)	0 (0) ^a	0 (0) ^a	14 (14.7) ^b	0.02
Atypical lymphocytes >5%, จำนวน (ร้อยละ)	4 (17.3) ^a	0 (0) ^a	25 (26.9) ^b	0.04
จำนวนเกล็ดเลือด $\times 10^3$, เซลล์/ลบ.มม. [#]	151 (101-203) ^{a, b}	177 (103-248) ^a	120 (67-173) ^b	0.02
เกล็ดเลือด <100,000 เซลล์/ลบ.มม., จำนวน (ร้อยละ)	5 (21.7)	5 (20.8)	33 (34.7)	0.25
ระดับสูงสุดของยูเรียไนโตรเจน, มก./ดล. [#]	9.2 (7-11) ^a , n=14	19 (14-44.0) ^b , n=23	14 (10-20) ^c , n=40	<0.01
ระดับสูงสุดของครีเอตินิน, มก./ดล. [#]	0.6 (0.5-0.7) ^b	1.1 (0.9-2.7) ^a	0.5 (0.4-0.7) ^b	<0.01
ระดับสูงสุดของ direct bilirubin, มก./ดล. [#]	0.1 (0.1-1.2) ^a , n=14	0.4 (0.2-1.1) ^b , n=20	0.1 (0.0-0.3) ^a , n=26	<0.01
ระดับสูงสุดของ total bilirubin, มก./ดล. [#]	0.3 (0.2-0.5) ^a , n=14	1.0 (0.4-2.3) ^b , n=20	0.4 (0.2-0.7) ^a , n=29	<0.01
ระดับสูงสุดของ AST, ยูนิต/ลิตร [#]	106 (66-137) ^a , n=14	27 (24-66) ^b , n=20	148 (102-424) ^c , n=35	<0.01
ระดับสูงสุดของ ALT, ยูนิต/ลิตร [#]	105 (31-133) ^a , n=14	40 (16-62) ^b , n=20	58 (39-159) ^a , n=20	0.02
ระดับต่ำสุดของอัลบูมิน, กรัม/ดล. [#]	3.2 (2.6-3.8), n=12	3.1 (2.6-3.5), n=18	3.3 (2.9-3.9), n=30	0.55

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CBC: complete blood count

^{a,b,c} ตัวอักษรที่ไม่เหมือนกันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05)

[#] ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ^๕ ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

มาลาเรีย (Malaria)^(28,29)

โรคมาลาเรียพบได้ทุกภาคของประเทศไทยโดยเฉพาะพื้นที่เขตชายแดนกัมพูชา พม่า และมาเลเซีย เช่น แม่ฮ่องสอน ตาก ตรวต ระนอง กาญจนบุรี จันทบุรี สระแก้ว ประจวบคีรีขันธ์ ราชบุรี ชุมพร และยะลา

โรคมาลาเรียเกิดจากเชื้อ *Plasmodium* spp. ที่พบบ่อยมี 4 ชนิด คือ *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovalae* และ *P. malariae* ในประเทศไทยพบ *P. falciparum* และ *P. vivax* บ่อยกว่าชนิดอื่น เชื้อ *Plasmodium* spp. มียุงก้นปล่องตัวเมียเป็นพาหะนำโรค เมื่อยุงก้นปล่องกัดกินเลือดคนจะปล่อย sporozoite เข้าสู่กระแสเลือด จากนั้นเชื้อจะเข้าสู่เซลล์ตับ

เฉพาะเชื้อ *P. vivax* และ *P. ovalae* เท่านั้นที่ยังมีเชื้อเหลืออยู่ในเซลล์ตับหลังจากมีการแตกเข้าสู่กระแสเลือด เรียกว่าระยะ hypnozoite ถ้าไม่ได้ยารักษา ระยะดังกล่าวผู้ป่วยจะมีไข้กลับซ้ำได้

ลักษณะทางคลินิก

ในระยะแรกของไข้ ผู้ป่วยอาจไม่มีภาวะซีดหรือเหลือง และตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ ทำให้ต้องวินิจฉัยแยกจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี ถ้าผู้ป่วยมีไข้ยาวนานกว่า 1 สัปดาห์ และไม่ได้รับการรักษา การแตกตัวของ mature schizont จะเป็นเวลาเดียวกัน (synchronism) ทำให้มีไข้แบบ เป็น ๆ หาย ๆ ทุก 2 วัน ใน *P. falciparum*, *P. vivax* และ *P. ovalae* และทุก 3 วันใน *P. malariae* ถ้าเม็ดเลือดแดงแตกมากขึ้น ผู้ป่วยจะซีด และมีตาเหลืองตัวเหลือง ตับม้ามโตร่วมด้วย

การวินิจฉัย

ต้องวินิจฉัยแยกโรคมาลาเรียในผู้ป่วยไข้เฉียบพลัน ที่มีประวัติการเดินทางเข้าไปหรืออาศัยอยู่ในท้องถิ่นที่มีการระบาดของโรคมาลาเรียภายใน 2 สัปดาห์ ถึง 2 เดือน หรือได้ส่วนประกอบของเลือดภายใน 1 เดือน และส่งเลือดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค ดังนี้

1. CBC

- ใช้สัปดาห์แรก ฮีมาโทคริต จำนวนเม็ดเลือดขาว ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจพบเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย
- ใช้เวลานานกว่า 1 สัปดาห์ เม็ดเลือดแดงจะแตกมากขึ้นทำให้ฮีมาโทคริตลดลง เม็ดเลือดขาวต่ำลง เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนเพิ่มขึ้น และเกล็ดเลือดต่ำลง

2. Thick film/ thin film การตรวจ thick film จะเพิ่มโอกาสพบเชื้อได้มากกว่าตรวจ thin film ถึง 3-4 เท่า แต่การตรวจ thin film จะมีประโยชน์ในการแยกชนิดของเชื้อมาลาเรีย

3. Rapid test เพื่อตรวจหาแอนติเจนของเชื้อมาลาเรียในเลือดของผู้ป่วย มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 77-98 และ 83-100 ตามลำดับ⁽²⁸⁾

การรักษา

การเลือกให้ยาต้านมาลาเรีย ขึ้นกับชนิดของมาลาเรีย การดื้อยาในพื้นที่ที่ระบาด และความรุนแรงของโรค ปัจจุบัน *P. falciparum* ดื้อต่อ chloroquine และมีแนวโน้มดื้อต่อ quinine มากขึ้น ดังนั้นยาหลักที่ใช้

รักษามาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *P. falciparum* คือ artesunate เชื้อ *P. vivax*, *P. ovalae* และ *P. malariae* ยังไวต่อ chloroquine จึงให้ chloroquine เป็นยาหลัก เชื้อ *P. vivax*, *P. ovalae* มีระยะ hypnozoite ต้องให้ primaquine เพื่อป้องกันไข้กลับซ้ำ (ตารางที่ 5.5)

การพยากรณ์โรค

อัตราการตายของผู้ป่วยมาลาเรียต่ำมากคือ 0.01 ต่อแสนประชากร⁽⁸⁵⁾ ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อมาลาเรียที่เสียชีวิตส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) อาศัยอยู่ในทวีปแอฟริกา เนื่องจากไม่ได้รับยาด้านมาลาเรีย หรือได้รับการรักษาในขณะที่มีอาการมากแล้ว เช่น ความรู้สึกตัวลดลง หอบเหนื่อย น้ำตาลในเลือดต่ำ และเหลือง ซึ่งภาวะดังกล่าวมีความเสี่ยง (relative risk) ที่จะเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว ประมาณ 2-4 เท่า⁽⁸⁶⁾

ตารางที่ 5.5 ยาด้านมาลาเรียตามชนิดของเชื้อมาลาเรีย

มาลาเรีย	การรักษาหลัก	ยาทางเลือก
<i>P. falciparum</i>	1. Dihydroartemisinin/piperaquine กินวันละครั้ง × 3 วัน ร่วมกับ primaquine วันแรก ปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัว⁽⁸⁷⁾ 2. Artesunate หรือ Artemether 4 มก./กก. วันละครั้ง × 3 วัน ตามด้วย mefloquine 15 มก. และ 10 มก. base/กก. อีก 6-12 ชม. ต่อมา 3. Artemether/lumefantrin 1.5/9 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง × 3 วัน	Quinine 30 มก./กก./วัน แบ่งกินทุก 8 ชม. ร่วมกับ doxycycline 3-4 มก./กก./วัน วันละ 1-2 ครั้ง นาน 7 วัน (ไม่ให้ doxycycline ในเด็กอายุน้อยกว่า 8 ปี)
<i>P. vivax</i> , <i>P. ovalae</i>	Chloroquine 25 มก. base/กก. แบ่งให้ 3 วัน โดยครั้งแรกให้ 10 มก./กก. ต่อด้วย 5, 5, และ 5 มก. ใน 6 ชม. ต่อมา และในวันที่ 2 และ 3 ตามลำดับ ร่วมกับ primaquine 0.3-0.4 มก. base/กก. วันละครั้ง × 14 วัน ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง G-6-PD ให้ primaquine 0.9 มก. base/กก. สัปดาห์ละครั้งนาน 8 สัปดาห์	
<i>P. malariae</i>	เหมือน <i>P. vivax</i> แต่ไม่ต้องให้ primaquine	

G-6-PD; Glucose-6-phosphate dehydrogenase

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานบริหาร ควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์ไข้เลือดออกเดงกี ไข้เลือดออกและไข้เดงกี ประจำปี 2559 [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/files/news/20140110_8819872.pdf
2. สำนักงานบริหาร ควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์ไข้หวัดใหญ่ประจำปี 2559 [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/506wk/y59/d15_3759.pdf
3. สำนักงานบริหาร ควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. โทฟอยด์ ประจำปี 2559 [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/506wk/y59/d08_4059.pdf
4. สำนักงานบริหาร ควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. เลปโตสไปโรสิส ประจำปี 2559 [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/506wk/y59/d43_4059.pdf
5. สำนักงานบริหาร ควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สครับไทฟัส ประจำปี 2559 [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/506wk/y59/d44_4059.pdf
6. สำนักงานบริหาร ควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. มาลาเรีย ประจำปี 2559 [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/506wk/y59/d30_4059.pdf
7. American Academy of Pediatrics. Leptospirosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 510-3.
8. American Academy of Pediatrics. Dengue. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 322-5.
9. American Academy of Pediatrics. Arbovirus. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 240-5.
10. Beckham JD, Pastula DM, Massey A, et al. Zika virus as an emerging global pathogen: neurological complications of Zika virus. JAMA Neurology 2016; 73: 875-9.
11. Oduyebo T, Igbiosa I, Petersen EE, et al. Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure - United States, July 2016. MMWR 2016; 65: 739-44.
12. American Academy of Pediatrics. Influenzae. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 476-93.
13. Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. N Engl J Med 2002; 347: 1770-82.
14. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. Lancet Infect Dis 2005; 5: 623-8.
15. Sinha A, Sazawal S, Kumar R, et al. Typhoid fever in children aged less than 5 years. Lancet 1999; 354: 734-7.

16. American Academy of Pediatrics. Rickettsial diseases. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 677-81.
17. Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, et al. Differential diagnosis of chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 459-63.
18. วิรัตน์ ศิริสันธนะ. โรคสครับ ทัยฟัส. ใน: กฤษณา เฟื่องสา, ชูเกียรติ ศิริวิชัยกุล, พรเทพ จันทวานิช, บรรณาธิการ. ตำรากุมารเวชศาสตร์เขตร้อน. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร: ธนาเพรส; 2550. หน้า 222-9.
19. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Clinical profile of atypical manifestations of dengue fever. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 493-9.
20. Schwartz E, Mendelson E, Sidi Y. Dengue fever among travelers. *Am J Med* 1996; 101: 516-20.
21. Zaki SA, Shanbag P. Clinical manifestations of dengue and leptospirosis in children in Mumbai: an observational study. *Infection* 2010; 38: 285-91.
22. Assawawiroonhakarn S, Geater A, Laoprasopwattana K. Using clinical profile and initial laboratory results to differentiate leptospirosis, scrub typhus and dengue viral infection in children with acute febrile illness. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2017; 48 (in press)
23. Limpitkul W, Henprasertae N, Saksawad R, et al. Typhoid outbreak in Songkhla, Thailand 2009-2011: clinical outcomes, susceptibility patterns, and reliability of serology tests. *PloS One* 2014; 9: e111768.
24. Watt G, Jongsakul K, Chouriyagune C, et al. Differentiating dengue virus infection from scrub typhus in Thai adults with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 536-8.
25. Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1493-9.
26. Suputtamongkol Y, Suttinont C, Niwatayakul K, et al. Epidemiology and clinical aspects of rickettsioses in Thailand. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1166: 172-9.
27. Raby E, Dyer JR. Endemic (murine) typhus in returned travelers from Asia, a case series: clues to early diagnosis and comparison with dengue. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 701-3.
28. พรเทพ จันทวานิช. โรคมาลาเรียในเด็ก. ใน: กฤษณา เฟื่องสา, ชูเกียรติ ศิริวิชัยกุล, พรเทพ จันทวานิช, บรรณาธิการ. ตำรากุมารเวชศาสตร์เขตร้อน. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร: ธนาเพรส, 2550. หน้า 1-22.
29. Adjuik M, Babiker A, Garner P, et al. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 2004; 363: 9-17.
30. James J, Dutta TK, Jayanthi S. Correlation of clinical and hematologic profiles with bone marrow responses in typhoid fever. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 313-6.
31. Paticheep S, Kongsangdao S. Viral infection of central nervous system in children: one year prospective study. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 Suppl 7: S24-31.
32. Chokephaibulkit K, Kankirawatana P, Apintanapong S, et al. Viral etiologies of encephalitis in Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 216-8.
33. Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 341-5.

34. Lochindarat S, Bunnag T. Clinical presentations of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection in hospitalized Thai children. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 Suppl 3: S107-12.
35. Jamil MD, Hussain M, Lyngdoh M, et al. Scrub typhus meningoencephalitis, a diagnostic challenge for clinicians: a hospital based study from North-East India. *J Neurosci Rural Pract* 2015; 6: 488-93.
36. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, et al. Zika virus disease: a CDC update for pediatric health care providers. *Pediatrics* 2016; 137: e20160621
37. Silpapojakul K, Varachit B, Silpapojakul K. Paediatric scrub typhus in Thailand: a study of 73 confirmed cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 354-9.
38. Chanta C, Chanta S. Clinical study of 20 children with scrub typhus at Chiang Rai Regional Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1867-72.
39. Sirisanthana V, Puthanakit T, Sirisanthana T. Epidemiologic, clinical and laboratory features of scrub typhus in thirty Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 341-5.
40. Chang HC, Lin MC, Liu SF, et al. The clinical differences between dengue and scrub typhus with acute respiratory failure in southern Taiwan. *Infection* 2012; 40: 359-65.
41. Patel TA, Armstrong M, Morris-Jones SD, et al. Imported enteric fever: case series from the hospital for tropical diseases, London, United Kingdom. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 1121-6.
42. Richens J. Typhoid in the highlands of Papua New Guinea 1984-1990: a hospital-based perspective. *P N G Med J* 1995; 38: 305-14.
43. Gilman RH, Terminel M, Levine MM, et al. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella* Typhi in typhoid fever. *Lancet* 1975; 1: 1211-3.
44. Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, et al. Safety and immunogenicity of a vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1847-53.
45. Miyazaki C, Okada K, Ozaki T, et al. Phase III clinical trials comparing the immunogenicity and safety of the vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine Encevac with those of mouse brain-derived vaccine by using the Beijing-1 strain. *Clin Vac Immunol* 2014; 21: 188-95.
46. Kim DS, Houillon G, Jang GC, et al. A randomized study of the immunogenicity and safety of Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) in comparison with SA14-14-2 vaccine in children in the Republic of Korea. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 2656-63.
47. Kim DS, Jang GC, Cha SH, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a live attenuated Japanese encephalitis chimeric vaccine given 1 year after primary immunization in healthy children in the Republic of Korea. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e60-4.
48. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
49. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372: 113-23.

50. Lin FY, Ho VA, Khiem HB, et al. The efficacy of a *Salmonella* Typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001; 344: 1263-9.
51. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, et al. Ty21a live oral typhoid vaccine and prevention of paratyphoid fever caused by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B. *Clin Infect Dis* 2007; 45 Suppl 1: S24-8.
52. Potts JA, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, et al. Classification of dengue illness based on readily available laboratory data. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 781-8.
53. Lorenzi OD, Gregory CJ, Santiago LM, et al. Acute febrile illness surveillance in a tertiary hospital emergency department: comparison of influenza and dengue virus infections. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 472-80.
54. Borgherini G, Poubreau P, Staikowsky F, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1401-7.
55. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007; 370: 1840-6.
56. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2536-43.
57. Laoprasopwattana K, Suntharasaj T, Petmanee P, et al. Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal-fetal transmission, southern Thailand, 2009-2010. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 381-8.
58. Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguierry S, et al. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 319-27.
59. Staikowsky F, Le Roux K, Schuffenecker I, et al. Retrospective survey of chikungunya disease in Reunion Island hospital staff. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 196-206.
60. Valamparampil JJ, Chirakkarot S, Letha S, et al. Clinical profile of chikungunya in infants. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 151-5.
61. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al. Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 534-41.
62. Farnon EC, Sejvar JJ, Staples JE. Severe disease manifestations associated with acute chikungunya virus infection. *Crit Care Med* 2008; 36: 2682-3.
63. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, et al. Zika and the risk of microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 375: 1-4.
64. Bossert TJ, Leisewitz T. Innovation and change in the Chilean health system. *N Engl J Med* 2016; 374: 1-5.
65. American Academy of Pediatrics. Non-HIV antiviral drugs. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 923.
66. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness:

- systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5061.
67. Vollaard AM, Ali S, Widjaja S, et al. Identification of typhoid fever and paratyphoid fever cases at presentation in outpatient clinics in Jakarta, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 440-50.
 68. กรมควบคุมโรค กลุ่มงานระบาดวิทยาโรคติดต่อ สำนักระบาดวิทยา. สถานการณ์โรคไข้เอนเทอริก และไข้ไทฟอยด์ ประเทศไทย พ.ศ. 2552 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 10 ธันวาคม 2559] เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/files/report/20101111_4299015.pdf
 69. ฝ่ายสุศึกษาประชาชนสัมพันธ์และประสานเครือข่ายพันธมิตรสุขภาพ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข สำนักสารนิเทศ จังหวัดสงขลา. จับมือ เทศบาล โรงเรียน ชมรมผู้ปกครอง เฝ้าระวังโรคไข้ไทฟอยด์ [อินเทอร์เน็ต]. 2554 [เข้าถึงเมื่อ 10 ธันวาคม 2559] เข้าถึงได้จาก: http://pr.moph.go.th/iprg/include/admin_hotnew/show_hotnew.php?idHot_new=40978.
 70. El-Newihi HM, Alamy ME, Reynolds TB. Salmonella hepatitis: analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. *Hepatology* 1996; 24: 516-9.
 71. Parry CM, Wijedoru L, Arjyal A, et al. The utility of diagnostic tests for enteric fever in endemic locations. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 711-25.
 72. Liu YX, Jia N, Suo JJ, et al. Characteristics of pediatric scrub typhus in a new endemic region of northern China. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1111-4.
 73. Pickard AL, McDaniel P, Miller RS, et al. A study of febrile illnesses on the Thai-Myanmar border: predictive factors of rickettsioses. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35: 657-63.
 74. Kim DM, Won KJ, Park CY, et al. Distribution of eschars on the body of scrub typhus patients: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 806-9.
 75. Chanta C, Phloenchaiwanit P. Randomized controlled trial of azithromycin versus doxycycline or chloramphenicol for treatment of uncomplicated pediatric scrub typhus. *J Med Assoc Thai* 2015; 98: 756-60.
 76. Kim YS, Yun HJ, Shim SK, et al. A comparative trial of a single dose of azithromycin versus doxycycline for the treatment of mild scrub typhus. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1329-35.
 77. Fang Y, Huang Z, Tu C, et al. Meta-analysis of drug treatment for scrub typhus in Asia. *Intern Med* 2012; 51: 2313-20.
 78. Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of mortality from untreated scrub typhus (*Orientia tsutsugamushi*). *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003971.
 79. Watt G, Strickman D. Life-threatening scrub typhus in a traveler returning from Thailand. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 624-6.
 80. Libraty DH, Myint KS, Murray CK, et al. A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai children. *PLoS Negl Trop Dis* 2007; 1: e111.
 81. American Academy of Pediatrics. Antibacterial drugs. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 882-895.
 82. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin,

- doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1417-24.
83. Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3259-63.
84. Sharp TM, Rivera Garcia B, Perez-Padilla J, et al. Early indicators of fatal leptospirosis during the 2010 epidemic in Puerto Rico. PLoS Negl Trop Dis 2016; 10: e0004482.
85. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ. เดือนไข้มาลาเรียอาจกลับมา [อินเทอร์เน็ต]. 2556 [เข้าถึงเมื่อ 10 ตุลาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaihealth.or.th/Content/2558-เดือนไข้มาลาเรียกลับมา.html>.
86. Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. N Engl J Med 1995; 332: 1399-404.
87. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการรักษาไข้มาลาเรียประเทศไทย 2558 [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 10 มกราคม 2560]. เข้าถึงได้จาก: <file:///C:/Users/com/Downloads//แนวทางการรักษา-ไข้มาลาเรียประเทศไทย-2558.pdf>

การติดเชื้อไวรัส

—เดงกั—

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ



การตรวจยืนยัน การติดเชื้อไวรัสเดงกี

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

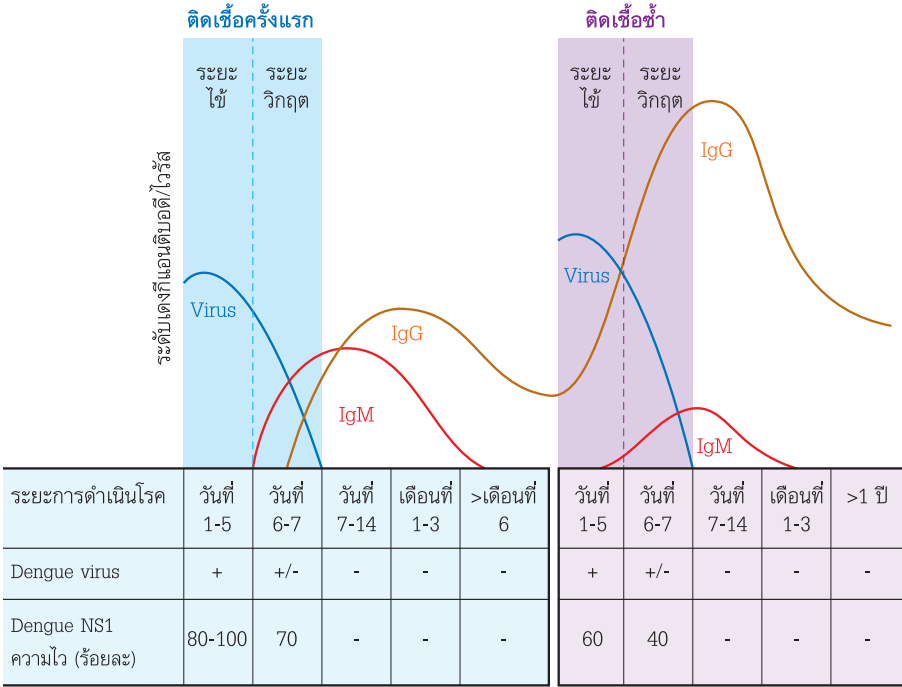
การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกี ต้องใช้ลักษณะทางคลินิก และ complete blood count (CBC) เป็นองค์ประกอบหลัก ในช่วงที่มีการระบาดของไวรัสเดงกี ผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลันที่มีอาการ/อาการแสดงของการรั่วของพลาสมา หรือเลือดออก ผิดปกติ ร่วมกับผลตรวจ CBC พบฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม มีจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. และเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. การตรวจยืนยันเพิ่มเติมอาจไม่มีความจำเป็น การตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี จะมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิก หรือ CBC ที่ไม่จำเพาะกับการติดเชื้อไวรัสเดงกีและยังสงสัยว่ามีการติดเชื้อไวรัสเดงกี

ความสำคัญ

เชื้อไวรัสเดงกี, dengue nonstructural protein 1 (NS1), IgM และ IgG จะตรวจพบในเวลาที่แตกต่างกันตามการดำเนินโรค เชื้อไวรัสเดงกี และ dengue NS1 จะตรวจพบในระยะไข้ dengue IgM และ IgG จะเริ่มตรวจพบในระยะวิกฤต และพบสูงขึ้นในระยะฟื้นตัว โดย dengue IgM จะยังคงตรวจพบหลังจากติดเชื้อไวรัสเดงกีไปแล้วประมาณ 2-3 เดือน และ IgG จะยังคงตรวจพบได้นานเป็นปี การติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งแรกจะตรวจพบ IgM หลังจากมีไข้ประมาณวันที่ 5 แต่ถ้าเป็นการติดเชื้อเดงกีซ้ำจะตรวจพบเร็วตั้งแต่วันที่ 3 และระดับ IgM จะมีระดับต่ำกว่าการติดเชื้อ

เชื้อครั้งแรก การติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งแรกจะตรวจพบ dengue IgG หลังจากมีไข้ประมาณปลายสัปดาห์แรก ถ้าติดเชื้อเดงกีซ้ำ อาจตรวจพบ IgG ได้ตั้งแต่ระยะไข้เนื่องจากแอนติบอดีที่ยังคงอยู่จากการติดเชื้อครั้งแรก เมื่อมีการติดเชื้อเดงกีซ้ำระดับ IgG จะสูงขึ้นเร็วและมีระดับสูงได้ตั้งแต่ระยะวิกฤต และคงอยู่ได้นานหลายปี เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีซ้ำ memory B cells จากการติดเชื้อครั้งก่อนจะถูกกระตุ้นให้แบ่งตัวและสร้าง dengue IgG ได้เร็วและมีปริมาณสูง (รูปที่ 6.1)

การทราบการเปลี่ยนแปลงของระดับเชื้อไวรัสเดงกี เดงกีแอนติเจนและแอนติบอดี ตามการดำเนินโรค ของทั้งการติดเชื้อครั้งแรกหรือติดเชื้อซ้ำ และทราบข้อจำกัดของการตรวจแต่ละชนิด จะทำให้เลือกการส่งตรวจเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้เหมาะสม และแปลผลตรวจได้ถูกต้อง



Ig: immunoglobulin; NS1: nonstructural protein 1

+ ตรวจพบ; +/- อาจตรวจพบ; - ตรวจไม่พบ

รูปที่ 6.1 | ระดับ dengue IgM/IgG และการตรวจพบ dengue virus, dengue NS1 ตามระยะการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งแรก และการติดเชื้อซ้ำ⁽¹⁾

วิธีการตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี

การตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกีมีหลายวิธี แต่ละวิธีมีข้อดี^(1,2) และข้อจำกัดแตกต่างกัน ดังนี้ (ตารางที่ 6.1)

1. การตรวจหาเชื้อไวรัสเดงกี ต้องเก็บเลือดตรวจภายใน 5 วันแรกของการมีไข้จึงจะมีโอกาสพบเชื้อไวรัสเดงกี⁽³⁾ การตรวจด้วยวิธีนี้ต้องมีห้องปฏิบัติการที่มีศักยภาพระดับสูง สามารถระบุซีโรทัยป์ของไวรัสเดงกีได้ มี 2 วิธี คือ

1.1 การเพาะเชื้อไวรัสเดงกีในยุงหรือเซลล์ยุง (mosquito cell line เช่น C6/36) ถ้าต้องการแยก ซีโรไทป์ของไวรัสเดงกีจะนำเซลล์มาข้อมด้วย serotype-specific monoclonal antibody (mAb) ที่ติดสารเรืองแสง แล้วดูด้วยกล้อง immunofluorescence

1.2 การตรวจหา dengue viral RNA โดยวิธี reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) วิธีนี้มีความไวสูงที่สุด

2. การตรวจหาเดงกีแอนติเจน (dengue antigen) มี 2 วิธี คือ

2.1 Nonstructural protein 1 (NS1)-based assay (dengue NS1) เป็นโปรตีนของเชื้อไวรัสเดงกี ดังนั้นจะมีโอกาสตรวจพบสูงที่สุดในระยะไข้เช่นเดียวกับการตรวจหาเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือด ในระยะวิกฤตและระยะฟื้นตัวปริมาณ dengue NS1 จะลดลงแต่ยังอาจตรวจพบได้ในผู้ป่วยบางราย (ตารางที่ 6.1) ปัจจุบันมีชุดทดสอบ dengue NS1 แบบเร็ว (rapid test) ซึ่งทำได้ง่ายและราคาไม่แพง (ประมาณ 500-600 บาท) อย่างไรก็ตามการตรวจหา dengue NS1 มีความไวน้อยกว่าวิธีเพาะเชื้อและการตรวจหา dengue RNA โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีซ้ำ (secondary infection) เนื่องจากเดงกีแอนติบอดีจากการติดเชื้อครั้งก่อนจะจับกับ dengue NS1 เกิดเป็น immune complex ทำให้ตรวจไม่พบ dengue NS1

2.2 Immunohistochemistry เช่น การข้อมเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีด้วย mAb ที่ติดสารเรืองแสง ส่วนใหญ่ใช้ในการชันสูตรตรวจเนื้อเยื่อจากผู้ป่วยที่เสียชีวิต

3. การทดสอบทางน้ำเหลือง (serological methods) การตรวจโดยวิธีนี้มีข้อดีคือ นอกจากใช้ยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ถ้าเข้ากับเกณฑ์ (ตารางที่ 6.2) แล้วยังใช้วินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อเดงกีครั้งแรก (primary infection) หรือติดเชื้อซ้ำ ถ้าติดเชื้อเดงกีครั้งแรกจะตรวจพบเดงกีแอนติบอดีหลังจากมีไข้ไปแล้วประมาณ 5 วัน โดย dengue IgM จะตรวจพบก่อนและมีระดับสูงกว่า dengue IgG ถ้าติดเชื้อเดงกีซ้ำจะตรวจพบ dengue IgM หลังจากติดเชื้อประมาณวันที่ 3-4 หลังจากมีไข้ โดย dengue IgG จะมีระดับสูงกว่า dengue IgM และสูงกว่าการติดเชื้อเดงกีครั้งแรกมาก

การทดสอบทางน้ำเหลืองที่ใช้วินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อเดงกีครั้งแรก หรือติดเชื้อซ้ำ เช่น

3.1 Hemagglutination inhibition (HI) test ถ้าตรวจพบระดับเดงกีแอนติบอดีหลังระยะฟื้นตัว (convalescent serum) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1:1,280 แสดงว่าติดเชื้อเดงกีครั้งแรก ถ้าตั้งแต่ 1:2,560 ขึ้นไป แสดงว่าติดเชื้อเดงกีซ้ำ

3.2 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)^(4,5) ถ้าสัดส่วนของ dengue IgM ต่อ dengue IgG มากกว่า 1.8 แสดงว่าติดเชื้อเดงกีครั้งแรก และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.8 แสดงว่าติดเชื้อเดงกีซ้ำ

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาท เช่น สมองอักเสบ และต้องการวินิจฉัยแยกไวรัสเดงกีจากไวรัสเจอี (Japanese encephalitis virus) จะวินิจฉัยว่าติดเชื้อเดงกีถ้าสัดส่วนของ dengue IgM ต่อ JE IgM มากกว่า 1⁽⁴⁾

ตารางที่ 6.1 การส่งตัวอย่างตรวจเพื่อวินิจฉัย dengue ด้วยวิธีต่าง ๆ⁽¹⁾

วิธี	การวินิจฉัย เดงกี	ระยะเวลา ที่ใช้ทำ จนทราบผล	สิ่งส่งตรวจ	เวลาที่ ตรวจพบ หลังมีไข้	ศักยภาพของ ห้องปฏิบัติการ	ค่าใช้จ่าย
1. ตรวจหาเชื้อไวรัสเดงกี 1.1 เพาะเชื้อ	ยืนยัน	1-2 สัปดาห์	เลือด เนื้อเยื่อ	1-5 วัน	มีห้องปฏิบัติการ biosafety level II ห้องเพาะยุง, cell culture fluorescence microscope	สูง
1.2 RT-PCR	ยืนยัน	1-2 วัน	เลือด	1-5 วัน	Molecular biology equipment	สูง
2. ตรวจหาเดงกีแอนติเจน 2.1 Dengue NS1	ยืนยัน	30 นาที	เลือด	1-6 วัน	ไม่จำเป็น	ไม่มาก
2.2 Immunohisto- chemistry	ยืนยัน	>1 วัน	เนื้อเยื่อ	ไม่ทราบ ข้อมูล	มีห้องปฏิบัติการ ย้อมชิ้นเนื้อ	สูง
3. การทดสอบทาง น้ำเหลือง 3.1 HI/ ELISA	ไม่ยืนยัน	1-2 วัน	เลือด	1 st : ≥5 วัน	มีห้องปฏิบัติการทำ ELISA	ไม่มาก
3.2 Rapid test (IgM, IgG)	ไม่ยืนยัน	30 นาที		2 nd : ≥3 วัน	ไม่จำเป็น	ไม่มาก

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; HI: hemagglutination inhibition; Ig: immunoglobulin; NS1: nonstructural protein 1; RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction; 1st: ติดเชื้อมาก่อน; 2nd: ติดเชื้อซ้ำ

การทดสอบทางน้ำเหลืองมีข้อจำกัด ดังนี้

1) ไม่สามารถใช้วินิจฉัยการติดเชื้อเดงกีในระยะไข้ได้ เนื่องจาก dengue IgM จะตรวจพบหลังจากผู้ป่วยมีไข้ไปแล้วประมาณ 4-5 วัน

2) ยืนยันการวินิจฉัยต้องตรวจเลือด 2 ครั้ง คือระยะไข้ (acute serum) และหลังระยะฟื้นตัว การตรวจเลือดครั้งที่สองต้องห่างจากการตรวจครั้งแรกอย่างน้อย 7 วัน จะยืนยันว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ถ้าผลตรวจครั้งแรกเป็นลบ และครั้งที่ 2 เป็นบวก (seroconversion) หรือมีการเพิ่มขึ้นของเดงกีแอนติบอดีมากกว่าเดิม 4 เท่า (4-fold rising) (ตารางที่ 6.2)

การตรวจเลือดพบเดงกีแอนติบอดี 1 ครั้งไม่ยืนยันการวินิจฉัย เนื่องจากถ้าผู้ป่วยเพิ่งได้รับเชื้อไวรัสเดงกี จะตรวจพบ dengue IgM นานประมาณ 2-3 เดือน และตรวจพบ dengue IgG นานเป็นปี⁽⁶⁻⁸⁾ (รูปที่ 6.1)

3) การติดเชื้อไวรัสที่อยู่ในสกุลฟลาวิไวรัส (genus flavivirus) เช่น ไวรัสชิคา ไวรัสเจอี West Nile virus (WNV), St. Louis encephalitis virus (SLE) และ yellow fever virus (YFV) สามารถตรวจพบเดกกีแอนติบอดีได้ เนื่องจากแอนติบอดีที่สร้างต่อเชื้อไวรัสในสกุลเดียวกันทำปฏิกิริยาข้ามกันได้ (cross reactivity) ดังนั้นการตรวจพบ dengue IgM/IgG ครั้งเดียวจึงไม่ยืนยันว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดกกีในประเทศไทย เชื้อไวรัสสกุลฟลาวิไวรัสที่พบนอกจากไวรัสเดกกี ได้แก่ ไวรัสชิคา และไวรัสเจอี

4. การใช้ชุดทดสอบแบบเร็ว (rapid test)

ปัจจุบันมีชุดทดสอบ dengue NS1 และ dengue IgM/IgG โดยใช้วิธี particle agglutination และ lateral flow immunochromatographic strip ซึ่งทำได้ง่ายและใช้เวลาประมาณ 30 นาที

ชุดทดสอบมีหลายชนิดซึ่งมีความไวและความจำเพาะแตกต่างกัน การศึกษาชุดทดสอบแบบเร็วในการวินิจฉัยผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดกกีพบว่า ชุดทดสอบ dengue NS1 มีความไวต่ำและความจำเพาะสูง ชุดทดสอบที่รวมทั้งเดกกีแอนติเจนและแอนติบอดี คือ dengue NS1/dengue IgM/dengue IgG ร่วมกันจะเพิ่มความไวในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดกกี แต่การตรวจพบเดกกีแอนติบอดีอย่างเดียวจะมีความจำเพาะต่ำดังกล่าวข้างต้น

ชุดทดสอบแบบเร็วที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน^(9,10) เช่น

- Platelia NS1 antigen ELISA (BioRad)
- Panbio dengue virus Pam-E NS1/ IgM/ IgG (PanBio)
- Standard Diagnostics dengue NS1/IgM/ IgG (SD Bioline)

ปัจจัยที่มีผลต่อความไวและความจำเพาะของชุดทดสอบแบบเร็ว

4.1 ชนิดของชุดทดสอบ ปัจจุบันมีชุดทดสอบที่ผลิตโดยบริษัทต่าง ๆ โดยชุดทดสอบของแต่ละบริษัทมีความไวและความจำเพาะแตกต่างกัน การศึกษาเปรียบเทียบความไวและความจำเพาะของ dengue NS1 ในชุดทดสอบ BioRad, PanBio และ SD Bioline พบว่า BioRad และ SD Bioline มีความไวและความจำเพาะใกล้เคียงกัน และดีกว่า PanBio (ตารางที่ 6.3)

4.2 วันที่ทดสอบหลังจากมีไข้ ความไวของชุดทดสอบยังขึ้นกับวันที่ตรวจหลังการติดเชื้อไวรัสเดกกีด้วย ซึ่งปริมาณ dengue NS1 ในกระแสเลือดจะสูงในระยะไข้และจะลดลงในระยะวิกฤต และ dengue IgM/IgG จะตรวจพบในระยะฟื้นตัวหรือหลังจากมีไข้ไปแล้วประมาณ 5 วัน (รูปที่ 6.1)⁽¹¹⁻¹³⁾

4.3 การติดเชื้อไวรัสเดกกีครั้งแรก หรือติดเชื้อซ้ำ ในระยะไข้ความไวในการตรวจพบ dengue NS1 ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดกกีครั้งแรก คือ ร้อยละ 80-100 และในผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ คือ ร้อยละ 35-60⁽¹¹⁻¹⁵⁾

4.4 การมีเชื้อไวรัสในสกุลฟลาวิไวรัสอื่นระบาดร่วมด้วย มีรายงานผู้ป่วยที่ติดเชื้อ WNV 1 คน และไวรัสชิคา 1 คน ที่ตรวจพบ dengue NS1 ผลบวกลงดังกล่าพบได้ไม่บ่อย ส่วนใหญ่เป็นเพียงรายงานผู้ป่วย^(16,17)

เนื่องจากชุดทดสอบ dengue NS1 มีความไวต่ำโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ในประเทศไทย และ dengue IgM มีความจำเพาะไม่เท่า dengue NS1 ในปัจจุบันมีการพัฒนาชุด

ทดสอบเพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว เช่น ชุดทดสอบ dengue IgA เนื่องจาก dengue IgA จะตรวจพบในเลือด ได้เร็วกว่า dengue IgM คือ 1 เดือน ดังนั้นถ้าตรวจพบในผู้ป่วยที่สงสัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกีน่าจะเป็นผลบวก จริงไม่ใช่แอนติบอดีจากการติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งก่อน อย่างไรก็ตามการศึกษาความไวและความจำเพาะของ ชุดทดสอบ dengue IgA ยังมีน้อย⁽¹⁸⁻²⁰⁾

ปัจจุบันมีการพัฒนาใช้สิ่งส่งตรวจอื่น ๆ แทนเลือด เช่น การตรวจหา dengue NS1/IgG/IgM/IgA ในปัสสาวะหรือน้ำลาย พบว่าความไวแตกต่างกันมากในแต่ละการศึกษา ตั้งแต่ร้อยละ 10-60^(17,21-23) ดังนั้นในปัจจุบันยังคงแนะนำให้ใช้เลือดตรวจวินิจฉัยจนกว่าจะมีข้อมูลการศึกษาสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ มากกว่านี้

ตารางที่ 6.2 การแปลผลตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกี^(4,24,25)

สงสัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี	ยืนยันว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี	ติดเชื้อครั้งแรก/ติดเชื้อซ้ำ
มีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1. IgM เป็นบวกใน 1 ตัวอย่าง 2. IgG เป็นบวกใน 1 ตัวอย่าง ร่วมกับมี titer สูง $\geq 1:1,280$	มีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1. Dengue PCR ให้ผลบวก 2. พบไวรัสเดงกีจากการเพาะเชื้อ 3. Dengue NS1 ให้ผลบวก 3. Dengue IgM ตัวอย่างแรกเป็นลบและบวกในตัวอย่างหลัง 4. Dengue IgG ตัวอย่างแรกเป็นลบและบวกในตัวอย่างหลังหรือมีการเพิ่มขึ้นของเดงกีแอนติบอดีมากกว่าเดิม 4 เท่า	มีผลตรวจยืนยันว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี ร่วมกับตรวจระดับเดงกีแอนติบอดีในระยะพักฟื้น (ห่างจากระยะไข้ >7 วัน) พบข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้ 1. ติดเชื้อเดงกีครั้งแรก 1.1 Hemagglutination inhibition (HI) test $\leq 1:1,280$ หรือ 1.2 Dengue IgM/IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) >1.8 2. ติดเชื้อเดงกีซ้ำ 2.1 HI $\geq 1:2,560$ 2.2 Dengue IgM/IgG ELISA ≤ 1.8 2.3 Dengue IgG ELISA ในระยะพักฟื้น >100 ยูนิต และมีระดับสูงกว่าระยะไข้อย่างน้อย 2 เท่า ร่วมกับ dengue IgM ELISA <40 ยูนิต

Ig: immunoglobulin; PCR: polymerase chain reaction; NS1: nonstructural protein 1

ตารางที่ 6.3 เปรียบเทียบความไว และความจำเพาะของชุดทดสอบ dengue NS1 ที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน^(9,10)

กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา	ความไว/ความจำเพาะ (ร้อยละ)		
	BioRad	PanBio	SD Bioline
ผู้ป่วยเด็กมีไข้ <7 วัน ยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดย dengue PCR/serology จำนวน 1,385 คน จาก 6 ประเทศในทวีปเอเชีย/อเมริกาใต้ และกลุ่มควบคุมคือ ผู้บริจาคเลือด 304 คน ⁽⁹⁾	66/100	52/90	-
ผู้ป่วยผู้ใหญ่ในประเทศไทย ยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดย dengue PCR/serology จำนวน 239 คน และกลุ่มควบคุมคือ ผู้ป่วยไข้จากสาเหตุอื่น ๆ 98 คน จากประเทศศรีลังกา ⁽¹⁰⁾	57/100	45/93	55/99

PCR: polymerase chain reaction

สรุป การตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยการตรวจหาเชื้อไวรัสเดงกีหรือเดงกีแอนติเจน จะมีโอกาสพบเชื้อไวรัส/แอนติเจนได้สูงถ้าตรวจในระยะไข้

การตรวจยืนยันทางน้ำเหลืองต้องส่งเลือดตรวจ 2 ครั้ง คือ acute และ convalescent serum จึงไม่สามารถใช้ยืนยันการติดเชื้อในระยะไข้ได้ ส่วนใหญ่จะใช้น้ำลายเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งแรก หรือติดเชื้อซ้ำ

ปัจจุบันชุดทดสอบแบบเร็วที่รวม dengue NS1/IgM/IgG มีการใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากทำได้ง่าย และราคาไม่แพงนัก แต่ชุดทดสอบดังกล่าวมีข้อจำกัดคือผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี จะตรวจไม่พบ dengue NS1 และ dengue IgM มีความจำเพาะต่ำ จึงไม่สามารถใช้ยืนยันการวินิจฉัยโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. [internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
2. Peeling RW, Artsob H, Pelegriano JL, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. Nat Rev Microbiol 2010; 8: S30-8.
3. Libraty DH, Endy TP, Houn H, et al. Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections. J Infect Dis 2002; 185: 1213-21.
4. Innis BL, Nisalak A, Nimmannitya S, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize

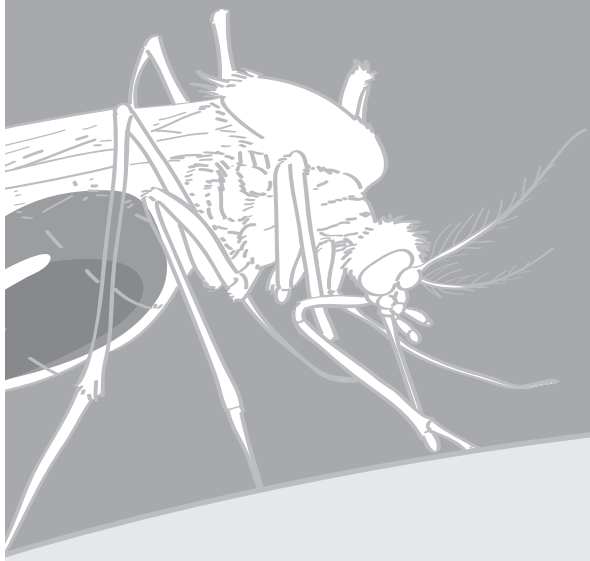
- dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 418-27.
5. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods* 1991; 33: 101-13.
 6. Center for Infectious Control and Prevention. Laboratory guidance and diagnostic testing. [internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicallab/laboratory.html>
 7. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
 8. Laoprasopwattana K, Suntharasaj T, Petmanee P, et al. Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal-fetal transmission, southern Thailand, 2009-2010. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 381-8.
 9. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e811.
 10. Blacksell SD, Jarman RG, Gibbons RV, et al. Comparison of seven commercial antigen and antibody enzyme-linked immunosorbent assays for detection of acute dengue infection. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 804-10.
 11. Fuchs I, Bin H, Schlezinger S, et al. NS1 antigen testing for the diagnosis of dengue in returned Israeli travelers. *J Med Virol* 2014; 86: 2005-10
 12. Andries AC, Duong V, Ngan C, et al. Field evaluation and impact on clinical management of a rapid diagnostic kit that detects dengue NS1, IgM and IgG. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1993.
 13. Blacksell SD, Newton PN, Bell D, et al. The comparative accuracy of 8 commercial rapid immunochromatographic assays for the diagnosis of acute dengue virus infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1127-34.
 14. Kosasih H, Alisjahbana B, Widjaja S, et al. The diagnostic and prognostic value of dengue non-structural 1 antigen detection in a hyper-endemic region in Indonesia. *PloS One* 2013; 8: e80891.
 15. Felix AC, Romano CM, Centrone Cde C, et al. Low sensitivity of NS1 protein tests evidenced during a dengue type 2 virus outbreak in Santos, Brazil, in 2010. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 1972-6.
 16. Gyurech D, Schilling J, Schmidt-Chanasit J, et al. False positive dengue NS1 antigen test in a traveller with an acute Zika virus infection imported into Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: w14296.
 17. Matheus S, Boukhari R, Labeau B, et al. Specificity of dengue NS1 antigen in differential diagnosis of dengue and Zika virus infection. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1691-3.
 18. Tan YY, Sekaran SD, Wang SM, et al. Development of ASSURE dengue IgA rapid test for the detection of anti-dengue IgA from dengue infected patients. *J Glob Infect Dis* 2011; 3: 233-40.
 19. de la Cruz Hernandez SI, Gonzalez Mateos S, Flores Aguilar H, et al. Evaluation of a novel commercial rapid test for dengue diagnosis based on specific IgA detection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72: 150-5.

20. Matheus S, Pham TB, Labeau B, et al. Kinetics of dengue non-structural protein 1 antigen and IgM and IgA antibodies in capillary blood samples from confirmed dengue patients. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 90: 438-43.
21. Andries AC, Duong V, Ong S, et al. Evaluation of the performances of six commercial kits designed for dengue NS1 and anti-dengue IgM, IgG and IgA detection in urine and saliva clinical specimens. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 201.
22. Korhonen EM, Huhtamo E, Virtala AM, et al. Approach to non-invasive sampling in dengue diagnostics: exploring virus and NS1 antigen detection in saliva and urine of travelers with dengue. *J Clin Virol* 2014; 61: 353-8.
23. Andries AC, Duong V, Ly S, et al. Value of routine dengue diagnostic tests in urine and saliva specimens. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0004100.
24. Nisalak A. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46 Suppl 1: 55-76.

การติดเชื้อไวรัส

— เองก็ —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ



7 บทที่

การดูแลรักษา

ณัฐชัย อนันตสิทธิ์
กมลวิช เล่าประสพพัฒนา

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกียังไม่มียาจำเพาะที่จะกำจัดเชื้อไวรัสเดงกีได้ การรักษาจึงเป็นแบบประคับประคองตามอาการ เช่น ให้สารน้ำทดแทนในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ และติดตามอาการเพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากรั่วของพลาสมา ภาวะเลือดออกผิดปกติ และภาวะแทรกซ้อนที่พบไม่บ่อยแต่รุนแรง เช่น ตับวาย ไตวาย และอาการทางสมอง เป็นต้น ปัจจุบันอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลพบร้อยละ 0.1-2⁽¹⁻⁵⁾

การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีต้องใช้ลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้ร่วมกับ complete blood count (CBC) เป็นหลักมากกว่าใช้ dengue nonstructural protein 1 (dengue NS1) เนื่องจาก dengue NS1 มีความไวในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีประมาณ ร้อยละ 60⁽⁶⁾

เมื่อสงสัยหรือวินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ต้องประเมินระยะการดำเนินโรค ภาวะขาดน้ำ และภาวะแทรกซ้อน เพราะการดูแลรักษาผู้ป่วยจะขึ้นกับพยาธิสรีรวิทยาของระยะการดำเนินโรค⁽³⁻⁵⁾ การดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสเดงกีมี 3 ระยะ คือ ระยะไข้ ระยะวิกฤต/ช็อก และระยะฟื้นตัว

การประเมิน ประกอบด้วย

1. เวลาและวันที่เริ่มมีไข้ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่มีไข้ นาน 2-7 วัน การรื้อของพลาสมาเกิดได้ตั้งแต่ระยะไข้แต่ปริมาณการรื้อจะไม่มาก^(7,8) ผู้ป่วยที่มีการรื้อของพลาสมารุนแรงจะเข้าสู่ภาวะช็อกได้เร็วที่สุดคือหลังจากมีไข้มานานกว่า 48 ชม. การทราบเวลาและวันที่เริ่มมีไข้จะทำให้คาดการณ์การดำเนินโรคได้

2. ประเมินอาการ/อาการแสดงที่บ่งว่าผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ได้แก่

2.1 ความรุนแรงของภาวะขาดน้ำ เช่น ปริมาณน้ำและอาหารที่กินได้ ความรุนแรงของอาการอาเจียน และท้องร่วง ปริมาณปัสสาวะ ระดับความรู้สึกตัว สัญญาณชีพ capillary refill time เป็นต้น

สาเหตุของการขาดน้ำในระยะไข้ (ไม่มีการรื้อ/มีการรื้อของพลาสมาเล็กน้อย) ส่วนใหญ่เกิดจากการกินได้น้อย อาเจียน ท้องร่วง และการมีไข้สูง ดังนั้นผู้ป่วยจะขาดน้ำทั้งในหลอดเลือด (intravascular volume) และนอกหลอดเลือด (extravascular volume) การขาดน้ำในระยะนี้มักไม่รุนแรง

สาเหตุของการขาดน้ำที่สำคัญในระยะวิกฤต คือการขาดสารน้ำในหลอดเลือด (intravascular volume) เนื่องจากมีการรื้อของพลาสมาจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ดังนั้นจะตรวจไม่พบผิวหนังเหี่ยวจากการขาดน้ำ (poor skin turgor) หรือ ตาโหล (sunken eye balls) ยกเว้นมีอาเจียนหรือท้องร่วงปริมาณมากร่วมด้วย

ปริมาณสารน้ำในหลอดเลือด (เม็ดเลือดแดง และพลาสมา) ในภาวะปกติจะประมาณ 70 มล./กก. ถ้ามีการขาดน้ำในหลอดเลือดร้อยละ 10, 20 หรือ 30 หมายถึงมีการรื้อของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด 7, 14 และ 21 มล./กก. ตามลำดับ การให้สารน้ำทดแทนตามปริมาณการขาดน้ำในหลอดเลือด เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีการรื้อของพลาสมา

ความรุนแรงของการขาดสารน้ำในหลอดเลือด แบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้ (ตารางที่ 7.1)⁽⁹⁾

1) ขาดน้ำเล็กน้อยถึงปานกลาง หมายถึง ขาดสารน้ำน้อยกว่าร้อยละ 15 ของน้ำในหลอดเลือดทั้งหมด ผู้ป่วยจะกระหายน้ำ แต่อาการทั่วไป สัญญาณชีพและปริมาณปัสสาวะยังปกติ

2) ขาดน้ำปานกลางถึงมาก หมายถึง ขาดสารน้ำร้อยละ 15-30 ของน้ำในหลอดเลือดทั้งหมด ผู้ป่วยจะกระหายน้ำมาก ปากแห้ง กระสับกระส่าย ปริมาณปัสสาวะลดลง ชีพจรเร็วขึ้นแต่ยังคลำได้ชัด ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure) เริ่มสูงขึ้น เนื่องจาก systemic vascular resistance เพิ่มขึ้น ทำให้มี pulse pressure แคบ เลือดไปเลี้ยงผิวหนังลดลงทำให้ผิวหนังเย็นขึ้น และ capillary refill time เริ่มนานขึ้นเป็น 2-3 วินาที

3) ขาดน้ำรุนแรงมาก หมายถึง ขาดสารน้ำมากกว่าร้อยละ 30 ของน้ำในหลอดเลือดทั้งหมด หรือมากกว่า 20 มล./กก. ผู้ป่วยจะซึม ปริมาณปัสสาวะลดลงมากหรือไม่มี ชีพจรเร็วขึ้นและเบาลง ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวสูงมากขึ้น และความดันโลหิตช่วงหัวใจหดตัว (systolic blood pressure) ต่ำลง (ตารางที่ 7.2)⁽¹⁰⁻¹²⁾ ผิวหนังเย็น และปลายมือและเท้าเขียว capillary refill time นานมากกว่า 3 วินาที ถ้าขาดสารน้ำมากกว่าร้อยละ 40 จะวัดสัญญาณชีพไม่ได้จัดเป็นภาวะช็อกรุนแรง

2.2 อาการที่บ่งว่ามีการคั่งของน้ำ เช่น

- 1) ตับโตมากกว่า 2 ซม. และกดเจ็บ
- 2) อาการบวมแบบกดไม่บุ๋ม (non-pitting edema) หน้าตาบวม
- 3) มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) โดยประเมินจากมีอาการหอบเหนื่อย เสี่ยงหายใจของปอดข้างที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเบาลง และอัตราการหายใจเพิ่มขึ้น
- 4) มีน้ำในช่องท้อง (ascites) โดยประเมินจากขนาดท้องที่โตขึ้น หน้าท้องบวมตึง อย่างไรก็ตามการตรวจร่างกายพบ ภาวะตัวบวมตึง มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือน้ำในช่องท้อง แสดงว่ามีการรั่วของพลาสมาปริมาณมากแล้ว

2.3 เลือดออกผิดปกติ เช่น จุดเลือดออกตามตัว ในช่องปาก ในจมูก เป็นต้น

2.4 ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ตามระบบ เช่น

1) ระบบประสาท ผู้ป่วยจะมีอาการชัก ชีม ซึ่งอาจเกิดจากน้ำตาลในเลือดต่ำ สมออักเสบ (encephalitis) หรือ encephalopathy ได้

2) ระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจล้มเหลว

3. ประเมินโรคประจำตัวที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรง เช่น โรคอ้วน โรคหัวใจ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่าย เช่น โรคธาลัสซีเมีย ภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) เป็นต้น

ตารางที่ 7.1 การประเมินความรุนแรงของภาวะขาดสารน้ำในหลอดเลือด⁽⁹⁾

การประเมิน	สารน้ำในหลอดเลือดลดลงจากเดิม		
	เล็กน้อย (<ร้อยละ 15)	ปานกลาง-มาก (ร้อยละ 15-30)	รุนแรงมาก (>ร้อยละ 30)
อาการทั่วไป	หิวน้ำ	หิวน้ำ/กระสับกระส่าย	ซึมลงและโคม่าในที่สุด
ชีพจร	ปกติ	เร็ว	เร็วและเบา จนถึงคลำไม่ได้
ความดันโลหิต	ปกติ	- ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวเริ่มสูงขึ้น - Pulse pressure แคบลง	ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวสูงขึ้น ถ้าช็อกรุนแรงความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวจะต่ำลง
การหายใจ	ปกติ	หายใจแรง	หายใจแรง และเร็ว จนถึงหยุดหายใจ
เยื่อปาก/ริมฝีปาก	ปกติ	แห้ง	แห้งมาก จนแตก
ผิวหนัง	ปกติ	เย็น	เย็นลง จนเขียว
Capillary refill time	<2 วินาที	2-3 วินาที	>3 วินาที
ปริมาณปัสสาวะ	ปกติ	ลดลง สีเข้ม	ลดลงมาก จนไม่มีปัสสาวะ

ตารางที่ 7.2 ค่าสัญญาณชีพที่ผิดปกติในแต่ละช่วงอายุ⁽¹⁰⁻¹²⁾

ช่วงอายุ	อัตราชีพจร (ครั้ง/นาที)		อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)	ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (มม.ปรอท)	MAP-CVP*
	เร็ว	ช้า			
0-7 วัน	>180	<100	>60	<60	55
7 วัน - 1 เดือน	>180	<100	>60		
1-12 เดือน	>180	<90	>50	<70	60
1-5 ปี	>140	<65-70	>40	<70 + [อายุ (ปี) × 2] >10 ปี <90	65
6-12 ปี	>130	<60	>30		
>12 ปี	>110	<55	>20		

* Perfusion pressure = (mean arterial pressure [MAP] – central venous pressure [CVP])

MAP นอกจากจะวัดโดยตรงแล้วสามารถคำนวณได้จาก $[2 \times (\text{diastolic blood pressure}) + \text{systolic blood pressure}] / 3$

เนื่องจาก 1 รอบการบีบตัวของหัวใจจะใช้ช่วง diastolic เป็น 2 เท่าของ systolic

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

4.1 CBC นอกจากช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค แล้วยังช่วยประเมินการดำเนินโรคของผู้ป่วย ดังนี้ (อ่านรายละเอียดบทที่ 4)

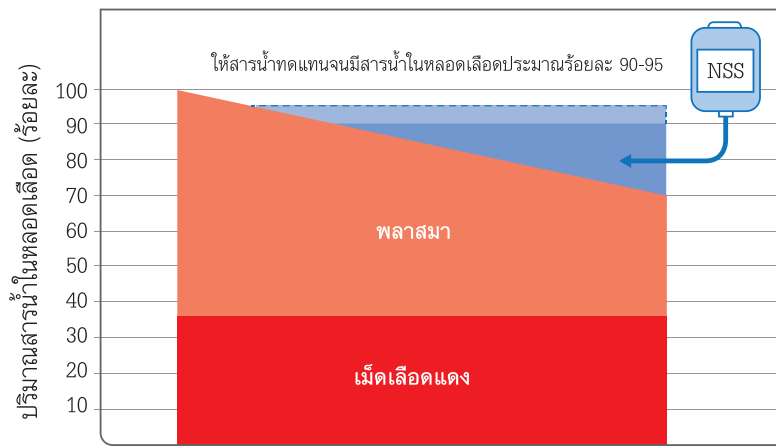
- มีจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. มีโอกาสเข้าสู่ระยะวิกฤตใน 24 ชม. ข้างหน้า

- มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. มีโอกาสเกิดการรั่วของพลาสมาสูง และเริ่มเข้าสู่ระยะวิกฤต

- มีฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม แสดงว่าผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมา โดยร้อยละของฮีมาโทคริตที่เพิ่มขึ้นจากเดิมสามารถใช้ประเมินความรุนแรงของการรั่วของพลาสมา (รูปที่ 7.1)

ในกรณีที่ไม่ทราบค่าฮีมาโทคริตก่อนการเจ็บป่วย ให้ใช้ค่าเฉลี่ย และค่าต่ำสุดที่ถือว่าปกติตามอายุและเพศประกอบการดูแลรักษา (ตารางที่ 7.3)⁽¹³⁾ ยกตัวอย่างเช่น ถ้าในระยะไข้ ผู้ป่วยมีฮีมาโทคริตน้อยกว่าค่าต่ำสุดที่ถือว่าปกติ ต้องประเมินภาวะเม็ดเลือดแดงแตก เลือดออกผิดปกติ หรือภาวะช็อคก่อนเจ็บป่วย ถ้าผู้ป่วยไข้เลือดออกช็อคมีพลาสมารั่วปริมาณมาก แต่ฮีมาโทคริตยังไม่เพิ่มจากค่าเฉลี่ย ต้องประเมินภาวะเลือดออกรุนแรง เป็นต้น

4.2 การตรวจอื่น ๆ ขึ้นกับความรุนแรงของโรค หรืออาการที่บ่งถึงความผิดปกติตามระบบ เช่น ถ้าผู้ป่วยกินได้น้อย ซึมลง ควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือด อิเล็กโทรไลต์ และการทำงานของตับ (liver function test) ถ้ามีภาวะขาดน้ำและปริมาณปัสสาวะลดลงควรส่งตรวจยูเรียไนโตรเจน (blood urea nitrogen, BUN) ครีเอตินิน (creatinine) และอิเล็กโทรไลต์ เป็นต้น



สารน้ำในหลอดเลือดลดลงจากเดิม (ร้อยละ)	0	5	10	15	20	25	30
ความรุนแรงของการขาดสารน้ำ	ไม่มี	เล็กน้อย	ปานกลาง	impending shock	ช็อกรุนแรง		
ฮีมาโทคริต* (ร้อยละ)	36.0	37.9	40.0	42.3	45.0	48.0	51.4
ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม (ร้อยละ)	0	5.3	11.1	17.5	25.0	33.3	42.8
ปริมาณสารน้ำที่ให้	-	80%Mt-Mt	5-7 มล./กก./ชม.	10-20 มล./กก./ชม.	20 มล./กก. ใน 10-15 นาที		

Mt: maintenance

*คำนวณจาก: $\frac{\text{ปริมาณเม็ดเลือดแดง}}{\text{ปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดทั้งหมด}} \times 100$

รูปที่ 7.1 ความสัมพันธ์ของการรั่วของพลาสมา กับระดับฮีมาโทคริต และการให้สารน้ำทดแทน ก่อนมีการรั่วของพลาสมาผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็มีระดับฮีมาโทคริตร้อยละ 36 เมื่อมีการรั่วของพลาสมาไปร้อยละ 15 ของปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดทั้งหมด ระดับฮีมาโทคริตจะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 36.0 เป็นร้อยละ 42.3 (ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 17.5) ถ้ามีการรั่วของพลาสมาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงร้อยละ 20-30 ผู้ป่วยจะมี impending shock และถ้ามากกว่าร้อยละ 30 ของปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดทั้งหมดผู้ป่วยจะมีภาวะช็อกรุนแรง อย่างไรก็ตามจะไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวถ้าผู้ป่วยมีเลือดออกผิดปกติ

ตารางที่ 7.3 ค่าเฉลี่ย และค่าต่ำสุดที่ถือว่าปกติ ของระดับฮีมาโทคริต ในอายุและเพศที่ต่างกัน⁽¹³⁾

อายุ (ปี)	ฮีมาโทคริต (ร้อยละ)	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าต่ำสุดที่ถือว่าปกติ
0.5-1.9	37	33
2-4	38	34
5-7	39	35
8-11	41	36
12-14	41 (หญิง), 43 (ชาย)	36 (หญิง), 37 (ชาย)
15-17	41 (หญิง), 46 (ชาย)	36 (หญิง), 38 (ชาย)
18-49	42 (หญิง), 47 (ชาย)	37 (หญิง), 40 (ชาย)

การดูแลรักษาในระยะไข้

ในระยะไข้สูง 1-2 วันแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่แสดงอาการไม่จำเพาะโรค จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดยังปกติ และฮีมาโทคริตยังไม่เพิ่มขึ้นจึงต้องวินิจฉัยแยกจากไข้สูงเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ถ้าวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี เช่น ในกรณีที่ dengue NS1 ให้ผลบวก การติดตามและประเมินว่าผู้ป่วยเริ่มมีการรั่วของพลาสมามีความสำคัญในการรักษามาก ในกรณีที่ dengue NS1 ให้ผลลบหรือไม่ได้ตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี ถ้าผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสเดงกี ต้องติดตามอาการผู้ป่วยต่อไป ถึงแม้ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่จะมีอาการไม่รุนแรง (ไม่มีการรั่วของพลาสมา และไม่มีภาวะแทรกซ้อน) แพทย์ควรให้คำแนะนำถึงการดำเนินโรค และสัญญาณเตือน (warning signs) ของเดงกีรุนแรง (อ่านรายละเอียดบทที่ 4)

การศึกษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นเดงกีรุนแรงที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จำนวน 238 ราย พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ไข้วันแรกจนเข้าสู่ระยะช็อกคือ 4.7 วัน (พิสัย 3-13 วัน)⁽²⁾ ดังนั้นในระยะไข้ 2 วันแรกที่อาการทั่วไปของผู้ป่วยดี สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ ในกรณีที่ไข้ลดลงแล้วและอาการทั่วไปดีขึ้น เช่น กินได้ดี ไม่ปวดท้อง และไม่มีเลือดออกผิดปกติ ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องมาติดตามอาการ เนื่องจากอาจเป็นเพียงกลุ่มไข้ซึ่งจำแนกประเภทไม่ได้ (undifferentiated fever) ไข้เดงกี (dengue fever) หรือไข้เนื่องจากสาเหตุอื่น ๆ เป็นต้น

วันที่ 3 ของไข้ (ใช้นานกว่า 48 ชม.) ถ้าผู้ป่วยยังมีไข้สูงถึงแม้ไม่มีสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรงควรแนะนำให้ผู้ป่วยมาติดตามอาการเพื่อหาสาเหตุไข้ ในกรณีที่สงสัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี ควรซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อประเมินความรุนแรงของโรคเพื่อใช้เป็นแนวทางการรักษาต่อไปว่าสามารถติดตามอาการแบบผู้ป่วยนอก หรือต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล

การดูแลแบบผู้ป่วยนอก

ในกรณีที่ประเมินแล้วว่า สามารถให้การักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่า 1 ปี ที่ไม่มีโรคประจำตัวที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรง และไม่มีสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง หลักการดูแลคือ แนะนำผู้ป่วยและผู้ปกครองให้ทราบถึงสาเหตุของไข้และการดำเนินโรค การรักษาแบบประคับประคองและอาการที่ต้องมาพบแพทย์ (ตารางที่ 7.4)

1. การรักษาแบบประคับประคอง

1.1 การให้ยา ควรให้ยาเท่าที่จำเป็นเนื่องจากยาส่วนใหญ่ถูกทำลายโดยตับและผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีมักมีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย การรักษาแบบประคับประคอง มีดังนี้

1.1.1 ภาวะไข้สูงเกิน 39.0°ซ ควรให้ acetaminophen (paracetamol) ขนาด 10 มก./กก./ครั้ง (ไม่เกิน 500 มก./ครั้ง) ไม่ควรให้เกิน 4 ชม./ครั้ง ห้ามใช้ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เพราะมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดและอาจทำให้เลือดออกในกระเพาะอาหารได้ ถ้าผู้ป่วยมีไข้ต่ำกว่า 39.0°ซ ควรใช้วิธีเช็ดตัวลดไข้ เพื่อป้องกันการให้ยาเกินความจำเป็น

1.1.2 คลื่นไส้ อาเจียนมาก อาจให้

1) Domperidone ขนาด 1 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง

2) Ondansetron การศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีอาการอาเจียนเนื่องจากการติดเชื้อในลำไส้ (gastroenteritis) โดยให้ ondansetron ขนาด 0.1-0.2 มก./กก. กินครั้งเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ondansetron จะอาเจียนน้อยกว่า กินอาหาร/น้ำได้มากกว่า และได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้⁽¹⁴⁾

1.2 อาหาร ควรแนะนำให้ผู้ป่วยกินอาหารอ่อน ย่อยง่าย ควรดื่มน้ำที่ให้พลังงานแทนน้ำเปล่า เช่น นม น้ำผลไม้ น้ำเกลือแร่ และงดรับประทานอาหารหรือน้ำที่มีสีแดง ดำหรือน้ำตาล เช่น น้ำแดง โกโก้ โอวัลติน เพราะถ้าผู้ป่วยอาเจียนออกมาจะแยกได้ยากกว่าเป็นสีของอาหาร หรือว่ามีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น

2. แนะนำอาการที่ต้องกลับมาพบแพทย์ทันที คือ อาการที่บ่งว่าผู้ป่วยมีภาวะช็อก เช่น มือเท้าเย็น ซีมลง กระสับกระส่ายหรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงและไม่ถ่ายปัสสาวะมานานกว่า 6 ชม.หรือมีภาวะเลือดออกผิดปกติ เป็นต้น

ตารางที่ 7.4 คำแนะนำที่แจ้งให้ผู้ปกครอง/ผู้ป่วย ควรประกอบด้วย⁽⁵⁾

หลักการดูแลที่บ้าน	อาการที่ต้องพามาโรงพยาบาล
1. นอนพักผ่อนให้เพียงพอ 2. ดื่มน้ำให้เพียงพอ ควรดื่มน้ำที่ให้พลังงาน เช่น นม น้ำผลไม้ น้ำเกลือแร่ น้ำข้าว เป็นต้น 3. ลดอุณหภูมิร่างกายให้น้อยกว่า 39.0 °ซ โดย • เช็ดตัวลดไข้ • ให้ acetaminophen ห้ามกิน NSAIDs	1. ไข้ลงดีแล้ว แต่ยังไม่อยากรับประทานอาหาร 2. เลือดออกผิดปกติ เช่น อาเจียนเป็นเลือด หรือเป็นสีน้ำตาล ถ่ายดำ 3. กินไม่ได้/อาเจียนมาก 4. ปวดท้องมากขึ้น 5. มือเท้าเย็น ตัวเย็น 6. ปัสสาวะออกน้อยลง หรือไม่ปัสสาวะนาน 6 ชม. 7. ซีมลง กระสับกระส่าย หรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

ควรรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาลถ้ามีอาการ อาการแสดงหรือผลเลือด ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. มีสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง (อ่านรายละเอียดบทที่ 4)
2. เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม.
3. มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรครุนแรง หรือมีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่

3.1 เด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี หญิงตั้งครรภ์หรือผู้สูงอายุ

3.2 ภาวะอ้วน การประเมินภาวะอ้วนในเด็กไทยจะใช้ น้ำหนักตามเกณฑ์ความสูง (weight for height) (ตารางที่ 7.5) ถ้าผู้ป่วยมีน้ำหนักมากกว่าร้อยละ 140 ของค่ามัธยฐานน้ำหนักตามเกณฑ์ความสูงจะถือว่ามีความอ้วน สำหรับผู้ใหญ่จะใช้ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) โดย BMI คำนวณจากสูตร น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)/ส่วนสูง (เมตร)² ถ้า BMI มากกว่า 30 กก./ม.² ถือว่ามีความอ้วน⁽¹⁵⁾

3.3 มีแผลในกระเพาะอาหาร

3.4 มีประจำเดือนออกมากขึ้น

3.5 มีโรคประจำตัว ที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่าย เช่น

- เม็ดเลือดแดงแตกง่าย เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD โรคธาลัสซีเมีย เป็นต้น
- มีโรคประจำตัวที่ทำให้เลือดออกง่าย เช่น เกล็ดเลือดต่ำ ฮีโมฟีเลีย หรือได้รับยาที่ทำให้เลือดออกง่าย เช่น NSAIDs และ warfarin เป็นต้น
- โรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการเกิดอวัยวะล้มเหลว เช่น โรคหัวใจแต่กำเนิด ไตวายเรื้อรัง ตับวายเรื้อรัง เบาหวาน เป็นต้น

4. ผู้ปกครองไม่สามารถดูแลผู้ป่วยได้อย่างใกล้ชิด หรือเดินทางมาโรงพยาบาลลำบาก

การดูแลแบบผู้ป่วยใน

เมื่อประเมินผู้ป่วยแล้วพบว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงหรือมีสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง ต้องรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล เพื่อแก้ไขภาวะขาดน้ำ ประเมินการร่วของพลาสมาและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ตามระบบอย่างใกล้ชิด เพื่อให้การรักษาได้เร็วก่อนเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง

1. แก้ไขภาวะขาดน้ำได้อย่างเหมาะสม ทั้งปริมาณและชนิดของสารน้ำที่ใช้ตามระยะ และความรุนแรงของโรค

1.1 ปริมาณสารน้ำที่ได้ในแต่ละวันต้องคำนวณตามน้ำหนักตัว ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนต้องคำนวณสารน้ำตาม ideal body weight หรือ weight for height (ตารางที่ 7.5)⁽¹⁶⁾ และคือน้ำหนักสูงสุดไม่เกิน 50 กก. (ตารางที่ 7.6) ถ้าได้รับสารน้ำในระยะไข้มากเกินไป อาจเกิดปัญหาน้ำเกินในช่วงวิกฤต/ช็อก

1) ถ้าผู้ป่วยกินได้น้อยแต่ไม่มีภาวะขาดน้ำ หรือขาดน้ำเล็กน้อย ควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำประมาณครึ่งหนึ่งของที่ควรได้รับต่อวัน (50% maintenance, Mt) โดยสารน้ำที่ได้ต่อวันทั้งทางปากและทางหลอดเลือดดำไม่ควรเกิน Mt

2) ถ้าผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำ สาเหตุของการขาดน้ำในระยะไข้ส่วนใหญ่เกิดจากการกินไม่ได้อาเจียน ท้องร่วง และภาวะไข้ ดังนั้นปริมาณน้ำในร่างกายทั้งหมด (total body water) จึงลดลงด้วยการให้สารน้ำทดแทน จึงให้ตามร้อยละที่ขาด (% deficit) จนกว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดน้ำหรือขาดน้ำเล็กน้อย (ตารางที่ 7.7)

1.2 เลือกใช้ชนิดของสารน้ำอย่างเหมาะสม (อ่านรายละเอียดบทที่ 8) ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (น้อยกว่า 135 มิลลิโมล/ลิตร) ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี พบตั้งแต่ร้อยละ 20⁽¹⁷⁾ ถึงร้อยละ 66⁽¹⁸⁾ และภาวะโซเดียมในเลือดต่ำปานกลาง (น้อยกว่า 130 มิลลิโมล/ลิตร) พบร้อยละ 18.4⁽¹⁹⁾ ผู้เขียนแนะนำให้พิจารณาเลือกให้สารน้ำ ดังนี้

1.2.1 ขาดน้ำไม่มาก

1) เด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี หรือน้ำหนักตัวน้อยกว่า 10 กก. ควรให้ 5%D/NSS/2 หรือให้สารน้ำชนิด balanced salt solution เช่น Ringer lactate โดยไม่แนะนำให้สารน้ำที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า

NSS/2 เพราะจะทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมากขึ้น และในกลุ่มอายุนี้อัตราส่วนพื้นที่ผิวกายต่อปริมาตร (surface area-to-volume ratio) มากกว่าในเด็กโตและผู้ใหญ่ การสูญเสียน้ำทาง insensible water losses ได้มากกว่า

2) เด็กอายุมากกว่า 1 ปี และน้ำหนักตัวมากกว่า 10 กก. ให้ 5%D/NSS

1.2.2 ขาดน้ำปานกลาง (moderate dehydration) แสดงว่ากินได้น้อย หรือเสียน้ำไปทาง อาเจียน ท้องร่วง หรือเริ่มมีการรั่วของพลาสมาแล้วควรให้ 5%D/NSS ในทุกอายุ

2. วินิจฉัยการรั่วของพลาสมาให้ได้ก่อนเกิดภาวะแทรกซ้อน (อ่านรายละเอียดบทที่ 4) โดยติดตามอาการ (ตับโต ปวดท้อง ชีพจร เลือดออกผิดปกติ) ประเมินสัญญาณชีพ และติดตาม CBC ถ้าผู้ป่วยมีสัญญาณเตือนของเดจกิริรุนแรง ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม หรือเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. แสดงว่าเริ่มมีการรั่วของพลาสมาแล้ว ต้องติดตามสัญญาณชีพและฮีมาโทคริตเป็นระยะ ๆ ตามความรุนแรงของโรค

3. ประเมินภาวะแทรกซ้อนตามระบบ (อ่านรายละเอียดบทที่ 4)

4. หลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่ไม่จำเป็น และหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ไม่จำเป็นทุกชนิด

ตารางที่ 7.5 น้ำหนักโดยประมาณตามส่วนสูง และอายุ⁽¹⁶⁾

อายุ (ปี)	ส่วนสูง (ซม.)	น้ำหนัก (กก.)	อายุ (ปี)	ส่วนสูง (ซม.)	น้ำหนัก (กก.)
0.5-1.0	65-75	6-8	7.0	120	22
1.5	80	9	8.0	125	24
2.0	85	10	9.0	130	27
2.5	90	12	10.0	135	30
3.0	95	14	11.0	140	33
3.5	100	16	12.0	150	40
4.0	105	17	13.0	155	44
5.0	110	18	14.0	160	48
6.0	115	20	15.0	>160	50

หมายเหตุ: ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกินเกณฑ์ ให้ใช้น้ำหนักตามส่วนสูงในตาราง เช่น เด็กอายุ 7.5 ปี มีส่วนสูง 127 น้ำหนัก 50 กก. ให้ใช้น้ำหนักตามส่วนสูงคือประมาณ 25 กก. ในกรณีที่ไม่สามารถวัดส่วนสูงได้ ให้ประมาณส่วนสูงตามรูปร่างและอายุ

ในผู้ป่วยที่มีรูปร่างสมส่วน/น้ำหนักปกติ หรือต่ำกว่าเกณฑ์ ให้ใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วย

ตารางที่ 7.6 การคำนวณสารน้ำ ตาม Holliday-Segar method

น้ำหนัก (กก.)	ปริมาณสารน้ำที่ควรได้ใน 24 ชม.
3-10	100 มล./กก.
11-20	1,000 มล. + 50 มล./กก. ที่ >10 กก.
>20	1,500 มล. + 20 มล./กก. ที่ >20 กก.

เช่น น้ำหนัก 15 กก. สารน้ำ $Mt = 1,000 \text{ มล.} + (50 \text{ มล.} \times 5 \text{ กก.}) = 1,250 \text{ มล.}$

น้ำหนัก 30 กก. สารน้ำ $Mt = 1,500 + (20 \text{ มล.} \times 10 \text{ กก.}) = 1,700 \text{ มล.}$ เป็นต้น

หมายเหตุ: ผู้ป่วยอ่อนให้ใช้น้ำหนักตามส่วนสูงมาคำนวณการให้สารน้ำ ในผู้ใหญ่และเด็กโตควรคือน้ำหนักไม่เกิน 50 กก.

ตารางที่ 7.7 การดูแลผู้ป่วยระยะไข้ในโรงพยาบาลตามภาวะขาดน้ำ

การดูแลรักษา	ไม่มีภาวะขาดน้ำ/ขาดน้ำเล็กน้อย	ขาดน้ำปานกลาง
1. การให้สารน้ำ	- ถ้ากินได้ ให้กินอาหารอ่อน นม น้ำเกลือแร่ - ถ้ากินได้ลดลงให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ 50% maintenance (Mt) - ถ้ากินไม่ได้ ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ 70%-80% Mt	แก้ไขภาวะขาดน้ำ 3%-5% deficit ในช่วงแรกก่อน จากนั้นถ้าผู้ป่วยกินได้และภาวะขาดน้ำดีขึ้นจึงค่อย ๆ ลดสารน้ำลง
2. ประเมินสัญญาณชีพ	ทุก 4 ชม.	ทุก 2 ชม.
3. ปริมาณสารน้ำ/ปัสสาวะ	ทุก 8 ชม.	ทุก 4 ชม.
4. Complete blood count (CBC)	- ถ้าอาการทั่วไปยังไม่ดีขึ้น ติดตามวันละ 1 ครั้ง - ถ้าไข้ลดลงและอาการดีขึ้น กินได้ดี ไม่ต้องติดตาม	- ติดตาม CBC วันละ 1 ครั้ง - ฮีมาโทคริตวันละ 2-6 ครั้ง ขึ้นกับความรุนแรงของอาการ สัญญาณชีพ และปริมาณสารน้ำที่ให้

การดูแลรักษาในระยะวิกฤต

ระยะวิกฤต หมายถึง ระยะที่อาจมีการรั่วของพลาสมา เกิดได้หลังจากใช้วันที่ 2 ไปแล้ว ส่วนใหญ่เกิดในวันที่ 4-5 และมักเกิดในช่วงที่ใช้กำลังจะลงหรือใช้ลงพอดี พลาสมาจะรั่วอยู่นาน 24-48 ชม. ในระยะนี้ผู้ป่วยอาจมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เลือดออกผิดปกติ ตับอักเสบ อวัยวะทำงานลดลง เป็นต้น

ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาและได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม จะไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนและจะฟื้นตัวอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาปริมาณมากแต่ได้รับการวินิจฉัยช้า ได้รับสารน้ำไม่เพียงพอหรือไม่ถูกต้องจะเกิดภาวะช็อก ซึ่งก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิต^(3,20,21)

หลักการดูแลรักษาในระยะวิกฤต มีดังนี้

1. ให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วยที่ช็อก หอบเหนื่อย หรือมีออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia)
2. เมื่อมีการรั่วของพลาสมา ให้ isotonic solution โดยอัตราการให้สารน้ำขึ้นกับความรุนแรงของการขาดสารน้ำในหลอดเลือด ให้แก้ไขภาวะขาดสารน้ำในหลอดเลือดจนผู้ป่วยมีสารน้ำในหลอดเลือดประมาณร้อยละ 90-95 (ขาดน้ำเล็กน้อย) เช่น ผู้ป่วย impending shock หลังจากให้ NSS 10 มล./กก./ชม. แล้วสัญญาณชีพคงที่ ให้ลดสารน้ำลงเหลือ 7 มล./กก./ชม. อีก 2 ชม. ถ้าอัตราการรั่วของพลาสมาน้อยกว่า 7 มล./กก./ชม. เมื่อติดตามฮีมาโทคริตจะไม่เพิ่มขึ้น ให้ลดสารน้ำลงเหลือ 5 มล./กก./ชม. อีก 4-6 ชม. ถ้าสัญญาณชีพคงที่ ฮีมาโทคริตไม่เพิ่มขึ้น ให้ลดสารน้ำลงไปเรื่อย ๆ จนหยุดให้ โดยให้คงฮีมาโทคริตที่เพิ่มขึ้นจากเดิมประมาณ ร้อยละ 10-15 ไม่ต้องให้สารน้ำจนฮีมาโทคริตกลับมาสู่ระดับปกติ (รูปที่ 7.1) การปรับอัตราการให้สารน้ำตามอัตราการรั่ว เพื่อให้มีสารน้ำในหลอดเลือดเพียงพอต่อการไหลเวียน (adequate intravascular circulation) จะป้องกันการเกิดภาวะน้ำเกิน ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ ระยะเวลาในการให้สารน้ำจะนานประมาณ 24-48 ชม.
3. ตรวจวัดสัญญาณชีพทุก 1-2 ชม. ถ้าผู้ป่วยช็อกควรตรวจสัญญาณชีพทุก 10-15 นาที จนกว่าจะมีสัญญาณชีพคงที่
4. ติดตามระดับฮีมาโทคริต โดยความถี่ของการติดตามขึ้นกับความรุนแรงและระยะของโรค เช่น ภาวะช็อก หรือมีภาวะเลือดออกรุนแรง ควรติดตามบ่อยครั้งทุก 1-2 ชม. จนกว่าสัญญาณชีพจะคงที่หรือควบคุมภาวะเลือดออกได้
5. บันทึกปริมาณและชนิดของสารน้ำที่ได้รับ สัญญาณชีพ ฮีมาโทคริต และปริมาณปัสสาวะอย่างต่อเนื่อง เพื่อช่วยในการปรับการให้สารน้ำอย่างเหมาะสม
6. หลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่ไม่จำเป็นที่อาจทำให้เลือดออก เช่น ในผู้ป่วยที่อาเจียนเป็นเลือด ไม่ควรใส่สายอาหารทางจมูก (nasogastric tube, NG tube) เนื่องจากการใส่ NG tube อาจทำให้เกิดผลตั้งแต่จมูก หลอดอาหาร และกระเพาะอาหาร และมีเลือดออกตามมาได้ ในผู้ป่วยที่ไม่มีปัสสาวะมานานกว่า 6 ชม. ให้คลำกระเพาะปัสสาวะถ้าตรวจได้ว่าผู้ป่วยมีปัสสาวะเต็มกระเพาะปัสสาวะแต่ผู้ป่วยปัสสาวะไม่ออก ให้วางถุงเย็บประมาณ 30 นาที ถ้าไม่สามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยปัสสาวะได้ ให้ใส่สายสวนปัสสาวะชนิดนิ่มและเล็กที่สุดสวนเสร็จแล้วให้อาสาสมัครสวนออกเลยไม่ควรคาไว้ ถ้าตรวจไม่พบว่ามีปัสสาวะในกระเพาะปัสสาวะให้ประเมินภาวะขาดน้ำ และให้สารน้ำอย่างเหมาะสม ถ้าผู้ป่วยมีภาวะช็อกรุนแรงและมีภาวะไตวายเฉียบพลัน จึงค่อย

ใส่สายสวนปัสสาวะ การพิจารณาใส่สายสวนทางช่องท้องและช่องทรวงอก (รายละเอียดบทที่ 9.1 และ 9.6)

7. ให้สารเลือดตามข้อบ่งชี้ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2)

8. ตรวจหาภาวะแทรกซ้อน และแก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบร่วม (อ่านรายละเอียดบทที่ 9)

การให้สารน้ำในไขเลือดออกแดงกึ่งระดับ I, II

เนื่องจากอัตราการรั่วของพลาสมาในผู้ป่วยไขเลือดออกแดงก็แตกต่างกันในแต่ละคน ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาไม่มาก เช่น ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 10-20 ในขณะที่ไม่ได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำหรือได้ปริมาณเล็กน้อย เช่น 50% Mt มักไม่พบภาวะช็อกหรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ

ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก เช่น มีอัตราซีพจรเร็วขึ้น ปริมาณปัสสาวะลดลง และฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 30 แต่ความดันโลหิตยังปกติ แสดงว่าขาดสารน้ำในหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20-25 (ตารางที่ 7.1 และรูปที่ 7.1) ควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำประมาณ 7 มล./กก./ชม. นาน 2 ชม. (คำนวณจากปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดประมาณ 70 มล./กก. $\times 0.2 = 14$ มล./กก.) แล้วค่อยปรับเพิ่มหรือลดสารน้ำลงตามอาการของผู้ป่วย เช่น ถ้าอัตราซีพจรลดลง ปัสสาวะเริ่มออก และฮีมาโทคริตลดลง ให้ลดสารน้ำทางหลอดเลือดดำจาก 7 มล./กก./ชม. เหลือ 5 มล./กก./ชม. และลดอัตราการให้ลงเรื่อย ๆ จนเหลือประมาณ 50-80%Mt และหยุดให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำถ้าผู้ป่วยกินได้ การลดสารน้ำลงอย่างรวดเร็ว เช่น จาก 7 มล./กก./ชม. เหลือ 2 มล./กก./ชม. อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะช็อกจากการได้รับสารน้ำน้อยกว่าอัตราการรั่วของพลาสมา

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอัตราการรั่วของพลาสมามาก เช่น ผู้ป่วยน้ำหนัก 20 กก. ให้สารน้ำในอัตรา 6 มล./กก./ชม. เป็นเวลา 6 ชม. แล้วยังไม่สามารถลดอัตราการให้สารน้ำลงได้เนื่องจากยังมีอัตราการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก (เช่น ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม) หรือมีอาการบวมควรเปลี่ยนไปใช้คอลลอยด์ (colloid) แทนในอัตราเดิมที่ให้ในเวลา 1-2 ชม. แล้วประเมินผู้ป่วยซ้ำถ้าอาการทั่วไปดี ให้กลับมาใช้ 5%D/NSS ต่อ (อ่านรายละเอียดบทที่ 11 ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 7-9)

หลักการดูแลรักษาผู้ป่วยไขเลือดออกแดงกึ่งระดับ III, IV (ไขเลือดออกแดงกึ่งช็อก)^(4,5)

ควรรับผู้ป่วยไขเลือดออกแดงกึ่งช็อกไว้ในหออภิบาลผู้ป่วยหนักเพื่อติดตามอาการอย่างใกล้ชิด และให้การดูแลรักษา ดังนี้ (ตารางที่ 7.8)

1. ให้ออกซิเจนหรือใช้เครื่องช่วยหายใจตามข้อบ่งชี้และติดตามความอิ่มตัวออกซิเจนในเลือดแดง (oxygen saturation, SpO₂)

2. พยายามแทงเข็มเข้าหลอดเลือดดำเพื่อให้สารน้ำโดยเร็วที่สุด (ไม่ควรเกิน 90 วินาที) ถ้าไม่สามารถหาหลอดเลือดดำได้ตามเวลาดังกล่าวให้สารน้ำทางไขกระดูกแทน (intraosseous, IO) เมื่อแทงเข็มเข้าหลอดเลือดได้ควรดูดเลือดส่งตรวจ และให้สารน้ำ ดังนี้

2.1 ส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ

2.1.1 ฮีมาโทคริตขณะช็อก (critical hematocrit) ผู้ป่วยไขเลือดออกแดงกึ่งช็อกจะมีฮีมา-

โทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างน้อยร้อยละ 20 เช่น ถ้าก่อนป่วย ผู้ป่วยมีฮีมาโทคริตร้อยละ 40 ฮีมาโทคริตขณะช็อกมักเกินร้อยละ 48 เป็นต้น ถ้าฮีมาโทคริตขณะช็อกน้อยกว่าร้อยละ 40 บ่งชี้ว่าอาจมีภาวะเลือดออกกร่วมด้วย อย่างไรก็ตามมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อระดับฮีมาโทคริต เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก และโรคประจำตัว เช่น ภาวะชืดจากขาดธาตุเหล็ก เป็นต้น ดังนั้นการแปลผลฮีมาโทคริตต้องทราบภาวะแทรกซ้อน และโรคประจำตัวของผู้ป่วยร่วมด้วย

2.1.2 ประเมินภาวะแทรกซ้อน และอวัยวะล้มเหลวตามระบบ โดยตรวจเลือดเพื่อประเมินระดับน้ำตาล อิเล็กโทรไลต์ แคลเซียม ยูเรียไนโตรเจน ครีเอตินิน การทำงานของตับ prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT) และแลคเตทในเลือด (serum lactate) เป็นต้น

2.1.3 จอง fresh packed red blood cell (PRC), fresh frozen plasma (FFP) และเกล็ดเลือด (platelet) หรือ fresh whole blood (FWB) เนื่องจากผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ช็อก มีความเสี่ยงสูงที่จะมีภาวะเลือดออกรุนแรง

2.2 ให้สารน้ำเพื่อรักษาภาวะช็อกเนื่องจากขาดสารน้ำในหลอดเลือด (hypovolemic shock) การให้สารน้ำมีหลักการดังนี้

2.2.1 ให้ isotonic crystalloid ในผู้ป่วยช็อก

- ผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ระดับ III ให้ NSS 10 มล./กก./ชม.
- ผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ระดับ IV ให้ NSS 10-20 มล./กก. ใน 10-15 นาที เพื่อแก้ไขภาวะช็อกให้เร็วที่สุด

2.2.2 ถ้าผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ช็อกได้รับ NSS 20 มล./กก. แล้วสัญญาณชีพยังไม่คงที่ ควรเปลี่ยนมาให้คอลลอยด์ เช่น 10% dextran-40, 5% human albumin solution อัตรา 10 มล./กก. ใน 30 นาที - 1 ชม. หลังได้รับคอลลอยด์ระดับฮีมาโทคริตจะลดลงประมาณร้อยละ 10 (เช่น จากร้อยละ 44 ลดลงเหลือร้อยละ 34)

2.2.3 เมื่อผู้ป่วยมีสัญญาณชีพคงที่ ให้เปลี่ยนไปใช้ 5%D/NSS หรือ NSS ต่อ

2.2.4 ในผู้ป่วยอ้วน แนะนำให้ใช้ weight for height ในการคำนวณปริมาณสารน้ำที่ให้ เพื่อหลีกเลี่ยงการให้สารน้ำมากเกินไป

3. ติดตามและประเมินผลการรักษา ดังนี้

3.1 ติดตามสัญญาณชีพและ SpO₂ ทุก 10-15 นาที จนกว่าสัญญาณชีพจะคงที่ จากนั้นติดตามทุก 1-2 ชม. โดยประเมินความแรงของชีพจร (amplitude of peripheral pulse) เพราะในผู้ป่วยบางรายอาจมีชีพจรเร็วขึ้นไม่มากเหมือนในผู้ป่วยที่ช็อกจากการติดเชื้อ (septic shock)

3.2 ติดตามปริมาณปัสสาวะ และปริมาณสารน้ำที่ได้รับอย่างต่อเนื่อง

3.3 ติดตามฮีมาโทคริต ทุก 2-4 ชม. ในช่วงแรก โดยถ้าฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นร่วมกับสัญญาณชีพไม่คงที่ ควรพิจารณาให้สารน้ำเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของการขาดน้ำ แต่ถ้าฮีมาโทคริตลดลงร่วมกับมีภาวะช็อกต้องคิดถึงภาวะเลือดออกเสมอ ต้องให้สารประกอบของเลือดร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยใช้เลือดออก

เดงก็ช็อกจะมีทั้งเกล็ดเลือดต่ำและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ดังนั้นผู้ป่วยต้องได้ทั้งเกล็ดเลือด FFP และ PRC ร่วมกัน (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2)

ไม่ควรให้ FFP แบบ bolus เพราะ vasoactive kinin และ citrate ใน FFP ทำให้ความดันโลหิตต่ำได้

3.4 ถ้าผู้ป่วยที่ได้สารน้ำปริมาณมากกว่า 60 มล./กก. แล้วยังมีภาวะช็อกอยู่ (fluid refractory shock) ควรใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central line) เพื่อใช้ประเมิน central venous oxygen saturation (ScvO₂) และใช้ประเมินปริมาณน้ำในหลอดเลือด โดยวัดความดันหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous pressure, CVP) การใส่สายสวนหลอดเลือดดำควรทำโดยผู้เชี่ยวชาญโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน และเพิ่มโอกาสสำเร็จเพิ่มขึ้น⁽²²⁾ ในกรณีไม่แน่ใจปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดควรทำ fluid challenge test ถ้าให้สารน้ำแล้วความดันหลอดเลือดดำส่วนกลางไม่เพิ่มขึ้นแสดงว่าผู้ป่วยยังขาดน้ำ แต่ถ้าความดันหลอดเลือดดำส่วนกลางสูงขึ้นมากแสดงว่าปริมาณน้ำในหลอดเลือดเพียงพอแล้วจึงไม่ควรให้สารน้ำอีก^(23,24) ถ้าสารน้ำในหลอดเลือดเพียงพอแล้วให้ inotropic/vasodilator drugs (ตารางที่ 7.9) ถ้าสารน้ำในหลอดเลือดยังน้อยให้ dextran เข้าได้ครั้งละ 10 มล./กก./ชม. รวมไม่เกิน 30 มล./กก./วัน หรือเปลี่ยนไปให้อัลบูมินขนาด 0.5-1 กรัม/กก./ครั้ง

3.5 ในกรณีที่ค่าความดันโลหิตที่ได้จากการวัดโดยวิธีพื้นฐานโดยใช้ sphygmomanometer ประเมินได้ยากเนื่องจากแขนบวมตึงมาก อาจใส่สายสวนทางหลอดเลือดแดง (arterial line) เพื่อประเมินความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดง (mean arterial pressure, MAP) การใส่สายสวนทางหลอดเลือดแดงต้องทำโดยผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น เนื่องจากการทำหัตถการดังกล่าวเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง

3.6 ติดตาม hemodynamic parameter อื่น ๆ เพื่อเป็นแนวทางในการให้สารน้ำ และปรับยากระตุ้นหัวใจ ในปัจจุบันมีอุปกรณ์ที่ช่วยในการประเมิน hemodynamic มากขึ้น และยังเป็นแบบไม่รุกราน ได้แก่ การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiogram) ในการประเมินการให้สารน้ำ การบีบตัวของหัวใจ (contractility) แต่การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง ต้องอาศัยแพทย์ที่เชี่ยวชาญ แต่สำหรับอุปกรณ์ที่ช่วยในการประเมิน hemodynamic ที่ไม่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญพิเศษ เช่น ultrasonic cardiac output monitoring (USCOM®) หรือการใช้เครื่อง electrical cardiometry (EC) (ICON®, AESCULON®) ยังมีราคาแพง ไม่มีใช้แพร่หลายในโรงพยาบาลทั่วไป

4. ประเมินและรักษาภาวะแทรกซ้อน (อ่านรายละเอียดบทที่ 9)

4.1 ระบบหายใจ ควรให้การดูแลผู้ป่วย ดังนี้

4.1.1 ถ้าหายใจเหนื่อยไม่มาก ให้ใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดไม่รุกราน (noninvasive positive pressure ventilation) หรือให้ออกซิเจนแรงดันสูง (heated humidified high flow nasal cannula, HHFNC) จะทำให้ผู้ป่วยหอบเหนื่อยลดลงและลดการใส่ท่อช่วยหายใจ

4.1.2 ถ้าหายใจเหนื่อยมากหรือมีภาวะขาดออกซิเจน ให้พิจารณาใส่เครื่องช่วยหายใจ โดยตั้ง positive end expiratory pressure (PEEP) ประมาณ 5-10 ซม.น้ำ เพื่อเพิ่ม functional residual capacity และทำให้ compliance ของปอดดีขึ้น

4.1.3 ถ้ามีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด/ช่องท้องปริมาณมาก ร่วมกับมีอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวเนื่องจาก

ความดันในช่องท้องสูง ควรใส่สายระบายน้ำชนิด pigtail ในช่องท้องก่อนใส่สายระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด เพราะจากประสบการณ์ของผู้นิพนธ์ พบว่าเมื่อใส่สายระบายน้ำในช่องท้อง ผู้ป่วยจะมี compliance ของปอดดีขึ้นมากถึงแม้ว่ายังไม่ได้ระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า และยังทำให้ความดันในช่องท้องลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตดีขึ้น ปัสสาวะออกเพิ่มขึ้นได้ อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้เจาะระบายน้ำเป็นครั้ง ๆ เนื่องจากเพิ่มโอกาสที่เลือดออกเพิ่มขึ้น

4.2 ระบบหัวใจและไหลเวียนโลหิต ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับสารน้ำเพียงพอแล้วแต่ยังคงมีภาวะช็อกอยู่และตรวจพบว่าหัวใจทำงานลดลง/ล้มเหลว ควรให้ยากระตุ้นหัวใจและหลอดเลือด (inotropic/vasoactive drugs) ทางหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central vein) ถ้ายังไม่สามารถให้ทางหลอดเลือดดำส่วนกลางได้สามารถให้ยาทางหลอดเลือดดำส่วนปลาย (peripheral vein) ไปก่อนได้ ดังนี้

4.2.1 ถ้าความดันโลหิตต่ำ ควรให้ dopamine หรือ epinephrine⁽¹⁰⁾ (ตารางที่ 7.9)

4.2.2 ถ้าความดันโลหิตปกติ แต่ยังมีภาวะช็อกจากหลอดเลือดส่วนปลายหดตัวมาก ควรให้ dobutamine หรือ milrinone โดยยาทั้งสองตัวนี้จะช่วยกระตุ้นหัวใจ และทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว (ลด afterload)^(23,24)

4.2.3 หากภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต เช่น มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) ลมในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) กรณีดังกล่าวถ้ามีปริมาณมากจนมีผลต่อระบบการไหลเวียนโลหิต การเจาะระบายน้ำ และ/หรือลมออก จะทำให้เลือดไหลเวียนเข้าหัวใจได้ดีขึ้น หัวใจคลายตัวและบีบตัวได้ดีขึ้น

4.2.4 ถ้าผู้ป่วยยังมีภาวะช็อกหลังจากแก้ไขปัญหาดังกล่าวแล้ว และมีปัญหาหัวใจล้มเหลวอาจพิจารณาทำ extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

4.3 ระบบประสาท ผู้ป่วยเดกิริรุนแรงที่มีภาวะตับวาย หรือไตวาย มีความเสี่ยงต่อภาวะ encephalopathy ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว (alteration of consciousness) ชัก อาจมีภาวะสมองบวม (brain edema) ร่วมด้วย ควรให้การดูแลผู้ป่วยเบื้องต้น ดังนี้

4.3.1 นอนหัวสูง 30 องศา เพื่อทำให้เลือดดำไหลลงสู่หัวใจห้องขวาบนได้สะดวกขึ้น ซึ่งช่วยลดความดันในกะโหลกศีรษะ และป้องกันการสำลัก

4.3.2 ลดไข้ เช่น ใช้เตียงที่ลดอุณหภูมิกาย เช็ดตัวลดไข้ และประคบ/รักษาการติดเชื้อแทรกซ้อน

4.3.3 รักษาระดับความดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดแดง (pCO_2) ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ 35-45 มม.ปรอท

4.3.4 รักษาระดับโซเดียมในเลือดให้สูงประมาณ 145-150 มิลลิโมล/ลิตร เป็นต้น

4.4 ระบบทางเดินอาหาร ให้ยาลดกรดในกระเพาะ เช่น H_2 blocker หรือ proton pump inhibitor ในช่วงแรกที่ผู้ป่วยมีภาวะ stress เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร

4.5 ระบบทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกมีความเสี่ยงสูงที่จะมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะ abdominal compartment syndrome ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะไตวายได้เช่นกัน

ดังนั้นในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกรุนแรง ที่เริ่มมีอวัยวะต่าง ๆ ทำงานลดลง ควรวัดความดันในช่องท้องเป็นระยะ ๆ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.6)

4.6 ระบบต่อมไร้ท่อ พิจารณารักษาภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต (adrenal insufficiency) โดยให้ hydrocortisone 100 มก./ม.²/วัน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะขาดคอร์ติซอล หรือมีลักษณะทางคลินิก หรือมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต ได้แก่

1) ได้รับสเตียรอยด์เป็นเวลานานหรือขนาดสูงมาก่อน เช่น ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วย nephrotic syndrome เป็นต้น

2) มีโรคประจำตัว เช่น congenital adrenal hyperplasia, hypothalamic/pituitary abnormality

3) มีระดับซีรัมคอร์ติซอลน้อยกว่า 18 ไมโครกรัม/ดล. ซึ่งบ่งว่าผู้ป่วยมีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต อย่างไรก็ตามร้อยละ 90 ของคอร์ติซอลจับกับอัลบูมิน ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกจะมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ดังนั้นการตรวจพบระดับซีรัมคอร์ติซอลในเลือดต่ำ จึงไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต เนื่องจาก free serum cortisol อาจอยู่ในระดับปกติหรือสูงก็ได้⁽²⁵⁾

4) มีโซเดียมในเลือดต่ำ โพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะเลือดเป็นกรด และน้ำตาลในเลือดต่ำ ในขณะที่ไม่มีภาวะไตวาย ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ดังกล่าวร่วมกับภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ บ่งว่าผู้ป่วยน่าจะมีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต

5) มีปัสสาวะปริมาณมากในขณะที่ผู้ป่วยยังมีภาวะขาดน้ำ

การรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกียังมีน้อย การศึกษาให้สเตียรอยด์ในไข้เลือดออกเดงกีช็อกพบว่าในกลุ่มที่ได้สเตียรอยด์อัตราการตายไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้^(26,27)

4.7 ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ถ้าน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 60 มก./ดล.ต้องให้ glucose 0.5-1 กรัม/กก. ทางหลอดเลือดดำ

4.8 ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ถ้า ionized calcium น้อยกว่า 4.8 มก./ดล. หรือมีอาการของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เช่น Chvostek sign หรือ Trousseau sign ให้ผลบวก มีภาวะชัก ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ prolonged QT interval หรือ cardiac arrhythmia ต้องให้ 10% calcium gluconate ขนาด 50-100 มก./กก. (0.5-1 มล./กก.) สูงสุดไม่เกิน 2 กรัม (20 มล.) ทางหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ นาน 5-10 นาที⁽¹¹⁾

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก แคลเซียมที่อยู่ในเซลล์ (intracellular calcium) มีความสำคัญต่อการบีบตัวของหัวใจ แต่ในเด็กอายุน้อยต้องใช้แคลเซียมที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular calcium) ร่วมด้วย การแก้ไขภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำอาจช่วยให้หัวใจบีบตัวได้ดีขึ้น

4.9 ภาวะเลือดเป็นกรด ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากภาวะช็อก ดังนั้นต้องแก้ไขภาวะช็อกเนื่องจากการขาดน้ำ และหัวใจล้มเหลวอย่างเหมาะสมก่อน ถ้าหลังจากแก้ไขต้นเหตุของภาวะเลือดเป็นกรดแล้วผู้ป่วยยังคงมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรงคือ pH <7.15 และไม่มีภาวะ respiratory acidosis คือ pCO₂ <40 มม.ปรอท จึงค่อยให้ sodium bicarbonate ขนาด 1 มล./กก./ครั้ง ทางหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ใน 1-2 ชม. ควรให้ sodium bicarbonate ตามข้อบ่งชี้เท่านั้นเนื่องจากการให้ sodium bicarbonate ปริมาณมากจะทำให้ผู้ป่วยได้รับเกลือโซเดียมปริมาณมาก มีภาวะน้ำเกิน แลคเตทในเลือดและ pCO₂ จะสูงขึ้น แคลเซียมในเลือดจะลดลง⁽²⁸⁻³⁰⁾

ตารางที่ 7.8 การดูแลและรักษาไข้เลือดออกเด็งกีซ็อก^(1,3,4,11,18,28)

เวลา (นาที)	ภาวะ	การรักษา
0-15 Initial resuscitation	• ขาดออกซิเจน • Hypovolemic shock	• Heated humidified high flow nasal cannula, noninvasive positive pressure ventilation หรือใส่ท่อช่วยหายใจถ้ามีข้อบ่งชี้ • แขนงหลอดเลือดหรือไขกระดูก เพื่อให้สารน้ำ/ยา • ฮีมาโทคริตขณะซ็อก, DTX, ความอิ่มตัวออกซิเจน (SpO₂) • CBC, BUN/Cr, electrolytes, LFT, coagulogram, calcium, lactate • จองเลือด fresh whole blood (FWB) หรือ fresh packed red cell (PRC), fresh frozen plasma (FFP) และ platelet, DHF gr III: NSS 10 มล./กก./ชม., DHF gr. IV: NSS 10-20 มล./กก. ใน 10-15 นาที
15-60	Hypovolemic shock และ ฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม • Hypovolemic shock และ ฮีมาโทคริตขณะซ็อก <40% • เลือดออกผิดปกติ, DIC ประเมินและแก้ไขภาวะแทรกซ้อน	• ให้คอลลอยด์ 10 มล./กก. ใน 30 นาที-1 ชม. • ให้ PRC 5-10 มล./กก. หรือ FWB 10-20 มล./กก. ถ้ายังไม่ได้สารประกอบของเลือดให้คอลลอยด์ไปก่อน • ถ้ายังมีเลือดออกมากให้ PRC, FFP, platelet, cryoprecipitate ตามข้อบ่งชี้ • น้ำตาลในเลือดต่ำ (<60 มก./ดล.) ให้ glucose 0.5-1 กรัม/กก. IV ซ้ำ ๆ • Ionized calcium <4.8 มก./ดล. ให้ 10% calcium gluconate 0.5-1 มล./กก./ครั้ง IV ซ้ำ ๆ ใน 10 นาที • เลือดเป็นกรดมาก (pH <7.15 ร่วมกับไม่มีภาวะ respiratory acidosis) ให้ sodium bicarbonate 1 มล./กก./ครั้ง IV ใน 1-2 ชม. (ห้ามให้ calcium gluconate และ sodium bicarbonate ในหลอดเลือดเส้นเดียวกันพร้อมกัน เพราะจะเกิดการตกตะกอน)
>60	Fluid refractory shock Persistent catecholamine-resistant shock	• ใส่ central line เพื่อวัด CVP, ScvO₂ • Fluid challenge test ถ้าไม่มีภาวะขาดน้ำ ให้ inotrope และ/หรือ vasoactive drug ถ้ายังขาดน้ำให้สารน้ำต่อ • ประเมินภาวะเลือดออกผิดปกติและให้สารประกอบของเลือด • ให้ hydrocortisone 50-100 มก./ม.² IV จากนั้น 25 มก./ม.² IV ทุก 6 ชม. ในกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต • ประเมิน cardiac index โดย echocardiography, USCOM, EC • พิจารณาทำ arterial line • หากภาวะแทรกซ้อนที่มีผลต่อการไหลเวียนเลือด • ถ้ายังมีภาวะซ็อก: extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
ถ้าสัญญาณชีพคงที่ ไม่มีอาการแสดงของภาวะซ็อกและฮีมาโทคริตไม่เพิ่มขึ้น/เพิ่มขึ้นเล็กน้อย		ค่อย ๆ ลดสารน้ำลง โดยติดตามสัญญาณชีพ, tissue perfusion และฮีมาโทคริต

BUN: blood urea nitrogen; Cr: creatinine; CVP: central venous pressure; DHF: dengue hemorrhagic fever; DIC: disseminated intravascular coagulation; DTX: ตรวจน้ำตาลในเลือดแบบเร็ว; EC: electrical cardiometry; FFP: fresh frozen plasma; FWB: fresh whole blood; LFT: liver function test; PiCCO: pulse-induced contour cardiac output; PRC: packed red blood cells; ScvO₂: central venous oxygen saturation; USCOM: ultrasonic cardiac output monitoring

ตารางที่ 7.9 ยากลุ่ม inotropic และ vasoactive drugs ที่ใช้บ่อย^(31,32)

ยา	ขนาดยา (ไมโครกรัม/กก./นาที่)	ข้อบ่งใช้	หมายเหตุ
Dopamine	5-10 10-20	- เพิ่มการกระตุ้นหัวใจ - เพิ่ม systemic vascular resistance (SVR)	- ห้ามผสมกับ sodium bicarbonate - ขนาดสูงกว่า 10 ไมโครกรัม/กก./นาที่ เพิ่ม SVR
Epinephrine	0.05-0.2 0.2-1	- เพิ่มการกระตุ้นหัวใจ - เพิ่ม SVR	- ห้ามผสมกับ sodium bicarbonate - อาจเกิด tachyarrhythmia ได้
Milrinone	0.3-1	- เพิ่มการกระตุ้นหัวใจ - มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจน้อย	ไม่แนะนำให้ขณะความดันโลหิตต่ำ เพราะจะลด SVR
Dobutamine	5-20	เพิ่มการกระตุ้นหัวใจ	- ห้ามผสมกับ sodium bicarbonate - ไม่แนะนำให้ขณะความดันโลหิตต่ำ เพราะจะลด SVR - อาจเกิด tachyarrhythmia ได้

5. หลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่อาจทำให้เลือดออกโดยไม่จำเป็น และไม่มีข้อบ่งชี้ที่สำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยเด็กที่รุนแรงมักมีเกล็ดเลือดต่ำ และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมาก การทำหัตถการต่าง ๆ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง ต้องแก้ไขภาวะเลือดออกผิดปกติก่อนทำหัตถการ เช่น ให้เกล็ดเลือดสูงกว่า 50,000 เซลล์/ลบ.มม. ให้ FFP และ/หรือ cryoprecipitate ก่อนทำหัตถการ และทำโดยผู้เชี่ยวชาญโดยใช้อัลตราซาวด์นำเพื่อป้องกันไม่ให้เข็มเจาะโดนอวัยวะสำคัญ เป็นต้น

6. บันทึกการรักษา อาการ สัญญาณชีพ SpO₂ ฮีมาโทคริต และปริมาณปัสสาวะในแบบจดบันทึกการรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี เพื่อให้ทีมรักษาทราบข้อมูลที่สำคัญและสามารถปรับการรักษาและการให้สารน้ำต่อเนื่องได้สะดวกขึ้น เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีก็ข้อกต้องมีการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่องโดยแพทย์หลายทีม (ดูตัวอย่างบทที่ 11)

เป้าหมายในการรักษา^(17,29,30) คือ ทำให้ภาวะช็อกดีขึ้นให้เร็วที่สุด

ในกรณีที่ช็อกไม่นาน ควรประเมินการตอบสนองต่อการรักษาภาวะช็อก ดังนี้

1. ชีพจรลดลงและแรงขึ้น ความดันโลหิตกลับมาอยู่ในช่วงปกติ และ SpO₂ มากกว่าร้อยละ 95
2. Tissue perfusion:
 - มือเท้าอุ่นขึ้นและแดงขึ้น
 - Capillary refill time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 วินาที

- ระดับความรู้สึกตัวดีขึ้น ปริมาณปัสสาวะมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม.
- ภาวะเลือดเป็นกรดดีขึ้น

ในกรณีที่ช็อกนาน ควรประเมินเพิ่มเติม ดังนี้

1. ค่า perfusion pressure ตามอายุ (ตารางที่ 7.2)
2. ระดับ ScvO₂ ควรมากกว่าร้อยละ 70 ถ้าระดับ ScvO₂ น้อยกว่าร้อยละ 70 แสดงว่า tissue oxygenation ยังไม่เพียงพอ ถ้าไม่สามารถประเมิน ScvO₂ ได้ การตรวจพบ capillary refill time น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 วินาที พบว่าสัมพันธ์กับ ScvO₂ ที่มากกว่าร้อยละ 70 อย่างไรก็ตาม capillary refill time มีความไวและความจำเพาะไม่สูงนักในการประเมินภาวะ tissue oxygenation เมื่อเทียบกับ ScvO₂⁽¹¹⁾
3. ในผู้ป่วยที่มี persistent catecholamine resistant shock ควรประเมิน cardiac index (cardiac output/พื้นที่ผิวกาย) โดยรักษาให้อยู่ในช่วง 3.3-6.0 ลิตร/นาที/ม.²
4. ติดตามระดับแลคเตทในเลือด ซึ่งเป็นค่าที่บอกถึงภาวะเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน ถ้าหลังจากให้การรักษาแล้วระดับแลคเตทในเลือดยังสูงขึ้น การพยากรณ์โรคจะไม่ดี⁽³⁰⁾

การดูแลระยะฟื้นตัว

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจะมีการดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายในเวลา 24-48 ชม. หลังระยะวิกฤต ผู้ป่วยจะเริ่มอยากกินอาหาร ชีพจรเต้นช้าลงและแรงขึ้น ปัสสาวะออกมากขึ้น และมีผื่น (convalescent rash) ในระยะนี้น้ำจากในช่องเยื่อหุ้มปอด ช่องท้อง และเนื้อเยื่อต่าง ๆ จะเคลื่อนกลับเข้าสู่หลอดเลือด ปริมาณน้ำในหลอดเลือดจึงมากขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอาการหัวใจล้มเหลวหรือหายใจล้มเหลวได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำปริมาณมากมาก่อน ดังนั้นหลักการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ

1. หยุดให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ
2. หากผู้ป่วยมีอาการบวม หอบเหนื่อย หรือปัสสาวะออกน้อย ควรได้รับยาขับปัสสาวะ (furosemide 0.5-1 มก./กก./ครั้ง) โดยขนาดและความถี่ในการให้ขึ้นกับการตอบสนองต่อยา และความรุนแรงของภาวะน้ำเกิน
3. หลีกเลี่ยงการกระทบกระแทก ห้ามทำหัตถการที่รุนแรงอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เช่น ถอนฟัน ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือดมักจะกลับมาปกติภายใน 2 สัปดาห์

ข้อควรพิจารณาก่อนส่งผู้ป่วยกลับบ้าน

1. ในกรณีที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีช็อก ควรให้สัญญาณชีพคงที่อย่างน้อย 2 วัน
2. ไข้ลดลงอย่างน้อย 24 ชม. โดยไม่ได้รับยาลดไข้
3. ระดับฮีมาโทคริตคงที่
4. รับประทานอาหารได้ดี
5. ปัสสาวะออกดี
6. ไม่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออก หอบ หรือซึม เป็นต้น

สรุป การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี มีความแตกต่างกันตามการดำเนินโรค พยาธิสรีรวิทยาของ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีในแต่ละระยะ และภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วม การติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดใน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและให้การดูแลรักษาที่สำคัญคือการปรับเปลี่ยนปริมาณ และชนิดของสารน้ำที่เหมาะสม การให้ inotropic และ vasoactive drugs เพื่อควบคุมการไหลเวียนของเลือดที่พอเพียง ประเมินและรักษา ภาวะแทรกซ้อนจะทำให้การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ผลดี

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
2. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, et al. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. PLoS One 2014; 9: e114499.
3. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. [internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
4. สำนักโรคติดต่อโดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข คู่มือวิชาการโรคติดเชื้อเดงกีและโรคไข้เลือดออกเดงกี ด้านการแพทย์สาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 20 มิถุนายน 2559]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaivbd.org/n/contents/view/324742>
5. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. [internet]. 2011 [cited 10 June 2016]. Available from: http://apps.searo.who.int/pds_docs/B4751.pdf
6. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. PLoS Negl Trop Dis 2010; 4: e811
7. Wu KL, Changchien CS, Kuo CH, et al. Early abdominal sonographic findings in patients with dengue fever. J Clin Ultrasound 2004; 32: 386-8.
8. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 283-90.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 2-8.
10. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2009; 37: 666-88.
11. Hartman ME, Cheifetz IM. Pediatric emergencies and resuscitation. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 489-506.

12. Ian G, Keith P, Timothy H, et al. Emergency care: a textbook for paramedics. 2nd ed. Elsevier Health Sciences; 2006.
13. Lerner NB. The anemias. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2309-12.
14. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, et al. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. N Engl J Med 2006; 354: 1698-705.
15. ลัดดา เหมาะสุวรรณ. ปัญหาแน่นท้องและโรคอ้วนในเด็ก. ใน: สมจิตร จาตุธนศิริกุล, กมลวิษ เล่าประสพวัฒนา, มณีนรัตน์ ภูวนนท์ และคณะ, บรรณาธิการ. กุมารเวชศาสตร์ผู้ป่วยนอก. พิมพ์ครั้งที่ 3. สงขลา: ชาญพิมพ์การเมือง; 2555. หน้า 638-51.
16. คณะทำงานจัดทำเกณฑ์อ้างอิง น้ำหนัก ส่วนสูง และเครื่องชี้วัดภาวะโภชนาการของประชาชนไทย. เกณฑ์น้ำหนัก ส่วนสูง และเครื่องชี้วัดภาวะโภชนาการของประชาชนไทย กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข, 2542.
17. Vachvanichsanong P, McNeil E. Electrolyte disturbance and kidney dysfunction in dengue viral infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2015; 46 Suppl 1: 108-17.
18. Lumpaopong A, Kaewplang P, Watanaveeradej V, et al. Electrolyte disturbances and abnormal urine analysis in children with dengue infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2010; 41: 72-6.
19. Mekmullica J, Suwanphatra A, Thienpaitoon H, et al. Serum and urine sodium levels in dengue patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 197-9.
20. Ong A, Sandar M, Chen MI, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. Int J Infect Dis 2007; 11: 263-7.
21. Wang CC, Liu SF, Liao SC, et al. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 151-8.
22. Rando K, Castelli J, Pratt JP, et al. Ultrasound-guided internal jugular vein catheterization: a randomized controlled trial. Heart Lung Vessels 2014; 6: 13-23.
23. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. Crit Care Med 2006; 34: 1333-7.
24. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. Anesthesiology 2011; 115: 541-7.
25. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. N Engl J Med 2004; 350: 1629-38.
26. Gutierrez-Alvarez AM, Medina Silva N, Vargas Bazurto MC, et al. Treatment of hemorrhagic dengue in the pediatric population: a systematic review. Rev Cubana Med Trop 2006; 58: 212-8.
27. Tassniyom S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, et al. Failure of high-dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: a placebo-controlled, double-blind study. Pediatrics 1993; 92: 111-5.
28. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 2017; 45: 486-552.
29. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. Ann Intensive Care 2011; 1: 1-9.

30. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-42.
31. Turner DA, Cheifetz IM. Shock. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 516-28.
32. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-78.

ชนิดของสารน้ำ และข้อบ่งใช้

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

สารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดมีหลายชนิด มีความแตกต่างในด้านออสโมลาริตี (osmolality) และ oncotic pressure โดยจำแนกสารน้ำเป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ crystalloid และคอลลอยด์ (colloid) สารน้ำแต่ละชนิดมีข้อบ่งใช้แตกต่างกัน

ชนิดของสารน้ำที่ให้ในผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็แตกต่างกันตามระยะการดำเนินโรค ความรุนแรงของการรั่วของพลาสมา และภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วม การทราบระยะการดำเนินโรค ทราบข้อบ่งชี้ ข้อดี ข้อจำกัด และผลข้างเคียงของสารน้ำแต่ละชนิด จะทำให้เลือกชนิดสารน้ำและปริมาณได้อย่างเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคนในแต่ละระยะเวลา ทำให้ลดภาวะแทรกซ้อนที่สืบเนื่องจากการให้สารน้ำไม่เหมาะสม เช่น ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ/สูง ภาวะปอดบวมน้ำ และเลือดออกผิดปกติ เป็นต้น

นิยาม^(1,2)

ออสโมลาริตี หมายถึง ความเข้มข้นของสารที่อยู่ในสารละลาย วัดเป็นออสโมลของตัวถูกละลายต่อลิตรของสารละลาย ออสโมลาริตีของซีรัมมีค่าระหว่าง 280-295 มิลลิออสโมล/ลิตร โดยออสโมลาริตีในสารน้ำจะเป็นค่าผลรวมของออสโมลาริตีของสารทุกตัว ได้แก่ โซเดียม คลอไรด์ โพแทสเซียม แมกนีเซียม และเดกซ์โทรส (dextrose)

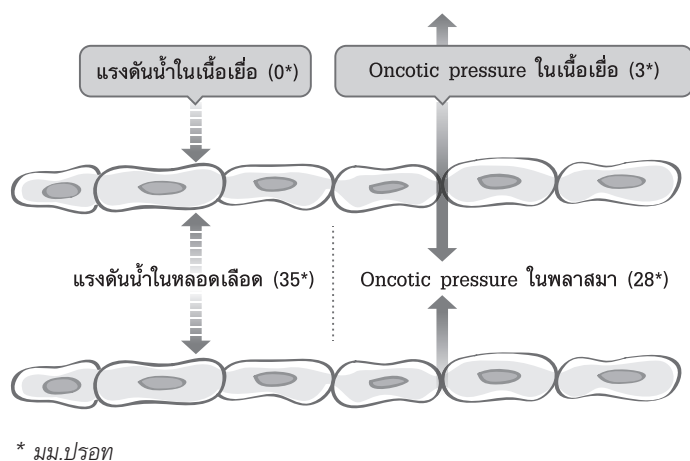
Oncotic pressure หรือ colloid osmotic pressure หมายถึง แรงที่สามารถดึงดูดน้ำภายในหลอดเลือดไว้หรือดึงน้ำจากเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์เข้าสู่หลอดเลือดได้ แรงนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณโปรตีนหรือสารคอลลอยด์ภายในหลอดเลือด อัลบูมินเป็นส่วนประกอบสำคัญในพลาสมาถึงร้อยละ 80 ที่จะทำให้พลาสมา มี oncotic pressure ประมาณ 28 มม.ปรอท^(1,2) (รูปที่ 8.1)

สมดุลสารน้ำในภาวะปกติของหลอดเลือดฝอย หมายถึง (แรงดันน้ำในหลอดเลือด - แรงดันน้ำในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์) - (oncotic pressure ในพลาสมา - oncotic pressure ในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์) เท่ากับ (35-0)-(28-3) เท่ากับ 10 มม.ปรอท ความผิดปกติของสมดุลสารน้ำที่เกิดขึ้นในขั้นตอนใดก็ตามจะทำให้เกิดการบวม เช่น ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำลง (oncotic pressure ในพลาสมาลดลง) หรือ หัวใจวาย (แรงดันน้ำภายในหลอดเลือดสูงขึ้น) เซลล์เอนโดทีเลียมทำงานผิดปกติ ทำให้อัลบูมินรั่วออกนอกหลอดเลือด เป็นต้น

ความสำคัญ

การรั่วของพลาสมาเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็มีภาวะขาดน้ำในหลอดเลือด (intravascular volume) การให้สารน้ำอย่างเหมาะสมทั้งชนิดและปริมาณจะทำให้การรักษาได้ผลดี สารน้ำที่มี volume expansion สูงและคงอยู่ในหลอดเลือดได้นานจะเพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือดได้ดีกว่าสารน้ำที่มี volume expansion ต่ำและคงอยู่ในหลอดเลือดได้ไม่นาน อย่างไรก็ตามในภาวะที่ผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมา ระยะเวลาของสารน้ำจะคงอยู่ในหลอดเลือดสั้นลง

สารน้ำแต่ละชนิดมี volume expansion ต่างกันขึ้นกับ ออสโมลาลิตี oncotic pressure และความสามารถในการซึมผ่านเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดฝอย (capillary endothelial cell permeability) เข้าสู่เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ (interstitium) และในเซลล์



รูปที่ 8.1 การควบคุมสมดุลสารน้ำตามกฎของสตาร์ลิง (Starling forces)^(1,2)

แรงดันน้ำในหลอดเลือดฝอย (capillary hydrostatic pressure) จะดันน้ำในหลอดเลือดออกสู่เนื้อเยื่อ ภาวะปกติเท่ากับ 35 มม.ปรอท แรงดันน้ำในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ (interstitial hydrostatic pressure) ภาวะปกติเท่ากับ 0 มม.ปรอท oncotic pressure ในพลาสมาจะดึงดูดน้ำภายในหลอดเลือดไว้ ภาวะปกติเท่ากับ 28 มม.ปรอท oncotic pressure ในเนื้อเยื่อจะดึงดูดน้ำในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ไว้ ภาวะปกติเท่ากับ 3 มม.ปรอท

ภาวะปกติเซลล์เอนโดทีเลียมจะมีคุณสมบัติ เป็น semipermeable คือยอมให้สารละลายบางชนิด เช่น น้ำ ไอออน กลูโคส ผ่านได้จนกว่าจะมีภาวะสมดุล (equilibrium) แต่ไม่ยอมให้อัลบูมินผ่าน^(3,4) (รูปที่ 8.2 ก)

ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี เซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดฝอยจะทำงานผิดปกติ (dysfunction) ยอมให้อัลบูมิน/พลาสมาผ่านออกมานอกหลอดเลือดได้ (รูปที่ 8.2 ข) ดังนั้นสารคอลลอยด์ที่มี oncotic pressure เท่ากับในพลาสมา เช่น fresh frozen plasma (FFP) จะมี volume expansion และคงอยู่ในหลอดเลือดได้ ไม่ดีเท่ากับคอลลอยด์ที่มี oncotic pressure สูงกว่า เช่น dextran และ hydroxyethyl starch อย่างไรก็ตาม สารคอลลอยด์กลุ่มนี้มีข้อเสียที่เป็นพิษต่อไต และทำให้การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

สารน้ำ

มี 2 ประเภท ได้แก่

1. **สารน้ำ crystalloid** เป็นสารละลายเกลือแร่ (sodium chloride, NaCl) จึงไม่มี oncotic pressure แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามความเข้มข้นของ NaCl⁽⁵⁾ คือ

1.1 Hypotonic salt solution เป็นสารละลายที่มีโซเดียมต่ำกว่าในพลาสมา เช่น 5%D/NSS/3 และ 5%D/NSS/2

สารน้ำ 5%D/NSS/2 มีค่า osmolality เท่ากับ 406 มิลลิออสโมล/ลิตร จากผลรวมออสโมลาริตีของ 5% dextrose (252 มิลลิออสโมล/ลิตร) และ 0.45% NaCl (154 มิลลิออสโมล/ลิตร) แต่ 5% dextrose จะอยู่ในหลอดเลือดได้ไม่นานเพราะจะเข้าสู่เซลล์ จึงมี volume expansion เพียงร้อยละ 7.6 ดังนั้นออสโมลาริตีของสารน้ำในบทนี้จึงเน้นเฉพาะสารที่ไม่ผ่านเข้าสู่เซลล์ เช่น โซเดียมคลอไรด์ (รูปที่ 8.2)

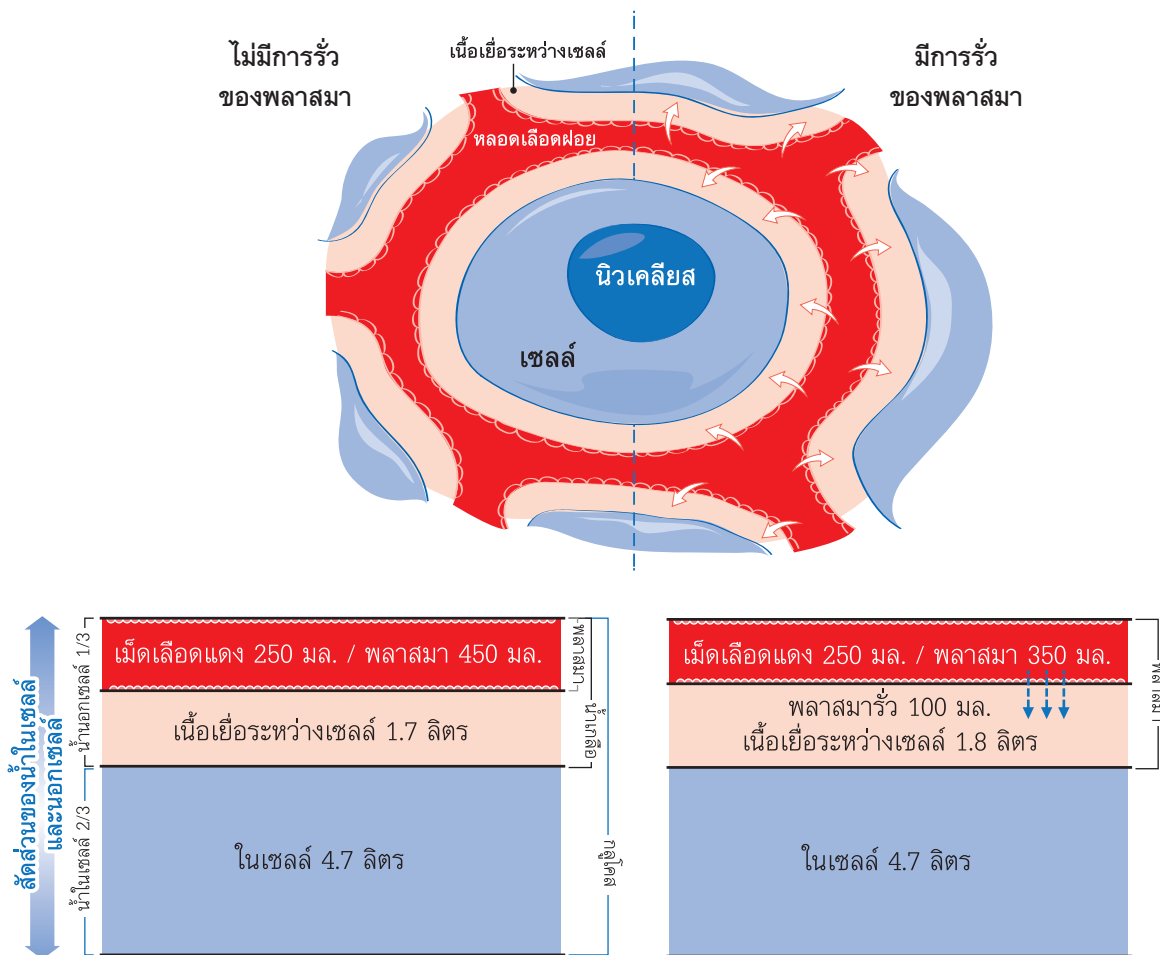
1.2 Isotonic salt solution เป็นสารละลายที่มีโซเดียมใกล้เคียงกับในพลาสมา เช่น

1) Normal saline (NSS, 0.9% NaCl) และ 5%D/NSS ถ้าคิดเฉพาะ NSS สารน้ำดังกล่าวจะมีออสโมลาริตี 308 มิลลิออสโมล/ลิตร ซึ่งสูงกว่าในเลือด และมีความเข้มข้นของคลอไรด์ (Cl⁻) 154 มิลลิโมล/ลิตร ซึ่งสูงกว่าในเลือดมาก (ความเข้มข้นของคลอไรด์ในพลาสมาประมาณ 100 มิลลิโมล/ลิตร) ดังนั้นถ้าให้ปริมาณมากอาจเกิดภาวะ hyperchloremic metabolic acidosis

2) Lactate Ringer's solution (LRS) มีส่วนประกอบของเกลือแร่และต่างคล้ายกับในพลาสมา อย่างไรก็ตามไม่ควรให้ LRS ในผู้ป่วยตับวาย เนื่องจาก lactate ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น bicarbonate ที่ตับ ทำให้ lactate คั่ง เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis)⁽⁶⁾ ในบางภาวะที่ผู้ป่วยอาจมี lactate คั่งอยู่แล้ว เช่น septic shock การให้ LRS อาจทำให้ lactate คั่งมากขึ้น

1.3 Hypertonic salt solution ได้แก่ 3% NaCl มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีอาการซึมหรือชักจากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

Isotonic salt solution เป็น crystalloid ที่ควรเลือกให้ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี เนื่องจากพบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้บ่อย^(7,8) โดยอุบัติการณ์โซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี และผู้ป่วยไข้เดงกี พบร้อยละ 72 และ 61 ตามลำดับ⁽⁸⁾ การศึกษาในระดับโซเดียมในเด็กไทยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี เทียบกับไข้



รูปที่ 8.2 ก การกระจายของพลาสมา น้ำเกลือ และ กลูโคส ในหลอดเลือด เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ และใน เซลล์ของเด็กปกติหนัก 10 กก.^(3,4)

ปริมาณน้ำในร่างกายของเด็กประมาณร้อยละ 70 ของน้ำหนักตัว ถ้าเด็กมีน้ำหนักตัว 10 กก. จะมีน้ำในร่างกายประมาณ 7 ลิตร โดยประมาณ 2/3 ของน้ำ จะอยู่ในเซลล์ และ 1/3 อยู่นอกเซลล์ น้ำที่อยู่นอก เซลล์จะประกอบด้วยน้ำในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ และน้ำ ที่อยู่ในหลอดเลือด ในเด็กปริมาณสารเลือด (เม็ดเลือด แดง + พลาสมา) จะประมาณ 70 มล./กก. พลาสมาซึ่งเป็นคอลลอยด์จะอยู่ในหลอดเลือดไม่สามารถผ่านเซลล์ เอนโดทีเลียมออกมาได้

น้ำเกลือผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ได้ และ กลูโคสสามารถผ่านเข้าสู่ในเซลล์ได้ ดังนั้นกลูโคสจะคง อยู่ในหลอดเลือดน้อยมาก

รูปที่ 8.2 ข เซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดฝอยใน ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี ยอมให้พลาสมาผ่านออกมา นอกหลอดเลือดได้^(1,2,4)

ในภาวะปกติเด็กน้ำหนัก 10 กก. จะมีปริมาณเม็ด เลือดแดงประมาณ 250 มล. จากสารเลือดทั้งหมด 700 มล. ระดับฮีมาโทคริต จะเท่ากับ $250/700 = 35.7\%$

ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีที่มีการรั่วของพลาสมา ออกมาในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ จากรูป ถ้าพลาสมารั่ว ออกมา 100 มล. ระดับฮีมาโทคริตจะเพิ่มเป็น $250/600 = 41.7\%$

พลาสมาที่รั่วออกมาอยู่ในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์จะ ทำให้ผู้ป่วยบวมขึ้น ถ้าพลาสมารั่วออกมาอยู่ในช่องเยื่อ หุ้มปอดและในช่องท้องผู้ป่วยจะหอบเหนื่อย และท้องอืด ตึงมากขึ้นตามลำดับ น้ำที่สะสมในร่างกายจะทำให้ผู้ป่วย มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น

เขียนพลาสมาเหตุอื่น พบว่าค่าเฉลี่ยโซเดียมในเลือดของเด็กที่ติดเชื้อมากกว่า (132.7 ± 3.5 เทียบกับ 135.5 ± 3.3 มิลลิโมล/ลิตร, $p < 0.01$) และภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (น้อยกว่า 130 มิลลิโมล/ลิตร) พบมากกว่าคือ ร้อยละ 18 เทียบกับร้อยละ 2 ตามลำดับ⁽⁹⁾ กลไกการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน เช่น กินได้น้อย สูญเสียน้ำและเกลือแร่จากทางเดินอาหาร และการรั่วของพลาสมา เมื่อร่างกายมีภาวะขาดน้ำ จะมีการหลั่งฮอร์โมนต่าง ๆ เช่น antidiuretic hormone (ADH) เพื่อเก็บน้ำและเกลือแร่ไว้⁽¹⁰⁾

การศึกษาแบบ meta-analysis ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กทั่วไปที่ได้ hypotonic salt solution เช่น 5%D/NSS/2, 5%D/NSS/3 พบว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (<135 มิลลิโมล/ลิตร) ร้อยละ 34 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้ isotonic salt solution ซึ่งพบร้อยละ 17⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำไม่มากและไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ isotonic salt solution พบภาวะโซเดียมในเลือดสูงไม่ต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ hypotonic salt solution^(5,11,12) ถึงแม้ในปัจจุบันแนะนำให้ isotonic salt solution ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะขาดน้ำจนต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล⁽¹³⁾ การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 1 ปี ผู้ป่วยหลังผ่าตัด หรือรับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก และไม่ได้ประเมินปริมาณสารน้ำที่ได้รับ ดังนั้นการใช้ isotonic salt solution ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง และต้องศึกษาต่อไป

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้น การให้ isotonic salt solution ตั้งแต่ระยะใช้น้ำจะดีกว่า hypotonic salt solution เนื่องจากในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี พบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้บ่อย อย่างไรก็ตามในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี อาจให้ 5%D/NSS/2 ในระยะไข้เนื่องจากให้ได้ isotonic salt solution ปริมาณมาก อาจก่อให้เกิดภาวะ hyperchloremic metabolic acidosis ได้ ผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดน้ำหรือขาดน้ำเล็กน้อย การจำกัดปริมาณสารน้ำที่ให้ผู้ป่วยเหลือร้อยละ 70-80 maintenance (Mt) จะลดภาวะแทรกซ้อนข้างต้นได้

ถ้าผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำต้องแก้ไขภาวะขาดน้ำก่อนจึงจำกัดปริมาณสารน้ำ การเลือกชนิดของสารน้ำต้องพิจารณาพร้อมกับระดับโซเดียมในเลือดของผู้ป่วยด้วย⁽¹⁴⁾ เช่น

- เลือกให้ 5%D/NSS/2 ถ้าโซเดียมในเลือดมากกว่า 145 มิลลิโมล/ลิตร
- เลือกให้ 5%D/NSS ถ้าโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 145 มิลลิโมล/ลิตร หรือไม่ทราบระดับโซเดียมในเลือด

ถ้าผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมาแล้วควรเปลี่ยนไปใช้ isotonic salt solution เนื่องจากมีปริมาณ NaCl ที่ใกล้เคียงกับในพลาสมาที่รั่วออกมา

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกควรให้ NSS ดีกว่า LRS การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง LRS กับ NSS ในการรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อก พบว่ากลุ่มที่ได้ LRS (55 คน) จะฟื้นจากช็อกช้ากว่ากลุ่มที่ได้ NSS (56 คน) โดยมี pulse pressure recovery time มากกว่า 1 ชม. ร้อยละ 20.0 และร้อยละ 7.1 ตามลำดับ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fisher's exact, $p = 0.06$)⁽¹⁵⁾

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกควรได้รับการรักษาด้วย NSS ก่อนคอลลอยด์ การศึกษาในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกพบว่าผลการรักษาด้วย NSS และคอลลอยด์ในระยะแรกของช็อกไม่ต่างกัน^(15,16) แต่ NSS หาได้ง่าย ราคาถูก และผลข้างเคียงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับคอลลอยด์^(16,17) อย่างไรก็ตามถ้าได้ให้การรักษา

ด้วย NSS 20 มล./กก. แล้วยังมีภาวะช็อก ควรเปลี่ยนมาให้คอลลอยด์^(15,16) เนื่องจากการรั่วของพลาสมา ไปสู่เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ในปริมาณมาก ถ้ายังคงให้ NSS ต่อ จะมีภาวะน้ำเกินและบวม เนื่องจาก NSS มี volume expansion ร้อยละ 25 หมายถึง ถ้าให้ NSS 100 มล. จะอยู่ในหลอดเลือด 25 มล. และกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ 75 มล. ต่างจากคอลลอยด์กลุ่ม plasma expander เช่น 10% dextran-40 มี oncotic pressure สูงกว่าพลาสมาประมาณ 2 เท่า ทำให้มี volume expansion ร้อยละ 175-200 ดังนั้น ถ้าให้ 10% dextran-40 ปริมาณ 100 มล. จะทำให้มีน้ำอยู่ในหลอดเลือด 175-200 มล. โดย 10% dextran-40 จะดูดน้ำจากเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์เข้าสู่หลอดเลือดทำให้ปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 8.1)

2. สารน้ำคอลลอยด์

เป็นสารน้ำที่ประกอบด้วยสารโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น gelatin, dextran หรือ starch ส่วนใหญ่จะละลายอยู่ใน NSS สารคอลลอยด์แต่ละชนิดมีน้ำหนักโมเลกุลที่ต่างกัน สารที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากจะถูกขับออกได้ช้ากว่าสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย⁽¹⁸⁾

สารน้ำคอลลอยด์ที่ใช้บ่อย เช่น (ตารางที่ 8.1)

2.1 FFP มี oncotic pressure เท่ากับในพลาสมา ทำให้คงปริมาณน้ำในหลอดเลือดได้ไม่มากนัก

2.2 อัลบูมิน ให้ขนาด 0.5-1 กรัม/กก.⁽¹⁹⁾

การศึกษาการรักษาภาวะช็อก (ไม่ใช่ใช้เลือดออกแดงก็ช็อก) ระหว่าง human albumin solution (HAS) และ NSS พบว่าอัตราการตายไม่ต่างกัน⁽²⁰⁻²³⁾ อัตราการเกิดภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) ไม่แตกต่างกัน⁽²⁰⁾ การให้อัลบูมินไม่ช่วยลดภาวะปอดบวมน้ำ อาจอธิบายได้จากหลอดเลือด alveolar capillary ยอมให้อัลบูมินผ่านออกได้ง่าย⁽²⁴⁾ กลุ่มที่ได้ crystalloid เมื่อระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ก็ทำให้อัลบูมินผ่านผนังหลอดเลือดลดลง ความเข้มข้นของอัลบูมินในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์จึงลดลงด้วย ทำให้อัตราการเกิดปอดบวม น้ำไม่แตกต่างกัน⁽²⁵⁾ การศึกษาในผู้ป่วยหนักเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ 4% หรือ 20% HAS พบว่ามี hemodynamic ไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับ 20% HAS ได้รับปริมาณสารน้ำ และโซเดียมน้อยกว่า⁽²⁶⁾ ดังนั้นผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ช็อกที่ได้ synthetic plasma expander เช่น dextran ขนาด 20-30 มล./กก. แล้ว ยังมีภาวะขาดน้ำเนื่องจากการรั่วของพลาสมาปริมาณมากร่วมกับมีอาการหอบเหนื่อย ท้องอืดตึง ควรจำกัดปริมาณสารน้ำโดยให้ 20% HAS ทดแทนดีกว่า 4% HAS

เนื่องจากอัลบูมินยังมีราคาสูง และยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาของอัลบูมิน กับ crystalloid หรือ สารน้ำคอลลอยด์ในการรักษาใช้เลือดออกแดงก็ช็อก จึงแนะนำให้อัลบูมินเป็นคอลลอยด์ทางเลือกรองจาก dextran

อัลบูมิน ที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน เช่น

- 4-5% HAS จะมี oncotic pressure เท่ากับในพลาสมา ดังนั้นจะดึงน้ำจากเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์เข้าสู่หลอดเลือดได้ไม่ดีเท่า 20% HAS ที่มีความเข้มข้นสูงกว่า แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะช็อกจากการขาดน้ำ (hypovolemic shock) ควรให้ 4-5% HAS

- 20% HAS และ 25% HAS จะมี oncotic pressure มากกว่าพลาสมา 4 และ 5 เท่า ตาม

ลำดับ ดังนั้นควรให้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมาปริมาณมากและบวมมาก โดยอัลบูมินที่สูงในเลือดจะสามารถดูดน้ำจากเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์กลับเข้าสู่หลอดเลือดได้

2.3 Plasma substitute^(18,27) เช่น gelatins เป็น polypeptide ที่ผลิตจากคอลลาเจนของวัว (bovine collagen) จะมี oncotic pressure ใกล้เคียงกับในพลาสมา

Gelatins มี 3 ชนิด คือ

- Cross-linked หรือ oxypolygelatins (Gelofundiol®)
- Urea-cross linked (Haemacel®)
- Succinylated or modified fluid gelatins (Gelofusine®)

การศึกษาในผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ช็อก พบว่าการให้ gelatins ได้ผลดีเช่นเดียวกับ dextran และ hydroxyethyl starch⁽¹⁶⁾

ข้อดีของ gelatins

ไม่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด

ข้อเสียของ gelatins

- 1) เกิดปฏิกิริยาแพ้ (anaphylactoid reaction) ได้
- 2) มีผลในการรักษาช่วงสั้น ๆ เพียง 1-3 ชม. เนื่องจากถูกขับออกเร็ว
- 3) มี oncotic pressure เท่ากับในพลาสมา ในผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ช็อกที่มีการรั่วของพลาสมามากอาจได้ผลไม่ดีเท่ากับ plasma expander

2.4 Plasma expander มีหลายชนิด แต่ละชนิดมี oncotic pressure ที่ต่างกัน สารน้ำที่มี oncotic pressure สูงจะมี volume expansion ดี คือสามารถดึงสารน้ำจากเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์กลับสู่หลอดเลือดได้ดีกว่า เช่น dextran มี oncotic pressure เท่ากับ 40 มม.ปรอท ซึ่งสูงกว่าในพลาสมาคือ 28 มม.ปรอท ตามสมมูลสารน้ำตามกฎของสตาร์ลิง น้ำจากเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์จะถูกดึงเข้าสู่หลอดเลือด (รูปที่ 8.1)

Dextran และ hydroxyethyl starch จะมี oncotic pressure สูงกว่าพลาสมา 2-3 เท่า ทำให้มี volume expansion ดีกว่า FFP และ gelatins

2.4.1 Dextran เป็น long-chain glucose polysaccharide^(18,28) มี 2 ชนิด คือ

- 6% dextran-70 in NSS (Macrodex®)
- 10% dextran-40 in NSS (Rheomacrodex®) จะมี microcirculation ดีกว่า dextran-70 เนื่องจาก dextran-40 ลดภาวะเลือดหนืด (viscosity) และลดการเกาะกันของเม็ดเลือดแดง (erythrocytic aggregation) ได้

ตัวเลข 70 หรือ 40 หลัง dextran คือน้ำหนักโมเลกุลของ dextran โดย 10% dextran-40 in NSS หมายถึงมี dextran ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 40 กิโลดาลตัน (kilodalton) ละลายใน NSS ปริมาณร้อยละ 10

ในประเทศไทย 10% dextran-40 เป็นคอลลอยด์ที่ใช้บ่อยในการรักษาใช้เลือดออกแดงก็ พบว่าได้ผลดีเหมือน 10% hydroxyethyl starch⁽²⁹⁾ แต่ยังมีการศึกษาเทียบกับ crystalloid หรือคอลลอยด์อื่น ๆ น้อย การศึกษาให้ 6% dextran-70 ในผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ช็อก พบว่าได้ผลดี เหมือน 6% hydroxyethyl starch⁽³⁰⁾

2.4.2 Hydroxyethyl starch (HES) เป็น polysaccharide ที่คล้ายกับไกลโคเจน มีหลายชนิดตามความเข้มข้น น้ำหนักโมเลกุล และ degree of substitution (DS)

HES ที่มีน้ำหนักโมเลกุลและ DS ต่ำจะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า HES ที่มีค่าดังกล่าวสูง เนื่องจากน้ำหนักโมเลกุลและ DS ที่สูงจะถูกทำลายและกำจัดออกทางไตได้ยากกว่า ปัจจุบัน HES ที่มีน้ำหนักโมเลกุลและ DS ต่ำที่สุดคือ HES 130 กิโลดาลตัน/DS 0.42

ถึงแม้ 6% HES 130/0.42 (tetrastarch) น่าจะมีผลข้างเคียงน้อยที่สุดของ HES ที่มีในปัจจุบัน การศึกษาในผู้ใหญ่ติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรง (severe sepsis) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ HES 130/0.42 มีอัตราการตายที่ 90 วัน มากกว่าและต้องล้างไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ LRS⁽³¹⁾ ปัจจุบัน The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ไม่แนะนำให้สารน้ำที่มี oncotic pressure สูงในการแก้ไขภาวะขาดน้ำ เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว⁽³²⁾

การศึกษาเปรียบเทียบการให้ 10% HES กับ 10% dextran-40 ในเด็กไทยที่ป่วยเป็นไข้เลือดออกแดงก็ พบว่าผลการรักษาไม่ต่างกัน⁽²⁹⁾ การศึกษาเปรียบเทียบการให้ 6% dextran-70 และ 6% HES ในเด็กเวียดนามที่ป่วยเป็นไข้เลือดออกแดงก็ซ็อก พบว่าได้ผลใกล้เคียงกัน แต่กลุ่มที่ได้ 6% dextran-70 มีอาการไข้หนาวสั่นชัวยาวมากกว่ากลุ่มที่ได้ 10% HES อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 8 และน้อยกว่าร้อยละ 1 ตามลำดับ)⁽¹⁶⁾ การศึกษาเปรียบเทียบการให้สารน้ำ 4 ชนิด (6% dextran-70, gelatin, LRS, และ NSS) ในเด็กเวียดนามจำนวน 230 คนที่ป่วยเป็นไข้เลือดออกแดงก็ซ็อก พบว่าผู้ป่วยทุกคนรอดชีวิต ผู้ป่วยที่ได้รับ LRS จะมีสัญญาณชีพกลับมาปกติช้ากว่ากลุ่มอื่น เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ crystalloid และคอลลอยด์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับคอลลอยด์จะมีสัญญาณชีพกลับมาปกติเร็วกว่าในกลุ่มที่ได้รับ crystalloid โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี pulse pressure แคบมาก (น้อยกว่า 10 มม.ปรอท)^(15,16,30) จากการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการให้คอลลอยด์ตั้งแต่ต้นในผู้ป่วยไข้เลือดออกช็อกรุนแรง น่าจะได้ประโยชน์มากกว่า crystalloid อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาน้อย จึงมีข้อมูลไม่มากพอที่จะสนับสนุนการให้คอลลอยด์ก่อนให้ crystalloid เนื่องจากประโยชน์ที่ได้รับจากคอลลอยด์ อาจไม่คุ้มกับผลข้างเคียง ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันยังไม่มากพอที่จะแนะนำให้ใช้คอลลอยด์ชนิดใดที่ปลอดภัย และดีที่สุดสำหรับภาวะช็อกจากการขาดน้ำ⁽³³⁾ หรือไข้เลือดออกแดงก็ซ็อก⁽³⁴⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ใหญ่ที่ช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือดพบว่า HES มีผลข้างเคียงมากจึงแนะนำให้ใช้อัลบูมินแทนถ้าผู้ป่วยได้รับ crystalloid มาแล้วแต่ยังมีภาวะช็อกหรือขาดน้ำอยู่⁽³⁵⁾

ผลข้างเคียงของ plasma expander^(17,18,31,32,36-38)

1) มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดโดยเฉพาะ von Willibrand factor และ factor VIII และส่งเสริมให้เกิด fibrinolysis โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ plasma expander ในปริมาณมากกว่า 15 มล./กก. เนื่องจากคอลลอยด์จะเจือจางพลาสมาในหลอดเลือดทำให้มีการเจือจางปัจจัยการแข็งตัวของเลือดด้วย (dilutional coagulopathy) พบว่า dextran มี volume expansion มากที่สุด การเจือจางปัจจัยการแข็งตัวของเลือดจึงมากกว่า HES และ gelatins และอัลบูมินมีการเจือจางปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำที่สุด⁽³⁹⁾

2) เป็นพิษต่อไต สารน้ำกลุ่ม plasma expander ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้บ่อยกว่ากลุ่ม crystalloid และคอลลอยด์ชนิดอื่น เนื่องจาก plasma expander มี oncotic pressure สูงกว่าพลาสมา

ทำให้ลด filtration pressure ที่ไต นอกจากนี้การที่ปัสสาวะเข้มข้นมากขึ้น (hyperviscous urine) จึงทำให้ท่อไตอุดตันได้ ผู้ป่วยที่ขาดน้ำมากจึงมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงควรให้ NSS ก่อนให้ plasma expander

3) ปฏิกริยาแพ้ พบน้อยแต่อาจรุนแรงถึงชีวิตได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้ plasma expander ต้องติดตามสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในช่วงแรกๆที่ให้

4) ผู้ป่วยที่ได้ dextran เกิน 10 มล./กก. จะ cross match ยากขึ้น เนื่องจาก dextran เคลือบบนผิวเม็ดเลือดแดง ดังนั้นต้อง cross match ก่อนให้ dextran

ถึงแม้ plasma expander จะมีผลข้างเคียงดังกล่าว แต่ในผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็ที่มีการรั่วของพลาสมารุนแรง การให้ plasma expander ยังคงจำเป็นและได้ประโยชน์กว่าผลเสีย เอกสารการใช้อย่างแนะนำให้ใช้ 10% dextran-40 ไม่เกิน 20 มล./กก./วัน⁽⁴⁰⁾ แต่คำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในประเทศไทยให้ใช้ 10% dextran-40 ได้ถึง 30 มล./กก./วัน⁽⁴¹⁾ อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยมีภาวะไตวายหรือตับวาย ควรพิจารณาให้อัลบูมินแทนเนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า plasma substitute และ plasma expander ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเลือดออกรุนแรงต้องให้สารประกอบของเลือดร่วมด้วย ข้อบ่งชี้ในการให้สารน้ำแต่ละชนิดแสดงในตารางที่ 8.2

สรุป สารน้ำแต่ละชนิดมีข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกัน มีความเหมาะสมกับผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็แตกต่างกันตามระยะเวลาและความรุนแรงของโรค การเลือกใช้ชนิดและให้ปริมาณสารน้ำได้อย่างเหมาะสมตามข้อบ่งชี้ จะทำให้ผลการรักษาดี สารน้ำ crystalloid เป็นสารน้ำกลุ่มแรกที่เหมาะสมในผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงระยะแรก สารน้ำคอลลอยด์สามารถคงอยู่ในหลอดเลือดได้ดีกว่าสารน้ำ crystalloid จึงควรให้ในผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาในปริมาณมากเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการได้รับสารน้ำมากเกินไป อย่างไรก็ตาม สารน้ำคอลลอยด์โดยเฉพาะกลุ่ม plasma expander มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด และเป็นพิษต่อไต จึงควรให้เท่าที่จำเป็นและในปริมาณจำกัด ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกินมาก ยังมีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก และให้ synthetic plasma expander มากกว่า 30 มล./กก./วัน แล้วควรให้อัลบูมิน

ตารางที่ 8.1 เปรียบเทียบสารน้ำกลุ่ม crystalloid และ colloidal solutions ชนิดต่าง ๆ ^(3,6,18,27,40)

สารน้ำ	Osmolality (mOsm/kg.) (Na:Cl) mEq/L	Oncotic pressure (มม.ปรอท)	Volume expansion (ร้อยละ)	คงอยู่ใน หลอดเลือด นาน (ชม.)	ผลต่อการ แข็งตัวของ เลือด	การแพ้	ปริมาณ สูงสุด /กก./วัน ⁽²⁸⁾	หมายเหตุ
NSS	308 (154:154)	-	25	1	+/-	-	ไม่จำกัด	มีคลอไรด์สูง ถ้าใช้มาก จะเกิด hyperchloremic acidosis
5%D/NSS	561 (154:154)	-	25	1		-	ไม่จำกัด	
Lactate Ringer's solution	273 (130:109) K: 4, Ca: 3, lactate: 28	-	25	1		-	ไม่จำกัด	
5% Albumin	290 (145:145)	20	80	4-16 [#]	+/-	+/-	2 กรัม	ราคา ประมาณ 100 บาท/กรัม
25% Albumin	290 (145:145)	100-120	200-400	24 [#]		+/-	2 กรัม	
Fresh frozen plasma	289 (141:103) K: 4-5, Ca: 5, HCO ₃ : 26	20	100	6-12	-	+	10-15 มล. ทุก 6-12 ชม.	ให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีเลือด ออกมากและการแข็งตัว ของเลือดผิดปกติ
10% Dextran-40 (MW 40)	308 (154:154)	40	175-200	3-4	++	+	20 มล.	สารน้ำกลุ่ม plasma expander ทุกตัวมีพิษต่อไต
6% Dextran-70 (MW 70)	308 (154:154)	40	100-140	5-6	++	+		
10% Hydroxyethyl starch (MW 200/0.5 ^{&})	308 (154:154)	59-82	100-145	3-4	+	+/-		
6% Hydroxyethyl starch (MW 200/0.5 ^{&})	308 (154:154)	25-30	100	3-4	+	+/-		
3% Gelatin (Haemacel) (MW 35)	290 (145:145)	25-29	60-80	1-3	+/-	++	30 มล.	

[#] ในผู้ป่วยที่มี vascular permeability มาก อัลบูมินจะรั่วมากทำให้การคงอยู่ในหลอดเลือดสั้นลง

[&] ตัวเลขแรกคือน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight, MW) ตัวเลขที่ 2 เป็น degree of substitution (DS)

Na: sodium; Cl: chloride; K: potassium; Ca: calcium, Mg: magnesium; MW: molecular weight (kilodalton)

-ไม่มี; +/- น้อย; + ปานกลาง; ++ มาก

ตารางที่ 8.2 ข้อบ่งใช้ของสารน้ำแต่ละชนิดในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีตามลำดับความรุนแรงของโรค

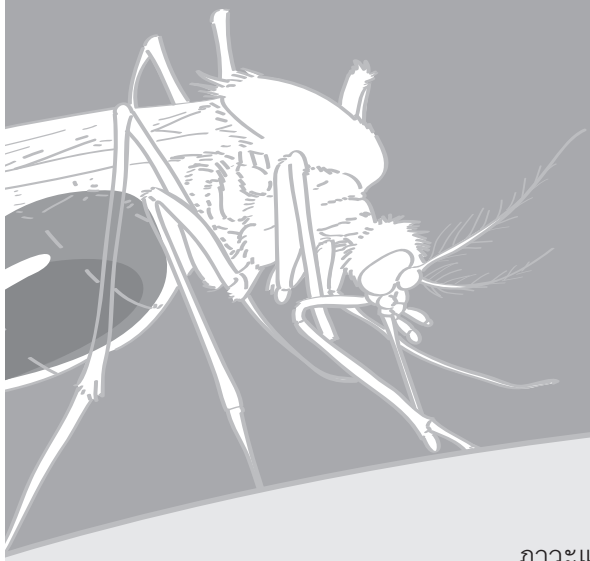
ชนิดของสารน้ำ	ข้อบ่งใช้
5%D/NSS/2	ระยะไข้ในเด็กอายุ <1 ปี หรือน้ำหนัก <10 กก. เพื่อแก้ไขภาวะขาดน้ำเล็กน้อยถึงปานกลางเนื่องจากอาเจียนหรือกินน้อย
5%D/NSS	- ระยะไข้ในเด็กอายุ >1 ปี หรือน้ำหนัก >10 กก. - มีการรั่วของพลาสมา อัตราการให้ไม่เกิน 10 มล./กก./ชม. ถ้าให้ในอัตราเร็วจะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง มีน้ำตาลรั่วในปัสสาวะทำให้ปริมาณปัสสาวะมาก (polyuria) ตามมาได้
NSS	Impending shock ให้ปริมาณ 10 มล./กก./ชม. Profound shock ให้ปริมาณ 10-20 มล./กก./bolus ใน 10-15 นาที ถ้าสัญญาณชีพยังไม่ดีขึ้นซ้ำได้อีก 10 มล./กก.
Lactate Ringer's solution (LRS)	ใช้แทน NSS ในกรณีที่ผู้ป่วยมี hyperchloremic acidosis เนื่องจาก NSS มีคลอไรด์สูงกว่าในเลือดมาก อย่างไรก็ตามไม่ควรให้ LRS ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย
Synthetic plasma expander	- ยังมีภาวะช็อกหลังได้ NSS 20 มล./กก. โดยให้ปริมาณ 10 มล./กก./ครั้ง ในกรณีช็อกรุนแรง - ไม่สามารถลด crystalloid ลงไปที่ 5 มล./กก./ชม. ในช่วง 6 ชม. หลังช็อกได้ หรือมีอาการบวมเนื่องจากได้สารน้ำมากและยังมีการรั่วของพลาสมาอยู่ โดยให้ปริมาณเพียงพอที่จะทำให้สัญญาณชีพปกติตามอัตราการรั่วของพลาสมา - ช็อกจากภาวะเลือดออก และยังไม่สามารถให้สารประกอบของเลือดได้ทันที
อัลบูมิน	- ให้ปริมาณ 0.5-1 กรัม/กก./ครั้ง (สูงสุด 2 กรัม/กก./วัน) แทน synthetic plasma expander ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ synthetic plasma expander เช่น หญิงตั้งครรภ์ เด็กวัยทารก มีภาวะไตวายเฉียบพลัน มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมกับปัสสาวะออกน้อยลงหรือไม่มีปัสสาวะ มีภาวะเลือดออกรุนแรง - ได้ plasma expander 20-30 มล./กก./วัน แล้ว แต่ยังมีอาการบวมมาก ร่วมกับมีอาการบวม และอัลบูมินน้อยกว่า 2.5 กรัม/ดล.⁽¹⁹⁾
Fresh frozen plasma, fresh whole blood Packed red blood cells	- ช็อกเนื่องจากเลือดออกมาก ซึ่งตรวจพบภาวะช็อกร่วมกับระดับฮีมาโทคริตต่ำลง - เลือดออกมาก เช่น ถ่ายเป็น melena - เลือดออกในอวัยวะที่สำคัญ เช่น ปอด สมอง (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2)

เอกสารอ้างอิง

1. Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 282-9.
2. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198-210.
3. Vercueil A, Grocott MP, Mythen MG. Physiology, pharmacology, and rationale for colloid administration for the maintenance of effective hemodynamic stability in critically ill patients. *Transfus Med Rev* 2005; 19: 93-109.
4. Greenbaum LA. Electrolyte and acid-base disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 346-90.
5. McNab S, Ware RS, Neville KA, et al. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD009457.
6. Hung NT. Fluid management for dengue in children. *Paediatr Int Child Health* 2012; 32 Suppl 1: 39-42.
7. Vachvanichsanong P, McNeil E. Electrolyte disturbance and kidney dysfunction in dengue viral infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46 Suppl 1: 108-17.
8. Lumpaopong A, Kaewplang P, Watanaveeradej V, et al. Electrolyte disturbances and abnormal urine analysis in children with dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41: 72-6.
9. Mekmullica J, Suwanphatra A, Thienpaitoon H, et al. Serum and urine sodium levels in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 197-9.
10. Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia--why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 374-82.
11. McNab S, Duke T, South M, et al. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 1190-7.
12. Friedman A. Maintenance fluid therapy: what's next. *J Pediatr* 2014; 165: 14-5.
13. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133: 105-13.
14. Friedman JN, Canadian Paediatric Society Acute Care Committee. Risk of acute hyponatremia in hospitalized children and youth receiving maintenance intravenous fluids. *Paediatr Child Health* 2013; 18: 102-7.
15. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 204-13.
16. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 877-89.
17. Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013; 346: f839.

18. Boldt J, Suttner S. Plasma substitutes. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 741-58.
19. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009; 7: 216-34.
20. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
21. Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PloS One* 2014; 9: e114666.
22. Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349: g4561.
23. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD001208.
24. Taylor AE. Capillary fluid filtration. Starling forces and lymph flow. *Circ Res* 1981; 49: 557-75.
25. Gallagher TJ, Banner MJ, Barnes PA. Large volume crystalloid resuscitation does not increase extravascular lung water. *Anesth Analg* 1985; 64: 323-6.
26. Bannard-Smith J, Alexander P, Glassford N, et al. Haemodynamic and biochemical responses to fluid bolus therapy with human albumin solution, 4% versus 20%, in critically ill adults. *Crit Care Resusc* 2015; 17: 122-8.
27. Mitra S, Khandelwal P. Are all colloids same? How to select the right colloid? *Indian J Anaesth* 2009; 53: 592-607.
28. Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. *J Anesth* 2010; 24: 913-25.
29. Kalayanaroj S. Choice of colloidal solutions in dengue hemorrhagic fever patients. *J Med Assoc Thai* 2008; 91 Suppl 3: S97-103.
30. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 787-94.
31. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124-34.
32. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 368-83.
33. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD000567.
34. Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341: c4416.
35. Turner DA, Cheifetz IM. Shock. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 516-28.
36. Moran M, Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 1987; 317: 150-3.

37. Li L, Li Y, Xu X, et al. Safety evaluation on low-molecular-weight hydroxyethyl starch for volume expansion therapy in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 2015; 19: 79.
38. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD007594.
39. Kozek-Langenecker SA. Fluids and coagulation. Curr Opin Crit Care 2015; 21: 285-91.
40. Dextran-40. Drug.com [internet]. [Cited 14 June 2016]. Available from: <http://www.drugs.com/monograph/dextran-40.html>.
41. ศิริเพ็ญ กัลป์ยานรุจ, สุธิตรา นิมนานินิตย์. แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคไข้เลือดออกเดงกี. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ดอกเบี๋ย, 2546.



บทที่ 9

ภาวะแทรกซ้อน

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

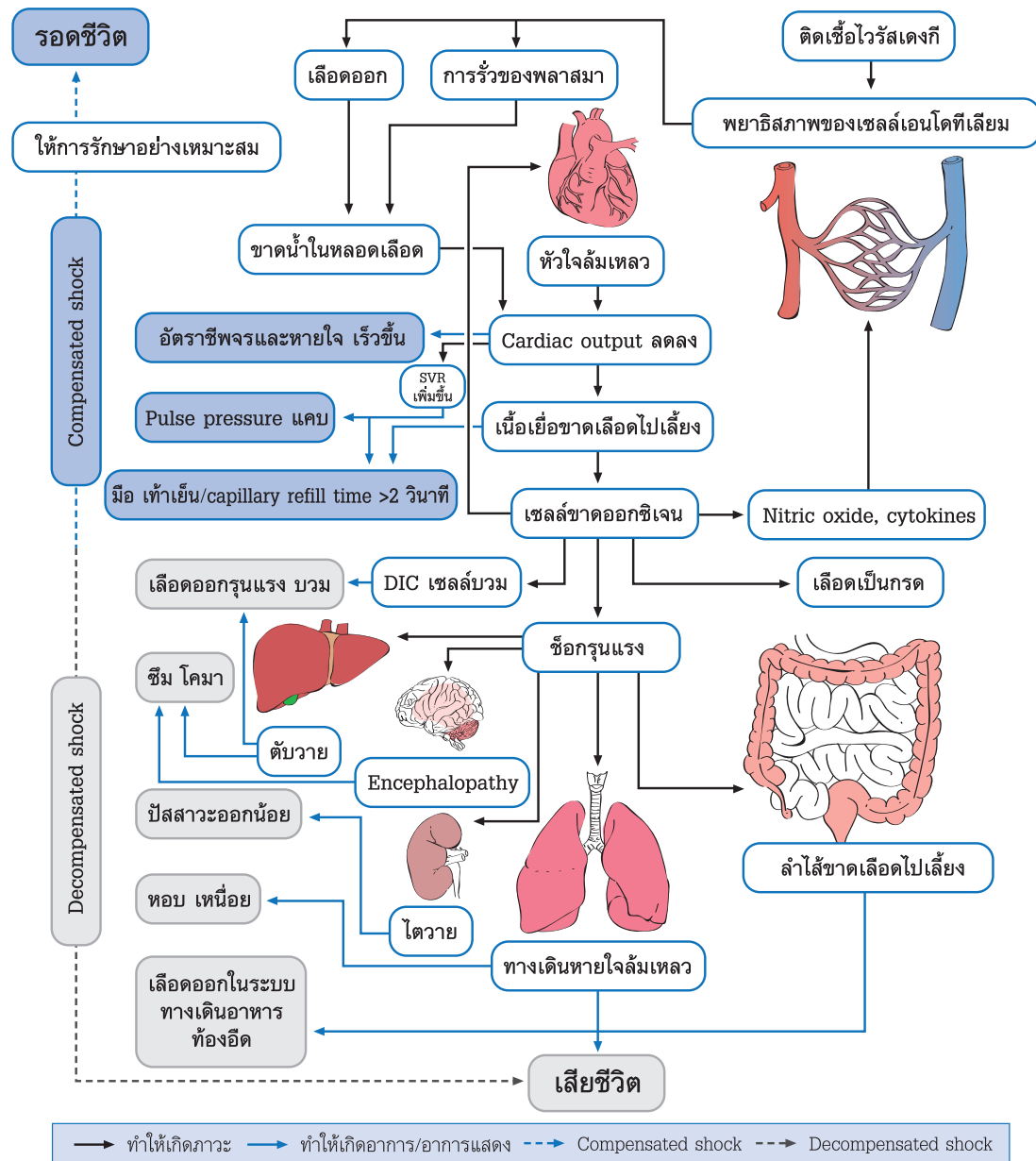
ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นเด็งกีรุนแรง พบประมาณร้อยละ 30⁽¹⁾ ในบทที่ 9.1-9.9 จะกล่าวถึงภาวะอวัยวะล้มเหลวที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็งกีอาการรุนแรง ได้แก่ ทางเดินหายใจล้มเหลว ตับวาย ไตวาย เลือดออกรุนแรง และหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้จะกล่าวถึงภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วมในผู้ป่วยเด็งกีรุนแรงหรือมีอวัยวะล้มเหลว เช่น การติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาล และ abdominal compartment syndrome รวมถึงภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบไม่บ่อยแต่มีการรักษาจำเพาะ เช่น ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท infection-associated hemophagocytosis syndrome เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน⁽¹⁻⁴⁾

1. ภาวะช็อก เป็นสาเหตุของอวัยวะล้มเหลวที่สำคัญที่สุดในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเด็งกี

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีที่มีการรั่วของพลาสมารุนแรง และ/หรือ มีเลือดออกรุนแรงจะเกิดภาวะช็อก ร่างกายจะตอบสนองโดยเพิ่ม sympathetic tone ทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้น หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) และเพิ่มอัตราการหายใจ เพื่อให้ออกซิเจนไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญได้เพียงพอ (compensated shock) ถ้าภาวะช็อกยังคงดำเนินต่อไป เซลล์จะขาดออกซิเจน เยื่อบุผนังเซลล์จะทำหน้าที่เสียไป

ยอมให้น้ำและโซเดียมเคลื่อนจากนอกเซลล์เข้าสู่เซลล์ และโพแทสเซียมในเซลล์เคลื่อนออกจากเซลล์ทำให้เซลล์บวม นอกจากนี้เซลล์ที่ขาดออกซิเจนจะหลั่ง inflammatory mediators หลายชนิด เช่น histamine, nitric oxide, cytokines เป็นต้น ถ้าเซลล์ขาดออกซิเจนนาน ๆ (decompensated shock) เซลล์จะตายในที่สุด ถ้าเซลล์ในร่างกายตายมากขึ้น จะทำให้อวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว (multi-organ failure) และเสียชีวิตในที่สุด (รูปที่ 9.1)⁽⁵⁾



DIC: disseminated intravascular coagulation; SVR: systemic vascular resistance

รูปที่ 9.1 | อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก่ำช็อกรุนแรงที่มีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ

การศึกษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์จำนวน 3,630 คน พบอวัยวะล้มเหลว 67 คน (ร้อยละ 1.8) ได้แก่ ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว (44 คน) ตับวายเฉียบพลัน (41 คน) ไตวายเฉียบพลัน (39 คน) และเลือดออกรุนแรง (44 คน) พบภาวะช็อก 3 คน (ร้อยละ 0.1) ผู้ป่วย 67 คนที่มีอวัยวะล้มเหลว เกิดหลังจากมีภาวะช็อก 61 คน (ร้อยละ 91) ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 30 คน จะมีอวัยวะล้มเหลวตั้งแต่ 2 ระบบขึ้นไป (ตารางที่ 9.1)⁽¹⁾

2. ไวรัสเดงกีบางซีโรทัยป์หรือบางสายพันธุ์ (strain) ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ต่างกัน เช่น ภาวะสมองอักเสบจะพบในเดงกีซีโรทัยป์ 2 และ 3 มากกว่าซีโรทัยป์อื่น (อ่านรายละเอียดบทที่ 2)

3. การตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบก่อโรค (อ่านรายละเอียดบทที่ 3)

ตาราง 9.1 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก และการเกิดอวัยวะล้มเหลว ในผู้ป่วยเด็กเดงกีรุนแรง ที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต⁽¹⁾

ลักษณะทางคลินิก	เดงกีรุนแรง		P*
	เสียชีวิต 30 คน	ไม่เสียชีวิต 208 คน	
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	16 (53.3)	111 (53.4)	0.99
อายุ, ปี ค่าเฉลี่ย (ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	8.0 (3.5)	8.5 (3.7)	0.43
ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น, จำนวน (ร้อยละ)	23 (76.7)	50 (24.0)	<0.01
โรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)	5 (16.7)	34 (16.6)	>0.99
ระดับความรุนแรงของโรค, จำนวน (ร้อยละ)			<0.01
• ใช้เดงกี / ใช้เลือดออกเดงกีระดับ I-II	0	10 (4.8)	
• ใช้เลือดออกเดงกีระดับ III	1 (3.3)	147 (70.7)	
• ใช้เลือดออกเดงกีระดับ IV	29 (96.7)	51 (24.5)	
ช็อกซ้ำ >1 ครั้ง, จำนวน (ร้อยละ)	28 (93.3)	58 (27.9)	<0.01
ทางเดินหายใจล้มเหลว, จำนวน (ร้อยละ)	30 (100)	14 (6.7)	<0.01
เลือดออกรุนแรง, จำนวน (ร้อยละ)	28 (93.3)	16 (7.7)	<0.01
ตับวายเฉียบพลัน, จำนวน (ร้อยละ)	28 (96.6), n =29	13 (6.3)	<0.01
ไตวายเฉียบพลัน, จำนวน (ร้อยละ)	23 (79.3), n =29	16 (7.7)	<0.01
จำนวนอวัยวะสำคัญที่ล้มเหลว*, จำนวน (ร้อยละ)	N =29		<0.01
• 1 อวัยวะ	0	22 (10.6)	
• 2 อวัยวะ	4 (13.8)	13 (6.3)	
• 3 อวัยวะ	7 (24.1)	8 (3.8)	
• 4 อวัยวะ	18 (62.1)	0	

* อวัยวะล้มเหลว ได้แก่ ทางเดินหายใจล้มเหลว ไตวาย ตับวาย และเลือดออกรุนแรง

4. ภาวะของผู้ป่วย เช่น อายุน้อย หรือผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคประจำตัว ผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว ต่างจากผู้ใหญ่โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุซึ่งมักมีโรคประจำตัวและทำให้การดำเนินโรครุนแรงมากขึ้นถึงแม้มีการรับของพลาสมาไม่มาก⁽¹⁻⁴⁾

5. ได้รับการทำหัตถการ เช่น ใส่สายสวนหลอดเลือดดำ ใส่สายสวนปัสสาวะ ทำให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย/ราแทรกซ้อนในโรงพยาบาล พบในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง และพบในผู้ป่วยสูงอายุบ่อยกว่าในผู้ป่วยเด็ก⁽¹⁻⁴⁾

ความสำคัญ

ภาวะช็อกเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี ดังนั้นการสามารถวินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ตั้งแต่ระยะไข้ และป้องกันข้อผิดพลาดที่อาจพบระหว่างการดูแลรักษาผู้ป่วยตามระยะการดำเนินโรค จะลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ดังนี้ (ตารางที่ 9.2)

ตารางที่ 9.2 ปัญหาและข้อผิดพลาดที่พบบ่อย การป้องกันและข้อพึงระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี

ปัญหาและข้อผิดพลาด	การป้องกันและข้อพึงระวัง
ระยะไข้	
1. การวินิจฉัยและรักษาล่าช้า เนื่องจาก 1.1 มีลักษณะทางคลินิกที่ไม่จำเพาะกับโรคใด ผลการตรวจร่างกาย และ complete blood count (CBC) ปกติ มักพบในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาตั้งแต่ไข้ 1-2 วันแรก 1.2 มีอาการที่พบในโรคอื่น ๆ ได้บ่อยกว่า เช่น ชัก ปวดกล้ามเนื้อและข้อ น้ำมูก ไอ เจ็บคอ หรือท้องร่วง - ภาวะชักเนื่องจากไข้สูง จะพบบ่อยในไข้วันแรก ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี⁽⁶⁾ - ปวดกล้ามเนื้อหรือข้อ อาจถูกวินิจฉัยว่าเป็นชิคุนกุนยา เลปโตสไปโรซิส ไข้ซิกา ถ้าในระบะนั้นมีการระบาดของโรคดังกล่าว - ท้องร่วงมักถูกวินิจฉัยว่าเป็นลำไส้อักเสบเฉียบพลัน 1.3 แปลผลเดงกีแอนติบอดีและแอนติเจนผิด - คิดว่าผู้ป่วยไม่ติดเชื้อไวรัสเดงกี เนื่องจาก dengue NS1 ให้ผลลบลง (false negative) - คิดว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี เนื่องจากตรวจพบ dengue IgG หรือ IgM	1.1 ติดตามการดำเนินโรคของผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลัน ไม่ทราบสาเหตุ 1.2 ถ้ามีไข้เกิน 2 วัน หรืออาการไม่ดีขึ้นแนะนำให้มาติดตามการรักษา และตรวจ CBC ถ้าอาการทั่วไปดี และ CBC อยู่ในเกณฑ์ปกติ ควรแนะนำอาการที่ต้องกลับมาพบแพทย์ ถ้ามีสัญญาณเตือนที่บ่งว่าผู้ป่วยมีอาการรุนแรง หรือเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. ควรรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล⁽⁷⁾ 1.3 แปลผลการตรวจอย่างถูกต้อง (อ่านรายละเอียดบทที่ 6) - ระยะการดำเนินโรค และการติดเชื้อเดงกีครั้งแรก/ซ้ำ มีผลต่อความไวของ dengue NS1 การทราบข้อจำกัดดังกล่าวจะทำให้แปลผลตรวจได้ดีขึ้น - การตรวจพบเดงกีแอนติบอดีไม่ยืนยันการวินิจฉัยโรค ดังนั้นถ้าลักษณะทางคลินิกไม่เข้ากับการติดเชื้อไวรัสเดงกี ควรหาสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีไข้สูงเฉียบพลัน

ปัญหาและข้อผิดพลาด	การป้องกันและข้อพึงระวัง
ระยะไข้	
ในประเทศไทย เด็กอายุเกิน 5 ปี จะมีเดงกีแอนติบอดีแล้วร้อยละ 80⁽⁸⁾ การตรวจพบ dengue IgM หรือ IgG อาจเกิดจากการติดเชื้อในอดีตเนื่องจาก dengue IgM และ IgG จะยังคงตรวจพบในเลือดได้นาน 2-3 เดือน และเป็นไปตามลำดับ⁽⁹⁾	
2. ให้ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ผู้ป่วยที่มีไข้สูงลอย และผู้ป่วยเด็กที่มีไข้สูงแล้วชัก อาจได้รับ NSAIDs ซึ่งก่อให้เกิดเลือดออกจากรุนแรงในระบบทางเดินอาหารได้	หลีกเลี่ยงการให้ NSAIDs ในผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลันที่ยังไม่ทราบสาเหตุไข้ และไม่ทราบปริมาณเกล็ดเลือด
ระยะวิกฤต	
3. วินิจฉัยและรักษาการรั่วของพลาสมาล่าช้า 3.1 ไม่ทราบว่าผู้ป่วยเป็นไข้เลือดออกเดงกี 3.1.1 ผู้ป่วยนอก ● ไม่แนะนำการดำเนินโรค และอาการ/อาการแสดงที่ต้องกลับมาพบแพทย์ ● ไม่นัดติดตามผู้ป่วย 3.1.2 ผู้ป่วยใน ● ไม่ติดตามลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการรั่วของพลาสมา และ CBC ทำให้วินิจฉัยการรั่วของพลาสมาได้เมื่อผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน หรือสัญญาณชีพผิดปกติมากแล้ว 3.2 ติดตามผู้ป่วยไม่บ่อยพอที่จะทราบว่าเริ่มมีการรั่วของพลาสมา เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีการรั่วของพลาสมาปริมาณมากก่อนไข้ลง หรือพร้อม ๆ กับไข้ลง และอัตราการรั่วของพลาสมาในผู้ป่วยแต่ละคนจะต่างกัน	3.1 ปฏิบัติตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีในระยะไข้ ในผู้ป่วยไข้สูงเฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุทุกราย (อ่านรายละเอียดบทที่ 7) ● ควรติดตามอาการ และ CBC ในระยะไข้อย่างน้อยวันละครั้ง ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. ควรติดตามผู้ป่วยถี่ขึ้นถึงแม้ยังไม่มีอาการ/อาการแสดงที่บ่งว่ามีการรั่วของพลาสมา 3.2 ไม่ใช่ภาวะไข้เป็นเกณฑ์อย่างเดียวในการติดตามการรั่วของพลาสมา แต่ควรใช้อาการ/อาการแสดงที่สัมพันธ์กับการรั่วของพลาสมา เช่น อาเจียนมาก ปวดท้อง ตับโต สัญญาณชีพที่แย่ลง ปริมาณปัสสาวะที่ลดลง และระดับฮีมาโทคริตร่วมกัน
4. ปริมาณและชนิดของสารน้ำที่ไม่เหมาะสม 4.1 ให้สารน้ำมากเกินไปทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน	4.1 ถ้าผู้ป่วยกินได้น้อยแต่ยังไม่มีการขาดน้ำ หรือขาดน้ำเล็กน้อยให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำครึ่งหนึ่งของสารน้ำที่ควรได้ (50% maintenance) และปรับเพิ่ม/ลดสารน้ำ ตามภาวะการขาดน้ำในหลอดเลือดของผู้ป่วย ในผู้ป่วยอ้วน ต้องใช้น้ำหนักตาม ideal body weight

ปัญหาและข้อผิดพลาด	การป้องกันและข้อพึงระวัง
ระยะวิกฤต	
4.2 ให้สารน้ำน้อยเกินไปเนื่องจากเกรงว่าผู้ป่วยจะมีภาวะน้ำเกิน จึงไม่ให้สารน้ำ หรือให้น้อยเกินไปในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลางขึ้นไป 4.3 อัตราการให้สารน้ำไม่เหมาะสม	4.2 ในผู้ป่วยที่ไม่ช็อก แต่มีภาวะขาดน้ำระดับปานกลาง ควรให้สารน้ำตามภาวะการขาดน้ำ เนื่องจากผู้ป่วยดังกล่าวมักเริ่มมีการรั่วของพลาสมาแล้ว ไม่ควรรอจนสัญญาณชีพแยลง/ช็อก หรือฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่าร้อยละ 20 แล้วค่อยให้สารน้ำ 4.3 ปรับการให้สารน้ำตามอัตราการรั่วของพลาสมา โดยประมวลข้อมูลต่าง ๆ ของผู้ป่วยทั้งหมด (อ่านรายละเอียดบทที่ 7)
5. ชนิดของสารน้ำไม่เหมาะสม 5.1 ให้ hypotonic salt solution เช่น 5%D/NSS/2, 5%D/NSS/3 ในระยะที่มีการรั่วของพลาสมา หรือรักษาภาวะช็อก 5.2 ให้สารน้ำที่มี dextrose เป็นส่วนประกอบ ในอัตราที่เร็ว >10 มล./กก./ชม. 5.3 ให้คอลลอยด์ (colloid) ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้	5.1 ช่วงที่มีการรั่วของพลาสมา ควรให้ isotonic salt solution เช่น NSS, 5%D/NSS 5.2 ถ้าอัตราการให้สารน้ำ >10 มล./กก./ชม. ต้องไม่มี dextrose ผสม เพราะจะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และทำให้มีปัสสาวะออกมากจากภาวะ glycosuria 5.3 คอลลอยด์มี volume expansion ดีกว่า crystalloid คอลลอยด์มีหลายชนิด ซึ่งมีข้อบ่งชี้ ข้อดี และข้อเสีย แตกต่างกันไป (อ่านรายละเอียดบทที่ 8)
6. การให้สารเลือดไม่เหมาะสม 6.1 ไม่ให้สารเลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้ เนื่องจากไม่ทราบว่าผู้ป่วยมีเลือดออกภายใน ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับสารน้ำปริมาณมากเพื่อรักษาสัญญาณชีพให้คงที่ ทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน 6.2 ให้ FFP เพื่อต้องการคงปริมาณน้ำในหลอดเลือดไว้ในช่วงที่มีการรั่วของพลาสมา 6.3 ให้เกล็ดเลือด และ FFP เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกหรือให้ในกรณีมีเลือดออกเล็กน้อย เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล	(อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2) 6.1 ถ้าผู้ป่วยต้องได้รับสารน้ำปริมาณมากเพื่อคงระดับให้สัญญาณชีพปกติ และระดับฮีมาโทคริตต่ำลง ต้องคิดถึงภาวะเลือดออกภายใน ต้องให้เกล็ดเลือด flesh frozen plasma (FFP) และ packed red cell 6.2 การให้ FFP ซึ่งมี oncotic pressure เท่ากับในพลาสมาของผู้ป่วยจะไม่สามารถคงปริมาณน้ำในหลอดเลือดได้ดี 6.3 การให้สารประกอบของเลือดจะไม่ป้องกันภาวะเลือดออก แต่จะทำให้ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกิน ดังนั้นควรให้สารประกอบของเลือดเมื่อมีภาวะเลือดออกรุนแรง ได้แก่ • มีเลือดออก >10 มล./กก. หรือออกในอวัยวะสำคัญ • ฮีมาโทคริตลดลงร่วมกับมีสัญญาณชีพไม่คงที่

ปัญหาและข้อผิดพลาด	การป้องกันและข้อพึงระวัง
ระยะวิกฤต	
7. ผู้ป่วยอาการหนัก/ช็อก/อวัยวะล้มเหลว ไม่ได้ได้รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก เนื่องจากในบางครั้ง หออภิบาลผู้ป่วยหนักอาจไม่สามารถรับผู้ป่วยเพิ่มได้ หรือ เป็นโรงพยาบาลขนาดเล็กที่อุปกรณ์ทางการแพทย์ไม่พร้อม	ควรรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก เนื่องจากต้องตรวจวัดสัญญาณชีพตลอดเวลา หรืออย่างน้อยทุก 1 ชม. ตรวจฮีมาโทคริต ทุก 1-2 ชม. ในช่วงแรก วัดปริมาณปัสสาวะเป็น มล. เป็นต้น ควรส่งต่อผู้ป่วย/ปรึกษาในกรณีที่ รพ. ขนาดแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
8. ไม่ตรวจหา/ไม่ทราบว่าผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน เช่น น้ำตาลในเลือดต่ำ โซเดียมในเลือดต่ำ อาการทางสมอง จากตับวาย (hepatic encephalopathy) และ เลือดออกภายใน เป็นต้น	ผู้ป่วยเดงกีรุนแรงทุกราย ควรตรวจน้ำตาลในเลือด และประเมินการทำงานของระบบต่าง ๆ เพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบร่วม (อ่านรายละเอียดบทที่ 7)
9. ทำหัตถการเกินความจำเป็น - ใส่สายสวนกระเพาะอาหาร (nasogastric (NG) tube) ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนต้น การใส่ NG tube อาจทำให้เนื้อเยื่อบริเวณจมูกและทางเดินอาหารเกิดการถลอก - เจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด เพื่อลดปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือส่งเพาะเชื้อเพื่อหาการติดเชื้อ - ตรวจน้ำไขสันหลัง เพื่อวินิจฉัยภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ หรือไขสันหลังอักเสบ	ไม่ควรทำหัตถการที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน ควรให้ยาปฏิชีวนะ โดยไม่ต้องเจาะน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด หรือน้ำไขสันหลัง ให้ตรวจ CBC, ปัสสาวะ (urinalysis) และเพาะเชื้อในเลือด ในกรณีที่ผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ ควรส่งเสมหะย้อม ถ้าเป็น true sputum ควรส่งเสมหะเพาะเชื้อเพิ่มเติม และใส่ NG tube ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ หรือมีภาวะ abdominal compartment syndrome เท่านั้น

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกรุนแรงมีโอกาสเสียชีวิตถึงร้อยละ 36 ผู้ป่วยที่มีอวัยวะล้มเหลวร่วมด้วยหลายระบบโดยเฉพาะทางเดินหายใจ และเลือดออกรุนแรงมีโอกาสเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 93⁽¹⁾

ผู้ป่วยที่มีอวัยวะล้มเหลวแม้ไม่เสียชีวิต ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอวัยวะล้มเหลว คือ ประมาณ 2 และ 1 สัปดาห์ตามลำดับ

สรุป ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกที่มีอวัยวะล้มเหลวมีการพยากรณ์โรคไม่ดี การทราบข้อพึงระวังและผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นและป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตลอดการดำเนินโรค การแก้ไขภาวะช็อกได้เร็วและป้องกันไม่ให้เกิดภาวะช็อกซ้ำ จะลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนได้ โดยรายละเอียดดังกล่าวจะแยกเป็นบทที่ 9.1-9.9

เอกสารอ้างอิง

1. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, et al. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. PLoS One 2014; 9: e114499.
2. Leo YS, Thein TL, Fisher DA, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. BMC Infect Dis 2011; 11: 123.
3. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6: e1532.
4. Thein TL, Leo YS, Fisher DA, et al. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue in patients in Singapore: a matched case-control study. PLoS One 2013; 8: e81060.
5. Turner DA, Cheifetz IM. Shock. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 516-28.
6. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue with central nervous system involvement. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2015; 46 Suppl 1: 118-22.
7. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. [internet]. 2011 [cited 10 June 2016]. Available from: http://apps.searo.who.int/pds_docs/B4751.pdf
8. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. Lancet 2014; 384: 1358-65.
9. Centers for Disease Control and Infection. Laboratory guidance and diagnostic testing of dengue virus [internet]. 2016 [cited 10 June 2016]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/laboratory.html>

บทที่ 9.1

ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน

ณัฐชัย อนันตสิทธิ์
กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี เป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่เกิดได้จากหลายสาเหตุร่วมกัน ตั้งแต่การรั่วของพลาสมาปริมาณมากเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด ในถุงลม และในช่องท้องทำให้ปอดขยายตัวได้ไม่เต็มที่ นอกจากนี้ยังเกิดภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันได้ในภาวะช็อกเนื่องจากขาดสารน้ำในหลอดเลือด (hypovolemic shock) ภาวะน้ำเกิน (hypervolemia) และภาวะหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว การวินิจฉัยและรักษาสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันได้อย่างรวดเร็วและเหมาะสม จะลดระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจและลดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่จะพบตามมาได้

นิยาม

ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory failure) หมายถึง ภาวะที่ระบบหายใจไม่สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนกับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ทำให้เกิดภาวะเลือดขาดออกซิเจนโดยมีค่าความดันก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง (pO_2) ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท (ค่าปกติมากกว่า 80 มม.ปรอท) หรือมีการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด โดยมีค่าความดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดแดง (pCO_2) มากกว่า 50 มม.ปรอท (ค่าปกติน้อยกว่า 45 มม.ปรอท) และ pH ของเลือดแดงน้อยกว่า 7.3 หรือทั้งสองแบบร่วมกัน โดยเกิดแบบเฉียบพลันภายในเวลาเป็นชั่วโมงหรือเป็นวัน (น้อยกว่า 7 วัน)⁽¹⁾

ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia) คือภาวะที่เนื้อเยื่อขาดออกซิเจน หรือไม่สามารถนำออกซิเจนไปใช้ได้ตามปกติ

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) คือภาวะหายใจล้มเหลวโดยไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือภาวะน้ำเกิน เกิดขึ้นเร็วภายใน 7 วัน ภาพรังสีทรวงอกตรวจพบ infiltration ที่เกิดขึ้นใหม่และเข้ากับรอยโรคในเนื้อปอดและมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ตามเกณฑ์ดังนี้

1) ในกรณีที่ผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจชนิด noninvasive แบบ full face-mask bi-level ventilation หรือใช้ continuous positive airway pressure (CPAP) มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ซม.น้ำ แล้วยังมีอัตราส่วนของ pO_2 / FiO_2 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 300 ในกรณีที่ไม่มีค่า pO_2 เนื่องจากไม่ได้ตรวจ arterial blood gas (ABG) ให้ใช้ pulse oxygen saturation (SpO_2) แทน โดยลดความเข้มข้นของก๊าซออกซิเจน (FiO_2) จนกว่า SpO_2 น้อยกว่า 97% แล้วค่อยคำนวณอัตราส่วนของ SpO_2 / FiO_2 ถ้าคำนวณได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 264 จึงเข้าเกณฑ์วินิจฉัย ARDS

2) ในกรณีที่ผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ (invasive) ต้องมีค่า oxygenation index (OI) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ oxygen saturation index (OSI) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 ดังสูตรคำนวณ ดังนี้

$$OI = \frac{FiO_2 \times \text{mean airway pressure (Paw)}}{pO_2} \times 100$$

ในกรณีที่ไม่มีค่า pO_2 ให้ใช้ SpO_2 แทนดังนี้

$$OSI = \frac{FiO_2 \times Paw}{SpO_2} \times 100$$

ความรุนแรงของภาวะ ARDS จะแบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้ (ตารางที่ 9.1.1)

ตารางที่ 9.1.1 ระดับความรุนแรงของ ARDS ในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ⁽²⁾

ระดับออกซิเจนในเลือดวัดโดย	ระดับความรุนแรงของ ARDS		
	น้อย	ปานกลาง	มาก
pO_2	$4 \leq OI < 8$	$8 \leq OI < 16$	$OI \geq 16$
SpO_2^*	$5 \leq OSI < 7.5$	$7.5 \leq OSI < 12.3$	$OSI \geq 12.3$

OI: oxygenation index; OSI: oxygen saturation index; SpO_2 : pulse oxygen saturation

*ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ค่า pO_2 ได้ ให้ลด FiO_2 จน $SpO_2 < 97\%$ เพื่อที่จะใช้คำนวณ OSI

ความสำคัญ

ภาวะหายใจล้มเหลวในผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็ซึ่กรุนแรงเกิดได้จากหลายสาเหตุร่วมกัน การวินิจฉัยหาสาเหตุที่เป็นไปได้ทั้งหมด ให้การรักษาตามสาเหตุได้อย่างเหมาะสมและรวดเร็ว และให้การรักษาภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่ส่งเสริมให้ภาวะหายใจล้มเหลวแย่ลงจะช่วยลดอัตราการตายได้

เนื่องจากการรักษาสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะหายใจล้มเหลวมีแนวทางที่ต่างกัน เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะช็อกเนื่องจากขาดสารน้ำในหลอดเลือดและเลือดออกรุนแรง ต้องรีบแก้ไขภาวะขาดน้ำโดยให้ชนิดและปริมาณสารน้ำที่เหมาะสมร่วมกับแก้ไขภาวะเลือดออกรุนแรง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกิน ไตวาย และหัวใจล้มเหลว ควรลดการให้สารน้ำ ให้ furosemide และให้ dopamine ถ้าผู้ป่วยมีเกณฑ์เข้าได้กับภาวะ ARDS ควรตั้ง positive end expiratory pressure (PEEP) ในระดับสูง เป็นต้น

กลไกการเกิด

สาเหตุของภาวะหายใจล้มเหลวในผู้ป่วยแดงก็รุนแรงเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกันตามการดำเนินโรค ดังนี้ ในระยะวิกฤต สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก ทำให้น้ำในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์/ในถุงลม มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด/ในช่องท้องปริมาณมาก ทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนลดลง เนื่องจากปอดและถุงลมขยายตัวได้ไม่ดี นอกจากนี้ภาวะช็อกรุนแรงและการมีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบจะทำให้ภาวะหายใจล้มเหลวยิ่งแย่ลง

ในระยะฟื้นตัวถึงแม้การรั่วของพลาสมาจะหยุดแล้ว แต่ในผู้ป่วยที่ยังมีภาวะน้ำเกินปริมาณมาก ผู้ป่วยที่มีความรู้สึกตัวลดลงจากภาวะ hepatic encephalopathy และภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาล ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้

การศึกษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสแดงก็ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่ามีภาวะหายใจล้มเหลว 44/3,630 คน (ร้อยละ 1.2) ผู้ป่วย 44 คนที่มีภาวะหายใจล้มเหลว มีภาวะช็อกรุนแรง (dengue hemorrhagic fever grade IV) และช็อกซ้ำ ร้อยละ 80 มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ ตับวายเฉียบพลัน ไตวายเฉียบพลัน และเลือดออกรุนแรงร่วมด้วยสูงถึงร้อยละ 66-80 ติดเชื้อแทรกซ้อนร้อยละ 91 (ตารางที่ 9.1.2) (ข้อมูลไม่ได้ตีพิมพ์) และมีเลือดออกในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างร้อยละ 31.8⁽³⁾

สาเหตุและปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดภาวะหายใจล้มเหลว ได้แก่

1. ภาวะช็อก เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงก็ที่เกิดภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน ซึ่งมีสาเหตุจาก

1.1 ขาดสารน้ำในหลอดเลือด จากการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก และ/หรือ ภาวะเลือดออกรุนแรง

1.2 ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) จากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.5)

2. Acute hypoxic respiratory failure เป็นสาเหตุที่พบบ่อยรองลงมา มีสาเหตุจาก

2.1 ปอดอักเสบ (pneumonia)

2.2 ARDS การศึกษาสาเหตุของ ARDS ในผู้ป่วยที่ประเทศอินเดียจำนวน 116 คน พบว่าเกิดจากเชื้อไวรัสเดงกี 15 คน (ร้อยละ 13)⁽⁴⁾ การศึกษาทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อปอดของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่เสียชีวิตพบภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) และเลือดออกเป็นจุดเล็ก ๆ ในเนื้อเยื่อปอด (micro hemorrhages)⁽⁵⁾

กลไกการเกิด ARDS ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกียังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าน่าจะเป็นผลมาจากการรั่วของพลาสมาเข้ามาสะสมในถุงลมและ interstitium ทำให้ปริมาณและคุณภาพของ surfactant ลดลง ถุงลมจึงแฟบง่ายและขาดความยืดหยุ่น การแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนจึงบกพร่องอย่างมาก

2.3 ภาวะเลือดออกในถุงลม (alveolar hemorrhage)

2.4 ภาวะปอดบวมน้ำ เนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (cardiogenic pulmonary edema) สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะน้ำเกิน เนื่องจากภาวะไตวายเฉียบพลันหรือได้รับสารน้ำปริมาณมาก

3. Ventilatory failure เกิดจากอัตราการหายใจลดลง ทำให้มีการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด เป็นภาวะที่พบไม่บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ซึ่งมีสาเหตุจาก

3.1 มีภาวะแทรกซ้อนที่ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ เช่น

1) สมออักเสบ (encephalitis) และอาการทางสมองจากตับวาย (hepatic encephalopathy) ทำให้ผู้ป่วยซึม ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะมีอัตราการหายใจลดลง หรือหายใจตื้น

2) ภาวะแทรกซ้อนที่ระบบประสาททำให้กล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจไม่ทำงาน เช่น Guillain-Barré syndrome

3.2 ได้รับยากดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ยากันชัก ยานอนหลับ เป็นต้น

4. Perioperative respiratory failure ทำให้การหายใจตื้น ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะปอดแฟบ (atelectasis) ได้ง่าย อากาศไม่สามารถเข้าไปในถุงลมได้มีสาเหตุจาก (รูปที่ 9.1.1)

4.1 น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก ทำให้กดเบียดเนื้อปอดจึงขยายตัวไม่ได้

4.2 ภาวะปอดแฟบ เนื้อปอดขยายตัวไม่ได้ เนื่องจาก

1) คุณภาพของ surfactant ลดลง จากมีการรั่วของพลาสมาเข้ามาสะสมในถุงลม

2) มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือช่องท้องปริมาณมาก

4.3 น้ำในช่องท้อง (ascites) ปริมาณมาก จะทำให้ความดันในช่องท้องสูง ปอดจึงขยายตัวไม่ได้ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.6)

4.4 ภาวะอ้วน ทำให้ทรวงอกขยายตัวไม่ได้ และการมีไขมันในช่องท้องปริมาณมากเมื่อมีน้ำในช่องท้องจะทำให้ความดันในช่องท้องสูงยิ่งขึ้น

อาการและอาการแสดง

1. อาการเนื่องจากภาวะช็อก (อ่านรายละเอียดบทที่ 4)
2. อาการเนื่องจากภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ
 - 2.1 หอบเหนื่อย รู้สึกหายใจไม่อิ่ม
 - 2.2ริมฝีปาก เล็บ และผิวหนังจะเปลี่ยนเป็นสีเขียวคล้ำ จะพบในผู้ป่วยที่มีความอิ่มตัวออกซิเจนในเลือดแดง (oxygen saturation of arterial blood, SaO₂) ต่ำมาก
 - 2.3 อาการซีม กระสับกระส่าย หรือสับสน เนื่องจากออกซิเจนไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ
3. ฟังเสียงปอดได้ยินเสียง crepitation, bronchial breath sound ถ้ามีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจะได้ยินเสียงหายใจลดลง

ตารางที่ 9.1.2 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก ภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตาย ของผู้ป่วยเด็กเดงกีรุนแรงที่มี และไม่มีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน

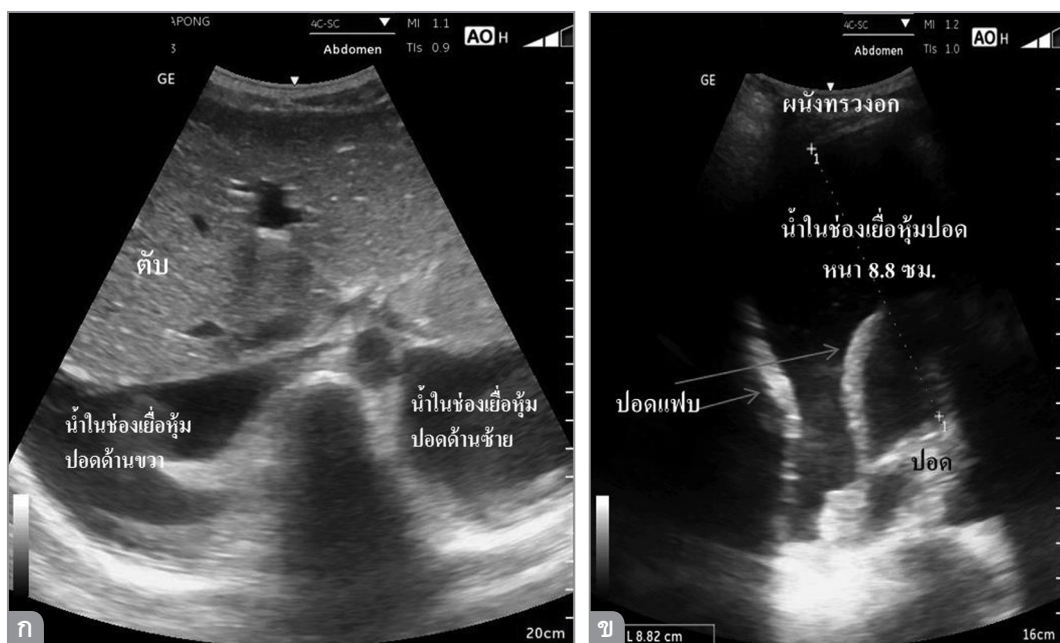
ลักษณะทางคลินิก	หายใจล้มเหลวเฉียบพลัน		P
	มี (44 คน)	ไม่มี (194 คน)	
ระดับความรุนแรงของโรค, จำนวน (ร้อยละ)			0.01
ไข้แดง/ไข้เลือดออกเดงกีระดับ I	0	5 (2.6)	
ไข้เลือดออกเดงกีระดับ II	1 (2.3)	4 (2.1)	
ไข้เลือดออกเดงกีระดับ III	8 (18.2)	140 (72.2)	
ไข้เลือดออกเดงกีระดับ IV	35 (79.5)	45 (23.2)	
ช็อก >1 ครั้ง, จำนวน (ร้อยละ)	35 (79.5)	51 (23.6)	<0.01
ภาวะอ้วน [#] , จำนวน (ร้อยละ)	11 (25.6)	25 (12.9)	0.03
ภาวะแทรกซ้อน			
เลือดออกรุนแรง, จำนวน (ร้อยละ)	34 (77.3)	10 (5.2)	<0.01
ไตวายเฉียบพลัน, จำนวน (ร้อยละ)	29 (65.9)	10 (5.2)	<0.01
ตับวายเฉียบพลัน, จำนวน (ร้อยละ)	35 (79.5)	6 (3.1)	<0.01
ติดเชื้อแทรกซ้อน ^B , จำนวน (ร้อยละ)	40 (90.9)	57 (29.4)	<0.01
เสียชีวิต, จำนวน (ร้อยละ)	30 (63.6)	0	<0.01

[#]Weight standard deviation score >2

^Bติดเชื้อแทรกซ้อน วินิจฉัยจากมี systemic inflammatory responses และได้รับยาปฏิชีวนะ หรือยาต้านเชื้อรา

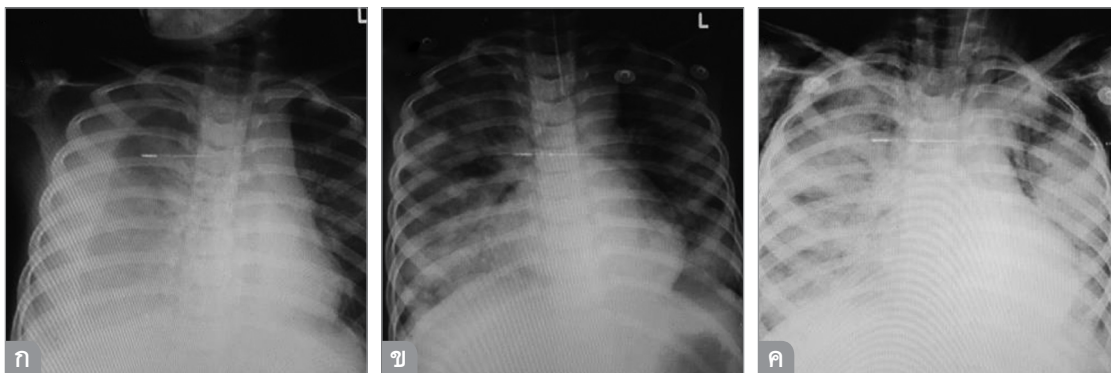
การตรวจวินิจฉัย

1. วัดระดับความดันก๊าซออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์จากหลอดเลือดแดง (arterial blood gas, ABG) และติดตามเป็นระยะตามความรุนแรงของโรค เนื่องจากการประเมิน SaO_2 ต้องตรวจจาก ABG ดังนั้นการติดตามความอิ่มตัวของออกซิเจนจึงนิยมใช้ SpO_2 มากกว่าเพราะไม่ต้องใช้เลือดจากผู้ป่วยและสามารถติดตามได้ตลอดเวลา
2. ถ่ายภาพรังสีทรวงอก เพื่อวินิจฉัยภาวะปอดอักเสบ น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะปอดแฟบ และ ARDS (รูปที่ 9.1.2)
3. ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อประเมินภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เป็นต้น
4. ตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiogram) เพื่อประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ และน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ



รูปที่ 9.1.1* อัลตราซาวด์ของผู้ป่วยเด็กชายอายุ 14 ปี มีอาการหอบเหนื่อยมากขึ้นหลังจากเป็นไข้เลือดออกเด็งกีซีกมาแล้ว 1 วัน เพื่อประเมินน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (ก) วางหัวอัลตราซาวด์บริเวณใต้ต่อกระดูก sternum พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดทั้งด้านขวาและซ้าย (ข) วางหัวอัลตราซาวด์บริเวณใต้ต่อกระดูก scapula ด้านขวา พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหนา 8.8 ซม. (วัดจากขอบปอดถึงผนังทรวงอกด้านขวา) และพบภาวะปอดแฟบ (atelectasis)

(*ทำและอ่านผลโดย ผศ.พญ.ศุภิกา กฤษณ์ไพบูลย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์)



รูปที่ 9.1.2

ภาพถ่ายรังสีทรวงอกของผู้ป่วยเด็กชายอายุ 10 ปี เป็นไข้เลือดออกแดงกึ่งช็อกรุนแรงและช็อกซ้ำหลายครั้ง ได้รับสารน้ำและสารเลือดปริมาณมากเนื่องจากมีเลือดออกรุนแรง มีภาวะไตวายและน้ำเกินต้องทำการฟอกเลือด (hemodialysis) และมีภาวะหายใจล้มเหลว (ก) น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมากเนื่องจากมีพลาสมารั่วเข้าไปในช่องเยื่อหุ้มปอดในวันที่มีภาวะช็อกรุนแรง (ข) 2 วันหลังจากช็อกรุนแรง น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดลดลงแต่ต้องช่วยหายใจมากขึ้น และใช้สูงขึ้นทำให้สงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน (ค) 3 วันหลังจากช็อกรุนแรง ผู้ป่วยมีภาวะ severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) ต้องใช้เครื่อง high frequency ที่มี mean airway pressure สูงถึง 37 มม.ปรอท เพื่อคงระดับ SpO_2 ให้ได้มากกว่าร้อยละ 88 จึงเกิด interstitial และ subcutaneous emphysema ซึ่งในขณะนั้นยังไม่มีเครื่อง extracorporeal membrane oxygenation ใช้ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

การรักษา^(1,6,7)

การรักษาตามสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะหายใจล้มเหลว ตลอดจนแก้ไขปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้ภาวะหายใจล้มเหลวแย่ลงได้อย่างเหมาะสมตามการดำเนินโรค จะทำให้ผลการรักษาดี

หลักการรักษาภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน คือ เพิ่มระดับออกซิเจน และลดระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด ร่วมกับการรักษาภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบร่วม เนื่องจากผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันมักมีภาวะอื่น ๆ ล้มเหลวร่วมด้วย (ตารางที่ 9.1.2)

1. แก้ไขภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันทำให้น้ำเนื้อเยื่อได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ การขนส่งออกซิเจนจากปอดไปสู่เนื้อเยื่อของร่างกาย (oxygen delivery, DO_2) ขึ้นกับปริมาณเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที (cardiac output, CO) ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb), SaO_2 และ pO_2 $DO_2 = CO \times (1.39 \times Hb \times SaO_2/100) + (0.003 \times pO_2)$ จากสมการจะเห็นว่า cardiac output ระดับฮีโมโกลบิน และ SaO_2 เป็นปัจจัยสำคัญต่อการขนส่งออกซิเจนจากปอดไปสู่เนื้อเยื่อของร่างกาย ดังนั้นการแก้ไขภาวะเลือดขาดออกซิเจน ประกอบด้วย

1.1 ให้มี cardiac output เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย คือไม่มีอาการ/อาการแสดงของภาวะช็อก

1.2 คงระดับฮีโมโกลบินให้เกิน 10 กรัม/ดล. เนื่องจากฮีโมโกลบินทำหน้าที่จับกับออกซิเจนเพื่อไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย^(7,8)

1.3 คงระดับ SaO_2 หรือ SpO_2 ให้สูงกว่าร้อยละ 88 และคงระดับ pO_2 ประมาณ 60-80 มม.ปรอท ถ้า pO_2 ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท ระดับ SaO_2 หรือ SpO_2 จะลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว

ข้อบ่งชี้ในการใช้เครื่องช่วยหายใจ

- 1) ภาวะช็อกรุนแรง
- 2) ภาวะหัวใจล้มเหลว
- 3) หายใจหอบลึกเป็นเวลานาน
- 4) หายใจเบตื้น หรือไม่หายใจ
- 5) pO_2 ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท ขณะได้รับ FiO_2 มากกว่าร้อยละ 60
- 6) มีการคั่งของ pCO_2 มากกว่า 60 มม.ปรอทและมีภาวะเลือดเป็นกรด pH น้อยกว่า 7.25

ในภาวะปกติ SpO_2 จะมากกว่าร้อยละ 95 อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARDS การที่จะทำให้ SpO_2 มากกว่าร้อยละ 95 จะต้องให้ออกซิเจนความเข้มข้นสูง และต้องใช้ความดันระดับสูงซึ่งจะทำให้เนื้อเยื่อปอดได้รับบาดเจ็บ ดังนั้นการตั้งเครื่องช่วยหายใจอย่างเหมาะสมจะช่วยลดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อปอดได้

หลักการตั้งเครื่องช่วยหายใจ เพื่อป้องกันการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อปอดมีดังนี้⁽⁶⁾

1) ตั้ง positive end expiratory pressure (PEEP) ให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในขณะนั้น ๆ ซึ่งการเพิ่ม PEEP จะทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนดีขึ้น และความยืดหยุ่น (compliance) ของปอดเพิ่มขึ้น ซึ่งจะทำให้ถุงลมที่แฟบอยู่เปิดออก ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARDS ระดับปานกลางถึงรุนแรง อาจต้องการ PEEP ในระดับที่มากกว่า 10 ซม.น้ำ ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ ARDS ไม่รุนแรง⁽⁷⁾ แต่การตั้ง PEEP ที่สูง อาจทำให้มีความดันโลหิตลดลงได้ จากการที่เลือดไหลกลับเข้าสู่หัวใจได้ยาก (venous return ลดลง) ดังนั้นขณะที่กำลังเพิ่ม PEEP ต้องติดตามความดันโลหิตต่อเนื่องทาง arterial line

2) ตั้ง FiO_2 ไม่เกิน 0.5-0.6 โดยมีเป้าหมายให้ SpO_2 ประมาณร้อยละ 88-92 เนื่องจาก FiO_2 ที่เกิน 0.6 จะเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อปอดได้

3) ตั้งปริมาตรอากาศ (tidal volume) ประมาณ 4-8 มล./กก. ของน้ำหนักตัวมาตรฐาน เพื่อลดการเกิด barotrauma หรือ volutrauma ซึ่งทำให้ถุงลมถูกขยายออกมากเกินไป (over distention) ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา คือมีการรั่วของลมจากถุงลมเข้าสู่เนื้อเยื่อข้างเคียง (pulmonary interstitial emphysema) เข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) เป็นต้น ภาวะดังกล่าวจะยิ่งทำให้ภาวะหายใจล้มเหลวแย่ลง

4) ถ้าผู้ป่วยยังมีภาวะหายใจล้มเหลอรุนแรงขณะใช้เครื่องช่วยหายใจแบบปกติข้างต้น ควรปรึกษากุมารแพทย์ด้านระบบทางเดินหายใจ หรือกุมารแพทย์เวชบำบัดวิกฤต เพื่อให้การรักษาเพิ่มเติม เช่น การจัดทำให้ผู้ป่วยนอนคว่ำ การใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง การใช้ nitric oxide หรือ extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) เป็นต้น

5) พิจารณาจัดทำให้ผู้ป่วยนอนคว่ำในกรณีผู้ป่วยเป็น ARDS รุนแรง เนื่องจากท่านอนคว่ำจะ

ทำให้ปอดส่วนล่างมีการขยายตัวได้ดีขึ้น ซึ่งสามารถลด FiO_2 และความดันของเครื่องช่วยหายใจลงได้ ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้เครื่องช่วยหายใจจึงลดลง และอัตราการรอดชีวิตจึงมากขึ้น⁽⁹⁾

การศึกษาแบบ multicenter, prospective randomized, controlled trial ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะ severe ARDS พบว่าผู้ป่วยที่อยู่นอนคว่ำอย่างน้อย 16 ชม. จำนวน 237 คน และนอนหงาย 229 คน มีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ร้อยละ 16.0 และ 32.8 ($p < 0.01$) ตามลำดับ โดยภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ พบไม่ต่างกัน⁽⁹⁾ ถึงแม้ว่านอนคว่ำจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วย ARDS แต่พบว่าผู้ป่วย severe ARDS ได้รับการจัดท่านอนคว่ำเพียงร้อยละ 16.3⁽⁶⁾

การศึกษาถึงประโยชน์ของท่านอนคว่ำในผู้ป่วยเด็กที่มี ARDS ยังมีน้อย แพทย์และพยาบาลส่วนใหญ่ยังมีประสบการณ์น้อยในการดูแลการเปลี่ยนท่า และการดูแลผู้ป่วยในท่านอนคว่ำ เนื่องจากการพลิกตัวผู้ป่วยอาจมีโอกาที่ท่อช่วยหายใจจะเลื่อนหลุด

เป้าหมายในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน มีดังนี้

- 1) ในผู้ป่วยที่มีอาการปอดกลางถึงรุนแรง แนะนำให้รักษาระดับ SpO_2 ประมาณร้อยละ 88-92 ขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการน้อย แนะนำให้รักษาระดับ SpO_2 ประมาณร้อยละ 94-97 โดยพยายามลด FiO_2 ให้น้อยกว่า 0.5
- 2) Plateau pressure หรือ alveolar pressure ควรน้อยกว่า 30 ซม. น้ำ วิธีการประเมินโดยการกดปุ่ม inspiratory hold หรือ pause ค้างไว้
- 3) ยอมรับค่า pCO_2 ที่สูงกว่าปกติ โดยไม่เกิน 60 มม.ปรอท และยอมรับค่า pH ไม่ต่ำกว่า 7.2
- 4) แลคเตทในเลือด (serum lactate) มีระดับปกติ

2. แก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้ภาวะหายใจล้มเหลवरุนแรงขึ้น เช่น

2.1 เจาะระบายน้ำในช่องท้องออกในผู้ป่วยที่มี abdominal compartment syndrome (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.6)

2.2 เจาะระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ถ้าการเจาะระบายน้ำในช่องท้องแล้วผู้ป่วยยังไม่สามารถลดการช่วยหายใจได้ เนื่องจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมีปริมาณมาก จะกดเนื้อปอดทำให้ขยายตัวไม่ได้ ไม่แนะนำให้เจาะระบายน้ำเป็นครั้ง ๆ แต่ควรใส่สายระบาย

อย่างไรก็ตามก่อนทำหัตถการต้องประเมินภาวะต่าง ๆ ดังนี้

- โอกาสเกิดเลือดออกผิดปกติโดยประเมินและแก้ไขให้จำนวนเกล็ดเลือดเกิน 50,000 เซลล์/ลบ.มม. ถ้าค่า international normalized ratio (INR) มากกว่า 1.5 ร่วมกับมีเลือดออกผิดปกติ ควรให้ fresh frozen plasma 10 มล./กก. แล้วค่อยทำหัตถการ

- โอกาสเจาะโดนอวัยวะในช่องปอด และในช่องท้อง ผู้ป่วยเด็กที่รุนแรงมักมีตับโต ความดันในช่องท้องสูงทำให้ตับอยู่สูงกว่าระดับปกติ ดังนั้นการเจาะเข้าช่องปอดในตำแหน่งปกติ (ขอบบนของซี่โครงที่ 5 ตรง anterior axillary line) อาจเจาะโดนตับ ควรเจาะภายใต้การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ (ultrasonography)

หลังจากการประเมินโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนและให้การรักษาแล้ว จัดให้ผู้ป่วยชิดขอบเตียงข้างที่จะเจาะ ให้ยกแขนด้านนั้นขึ้นเหนือศีรษะเพื่อให้สีข้างด้านนั้นยึดติง และใช้ผ้าหนุ่นใต้ไหล่ด้านตรงข้ามเพื่อให้หน้าในช่องเยื่อหุ้มปอดไหลลง จะเจาะได้ง่ายขึ้น

3. ให้ยาเท่าที่จำเป็น ยาที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะหายใจล้มเหลว เป็นเพียงการบรรเทาอาการไม่สุขสบายทางกายในขณะที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ เช่น ยานอนหลับ ยาลดความเจ็บปวด ยาคลายกล้ามเนื้อ เนื่องจากผู้ป่วยเดงกียาการรุนแรงจะมีภาวะไตวาย ตับวาย ร่วมด้วย อาจมีผลต่อระดับยาที่ใช้ ดังนั้นควรปรับขนาดยาที่ใช้และให้เท่าที่จำเป็น

สำหรับยาอื่น ๆ เช่น สเตียรอยด์ และยาเพิ่มแรงตึงผิวในปอด (surfactants) ยังไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ

4. ให้พลังงาน สารน้ำ และเกลือแร่อย่างเหมาะสม

4.1 ให้พลังงานที่พอเพียง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนพ้นภาวะช็อก ไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรงแล้ว แต่ยังมีภาวะหายใจล้มเหลวและยังต้องให้เครื่องช่วยหายใจอยู่ ควรให้สารอาหารทางสายยาง (nasogastric tube) ควรจัดทำผู้ป่วยให้ศีรษะสูงประมาณ 30-45 องศา เพื่อลดโอกาสการสำลักขณะให้อาหาร แต่ถ้าไม่สามารถให้อาหารทางสายยางได้ ควรให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (total parenteral nutrition, TPN)

4.2 ควบคุมปริมาณสารน้ำตามบริบทของผู้ป่วย ถ้ามีภาวะน้ำเกินหรือไตวายร่วมด้วย ควรให้ปริมาณสารน้ำประมาณ insensible water loss (400 มล./ม.²) และให้ยาขับปัสสาวะ เช่น furosemide

ถ้าผู้ป่วยไม่บวมควรให้ปริมาณสารน้ำประมาณร้อยละ 80 ของที่ควรได้ในแต่ละวัน (80% maintenance)

การศึกษาผู้ป่วย ARDS พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินนานมากกว่า 72 ชม. จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี⁽¹⁰⁾ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะหายใจล้มเหลวมักมีภาวะน้ำเกินจึงควรให้ furosemide ร่วมด้วย และถ้าระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 2.0 กรัม/ดล. ควรให้อัลบูมินร่วมกับ furosemide^(11,12) อย่างไรก็ตามก่อนให้ furosemide ต้องประเมินภาวะขาดน้ำในหลอดเลือดก่อน ถ้าผู้ป่วยยังมีภาวะขาดน้ำในหลอดเลือดยังไม่ควรให้ยาขับปัสสาวะ

5. การรักษาภาวะปอดอักเสบแทรกซ้อน (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.8)

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยทั่วไปที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 40⁽⁶⁾ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 70^(13,14) เนื่องจากสาเหตุของภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลันในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ ภาวะช็อกรุนแรง มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก มีภาวะ ARDS ภาวะน้ำเกิน ร่วมกับมีภาวะอื่น ๆ ล้มเหลวร่วมด้วย เช่น ไตวาย ตับวาย เลือดออกรุนแรง และติดเชื้อแบคทีเรีย/ราในปอดแทรกซ้อน^(13,14)

สรุป ผู้ป่วยเดงกีที่มีภาวะหายใจล้มเหลวมีอัตราการตายสูง เนื่องจากผู้ป่วยมักมีภาวะช็อกรุนแรง ภาวะล้มเหลวหลายระบบร่วมกับภาวะเลือดออกรุนแรง การรักษาภาวะหายใจล้มเหลวนอกจากจะใช้เครื่องช่วยหายใจ และให้การรักษาสาเหตุแล้ว ยังต้องรักษาแบบประคับประคอง โดยแก้ไขภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบร่วม เช่น ภาวะช็อค น้ำเกิน และติดเชื้อแทรกซ้อน เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Sarnaik AP, Clark JA, Sarnaik AA. Respiratory distress and failure. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 528-44.
2. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 428-39.
3. Laoprasopwattana K, Binsai J, Pruekprasert P, et al. Prothrombin time prolongation was the most important indicator of severe bleeding in children with severe dengue viral infection. *Trop Pediatr* 2017; 63: 314-20.
4. Bhadade R, de'Souza R, Harde M, et al. Mortality predictors of ARDS in medical intensive care unit of a tertiary care centre in a tropical country. *J Assoc Physicians India* 2015; 63: 16-22.
5. Rath KR, Arora MM, Sahai K, et al. Autopsy findings in fatal dengue haemorrhagic fever - 06 Cases. *Med J Armed Forces India* 2013; 69: 254-9.
6. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.
7. Chiumello D, Brioni M. Severe hypoxemia: which strategy to choose. *Crit Care* 2016; 20: 132.
8. Turner DA, Cheifetz IM. Shock. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 516-28.
9. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-68.
10. Schmitz L, Prayag S, Varghese S, et al. Nonhematological organ dysfunction and positive fluid balance are important determinants of outcome in adults with severe dengue infection: a multicenter study from India. *J Crit Care* 2011; 26: 441-8.
11. Martin GS. Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: emerging clinical evidence. *Crit Care* 2000; 4 Suppl 2: S21-5.
12. Reddy KR, Basavaraja GV, Shivananda. Furosemide infusion in children with dengue fever and hypoxemia. *Indian Pediatr* 2014; 51: 303-5.
13. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, et al. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. *PloS One* 2014; 9: e114499.
14. Wang CC, Liu SF, Liao SC, et al. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 151-8.

การติดเชื้อไวรัส

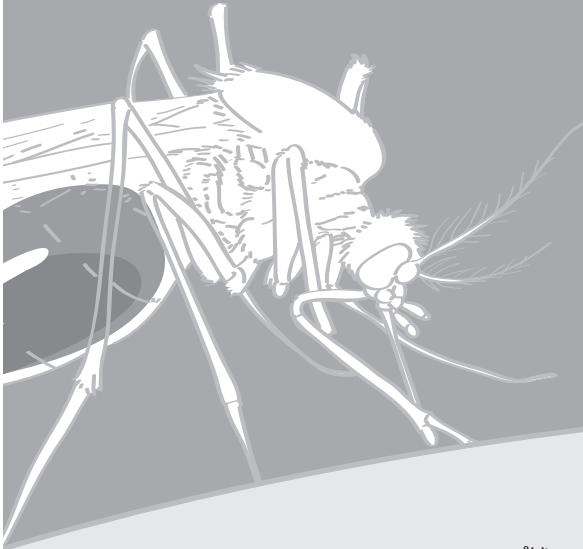
— เดงกั —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ

บทที่ 9.2

ภาวะเลือดออก ผิดปกติ

กมลวิช เล่าประสพพัฒนา



ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีพบภาวะเลือดออกผิดปกติได้บ่อย เนื่องจากมีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดฝอย และมีเกล็ดเลือดต่ำแต่ส่วนใหญ่มีเลือดออกไม่รุนแรง เช่น จุดเลือดออกที่ผิวหนัง เลือดออกตามไรฟัน และการทดสอบทูนิเกต์ (tourniquet test) ได้ผลบวก ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลพบภาวะเลือดออกรุนแรงประมาณร้อยละ 1 ผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรง นอกจากจะมีเกล็ดเลือดต่ำแล้วมักมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติร่วมด้วย⁽¹⁾ การรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงได้อย่างถูกต้องและรวดเร็วจะทำให้ผลการรักษาดี

นิยาม

เลือดออกรุนแรง (severe bleeding) การวินิจฉัยภาวะเลือดออกรุนแรงตามเกณฑ์ WHO 2009⁽²⁾ ให้ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ที่รักษา ผู้ป่วยจะถูกจำแนกว่ามีภาวะเลือดออกรุนแรง เมื่อมีภาวะเลือดออกผิดปกติจนมีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ หรือมีผลต่อสัญญาณชีพ จนต้องได้รับ packed red blood cells (PRC) เพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าว ดังนี้

1. มีภาวะช็อกเนื่องจากขาดน้ำในหลอดเลือด (hypovolemic shock) ร่วมกับฮีมาโทคริตขณะช็อก (critical hematocrit) น้อยกว่าร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะชืดหรือเม็ดเลือดแดงแตก

2. สัญญาณชีพมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง ร่วมกับฮีมาโทคริตลดลง
3. อาเจียนเป็นเลือดสด หรือเลือดออกจากตำแหน่งอื่น ๆ รวมกันปริมาณมากกว่า 10 มล./กก. หรือเลือดออกผิดปกติหลายครั้งรวมกันเกิน 10 มล./กก./วัน
4. เลือดออกในอวัยวะสำคัญ เช่น สมอง ปอด ไต

Disseminated intravascular coagulation (DIC) หมายถึง ภาวะที่ระบบการแข็งตัวของเลือด และระบบการสลายลิ่มเลือดทำงานไม่สมดุล กระบวนการสร้างลิ่มเลือดถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่องทั่วร่างกาย ทำให้ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดฝอย เป็นผลให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ไม่ได้ และเกิดอวัยวะล้มเหลวตามมา เนื่องจากเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดถูกใช้ในกระบวนการสร้างลิ่มเลือดมากขึ้น (consumptive coagulopathy) ทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ⁽³⁾

ความสำคัญ

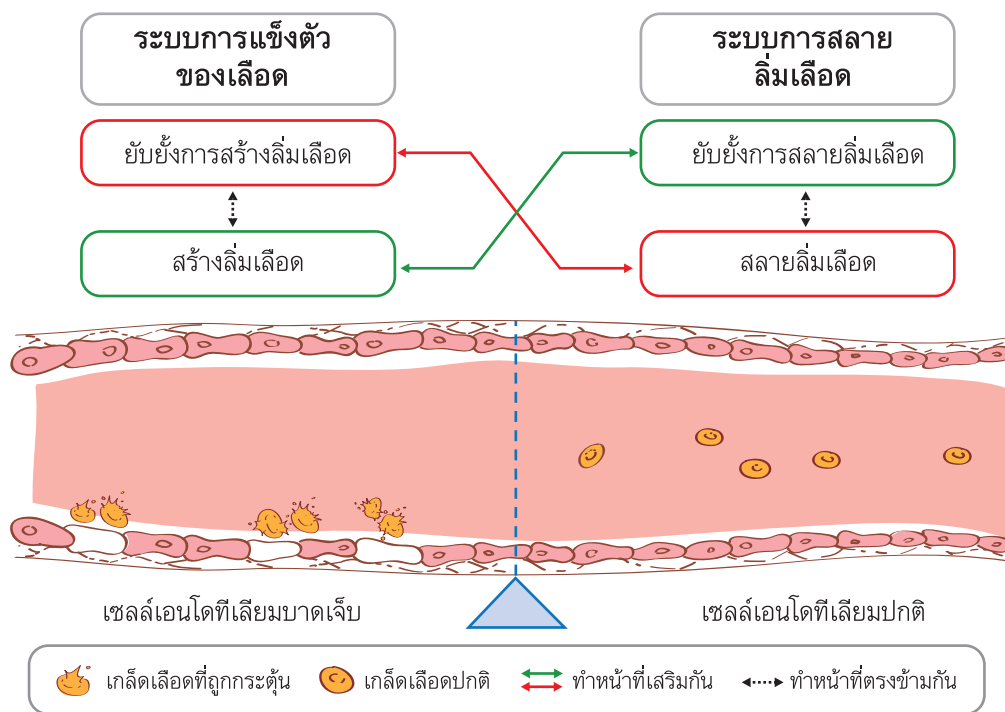
ภาวะเลือดออกรุนแรงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี^(1,4-10) ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ความรุนแรงของภาวะเลือดออกขึ้นกับความรุนแรงของพยาธิสภาพของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelium) จำนวนเกล็ดเลือด และระดับของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factors)⁽¹¹⁻¹⁴⁾ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรง มักมีการบาดเจ็บของเซลล์เอนโดทีเลียมอย่างรุนแรงทั่วร่างกาย กระบวนการสร้างลิ่มเลือดจะถูกกระตุ้นทำให้เกิดเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำลง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก มีภาวะช็อกและเลือดเป็นกรดทำให้กระบวนการสร้างลิ่มเลือดเกิดขึ้นได้ไม่ดี นอกจากนี้ภาวะตับอักเสบรุนแรงหรือตับวายจะทำให้สร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลง และถ้าไม่สามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้เร็วจะยังมีการใช้เกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น และเกิดภาวะ DIC ทำให้การควบคุมภาวะเลือดออกยิ่งยากขึ้นไปเรื่อย ๆ

การทราบกลไกการห้ามเลือด (hemostasis) พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง จะทำให้สามารถดูแลรักษา ติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยง และให้สารประกอบของเลือดได้เหมาะสมยิ่งขึ้น

กลไกการห้ามเลือด⁽¹⁵⁾

กลไกการห้ามเลือดประกอบด้วย 2 ระบบ ที่ทำงานเกี่ยวเนื่องกันอย่างสมดุล ได้แก่ ระบบการแข็งตัวของเลือด และระบบการสลายลิ่มเลือด ในภาวะปกติเซลล์เอนโดทีเลียมจะมีปัจจัยที่ใช้ยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด และปัจจัยที่ใช้สลายลิ่มเลือดอยู่ ทำให้เกล็ดเลือดไม่มาเกาะที่หลอดเลือด

เมื่อเกิดการบาดเจ็บของเซลล์เอนโดทีเลียม tissue factor (TF) ถูกปล่อยออกมาจากเซลล์และกระตุ้นกระบวนการสร้างลิ่มเลือด โดยเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นจะมายังตำแหน่งที่บาดเจ็บและเปลี่ยนรูปร่างเป็นแบบ pseudopod ทำให้มีพื้นที่ผิวมากขึ้นเพื่อเกาะกลุ่มกันเอง และเกาะเซลล์เอนโดทีเลียมได้ดีขึ้น เกล็ดเลือดจะสร้างปัจจัยที่ใช้ยับยั้งการสลายลิ่มเลือดทำให้ลิ่มเลือดคงอยู่ได้นานขึ้น (รูปที่ 9.2.1)



รูปที่ 9.2.1 | ความสมดุลของระบบการแข็งตัวของเลือด และระบบการสลายลิ่มเลือด

กลไกการห้ามเลือด ทั้งสองระบบที่อยู่ในภาวะสมดุลจะทำให้ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ดังนี้

1. **ระบบการแข็งตัวของเลือด (blood coagulation system)** เป็นระบบที่เกี่ยวข้องกับการสร้างลิ่มเลือด ซึ่งประกอบด้วย 2 กระบวนการ ได้แก่ กระบวนการสร้างลิ่มเลือด (coagulation process) และกระบวนการยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด (anticoagulation process) ซึ่งทำหน้าที่ตรงข้ามกันเพื่อรักษาสมดุลของการเกิดลิ่มเลือด

1.1 กระบวนการสร้างลิ่มเลือด เป็นกระบวนการที่เกล็ดเลือดทำงานร่วมกับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดจนกลายเป็นลิ่มเลือดอุดรูรั่วของหลอดเลือด กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นเมื่อมีการบาดเจ็บของหลอดเลือด กระบวนการสร้างลิ่มเลือด แบ่งเป็นกระบวนการห้ามเลือดปฐมภูมิ (primary hemostasis) โดยเกล็ดเลือดจะจับกับ von Willebrand factor (vWF) ตรงตำแหน่งบาดเจ็บตามด้วยการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) จากนั้นกระบวนการห้ามเลือดทุติยภูมิ (secondary hemostasis) จะเกิดตามมา โดยปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factors) จะถูกกระตุ้นเป็นลำดับและซับซ้อน จนเปลี่ยนไฟบริโนเจน (fibrinogen) เป็นไฟบริน (fibrin) ซึ่งทำให้เกิดลิ่มเลือดที่สมบูรณ์ โดยปัจจัยที่ใช้ในกระบวนการสร้างลิ่มเลือด ได้แก่ เกล็ดเลือด vWF, tissue factors และปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

1.2 กระบวนการยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด เป็นกระบวนการที่ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด โดยเซลล์เอนโดทีเลียมที่ปกติจะมีปัจจัยยับยั้งการสร้างลิ่มเลือดที่ทำงานร่วมกัน เช่น antithrombin III, protein C, protein S, tissue factor pathway inhibitors และ thrombomodulin เป็นต้น

2. ระบบการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic system) เป็นระบบที่เกี่ยวข้องกับการสลายลิ่มเลือด เพื่อป้องกันหลอดเลือดอุดตัน ประกอบด้วย 2 กระบวนการ ได้แก่ กระบวนการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic process) และกระบวนการยับยั้งการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic process) ซึ่งทำหน้าที่ตรงข้ามกันเพื่อรักษาสมดุล

2.1 กระบวนการสลายลิ่มเลือด จะอาศัยปัจจัยที่ใช้สลายลิ่มเลือด เช่น tissue plasminogen activator (t-PA) สร้างจากเซลล์เอนโดทีเลียม ทำให้พลาสมิโนเจน (plasminogen) เปลี่ยนเป็นพลาสมิน (plasmin) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สามารถย่อยสลายไฟบริน เป็น fibrin degradation product เช่น D-dimer

2.2 กระบวนการยับยั้งการสลายลิ่มเลือด จะอาศัยปัจจัยที่ใช้ยับยั้งการสลายลิ่มเลือด เช่น plasminogen activator inhibitor (PAI) สังเคราะห์จากเกล็ดเลือด จะยับยั้งฤทธิ์ของ t-PA

ถ้าระบบการแข็งตัวของเลือดและระบบการสลายลิ่มเลือดไม่สมดุล จะทำให้เลือดไม่แข็งตัว เกิดเลือดออกง่าย หรือเลือดแข็งตัวง่ายเกินไป ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด

พยาธิกำเนิด⁽¹⁶⁻³⁸⁾

พยาธิกำเนิดของภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อมีดังนี้ เอนโดทีเลียมที่หลอดเลือดฝอยบาดเจ็บ/ทำงานผิดปกติ (injury/dysfunction) ทำให้ TF, vWF และ platelet-activating factor บนเซลล์เอนโดทีเลียมกระตุ้นกระบวนการสร้างลิ่มเลือด ส่งผลให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันตรงตำแหน่งที่เซลล์เอนโดทีเลียมบาดเจ็บ ถ้าเซลล์เอนโดทีเลียมบาดเจ็บเล็กน้อย กระบวนการสร้างลิ่มเลือดจะถูกกระตุ้นไม่มาก จะพบเพียงเกล็ดเลือดต่ำ ระดับ prothrombin time (PT) และ activated partial thromboplastin time (aPTT) ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ถ้าเซลล์เอนโดทีเลียมบาดเจ็บมาก กระบวนการสร้างลิ่มเลือดจะถูกกระตุ้นทั่วร่างกาย ทำให้เกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดถูกใช้ไปมากทำให้มีระดับลดลง จึงเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

ภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อมีดังนี้ เกิดจากหลายกลไกร่วมกัน ดังนี้

1. **การทำงานของหลอดเลือดผิดปกติ** ผู้ป่วยที่มีการทำงานของหลอดเลือดผิดปกติอย่างเดียวจะไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง อาจตรวจพบจุดเลือดออก และการทดสอบทูนิเกต์ได้ผลบวกเท่านั้น⁽²³⁾

2. เกล็ดเลือดต่ำ

สาเหตุที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ ได้แก่

2.1 มีการใช้เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจากการบาดเจ็บของเซลล์เอนโดทีเลียม เมื่อมีการบาดเจ็บของเซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดฝอย จะกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันเพื่อห้ามเลือด (กระบวนการห้ามเลือดปฐมภูมิ) เนื่องจากหลอดเลือดดังกล่าวมีแรงเสียดทานเลือดต่ำจึงไม่ต้องอาศัยกระบวนการห้ามเลือดทุติยภูมิ ดังนั้นผู้ป่วยติดเชื้อมีเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อยจะไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติหรืออาจมีเพียงเลือดออกเล็กน้อย จะตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำ แต่ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การบาดเจ็บของเซลล์เอนโดทีเลียมนอกจากจะทำให้เกล็ดเลือดต่ำแล้วยังทำให้มีการรั่วของพลาสมา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีบางรายมีเกล็ดเลือดต่ำได้โดยที่ไม่พบการรั่วของพลาสมา แสดงว่าเกล็ดเลือดต่ำเกิดได้จากสาเหตุอื่น ที่ไม่เกี่ยวกับเซลล์เอนโดทีเลียม หรือเซลล์เอนโดทีเลียมบาดเจ็บไม่รุนแรงพอที่จะทำให้เกิดการรั่วของพลาสมา⁽¹⁸⁾

2.2 มีการใช้เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นในกระบวนการสร้างลิ่มเลือด เมื่อมีภาวะเลือดออก หรือมีภาวะ DIC

2.3 แอนติบอดี (anti-platelet antibody) จับกับเกล็ดเลือด กลายเป็น antigen-antibody complex ซึ่งจะถูกทำลายที่ตับและม้าม นอกจากนี้ antigen-antibody complex จะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์อย่างต่อเนื่องจนเกิดรูที่ผิวเกล็ดเลือดและถูกทำลาย^(29,30)

2.4 อายุของเกล็ดเลือดสั้นลง การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า เกล็ดเลือดของผู้ป่วยเดงกีมีอายุสั้นกว่าเกล็ดเลือดของคนปกติ เนื่องจาก mitochondrial dysfunction ทำให้เกิด apoptosis⁽³¹⁾

2.5 ไขกระดูกถูกกด ทำให้สร้างเกล็ดเลือดได้ลดลง⁽¹⁶⁾ ไขกระดูกของผู้ป่วยเดงกีจะถูกกดได้ตั้งแต่วัยแรก นอกจากนี้นักพบเชื้อไวรัสเดงกีปริมาณมากในเซลล์เมกาคาริโอไซต์ (megakaryocytes) ทำให้สร้างเกล็ดเลือดได้ลดลง⁽³²⁾

3. เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ (platelet dysfunction) เมื่อเซลล์เอนโดทีเลียมได้รับบาดเจ็บ เกล็ดเลือดจะถูกกระตุ้น และมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็น pseudopod (รูปที่ 9.2.1) เพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการเกาะกลุ่มกัน และยึดกับผนังหลอดเลือด (adhesion) ได้ดีขึ้น นอกจากนี้เกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นจะหลั่งสารต่าง ๆ เช่น fibrinogen, fibronectin และ thromboxane A2 เป็นต้น ทำให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันได้ดียิ่งขึ้น และกระตุ้นกระบวนการสร้างลิ่มเลือด ถ้าเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติกระบวนการข้างต้นจะเกิดได้ไม่สมบูรณ์ ทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ^(16,33,34)

4. ปัจจัยที่ใช้ในกลไกการห้ามเลือดลดลง หรือไม่สมดุล

4.1 ปัจจัยที่ใช้ในกลไกการห้ามเลือดลดลง เกิดจาก

4.1.1 ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดถูกใช้มากขึ้น เนื่องจากมีภาวะเลือดออกรุนแรง และมีภาวะ DIC เป็นต้น

4.1.2 ภาวะตับอักเสบรุนแรง ตับวาย^(13,25,35) เนื่องจากตับทำหน้าที่สร้างปัจจัยหลายตัวในกลไกการห้ามเลือด ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีตับอักเสบรุนแรงหรือตับวาย จึงมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติเพิ่มขึ้น⁽¹⁾

ตับทำหน้าที่สร้างปัจจัยทั้งในระบบการแข็งตัวของเลือด และระบบการสลายลิ่มเลือด ได้แก่

- 1) ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เนื่องจาก factor VII มีครึ่งชีวิตสั้น (half-life) ประมาณ 4-6 ชม. ดังนั้น factor VII จึงเป็น factor แรกที่จะขาดในผู้ป่วยตับวาย โดยค่า PT จะยาวขึ้นถ้าระดับ factor VII ลดลง
- 2) ปัจจัยยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด เช่น protein C, protein S, antithrombin III,
- 3) ปัจจัยการสลายลิ่มเลือด เช่น พลาสมิโนเจน
- 4) ปัจจัยยับยั้งการสลายลิ่มเลือด เช่น antiplasmin

4.2 ระบบการแข็งตัวของเลือดและการสลายลิ่มเลือดไม่สมดุล⁽³⁶⁻³⁸⁾ (รูปที่ 9.2.1) การศึกษาเปรียบเทียบ thrombomodulin (ยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด) และ t-PA (สลายลิ่มเลือด) พบว่า ทั้ง thrombomodulin และ t-PA ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี มีระดับสูงกว่าในผู้ป่วยเดงกี⁽²³⁾ จากการศึกษาข้างต้นจะเห็นได้ว่า ภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี เกิดจากความไม่สมดุลในการสร้างและสลายลิ่มเลือด ถ้าลิ่มเลือดไม่สามารถสร้างได้ หรือถูกสลายเร็วเกินไปก่อนที่การทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมจะกลับมามีปกติ ย่อมทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี

การศึกษาผู้ป่วยเด็กเดงกีรุนแรงที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์⁽¹⁾ พบภาวะเลือดออกรุนแรงจนต้องได้สารประกอบของเลือด 44/238 ราย (ร้อยละ 18.5) มีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะหายใจล้มเหลว ตับวายเฉียบพลัน และไตวายเฉียบพลัน รวมด้วยถึงร้อยละ 60-70 และเสียชีวิต 28/44 ราย (ร้อยละ 68) ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงจะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่า เกล็ดเลือดต่ำกว่า การทำงานของตับผิดปกติมากกว่า และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง (ตารางที่ 9.2.1) ผู้ป่วยที่ยังมีตับอักเสบรุนแรงจะยิ่งมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมากขึ้น และผู้ป่วยที่ยังมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมากจะยังมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น ความสัมพันธ์ดังกล่าวอธิบายได้จากบทบาทที่สำคัญในการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรงหรือมีตับวายเฉียบพลันจะอยู่ในภาวะตั้งเครียดทำให้ร่างกายสร้างเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 9.2.2) การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกรุนแรง พบว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีระดับ IV จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 เซลล์/ลบ.มม. และ ค่า international normalized ratio (INR) มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มี odds ratio (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95) 3.4 (1.4-8.6), 2.6 (1.1-6.2) และ 10.6 (4.0-28.4) ตามลำดับ ที่จะเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ไม่มีภาวะดังกล่าว

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกรุนแรงที่มีรายงานจากการศึกษาอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะตับวาย โรคประจำตัว เช่น แผลในระบบทางเดินอาหาร การได้รับยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), มีโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ทำให้เลือดออกง่าย เช่น โรคฮีโมฟีเลีย โรควอนวิลลิแบรนด์ (vWD) เป็นต้น^(1,18,19,25,39,40)

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกรุนแรงข้างต้นควรเตรียมสารเลือดไว้ ถ้าผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกรุนแรงจะได้นำมาให้ได้ทันที

ตารางที่ 9.2.1 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตายของผู้ป่วยเด็กเดงกีรุนแรงที่มีและไม่มีภาวะเลือดออกรุนแรง⁽¹⁾

ลักษณะทางคลินิก	เลือดออกรุนแรง		P
	มี (44 คน)	ไม่มี (194 คน)	
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	26 (59.1)	101 (52.1)	0.40
อายุ, ปี [§]	8.2 (3.8)	8.5 (3.7)	0.65
ระดับความรุนแรงของโรค, จำนวน (ร้อยละ)			<0.01
• ไข้แดงก็ / ไข้เลือดออกเดงกีระดับ I-II	3 (6.8)	7 (3.6)	
• ไข้เลือดออกเดงกีระดับ III	8 (18.2)	142 (72.2)	
• ไข้เลือดออกเดงกีระดับ IV	33 (75.0)	47 (24.2)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
ระดับต่ำสุดของฮีมาโทคริต, ร้อยละ [§]	25.1 (6.6), n=42	33.3 (5.7)	<0.01
ระดับสูงสุดของฮีมาโทคริต, ร้อยละ [§]	45.9 (7.5), n=42	44.7 (5.2)	<0.01
จำนวนเม็ดเลือดขาวสูงสุด, เซลล์/ลบ.มม. [#]	15,400 (8,380-21,725), n=42	6,320 (4,450-10,170)	<0.01
จำนวนเกล็ดเลือดต่ำสุด $\times 10^{(3)}$, เซลล์/ลบ.มม. [#]	17 (12-29)	30 (19-45)	<0.01
ระดับสูงสุดของ AST, ยูนิต/ลิตร [#]	8,280 (761-13,125), n=42	240 (117-678), n=131	<0.01
ระดับสูงสุดของ ALT, ยูนิต/ลิตร [#]	1,691 (454-2,896), n=42	130 (39-312), n=130	<0.01
ระดับต่ำสุดของ HCO ₃ , mEq/ลิตร [#]	13.8 (11.4-15.1), n=43	18.0 (15.5-21.0), n=168	<0.01
ระดับสูงสุดของ PT, วินาที [#]	26.9 (16.8-40.7), n=42	13.1 (11.3-14.9), n=107	<0.01
ระดับสูงสุดของ INR >1.5, จำนวน (ร้อยละ)	31 (73.8)	16 (15.0)	<0.01
ระดับสูงสุดของ aPTT, วินาที [#]	79.5 (53.4-100), n=42	40.5 (35.7-53.4), n=106	<0.01
ภาวะแทรกซ้อน			
ทางเดินหายใจล้มเหลว, จำนวน (ร้อยละ)	34 (77.3)	10 (5.2)	<0.01
ไตวายเฉียบพลัน, จำนวน (ร้อยละ)	28 (63.6)	11 (5.7)	<0.01
ตับวายเฉียบพลัน, จำนวน (ร้อยละ)	29 (65.9)	12 (6.2)	<0.01
เสียชีวิต, จำนวน (ร้อยละ)	28 (63.6)	2 (1.0)	<0.01

[#]ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) [§]ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

aPTT: activated partial thromboplastin time; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase;

HCO₃: bicarbonate; INR: international normalized ratio; PT: prothrombin time.

ตารางที่ 9.2.2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ใช้ในกระบวนการสร้างลิ้มเลือด (เกล็ดเลือด PT (INR) และ aPTT) เม็ดเลือดขาว และ liver function test⁽¹⁾

เม็ดเลือดขาว/liver function test	จำนวนเกล็ดเลือด (/ลบ.มม.)		INR		aPTT (วินาที)	
	r	p*	r	p*	r	p*
จำนวนเม็ดเลือดขาว, เซลล์/ลบ.มม.	-0.12	0.08	0.56	<0.01	0.42	<0.01
DB, มก./ดล.	-0.27	<0.01	0.75	<0.01	0.51	<0.01
TB, มก./ดล.	-0.26	<0.01	0.70	<0.01	0.46	<0.01
AST, ยูนิต/ลิตร	-0.25	<0.01	0.66	<0.01	0.47	<0.01
ALT, ยูนิต/ลิตร	-0.23	<0.01	0.69	<0.01	0.48	<0.01

*Spearman correlation test

ALT: alanine aminotransferase; aPTT: activated partial thromboplastin time; AST: aspartate aminotransferase;

DB: direct bilirubin; INR: international normalized ratio; TB: total bilirubin

อาการและอาการแสดง

- พบเลือดออกผิดปกติตามอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่
 - ผิวหนัง และเยื่อต่าง ๆ เช่น จุดเลือดออก เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล เป็นตำแหน่งเลือดออกผิดปกติที่พบบ่อย แต่มักไม่รุนแรง
 - ระบบทางเดินอาหาร เป็นตำแหน่งที่พบเลือดออกรุนแรงบ่อยที่สุด^(1,41)
 - ทางช่องคลอด เช่น ประจำเดือนออกมากกว่าปกติ หญิงคลอดบุตรที่มีอาการตกเลือดหลังคลอด เป็นตำแหน่งเลือดออกผิดปกติที่พบบ่อยในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์
 - ตำแหน่งอื่น ๆ ที่พบน้อย เช่น สมอง ปอด ทางเดินปัสสาวะ ภาวะเลือดออกในอวัยวะสำคัญดังกล่าวมักพบในผู้ป่วยที่เป็น dengue รุนแรง มีภาวะช็อก มีเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำมาก
- มีลักษณะทางคลินิก หรือการตอบสนองต่อการรักษาที่บ่งถึงภาวะขาดน้ำในหลอดเลือด (อ่านรายละเอียดบทที่ 7)
 - มีภาวะช็อกร่วมกับฮีมาโทคริตขณะช็อกน้อยกว่าร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะช็อคหรือเม็ดเลือดแดงแตก
 - ตอบสนองต่อการให้ crystalloid หรือคอลลอยด์ไม่ดีขึ้นกับฮีมาโทคริตลดลงจากเดิม หรือมีภาวะเลือดเป็นกรดมาก

3. มีอาการ/อาการแสดง ตามตำแหน่งเลือดออกที่ไม่เห็นจากภายนอก (occult bleeding)

3.1 อาการทางระบบประสาทเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว เช่น ชัก มีอาการแสดงที่บ่งบอกว่ามีตำแหน่งความผิดปกติของระบบประสาท (localizing signs)

3.2 ปวดท้องและท้องอืดมากขึ้น อาจมีเลือดออกในลำไส้ หรือเลือดออกในช่องท้องโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการ เช่น เจาะระบายน้ำในช่องท้อง หรือในช่องเยื่อหุ้มปอด เนื่องจากเจาะโดนอวัยวะในช่องท้อง โดยเฉพาะตับ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ^(1,35,42)

ผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง นอกจากจะมีฮีมาโทคริตลดลงจากเดิมแล้วมักตรวจพบความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้

1. เกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000 เซลล์/ลบ.มม.
2. PT หรือ INR นานกว่าปกติ
3. aPTT นานกว่าปกติ
4. ไฟบริโนเจนลดลง
5. Thrombin time นานกว่าปกติ เนื่องจากไฟบริโนเจนลดลง
6. Fibrin degradation products (FDP) หรือ D-dimer เพิ่มขึ้น⁽⁴³⁾

ผู้ป่วยใช้เลือดออกรุนแรงอาจมี DIC ร่วมด้วย สามารถวินิจฉัย DIC โดยใช้คะแนนจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁽⁴²⁾ (ตาราง 9.2.3) ตัวแปรที่ใช้คำนวณคะแนน ได้แก่ จำนวนเกล็ดเลือด, ระดับ PT, fibrinogen และ FDP/D-dimer ผู้ป่วยที่มีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ถือว่ามี overt DIC ควรให้สารประกอบของเลือดทดแทนถ้ามีภาวะเลือดออกหรือต้องทำหัตถการ^(44,45)

ตาราง 9.2.3 การประเมินภาวะ DIC โดยใช้คะแนนจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁽⁴²⁾

ตัวแปร	คะแนน DIC			
	0	1	2	3
จำนวนเกล็ดเลือด/ลบ.มม.	>100,000	<100,000	<50,000	-
Prothrombin time (วินาที)	<3	3-6	>6	-
ไฟบริโนเจน (มก./ดล.)	>100	<100	-	-
FDP/ D-dimer	ปกติ	-	เพิ่มขึ้นปานกลาง	เพิ่มขึ้นมาก

FDP: fibrin degradation products

การรักษา^(46,49)

1. ให้ PRC เพื่อแก้ไขภาวะช็อกและคงระดับฮีโมโกลบินให้มากพอที่จะนำออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อได้เพียงพอ เพื่อลดการทำงานของระบบทางเดินหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต โดย

1.1 ถ้าผู้ป่วยมีภาวะหายใจล้มเหลว ให้คงระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 8 กรัม/ดล.

1.2 ถ้าผู้ป่วยมีภาวะช็อก ควรให้ระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 10 กรัม/ดล.

2. หยุดภาวะเลือดออกรุนแรง หรือป้องกันการเกิดเลือดออกรุนแรงถ้าต้องทำหัตถการ

2.1 Fresh frozen plasma (FFP) เพื่อให้มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพียงพอ เพื่อใช้ในการสร้างลิ่มเลือด

2.2 เกล็ดเลือด เพื่อรักษาระดับเกล็ดเลือดให้มากกว่า 50,000 เซลล์/ลบ.มม. ถ้ามีเลือดออกในอวัยวะสำคัญ หรือเลือดออกรุนแรง หรือต้องผ่าตัด ควรให้ระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม.

2.3 Cryoprecipitate เพื่อรักษาระดับไฟบริโนเจนในพลาสมาให้มากกว่า 150 มก./ดล.

สารประกอบของเลือดและขนาดที่แนะนำดังตารางที่ 9.2.4

ในกรณีที่เลือดออกรุนแรง และให้สารประกอบของเลือดแล้วอาการไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติม ดังนี้

1) Recombinant Factor VIIa (rFVIIa)^(50,51) การให้ rFVIIa ในผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิปัจจุบัน ยังไม่เป็นข้อบ่งชี้ การศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบว่าได้ผลดีอย่างแน่ชัด⁽⁵²⁾ ผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงควรให้สารประกอบของเลือดก่อน ในภาวะเลือดออกรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารประกอบของเลือดเบื้องต้นแล้วอย่างเต็มที่ร่วมกับมีภาวะน้ำเกินมากอาจให้ rFVIIa แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะเลือดเป็นกรด (ตารางที่ 9.2.1) ทำให้ rFVIIa ได้ผลไม่ดี พบว่าผู้ป่วยเลือดออกรุนแรงประมาณ 1 ใน 3 เสียชีวิตถึงแม้ได้ rFVIIa⁽⁵³⁾

ภาวะที่ต้องประเมินและแก้ไขให้อยู่ในระดับปกติ ก่อนให้ rFVIIa

- ระดับไฟบริโนเจนมากกว่า 150 มก./ดล. และเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. เนื่องจากกระบวนการสร้างลิ่มเลือดต้องอาศัยทั้งไฟบริโนเจน เกล็ดเลือด และปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอื่น ๆ ร่วมด้วย

- ภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ

- ภาวะเลือดเป็นกรด

ขนาด rFVIIa 60-100 ไมโครกรัม/กก./ครั้ง ทางหลอดเลือดดำ ให้ซ้ำได้ทุก 3-4 ชม.^(48,49) ปัจจุบันราคาต่อขวด (1 มก.) ประมาณ 25,000 บาท

2) Plasmapheresis ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกิน หรือยังต้องให้ FFP เพื่อรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงเนื่องจากการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

ตารางที่ 9.2.4 สารประกอบของเลือด และขนาดที่แนะนำ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾

สารประกอบของเลือด	องค์ประกอบ	ขนาด
Packed red cell	เม็ดเลือดแดงเข้มข้น ฮีมาโทคริตประมาณร้อยละ 50-70	10 มล./กก. จะเพิ่มฮีมาโทคริตได้ประมาณร้อยละ 10
Fresh frozen plasma	มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทุกชนิดแต่มีไฟบริโนเจนต่ำ Na 165, K 3.3, Ca 1.8, PO4 3.6 mEq/ลิตร	10-15 มล./กก. จะเพิ่ม coagulation factor ได้ร้อยละ 30 ถ้าผู้ป่วยยังคงมีเลือดออกมาก ให้ FFP เข้าได้ทุก 6-8 ชม.
เกล็ดเลือด	- เกล็ดเลือดเข้มข้น (platelet concentrate) จะมีเกล็ดเลือดอย่างน้อย 5.5×10^{10} /ถุง - เกล็ดเลือดที่เตรียมด้วยวิธี plateletpheresis จะมีเกล็ดเลือดอย่างน้อย $3-5 \times 10^{11}$ /ถุง	ถ้าให้เกล็ดเลือดเข้มข้น 0.1-0.2 ถุง/กก. จะทำให้เกล็ดเลือดเพิ่ม 30,000-50,000/ลบ.มม. ถ้าผู้ป่วยยังคงมีเลือดออกมากให้เกล็ดเลือดซ้ำได้ทุก 8-12 ชม. ถ้าผู้ป่วยต้องใช้เกล็ดเลือดปริมาณมาก และต้องจำกัดปริมาณสารน้ำให้เลือกใช้ plateletpheresis
Cryoprecipitate	- Factor VIII, XIII, vWF 80-100 ยูนิต/ถุง - ไฟบริโนเจน ประมาณ 150-300 มก./ถุง	0.2 ถุง/กก. จะเพิ่มระดับไฟบริโนเจนได้ 100 มก./ดล. เข้าได้ทุก 8-12 ชม.

การรักษาอื่น ๆ

1. Proton pump inhibitor (PPI) เป็นยาลดกรดในกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิซ็อกหรือผู้ป่วยเดงกิที่มีอาการรุนแรงจะมีภาวะเครียดทำให้มีกรดในกระเพาะอาหารมากขึ้น ทำให้เลือดออกในกระเพาะอาหารง่ายขึ้น⁽⁵⁴⁾ จึงควรให้ PPI ในผู้ป่วยเดงกิที่มีอาการรุนแรงหรือมีเลือดออกในกระเพาะอาหารทุกราย

2. ประจำเดือนออกมากกว่าปกติ ควรให้

เอสโตรเจนขนาดสูง เช่น พรีเมาริน (premarin) จะส่งเสริมการสร้างเยื่อโพรงมดลูก (endometrium) และกระตุ้นการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เช่น FVIII และ vWF และส่งเสริมการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด โดยให้ร่วมกับยาคุมกำเนิดที่รวมเอสโตรเจนและโปรเจสเตอเจน (combined oral contraceptive estrogen and progestogen) เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกผิดปกติหลังจากหยุดพรีเมาริน

การรักษาให้พรีเมาริน 25 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 ชม. นาน 24-48 ชม. ร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิด 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง จนกว่าเลือดหยุด จากนั้นค่อย ๆ ลดจำนวนลงเป็น 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง นาน 3 วัน 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง นาน 3 วัน และวันละเม็ด จนถึงประจำเดือนรอบถัดไป⁽⁵⁵⁾

การให้เอสโตรเจนขนาดสูง ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน จึงควรให้ยาแก้อาเจียนร่วมด้วย ในกรณีที่ไม่มีพรีเมารินสามารถให้ยาเม็ดคุมกำเนิดขนาดสูงข้างต้นอย่างเดียวก็นได้ แต่อาจให้ผลดีไม่เท่ากับการให้ร่วมกับพรีเมาริน

3. เลือดออกตามไรฟัน หรือมีแผลจากการถอนฟันให้ใช้ antifibrinolytic agents เช่น Tranexamic acid โดยผสม transmin 250 มก. ในน้ำกลั่น 50 มล. (5% solution) อมกลั้วคอวันละ 4 ครั้ง

4. การรักษาอื่น ๆ

4.1 เลือดกำเดาไหลมาก ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางหู คอ จมูก เพื่อทำ anterior nasal packing

4.2 เลือดออกในกระเพาะอาหารมาก ทั้งที่ได้สารประกอบของเลือดปริมาณมาก มีประวัติเป็นแผลในระบบทางเดินอาหาร หรือมีประวัติได้รับยากลุ่ม NSAIDs ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบบทางเดินอาหาร เพื่อส่งกล้องหาตำแหน่งที่เลือดออก

5. การรักษาอื่น ๆ ยังมีการศึกษาน้อย และยังไม่มีข้อสรุปว่าได้ประโยชน์ เช่น

5.1 Intravenous immunoglobulin (IVIg) การศึกษาแบบ randomized, controlled ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่เกล็ดเลือดต่ำ พบว่ากลุ่มที่ได้ IVIg มีจำนวนเกล็ดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้ แสดงว่ากลไกการเกิดเกล็ดเลือดต่ำ ไม่ได้เกิดจากการทำลายโดยมาโครฟาจผ่านทาง Fc γ receptors⁽⁵⁶⁾

5.2 การให้ยาอื่น ๆ เพื่อลดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น dexamethasone พบว่าไม่ทำให้จำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น⁽⁵⁷⁾

ข้อควรระวังในการให้สารประกอบของเลือด ดังนี้

1. การให้ FFP

1.1 ไม่ควรให้ FFP เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่มีค่า PT และ aPTT นานผิดปกติ เนื่องจาก FFP ไม่สามารถป้องกันภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยเดงกี⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ การให้ FFP ปริมาณมากจะทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน ควรให้เมื่อมีภาวะเลือดออกรุนแรงเท่านั้น

1.2 ไม่ให้ FFP ทดแทนการรั่วของพลาสมาในกรณีที่ไม่มีความผิดปกติของภาวะเลือดออกรุนแรงร่วมด้วย ถ้าผู้ป่วยได้รับ crystalloid มาปริมาณมากและบวมควรให้คอลลอยด์ที่คงสารน้ำในหลอดเลือดได้ดีกว่า เช่น dextran หรืออัลบูมิน

2. การให้เกล็ดเลือด

2.1 ไม่ควรให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกผิดปกติ การศึกษาการให้เกล็ดเลือดในผู้ใหญ่ที่เกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 เซลล์/ลบ.มม. แต่ไม่มีภาวะเลือดออกหรือเลือดออกเล็กน้อย พบว่าไม่สามารถป้องกันภาวะเลือดออกรุนแรงได้⁽⁶¹⁾ และพบว่าหลังจากให้เกล็ดเลือด จำนวนเกล็ดเลือดจะคงอยู่ได้เพียง 5 ชม. เท่านั้น⁽⁶⁰⁾

2.2 ไม่ควรให้เกล็ดเลือดเพื่อรักษาภาวะเลือดออกเล็กน้อย เช่น เลือดออกตามไรฟัน จุดเลือดออก อาเจียนเป็นเลือดเล็กน้อย เพราะภาวะดังกล่าวไม่เป็นอันตราย และสามารถหยุดได้เอง

3. การให้ packed red blood cells (PRC)

ในระยะ convalescent phase มีการเคลื่อนของพลาสมาและสารน้ำที่รั่วเข้าสู่เนื้อเยื่อ และในช่องท้อง/ช่องเยื่อหุ้มปอด กลับเข้าสู่หลอดเลือด ผู้ป่วยในระยะนี้จะมีภาวะซีดจากภาวะน้ำเกิน (dilutional anemia) การให้ PRC อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ดังนั้นควรให้ยาขับปัสสาวะมากกว่า

การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคขึ้นกับความรุนแรงของภาวะเลือดออก ความสามารถในการควบคุมภาวะเลือดออก และภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบร่วม ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมภาวะเลือดออกรุนแรงได้เร็ว มักมีอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวตามมา และมีภาวะน้ำเกินมากจากการได้สารประกอบของเลือดปริมาณมาก ผู้ป่วยดังกล่าวมีโอกาสเสียชีวิตประมาณร้อยละ 50-70^(1,41) ผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันร่วมด้วยมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง⁽³⁵⁾ เนื่องจากสารที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือดหลายชนิดสร้างจากตับ ทำให้ตรวจพบค่า PT และ aPTT นานกว่าปกติ ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมภาวะเลือดออกรุนแรงได้ภายใน 3 วัน มักจะรอดชีวิต⁽⁶²⁾

สรุป ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีพบภาวะเลือดออกผิดปกติได้บ่อยแต่ส่วนใหญ่เลือดออกไม่รุนแรงไม่จำเป็นต้องให้สารเลือด และไม่ควรให้สารเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกผิดปกติในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกรุนแรง เช่น ไข้เลือดออกเดงกีช็อก มีภาวะตับวายเฉียบพลัน ควรเตรียมสารเลือดเพื่อไว้ในกรณีที่มิเลือดออกรุนแรงจะได้นำมาใช้ได้ทันที การให้สารเลือดอย่างเหมาะสมทั้งปริมาณและชนิด และสามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้เร็ว ร่วมกับการรักษาภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบร่วม จะทำให้ผู้ป่วยมีผลการรักษาดี

เอกสารอ้างอิง

1. Laoprasopwattana K, Binsai J, Pruekprasert P, et al. Prothrombin time prolongation was the most important indicator of severe bleeding in children with severe dengue viral infection. Trop Pediatr 2017; 63: 314-20.
2. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. [internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
3. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med 2007; 35: 2191-5.
4. Ong A, Sandar M, Chen MI, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. Int J Infect Dis 2007; 11: 263-7.
5. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 2008; 79: 149-53.
6. Wang CC, Liu SF, Liao SC, et al. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 151-8.
7. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6: e1532.
8. Lahiri M, Fisher D, Tambyah PA. Dengue mortality: reassessing the risks in transition countries. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008; 102: 1011-6.

9. Thein TL, Leo YS, Fisher DA, et al. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue inpatients in Singapore: a matched case-control study. *PLoS One* 2013; 8: e81060.
10. Leo YS, Thein TL, Fisher DA, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 123.
11. Mitrakul C, Poshychinda M, Futrakul P, et al. Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 975-84.
12. Isarangkura PB, Pongpanich B, Pintadit P, et al. Hemostatic derangement in dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18: 331-9.
13. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 277-85.
14. Krishnamurti C, Kalayanaroj S, Cutting MA, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 840-7.
15. Scott JP, Raffini LJ. Hemostasis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2379-84.
16. de Azeredo EL, 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; 2015: 313842.
17. Srikiatkachorn A. Plasma leakage in dengue haemorrhagic fever. *Thromb Haemost* 2009; 102: 1042-9.
18. Orsi FA, Angerami RN, Mazetto BM, et al. Reduced thrombin formation and excessive fibrinolysis are associated with bleeding complications in patients with dengue fever: a case-control study comparing dengue fever patients with and without bleeding manifestations. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 350.
19. Fariz-Safhan MN, Tee HP, Abu Dzarr GA, et al. Bleeding outcome during a dengue outbreak in 2005 in the East-coast region of Peninsular Malaysia: a prospective study. *Trop Biomed* 2014; 31: 270-80.
20. Binh PT, Matheus S, Huong VT, et al. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J Clin Virol* 2009; 45: 276-80.
21. Kittitrakul C, Silachamroon U, Phumratanaprapin W, et al. Liver function tests abnormality and clinical severity of dengue infection in adult patients. *J Med Assoc Thai* 2015; 98 Suppl 1: S1-8.
22. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, et al. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47: 265-70.
23. Sosothikul D, Seksarn P, Pongsewalak S, et al. Activation of endothelial cells, coagulation and fibrinolysis in children with dengue virus infection. *Thromb Haemost* 2007; 97: 627-34.
24. Trung DT, Thao le TT, Hien TT, et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 774-80.
25. Parkash O, Almas A, Jafri SM, et al. Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 43.
26. Chua MN, Molanida R, de Guzman M, et al. Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public*

- Health 1993; 24 Suppl 1: 141-3.
27. Huang YH, Liu CC, Wang ST, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during dengue virus infection. *J Med Virol* 2001; 63: 247-51.
 28. Djamiatun K, van der Ven AJ, de Groot PG, et al. Severe dengue is associated with consumption of von Willebrand factor and its cleaving enzyme ADAMTS-13. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1628.
 29. Lin CF, Lei HY, Liu CC, et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol* 2001; 63: 143-9.
 30. Sun DS, King CC, Huang HS, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2291-9.
 31. 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. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 951-62.
 32. 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.
 33. Chuansumrit A, Chaiyaratana W. Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever. *Thromb Res* 2014; 133: 10-6.
 34. Mendes-Ribeiro AC, Moss MB, Siqueira MA, et al. Dengue fever activates the L-arginine-nitric oxide pathway: an explanation for reduced aggregation of human platelets. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 1143-6.
 35. Laoprasopwattana K, Jundee P, Pruekprasert P, et al. Outcome of severe dengue viral infection-caused acute liver failure in Thai children. *J Trop Pediatr* 2016; 62: 200-5.
 36. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, et al. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001; 8: 377-88.
 37. Mairuhu AT, Mac Gillavry MR, Setiati TE, et al. Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 33-41.
 38. Chuang YC, Lin YS, Liu CC, et al. Factors contributing to the disturbance of coagulation and fibrinolysis in dengue virus infection. *J Formos Med Assoc* 2013; 112: 12-7.
 39. Suchy FJ. Fulminant hepatic failure. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1966-8.
 40. Wong JG, Thein TL, Leo YS, et al. Identifying adult dengue patients at low risk for clinically significant bleeding. *PloS One* 2016; 11: e0148579.
 41. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1532.
 42. Taylor FB Jr., Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327-30.
 43. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113: 2878-87.

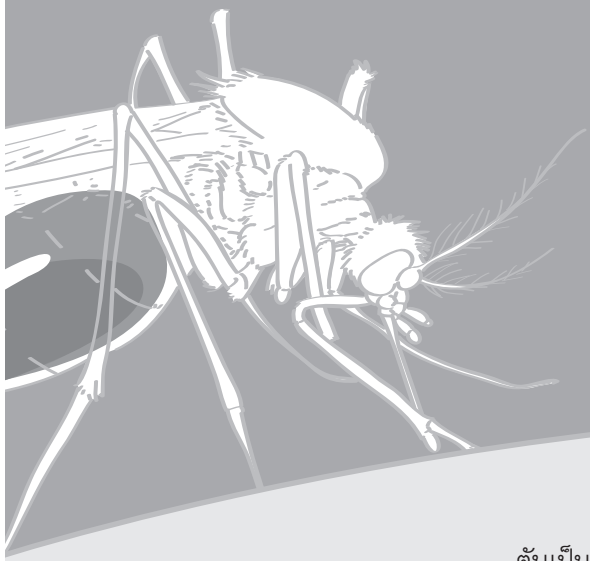
44. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE, et al. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119: 295-309.
45. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006; 95: 362-72.
46. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356: 1609-19.
47. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; 157: 49-58.
48. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28.
49. Arya RC, Wander G, Gupta P. Blood component therapy: which, when and how much. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27: 278-84.
50. Dutton RP, Parr M, Tortella BJ, et al. Recombinant activated factor VII safety in trauma patients: results from the control trial. *J Trauma* 2011; 71: 12-9.
51. Narayan RK, Maas AI, Marshall LF, et al. Recombinant factor VIIA in traumatic intracerebral hemorrhage: results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery* 2008; 62: 776-86.
52. Chuansumrit A, Wangruangsathid S, Lektrakul Y, et al. Control of bleeding in children with dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 549-55.
53. Chuansumrit A, Teeraratkul S, Wanichkul S, et al. Recombinant-activated factor VII for control and prevention of hemorrhage in nonhemophilic pediatric patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 354-62.
54. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-164.
55. DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding-a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 285-91.
56. Dimaano EM, Saito M, Honda S, et al. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 1135-8.
57. Kularatne SA, Walathara C, Mahindawansa SI, et al. Efficacy of low dose dexamethasone in severe thrombocytopenia caused by dengue fever: a placebo controlled study. *Postgrad Med J* 2009; 85: 525-9.
58. Gajic O, Dziki WH, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm? *Crit Care Med* 2006; 34: S170-3.
59. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, et al. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 2012; 52: 1673-86.
60. Lum LC, Abdel-Latif Mel A, Goh AY, et al. Preventive transfusion in dengue shock syndrome-is it necessary? *J Pediatr* 2003; 143: 682-4.

61. Lye DC, Lee VJ, Sun Y, et al. Lack of efficacy of prophylactic platelet transfusion for severe thrombocytopenia in adults with acute uncomplicated dengue infection. Clin Infect Dis 2009; 48: 1262-5.
62. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, et al. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. PloS One 2014; 9: e114499.

การติดเชื้อไวรัส

— เองก็ —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ



บทที่ 9.3

ภาวะตับอักเสบ เฉียบพลัน

ตับเป็นอวัยวะเป้าหมาย (target organ) ของไวรัสเดงกี ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลตรวจพบระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) หรือ alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้นมากกว่าค่าปกติ (40 ยูนิต/ลิตร) มากกว่าร้อยละ 90⁽¹⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการหรืออาการไม่รุนแรง ไม่มีภาวะเหลืองและมีระดับเอนไซม์ AST และ ALT น้อยกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร^(1,2) ภาวะตับวายเฉียบพลันพบประมาณร้อยละ 0.3-1^(1,2)

นิยาม

ภาวะตับอักเสบรุนแรง หมายถึง ระดับเอนไซม์ AST หรือ ALT มากกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร⁽³⁾

ภาวะตับวายเฉียบพลัน หมายถึง ภาวะตับอักเสบรุนแรงที่มีอาการมาไม่เกิน 8 สัปดาห์ ส่งผลให้ตับสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factors) ลดลง ทำให้ตรวจพบ prothrombin time (PT) นานกว่า 15 วินาที หรือมี international normalized ratio (INR) มากกว่า 1.5 ร่วมกับมีอาการทางสมองจากตับวาย (hepatic encephalopathy) หรือตรวจพบ PT นานกว่า 20 วินาที หรือมี INR มากกว่า 2 โดยอาจมีหรือไม่มีอาการทางสมองจากตับวาย⁽⁴⁾

ความสำคัญ

ในอดีตไวรัสที่ทำให้เกิดตับอักเสบที่สำคัญคือไวรัสตับอักเสบบี และซี⁽⁵⁾ เมื่อมีวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และซี ระบบสาธารณสุขปลอดภัยขึ้น และทางการแพทย์มีระบบป้องกันการติดเชื้อที่ติดต่อทางเลือดที่ได้มาตรฐาน ทำให้พบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และซี ลดลง ปัจจุบันในประเทศไทย เชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิดตับอักเสบและตับวายเฉียบพลันมีสาเหตุจากไวรัสแดงก็มากที่สุด^(6,7) ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยตับอักเสบบางรายมีภาวะตับวายยังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าปัจจัยที่สำคัญเกิดจากตัวผู้ป่วยเอง (host factor) ความรุนแรงของเชื้อ (virulence) และปริมาณเชื้อ (viral inoculum)⁽⁸⁾

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงก็มีระดับเอนไซม์ AST สูงกว่า ALT ซึ่งต่างจากไวรัสตับอักเสบบีอื่น ๆ^(1,9-11) เนื่องจากเอนไซม์ AST มีในเซลล์อื่นด้วย (เช่น กล้ามเนื้อลาย หัวใจ ลำไส้ และเม็ดเลือดแดง) แสดงว่านอกจากเซลล์ตับแล้วเซลล์อื่น ๆ ก็มีการอักเสบร่วมด้วย เมื่อผู้ป่วยหายจากโรค ระดับเอนไซม์ส่วนใหญ่จะกลับมามีปกติภายใน 2 สัปดาห์^(1,12)

ผู้ป่วยที่มีตับวายเฉียบพลันจะมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบร่วมคือภาวะเลือดออกรุนแรง และไตวายเฉียบพลัน การวินิจฉัยภาวะตับวายเฉียบพลันได้เร็ว ให้การรักษาแบบประคับประคองเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ภาวะตับวายรุนแรงขึ้น และรักษาภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบร่วม ในผู้ป่วยที่มีตับวายไม่รุนแรง ภาวะตับวายจะค่อย ๆ พ้นตัวขึ้นเอง ในผู้ป่วยที่มีตับวายรุนแรงจะมีภาวะสมองบวม (brain edema) และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต

กลไกการเกิด

กลไกการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงก็ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกันดังต่อไปนี้

1. **เชื้อไวรัสแดงก็** พบในเซลล์ตับ (hepatocyte) และ Kupffer ของผู้ป่วยที่มีตับอักเสบ⁽¹⁾ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเชื้อไวรัสแดงก็สามารถกระตุ้นให้ human hepatoma cell line ตายได้จากกระบวนการ apoptosis⁽¹³⁾

2. **ระบบภูมิคุ้มกันทำอันตรายต่อตับ (immune-mediated hepatocyte injury)** การศึกษาไวรัสแดงก็ในหลอดทดลองพบว่า activated CD4 cytotoxic T cells สามารถทำลาย HepG2 target cells ซึ่งเป็น cell line ของตับได้⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าการอักเสบของเซลล์ตับมีความสัมพันธ์กับระดับ soluble IL-2 receptor ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การกระตุ้นและแบ่งตัวของ T cells⁽¹⁵⁾ และในบริเวณที่มีการอักเสบของเซลล์ตับจะพบ IL-18 ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้น Fas ligand บนเซลล์ตับ ทำให้เซลล์ตับถูกทำลายด้วยกระบวนการ apoptosis⁽¹⁶⁾

3. **ภาวะช็อก** เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะตับวายเฉียบพลัน การศึกษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสแดงก็ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์⁽¹⁾ จำนวน 3,630 คน พบภาวะตับวายเฉียบพลัน 41 คน (ร้อยละ 1.1) ภาวะตับวายเฉียบพลันที่เกิดภายหลังจากมีภาวะช็อกพบ 39 คน (ร้อยละ 95) โดยจะเกิดหลังจากมีภาวะช็อกภายใน 48 ชม. เสียชีวิต 28 คน (ร้อยละ 68) มีอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวร่วมด้วยทุกคน และพบการติดเชื้อ

แบบที่เรื้อรังพร้อมด้วยร้อยละ 88 (ตารางที่ 9.3.1) ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีระดับ IV มีโอกาสเกิดตับวายเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีระดับ I-III ประมาณ 10 เท่า

4. ความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ยาที่ถูก metabolite ที่ตับ และเป็นพิษต่อตับ เช่น acetaminophen เพิ่มโอกาสเกิดตับวายมากขึ้น^(17,18) ผู้ป่วยจึงควรได้รับยาลดไข้ acetaminophen เท่าที่จำเป็น เช่น ไข้สูงมากกว่า 39.0 °C ซ้ำได้ทุก 6 ชม. ผู้ใหญ่หรือเด็กโตไม่เกิน 2 กรัม/วัน และควรได้รับยาอื่น ๆ เท่าที่จำเป็นเพราะยาส่วนใหญ่ถูกทำลายที่ตับ

5. ภาวะอ้วน มีความเสี่ยงต่อการเกิดตับวายเพิ่มขึ้น 3.6 เท่า ซึ่งอาจอธิบายจากการมีไขมันสะสมในตับ (fatty liver) ทำให้เกิดตับวายได้ง่ายขึ้น^(19,20) นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) สามารถหลั่ง proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6 and IL-1b) ซึ่งทำให้ตับอักเสบได้ ส่งผลให้มีตับวายมากขึ้นได้^(21,22)

ปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยเดงกี เช่น อาการท้องร่วง การศึกษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีรุนแรงพบว่ามีอาการท้องร่วงมากกว่ากลุ่มที่อาการไม่รุนแรง^(1,23-25) ซึ่งอธิบายจากผู้ป่วยอาการรุนแรงจะมี inflammatory cytokines สูง ซึ่งส่งผลต่อลำไส้ทำให้มีอาการท้องร่วงตามมา การศึกษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์⁽²⁶⁾ ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกี จำนวน 39 คน พบว่าทั้งระดับเอนไซม์ AST และ ALT ที่สูงขึ้น สัมพันธ์กับระดับสังกะสีในเลือดที่ต่ำลง สังกะสีเป็น antioxidant ที่สำคัญเมื่อเกิดภาวะตับอักเสบ สังกะสีจากเลือดจะไปที่ตับมากขึ้นเพื่อลดการอักเสบ การศึกษาผู้ป่วยตับอักเสบจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบว่า การให้สังกะสีช่วยเสริมให้ภาวะตับอักเสบดีขึ้น⁽²⁷⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการให้สังกะสีเพื่อลดความรุนแรงของตับอักเสบในผู้ป่วยเดงกี

อาการและอาการแสดง

1. อาการซึมหรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงเนื่องจากอาการทางสมองจากตับวาย (ตารางที่ 9.3.2) การประเมินภาวะสับสน หรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงในเด็กเล็กทำได้ค่อนข้างยาก นอกจากนี้สาเหตุที่ทำให้การรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง/ลดลงเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะช็อก ความผิดปกติของเกล็ดเลือด (โซเดียมในเลือดต่ำ/สูง น้ำตาลในเลือดต่ำ) ชัก และสมองอักเสบ (encephalitis) เป็นต้น

2. อาการแสดงของภาวะตับอักเสบ เช่น

2.1 ตับโต เป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีเนื่องจากมีการรั่วของพลาสมา อาการแสดงดังกล่าวไม่จำเพาะสำหรับภาวะตับอักเสบ

2.2 ภาวะเหลือง พบประมาณร้อยละ 85⁽¹⁾ ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวาย

3. ภาวะเลือดออกผิดปกติ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2)

ตารางที่ 9.3.1 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ของผู้ป่วยเด็ก
 เองก็รุนแรงที่มี และไม่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน⁽¹⁾

ลักษณะทางคลินิก	ภาวะตับวายเฉียบพลัน		P
	มี (41 คน)	ไม่มี (197 คน)	
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	23 (56.1)	104 (52.8)	0.99
อายุ, ปี [§]	8.0 (3.5)	8.5 (3.7)	0.43
ภาวะอ้วน, จำนวน (ร้อยละ)	12 (30.0)	24 (12.2)	0.01
ท้องร่วง, จำนวน (ร้อยละ)	17 (56.7), n=30	61 (32.6), n=187	<0.01
ระดับความรุนแรงของโรค, จำนวน (ร้อยละ)			<0.01
ไข้แดงก่ำ / ไข้เลือดออกเดงกีระดับ I-II	2 (4.9)	8 (4.0)	
ไข้เลือดออกเดงกีระดับ III	6 (14.6)	142 (72.1)	
ไข้เลือดออกเดงกีระดับ IV	33 (80.5)	47 (23.9)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
จำนวนเม็ดเลือดขาวสูงสุด, เซลล์/ลบ.มม. [#]	15,850 (11,580-21,977)	6,400 (4,500-6,400)	<0.01
จำนวนเกล็ดเลือดต่ำสุด, เซลล์/ลบ.มม. [#]	19,000 (13,500-32,500)	30,000 (19,000-46,500)	<0.01
ระดับสูงสุดของ DB, มก./ดล. [#]	3.3 (1.6-6.7)	0.2 (0.1-0.4)	<0.01
DB >2 มก./ดล., จำนวน (ร้อยละ)	31 (77.5)	6 (4.8)	<0.01
ระดับสูงสุดของ TB, มก./ดล. [#]	5.1 (2.1-8.0)	0.4 (0.3-0.8)	<0.01
TB >2 มก./ดล., จำนวน (ร้อยละ)	34 (85.0)	13 (9.5)	<0.01
ระดับสูงสุดของ AST, ยูนิต/ลิตร [#]	9,240 (5,018-13,700)	228 (116-573)	<0.01
AST >1,000 ยูนิต/ลิตร, จำนวน (ร้อยละ)	37 (90.2)	18 (13.6)	<0.01
ระดับสูงสุดของ ALT, ยูนิต/ลิตร [#]	1,870 (1,430-2,903)	95 (38-264)	<0.01
ALT >1,000 ยูนิต/ลิตร, จำนวน (ร้อยละ)	34 (82.9)	10 (7.6)	<0.01
ระดับต่ำสุดของอัลบูมิน, กรัม/ดล. [#]	2.6 (2.3-3.0)	2.9 (2.3-3.4)	0.03
ระดับสูงสุดของยูเรียไนโตรเจน, มก./ดล. [#]	40.1 (22.9-65.0)	14.3 (11.0-19.7)	<0.01
ระดับสูงสุดของครีเอตินิน, มก./ดล. [#]	3.2 (1.1-5.3)	0.6 (0.5-0.8)	<0.01

[#]ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) [§]ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

weight standard deviation score >2 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; DB: direct bilirubin; TB: total bilirubin.

การตรวจวินิจฉัย⁽⁴⁾

1. ประเมินการทำงานของตับ เช่น

1.1 Liver function test ควรตรวจในผู้ป่วยเด็กที่มีอาการรุนแรงทุกราย และแปลผลดังนี้

1) AST และ ALT ค่าปกติน้อยกว่า 40 ยูนิต/ลิตร ถ้ามีระดับสูงขึ้นบ่งว่ามีการบาดเจ็บของเซลล์ตับ (รูปที่ 9.3.1)⁽¹⁾

2) Total bilirubin (TB) ค่าปกติ 0.2-1.2 มก./ดล. และ direct bilirubin (DB) ค่าปกติ 0.1-0.4 มก./ดล. ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ตับอักเสบไม่รุนแรงจะมี TB และ DB อยู่ในระดับปกติ แต่ผู้ป่วยที่มีตับวายจะมีระดับ TB และ DB สูงขึ้นกว่าค่าปกติ (ตารางที่ 9.3.1, รูปที่ 9.3.1) เนื่องจากบิลิรูบินเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการสลายของฮีโมโกลบินและตับทำหน้าที่กำจัดบิลิรูบิน การหาสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของบิลิรูบินต้องประเมินอัตราส่วนของ DB/TB ร่วมกัน ดังนี้

- TB เพิ่มขึ้น แต่ DB ปกติหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหรืออัตราส่วน DB/TB น้อยกว่าร้อยละ 20 บ่งว่าบิลิรูบินที่เพิ่มขึ้น เกิดจากเม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด (hemolytic anemia) หรือมีการสลายของฮีโมโกลบินจากเลือดที่ออกภายในร่างกาย

- TB และ DB เพิ่มขึ้นโดยอัตราส่วน DB/TB มากกว่าร้อยละ 20 บ่งว่าบิลิรูบินที่เพิ่มขึ้น การอักเสบของเซลล์ตับ และการมี liver congestion จากการรั่วของพลาสมาปริมาณมากในเนื้อเยื่อตับจนกดเบียดท่อน้ำดีในตับ

3) อัลบูมิน ค่าปกติ 3.5-5.3 มก./ดล. เป็นโปรตีนที่สร้างโดยตับ เนื่องจากมีครึ่งชีวิตนาน 20 วัน และต่ำลงจากการรั่วของพลาสมา ดังนั้นการตรวจดูปัจจัยการแข็งตัวของเลือดจะบ่งชี้ liver synthetic function ได้ไวและจำเพาะมากกว่า

1.2 PT และ INR เนื่องจากตับทำหน้าที่สร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหลายชนิด ถ้าค่า PT หรือ INR นานขึ้น แสดงว่าตับสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลงหรือสร้างไม่พอกับที่ใช้

ควรประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันอย่างน้อยวันละครั้ง ถ้าภาวะตับวายดีขึ้น ระดับบิลิรูบินและ INR จะลดลง ไม่ใช่ระดับเอนไซม์ในตับในการประเมินการฟื้นตัวของตับเพราะระดับเอนไซม์ในตับลดลงได้เช่นกันในผู้ป่วยที่เนื้อตับถูกทำลายจนเหลือเนื้อตับน้อยแล้ว⁽²⁸⁾

2. ประเมินระดับเกลือแร่ในเลือดที่พบว่าผิดปกติได้บ่อยหรือทำให้มีอาการทางสมองจากตับวายรุนแรงขึ้น เช่น ระดับยูเรียไนโตรเจน ครีเอตินิน โซเดียม โพแทสเซียม ไบคาร์บอเนต กลูโคส ฟอสฟอรัส แมกนีเซียม และแคลเซียม

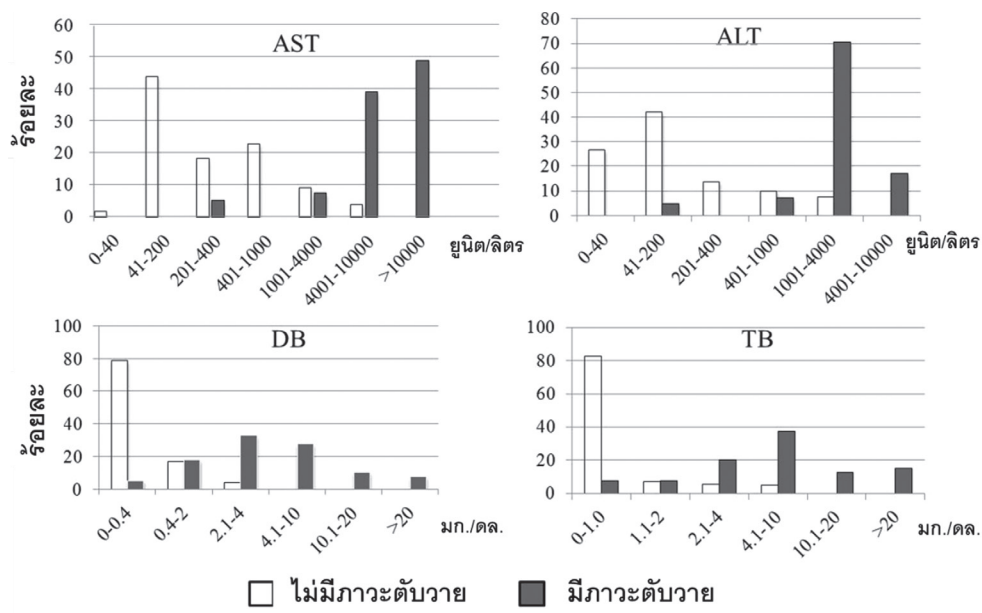
3. ระดับแอมโมเนีย (NH_3) อาจมีประโยชน์ในกรณีที่ต้องการประเมินผลการรักษาหลังให้แลคตูโลส (lactulose) ยาปฏิชีวนะ และควบคุมการให้โปรตีน เป็นต้น⁽²⁹⁾ แต่จะไม่ใช้ระดับแอมโมเนียในการวินิจฉัยอาการทางสมองจากตับวายเพราะมีความไวและความจำเพาะต่ำ

4. ควรส่งเลือด ปัสสาวะ หรือเสมหะเพาะเชื้อ เพื่อหาสาเหตุตามตำแหน่งที่คาดว่าจะมีการติดเชื้อ เพื่อให้การรักษาพร้อมกันด้วย

5. การตรวจอื่น ๆ เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (computed tomography) ควรทำเฉพาะในกรณีที่สงสัยว่าอาการทางระบบประสาทเกิดจากสาเหตุอื่นร่วมด้วย เช่น เลือดออกในสมอง

ตารางที่ 9.3.2 อาการและอาการแสดงตามระดับความรุนแรงของอาการทางสมองจากตับวาย⁽³⁰⁾

ระดับ	อาการ	ปฏิกิริยา รีเฟล็กซ์	ความผิดปกติของระบบประสาท
I-II	ร้องกวน หลับไม่เป็นเวลา ลับสน อารมณ์แปรปรวน พฤติกรรมไม่เหมาะสม	ปกติ/ไวขึ้น	ไม่พบความผิดปกติชัดเจน
III	ซึมมาก แต่ยังสามารถตอบสนองง่าย ๆ ได้ หรือปลุกให้ตื่นได้	ไวขึ้น	รูม่านตา (pupils): ตอบสนองช้า
IV	IVa: Coma ตอบสนองเมื่อกระตุ้นแบบ painful stimuli IVb: Deep coma ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น	ไม่มี	อาการของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง ได้แก่ • ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นช้าลง และ หายใจช้าลง (Cushing's triad) • ชัก • กล้ามเนื้ออ่อนแรง (paralysis) และการตอบสนองของก้านสมองลดลง (เช่น oculoccephalic reflex, corneal reflex, cough response to tracheo-bronchial suctioning) • รูม่านตา: ขยายใหญ่ และไม่ตอบสนองต่อแสง • Decerebrate/decorticate เมื่อมี brain stem herniation



AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; DB: direct bilirubin; TB: total bilirubin

รูปที่ 9.3.1 ระดับ aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, direct bilirubin และ total bilirubin ในผู้ป่วยเด็กเดงกีรุนแรงที่มีและไม่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน⁽¹⁾

ปัจจัยที่ทำให้อาการทางสมองจากตับวายรุนแรงขึ้น⁽³⁰⁻³²⁾

1. ภาวะขาดน้ำเนื่องจากได้รับสารน้ำไม่เพียงพอ หรือได้รับยาขับปัสสาวะ
2. ระดับแอมโมเนียสูงขึ้น จาก
 - ได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูง ท้องผูก เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร
 - ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ทำให้แอมโมเนียถูกดูดกลับทางไตมากขึ้น
 - ภาวะเลือดเป็นด่าง (metabolic alkalosis) ทำให้แอมโมเนียม (NH_4^+) เปลี่ยนเป็นแอมโมเนีย (NH_3) มากขึ้น ซึ่งแอมโมเนียเป็นสถานะที่ผ่าน blood-brain barrier ได้ดีกว่าแอมโมเนียม
3. น้ำตาลในเลือดต่ำ
4. ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia)
5. รับประทาน sedatives หรือ tranquilizers เช่น benzodiazepine และ narcotic เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อน^(30,32)

1. **สมองบวม** (cerebral edema) ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ III และ IV มีโอกาสเกิดสมองบวม ร้อยละ 25-35 และร้อยละ 75 ตามลำดับ^(12,33,34) ควรติดตามลักษณะทางคลินิกที่บ่งบอกถึงภาวะสมองบวม (ตารางที่ 9.3.2) อย่างไรก็ตามการใช้ลักษณะทางคลินิก และหรือผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเพื่อวินิจฉัยภาวะสมองบวมจะมีความไวต่ำ จะวินิจฉัยได้ก็ต่อเมื่อมีสมองบวมมากแล้ว การวัดความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure) เป็นวิธีการที่ไว แต่ไม่ได้ทำในเวชปฏิบัติเพราะอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง โดยเฉพาะเลือดออกในสมอง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและเกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย⁽³⁴⁾ จึงไม่นิยมวัดความดันในกะโหลกศีรษะ เพื่อติดตามภาวะสมองบวมในผู้ป่วยเหล่านี้

2. ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ และน้ำตาลในเลือด

- ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ในเลือดที่พบบ่อย เช่น โซเดียมต่ำ โพแทสเซียมต่ำ ฟอสฟอรัสต่ำ
- ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากในภาวะตับวายทำให้ไกลโคเจนสะสมในตับลดลง และกระบวนการ gluconeogenesis เสียไป

3. **ภาวะเลือดออกรุนแรง** ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน มีเลือดออกรุนแรงร่วมด้วยถึงร้อยละ 70 จากหลายกลไกร่วมกัน ดังนี้ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2)

3.1 ภาวะตับวายเฉียบพลัน นอกจากจะสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดได้ลดลงแล้ว ยังกระตุ้นให้เกิด DIC และเพิ่มการใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (consumptive coagulopathy)

3.2 การติดเชื้อไวรัสเดงกี ทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมเกิดพยาธิสภาพ มีการกระตุ้นกระบวนการสร้างลิ่มเลือด ทำให้เกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำลง

4. **ภูมิคุ้มกันบกพร่อง** การศึกษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะตับวายโดยทั่วไป พบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยร้อยละ 43-47^(35,36) ทั้งนี้ยังมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยตับวายที่ได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันจะเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 35 ขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันจะเกิด

การติดเชื้อร้อยละ 58⁽³⁷⁾ นอกจากนี้การติดเชื้อแทรกซ้อนเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยตับวายได้ถึงร้อยละ 11-20^(38,39) ดังนั้นผู้ป่วยตับวายควรได้รับยาปฏิชีวนะถ้ามีโอกาสติดเชื้อ เช่น มีอาการทางสมองจากตับวาย ระดับ III-IV หรือมี systemic inflammatory response syndrome (SIRS) เป็นต้น

สาเหตุที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยตับวายลดลง^(30,35) เช่น

- ระดับคอมพลีเมนต์ลดลง
- เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลทำงานได้ลดลงทั้ง adherence และ killing function
- เซลล์ Kupffer หรือแมคโครฟาจในตับทำงานได้ลดลง เซลล์ Kupffer ทำหน้าที่สำคัญในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียและ endotoxin จากลำไส้ที่ผ่านมาทาง portal vein เข้าสู่ตับ

5. ภาวะไตวาย ผู้ป่วยตับวายจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่มีภาวะช็อกพบมีไตวายร่วมด้วยร้อยละ 30-50^(33,40) กลไกการเกิดไตวายยังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเกิดจาก hepatorenal syndrome

การรักษา^(30,32,41)

ผู้ป่วยตับวายจะมีเซลล์ตับถูกทำลายไปถึงร้อยละ 80-85 ตับทำหน้าที่สร้างสารที่สำคัญหลายชนิด รวมทั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ตับทำหน้าที่เปลี่ยนแอมโมเนียเป็นกลูตามีน (glutamine) หรือ ยูเรีย เมื่อตับทำงานบกพร่องจะทำให้กำจัดแอมโมเนียไม่ได้ เนื่องจากแอมโมเนียเป็นพิษต่อระบบประสาท ก่อให้เกิดอาการทางสมองจากตับวาย ดังนั้นหลักการรักษาภาวะตับวายคือ การลดแอมโมเนียในเลือด ลดปัจจัยที่ส่งเสริมให้อาการทางสมองจากตับวายรุนแรงขึ้น และรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

การรักษาภาวะตับวาย และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากภาวะตับวาย ได้แก่

1. อาการทางสมองจากตับวาย (hepatic encephalopathy)

1.1 ให้ยาเท่าที่จำเป็น เนื่องจากยาส่วนใหญ่ถูกทำลายที่ตับ หลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม sedatives และ tranquilizers เพราะจะทำให้อาการทางสมองจากตับวายรุนแรงขึ้น

1.2 ลดระดับแอมโมเนียในเลือด เนื่องจากแอมโมเนียส่วนใหญ่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ที่ catabolized อาหารที่มีไนโตรเจน เช่น โปรตีน เลือดที่ออกในระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น ดังนั้นการลดจำนวนแบคทีเรียในลำไส้ ลดสารตั้งต้นของแอมโมเนีย ลดการดูดซึมแอมโมเนียในลำไส้ จะช่วยลดระดับแอมโมเนียในเลือดได้ โดยให้การรักษาร่วมกัน ดังนี้

1.2.1 แลคตูโลส บริหารยาทางสายสวนกระเพาะอาหาร (nasogastric (NG) tube) ขนาด 1 มล./กก. (สูงสุด 30 มล.) ทุก 6-8 ชม. โดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดจนกว่าผู้ป่วยจะถ่ายเหลว 2-4 ครั้ง/วัน และอุจจาระมีภาวะเป็นกรด ค่า pH น้อยกว่า 6

ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกแดงก็ไม่ควรให้แลคตูโลสสวนทางทวารหนัก เพราะอาจทำให้มีเลือดออกได้ และเพิ่มความดันในช่องท้อง เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิด abdominal compartment syndrome (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.6) มีรายงานว่า การให้แลคตูโลสจะทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากตับวายดีขึ้น ร้อยละ 70-80 โดยอัตราการตายไม่ได้ลดลง⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

กลไกการออกฤทธิ์ของแลคตูโลส

- เชื้อแบคทีเรียในลำไส้จะ catabolized แลคตูโลสเป็นกรดไขมันสายสั้น ๆ ซึ่งมีภาวะเป็นกรดทำให้แอมโมเนียถูกเปลี่ยนเป็นแอมโมเนียม ซึ่งเป็นรูปที่ไม่ถูกดูดซึม
- แลคตูโลสทำให้แบคทีเรียในลำไส้ส่วนใหญ่เป็นชนิด non-urease-producing⁽⁴⁵⁾
- ทำให้อุจจาระเหลว และถ่ายมากขึ้น เพื่อลดการดูดซึมแอมโมเนีย และเพิ่มการขับไนโตรเจน⁽⁴⁶⁾
- ลดกรดไขมันสายสั้น ๆ ที่เป็นพิษ เช่น propionate, butyrate และ valerate⁽⁴⁷⁾

1.2.2 Neomycin ขนาด 50 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6-8 ชม. (ขนาดสูงสุด 1 กรัม/วัน) บริหารทางปากหรือ NG tube จะให้ neomycin เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ได้ยาปฏิชีวนะใด ๆ เลยเท่านั้น⁽⁴⁸⁾ การให้ neomycin และแลคตูโลส ในผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ III-IV ได้ผลไม่ด้นัก

1.2.3 ลดอาหารที่มีโปรตีน โดยให้น้อยกว่า 1 กรัม/กก./วัน เพื่อให้มีการกระตุ้น urea cycle ลดลง การสร้างแอมโมเนียจึงลดลง อาจพิจารณาให้ branched-chain amino acid เพื่อให้สมดุลไนโตรเจนดีขึ้น

1.2.4 ป้องกันภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร เช่น ให้ H2-blocker (ranitidine) 2-4 มก./กก./วัน หรือ proton pump inhibitor (omeprazole) 0.7-3.3 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 8-12 ชม.

1.3 แก้ไขภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และภาวะเลือดเป็นด่าง เนื่องจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ จะเพิ่มการดูดกลับของแอมโมเนียทางไต และภาวะเลือดเป็นด่างจะทำให้แอมโมเนียถูกเปลี่ยนเป็นแอมโมเนียมมากขึ้น

สาเหตุของภาวะเลือดเป็นด่าง ที่พบบ่อย ได้แก่

- สูญเสียน้ำย่อยเพราะอาเจียน ควรให้ยาควบคุมการอาเจียน
- สูญเสียน้ำย่อยทางสายสวนกระเพาะอาหาร ควรให้ยาลดกรด
- ได้รับยาขับปัสสาวะเป็นเวลานาน ควรให้โพแทสเซียมคลอไรด์ทดแทน และหยุดให้ยาขับปัสสาวะถ้าไม่มีข้อบ่งชี้

1.4 N-acetylcysteine (NAC) เป็น antioxidant agent ที่ทำให้ตับสร้าง glutathione เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วย acute acetaminophen hepatotoxicity ที่ได้รับ NAC ภายใน 8 ชม. จะมีตับวายและอัตราการตายน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ NAC หรือได้ช้า^(49,50) NAC จะทดแทน glutathione ที่ลดลงในตับ และทำให้ liver microcirculation ดีขึ้น⁽⁵¹⁻⁵³⁾ การให้ NAC ทางหลอดเลือดดำในเด็กพบผลข้างเคียงน้อย^(54,55) การผสม NAC ใน 5%DW, 5%D/NSS/2, water for injection จะคงตัวนาน 24 ชม. ถ้าผสมใน 5%DW ปริมาณมาก ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำและมีภาวะน้ำเกินได้ ผู้นิพนธ์จึงแนะนำให้ผสม NAC ใน 5% D/NSS/2 และผสม NAC ให้เข้มข้นขึ้นเพื่อลดปริมาณสารน้ำ (ตารางที่ 9.3.3)⁽⁵⁶⁾

การศึกษาการให้ NAC ในผู้ป่วยตับวายจาก non-acetaminophen ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ I-II พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มยาหลอก คือร้อยละ 52 และ 30 ตามลำดับ (p=0.01) แต่อัตราการตายในกลุ่มที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ III-IV ไม่แตกต่างกัน⁽⁵⁷⁾

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้ NAC หรือ ยาหลอกไม่ว่าจะมีการทางสมองระดับใด⁽⁵⁸⁾

การศึกษาถึงผลการรักษาผู้ป่วยตับวายจากไข้เลือดออกเดงกีด้วย NAC ยังมีน้อย Kumarasena และคณะให้ NAC 150 มก./กก. ใน 15 นาที ต่อด้วย 12.5 มก./กก./ชม. นาน 4 ชม. และ 6.25 มก./กก./ชม. จนครบ 72 ชม. ในผู้ใหญ่ 8 คน พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ I-II จำนวน 5 คน รอดชีวิต และการทำงานของตับกลับมามากขึ้น แต่ในกลุ่มที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ III-IV (3 คน) เสียชีวิต⁽⁵⁹⁾ มีรายงานการใช้ NAC ในผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเดงกีที่มีอาการทางสมองจากตับวายรวม 9 คน พบว่าผู้ป่วยทุกคนรอดชีวิต^(18,60,61) การให้ NAC ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีจะได้ผลดีในอาการทางสมองจากตับวายระดับ I-II ซึ่งคล้ายกับผลการรักษาตับวายจากสาเหตุอื่น^(55,57)

ขนาดยาและระยะเวลาที่ให้ NAC ยังมีการศึกษาน้อย ขนาดยาที่ให้ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันไป เช่น 10 มก./กก./ชม. และ 100 มก./กก./วัน เป็นต้น^(54,55) ระยะเวลาที่ให้ NAC อาจสั้นหรือนานกว่า 72 ชม. โดยระยะเวลาที่ให้ขึ้นกับการตอบสนองต่อการรักษา เช่น ให้จนกว่าอาการทางสมองจากตับวายดีขึ้น⁽⁶²⁾ หรือ INR น้อยกว่า 2⁽¹⁷⁾ (ตาราง 9.3.3)

โดยสรุปการศึกษาการให้ NAC ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะตับวายยังมีน้อย และไม่มีการศึกษาแบบ prospective, double-blind trial การศึกษาในผู้ป่วยตับวายจาก non-acetaminophen พบว่าไม่ทั้งได้ผลดี และได้ผลไม่ต่างจากยาหลอก^(57,58) เนื่องจากผลข้างเคียงของยาพบน้อย ผู้เขียนมีความเห็นว่าควรให้ NAC ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ I-II^(55,63-65)

ในผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ III-IV การรักษาเบื้องต้น (ข้อที่ 1.1-1.4) มักไม่เพียงพอ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับการรักษาดังต่อไปนี้เพิ่มเติม

1.5 Plasmapheresis⁽⁶⁶⁾ หรือ การเปลี่ยนถ่ายเลือด (total blood exchange)

1.6 Extracorporeal system คืออุปกรณ์ที่ทำหน้าที่แทนตับชั่วคราว มี 2 ชนิด คือ

- Artificial liver เช่น molecular adsorbent recycling system (MARS) แต่ยังมีการศึกษาในเด็กน้อย
- Bioartificial liver (BAL) และ extracorporeal liver assist device (ELAD) พบว่าการใช้ BAL และ ELAD เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในเด็ก^(67,68) ทั้ง ELAD และ BAL ใช้ระบบ dialysis like cartridge โดย ELAD จะใช้ human hepatoblastoma cell line และ BAL ใช้ house hepatocytes จาก porcine

1.7 การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ III-IV เนื่องจากถ้าผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับจะมีอัตราการตายร้อยละ 50-60^(30,32,69) ซึ่งใกล้เคียงกับในผู้ป่วยเด็กที่ตับวายจากไวรัสเดงกี⁽⁴⁾ ยังไม่มีรายงานการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสภาพไม่พร้อมผ่าตัด เนื่องจากสาเหตุของภาวะตับวายส่วนใหญ่เกิดจากภาวะช็อกรุนแรง มีเลือดออกมากร่วมด้วย และมักมีอวัยวะอื่นล้มเหลวร่วมด้วย การปลูกถ่ายตับจึงไม่ได้แก้ปัญหาทั้งหมด และถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น ตับก็จะกลับมาทำงานได้ปกติใน 1-2 สัปดาห์

ตารางที่ 9.3.3 การผสม NAC ในสารน้ำ⁽⁵⁶⁾

การผสม	ขนาด NAC (มก./กก.)
ครั้งแรก ทางหลอดเลือดดำ นาน 1 ชม.	150 มก./กก ในสารน้ำ 3 มล./กก.
ครั้งที่ 2 ทางหลอดเลือดดำ นาน 4 ชม.	50 มก./กก ในสารน้ำ 7 มล./กก.
ให้ทางหลอดเลือดดำ ต่อจนครบ 72 ชม. หรือจนกว่าไม่มีอาการทางสมองจากตับวาย หรือ INR <2	150 มก./กก/วัน ในสารน้ำ 14 มล./กก./วัน

2. การป้องกัน และรักษาสภาวะสมองบวม

2.1 ให้ออกซิเจน เพื่อคงระดับความอิ่มตัวออกซิเจนในเลือดแดงให้มากกว่าร้อยละ 95

2.2 พิจารณาใส่เครื่องช่วยหายใจถ้าผู้ป่วยมีอาการซึมมาก (เช่น COMA score น้อยกว่า 8) หรือมีภาวะขาดออกซิเจน

2.3 นอนยกศีรษะสูงประมาณ 30 องศา เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ III-IV อาจมีภาวะสมองบวม และเพื่อป้องกันการสำลักเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีระดับความรู้สึกตัวลดลง

2.4 จำกัดปริมาณสารน้ำ โดยให้ประมาณร้อยละ 80 ของสารน้ำที่ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะขณะนั้น ต้องการต่อวัน เนื่องจากผู้ป่วยตับวายมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำเกินได้ง่ายจากหลายกลไก เช่น มีภาวะไตวายร่วมด้วย มีการหลั่ง antidiuretic hormone (ADH) มากขึ้น ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกิน หรือไตวายร่วมด้วยให้จำกัดปริมาณสารน้ำมากขึ้น

2.5 ให้ hypertonic saline เพื่อดึงน้ำจากเนื้อสมองเข้าสู่หลอดเลือด โดยให้คงระดับโซเดียมในเลือด 145-150 มิลลิโมล/ลิตร หรือให้ mannitol เพื่อให้มี serum osmolality เพิ่มขึ้น แต่ไม่ควรเกิน 320 มิลลิออสโมล/ลิตร

3. ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ สมดุลกรด/ด่าง และน้ำตาลในเลือดต่ำ

ความผิดปกติของของอิเล็กโทรไลต์ สมดุลกรด/ด่าง พบได้บ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย เช่น

3.1 ให้สารน้ำที่มี dextrose เพื่อคงระดับน้ำตาลในเลือดประมาณ 90-110 มก./ดล.

3.2 แก้ไขภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งอาจเกิดจากภาวะน้ำเกิน และสูญเสียโพแทสเซียมทางไต แต่ต้องระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำและตอบสนองต่อการให้โพแทสเซียมทดแทนไม่ดี อาจมีภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วย จึงต้องให้การรักษาร่วมกัน การแก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์อื่น ๆ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.4)

4. การป้องกันและรักษาภาวะติดเชื้อ

ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะตับวายจะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับวาย (ตารางที่ 9.3.1) การศึกษาอื่น ๆ พบว่าผู้ป่วยเด็กที่รุนแรง จะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่าผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงเช่นกัน^(70,71) จำนวนเม็ดเลือดขาวที่สูงขึ้นในผู้ป่วยเด็กที่รุนแรง อาจอธิบายได้จากในผู้ป่วยกลุ่มนี้มี inflammatory cytokines และ stress hormone ที่สูง หรือเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน^(72,73)

ควรให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยตับวายที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย ดังนี้^(71,74)

- มีอาการ/อาการแสดง บ่งว่ามีการติดเชื้อ เช่น ภาวะปอดอักเสบ (มีไข้ หอบขึ้น มีความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอก) ถ่ายเป็นมูกเลือด มีแผลหรือการอักเสบตามผิวหนังหรือมี SIRS⁽⁷⁵⁾ เป็นต้น
- เพาะเชื้อแบคทีเรียขึ้น
- มีอาการทางสมองจากตับวายระดับ III/IV

การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันขึ้นกับระดับความรุนแรงของอาการทางสมองจากตับวาย และภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบร่วม มีรายงานพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 50-68^(1,2,7,76,77)

ในผู้ป่วยที่รอดชีวิต ระดับความรู้สึกรู้ตัว และค่า INR จะกลับมาปกติ หลังจากตับวาย ประมาณ 6 วัน (IQR 2-16 วัน) ในผู้ป่วยที่เสียชีวิต จะเสียชีวิตหลังจากตับวายประมาณ 4.0 วัน (1-6 วัน)⁽¹⁾

สรุป ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่ตรวจพบเอนไซม์ AST และ ALT สูงขึ้นเล็กน้อย และไม่มีอาการแสดงของภาวะตับอักเสบ ระดับเอนไซม์ AST และ ALT จะกลับมาอยู่ในระดับปกติภายใน 2 สัปดาห์ ภาวะตับวายเฉียบพลันมักพบในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีช็อกรุนแรง จึงมีอัตราตายสูงเนื่องจากมีอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวร่วมด้วย การรักษาภาวะตับวายเฉียบพลันเป็นการรักษาแบบประคับประคองโดยป้องกันและแก้ไขปัจจัยที่ทำให้ตับวายแย่ลงหรือสมองบวมมากขึ้น แก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วม เช่น ภาวะเลือดออกรุนแรง ติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Laoprasopwattana K, Jundee P, Pruekprasert P, et al. Outcome of severe dengue viral infection-caused acute liver failure in Thai children. *J Trop Pediatr* 2016; 62: 200-5.
2. Kye Mon K, Nontprasert A, Kittittrakul C, et al. Incidence and clinical outcome of acute liver failure caused by dengue in hospital for tropical diseases, Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 95: 1338-44.
3. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. [internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
4. Suchy FJ. Fulminant hepatic failure. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1966-8.
5. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45: 613-7.
6. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Shafi F, et al. Acute hepatic failure among hospitalized Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013; 44: 50-3.
7. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, et al. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26: 17-23.
8. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases* 2015; 3: 125-31.
9. Couvelard A, Marianneau P, Bedel C, et al. Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis: demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. *Hum Pathol* 1999; 30: 1106-10.
10. Deepak NA, Patel ND. Differential diagnosis of acute liver failure in India. *Ann Hepatol* 2006; 5: 150-6.
11. Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176: 313-21.
12. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1862-72.
13. Marianneau P, Cardona A, Edelman L, et al. Dengue virus replication in human hepatoma cells activates NF-kappaB which in turn induces apoptotic cell death. *J Virol* 1997; 71: 3244-9.
14. Gagnon SJ, Ennis FA, Rothman AL. Bystander target cell lysis and cytokine production by dengue virus-specific human CD4(+) cytotoxic T-lymphocyte clones. *J Virol* 1999; 73: 3623-9.
15. Libraty DH, Endy TP, Hough HS, et al. Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections. *J Infect Dis* 2002; 185: 1213-21.
16. Pagliari C, Quaresma JA, Fernandes ER, et al. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever: contribution to the study of human liver lesions. *J Med Virol* 2014; 86: 1193-7.
17. Fontana RJ. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008; 92: 761-94.
18. Gan CS, Chong SY, Lum LC, et al. Regular paracetamol in severe dengue: a lethal combination? *Singapore Med J* 2013; 54: e35-7.
19. Verduci E, Pozzato C, Banderali G, et al. Changes of liver fat content and transaminases in obese children after 12-mo nutritional intervention. *World J Hepatol* 2013; 5: 505-12.
20. Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 18: 23-7.

21. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
22. Edwards L, Wanless IR. Mechanisms of liver involvement in systemic disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 471-83.
23. Ramos-De La Medina A, Remes-Troche JM, Gonzalez-Medina MF, et al. Abdominal and gastrointestinal symptoms of dengue fever; analysis of a cohort of 8559 patients. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 243-7.
24. Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U. Primary dengue infection: what are the clinical distinctions from secondary infection? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:476-80.
25. Thomas L, Brouste Y, Najioullah F, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol* 2010; 48: 96-9.
26. Laoprasopwattana K, Tangcheewawatthanakul C, Tunyapanit W, et al. Is zinc concentration in toxic phase plasma related to dengue severity and level of transaminases? *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2287.
27. Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, et al. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 8-20.
28. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 780-6.
29. Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000; 31: 30-4.
30. Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23: 129-35.
31. Prakash RK, Kanna S, Mullen KD. Evolving concepts: the negative effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis. *Clin Ther* 2013; 35: 1458-73.
32. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 2008; 134: 1092-102.
33. Munoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 395-413.
34. Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008; 9: 97-102.
35. Larcher VF, Wyke RJ, Mowat AP, et al. Bacterial and fungal infection in children with fulminant hepatic failure: possible role of opsonisation and complement deficiency. *Gut* 1982; 23: 1037-43.
36. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 389-402.
37. Salmeron JM, Tito L, Rimola A, et al. Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1992; 14: 280-5.
38. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;1149-53.
39. Wyke RJ, Rajkovic IA, Eddleston AL, et al. Defective opsonisation and complement deficiency in serum from patients with fulminant hepatic failure. *Gut* 1980; 21: 643-9.
40. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995; 345: 163-9.
41. Gabduzda GJ, Hall PW 3rd. Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism and hepatic coma. *Medicine* 1966; 45: 481-90.

42. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 329-38.
43. Sharma P, Sharma BC. Disaccharides in the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 313-20.
44. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003044.
45. Riggio O, Varriale M, Testore GP, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 433-6.
46. Mortensen PB. The effect of oral-administered lactulose on colonic nitrogen metabolism and excretion. *Hepatology* 1992; 16: 1350-6.
47. Mortensen PB, Holtug K, Bonnen H, et al. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short-chain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology* 1990; 98: 353-60.
48. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72: 573-83.
49. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, et al. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 753-7.
50. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319: 1557-62.
51. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 1852-7.
52. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, et al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977; 2: 432-4.
53. Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1821-7.
54. Senanayake MP, Jayamanne MD, Kankanarachchi I. N-acetylcysteine in children with acute liver failure complicating dengue viral infection. *Ceylon Med J* 2013; 58 :80-2.
55. Sotelo N, de los Angeles Durazo M, Gonzalez A, et al. Early treatment with N-acetylcysteine in children with acute liver failure secondary to hepatitis A. *Ann Hepatol* 2009; 8: 353-8.
56. Cumberland Pharmaceuticals Inc. N-acetylcysteine intravenous. 2016 [internet]. [cited 04 June 2016]. Available from: www.acetadote.net
57. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-64.
58. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2013; 57: 1542-9.
59. Kumarasena RS, Mananjala Senanayake S, Sivaraman K, et al. Intravenous N-acetylcysteine in dengue-associated acute liver failure. *Hepatol Int* 2014; 4: 533-4.

60. Lim G, Lee JH. N-acetylcysteine in children with dengue-associated liver failure: a case report. *J Trop Pediatr* 2012; 58: 409-13.
61. Senanayake MP, Jayamanne MD, Kankanararachchi I. N-acetylcysteine in children with acute liver failure complicating dengue viral infection. *Ceylon Med J* 2013; 58: 80-2.
62. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; 303: 1026-9.
63. Jayakumar S, Chowdhury R, Ye C, et al. Fulminant viral hepatitis. *Crit Care Clin* 2013; 29: 677-97.
64. Singh S, Hynan LS, Lee WM. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1397-402.
65. Sales I, Dzierba AL, Smithburger PL, et al. Use of acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Ann Hepatol* 2013; 12: 6-10.
66. Huang YK, Tan DM, Xie YT, et al. Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent re-circulating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1323-6.
67. Chen SC, Hewitt WR, Watanabe FD, et al. Clinical experience with a porcine hepatocyte-based liver support system. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 664-9.
68. Samuel D, Ichai P, Feray C, et al. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 257-64.
69. Poddar U, Thapa BR, Prasad A, et al. Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Arch Dis Child* 2002; 87: 54-6.
70. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults: emphasizing the evolutionary pre-fatal clinical and laboratory manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1532.
71. Thein TL, Leo YS, Fisher DA, et al. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue inpatients in Singapore: A matched case-control study. *PLoS One* 2013; 8: e81060.
72. Green S, Vaughn DW, Kalayanaroj S, et al. Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J Infect Dis* 1999; 179: 755-62.
73. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, et al. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *J Immunol* 1996; 157: 638-44.
74. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35: 2498-508.
75. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
76. Parkash O, Almas A, Jafri SM, et al. Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 43.
77. Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Poovorawan Y. Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009; 40: 47-53.

บทที่ 9.4

ความผิดปกติของไต

ประยงค์ เวชเวชสนอง, กมลวิช เล่าประสพพัฒนา

ไตมีหน้าที่ขับถ่ายของเสียและรักษาสมดุลของน้ำและเกลือแร่ ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีมักมีความผิดปกติของไตร่วมด้วย แบ่งได้เป็น

1. ความผิดปกติจากผลการตรวจปัสสาวะ (urinalysis, UA)⁽¹⁻³⁾ มีรายงานพบได้ร้อยละ 29 ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด คือ โปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) (ร้อยละ 15-22) ซึ่งน่าจะเกิดจากหลอดเลือดฝอยที่ไตยอมให้อัลบูมินผ่านได้มากขึ้นไม่ได้เกิดจากพยาธิสภาพที่ไตโดยตรง มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (hematuria) (ร้อยละ 6) นอกจากนั้นอาจพบภาวะน้ำตาลในปัสสาวะ (glycosuria)

2. ไตอักเสบ (acute glomerulonephritis) การวินิจฉัยภาวะไตอักเสบในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีทำได้ยาก เพราะหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะไตอักเสบอาจแยกได้ยากจากอาการและภาวะแทรกซ้อนอื่นของโรคไข้เลือดออกเดงกี การยืนยันการวินิจฉัยภาวะไตอักเสบต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อไต ซึ่งมักไม่มีความจำเป็นในการรักษาและมีข้อบ่งห้ามเพราะผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ดังนั้นภาวะไตอักเสบในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีจึงยากที่จะได้รับการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วยมีไตอักเสบร่วมกับการป่วยเป็นไข้เลือดออกเดงกีซึ่งได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตในภายหลังเมื่อไข้เลือดออกเดงกีหายแล้ว โดยมีไตอักเสบเป็นแบบ systemic lupus erythematosus (SLE), hemolytic-uremic syndrome และ IgA nephropathy⁽⁴⁻⁶⁾

3. ความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ และกรด/ด่าง ซึ่งอาจเกิดจากใช้เลือดออกเดงกิเองหรือใช้เลือดออกเดงกิที่มีความผิดปกติของการทำงานของไตร่วมด้วย ซึ่งส่วนใหญ่ความผิดปกติจะไม่รุนแรง และหายได้โดยไม่ต้องมีการรักษาจำเพาะ ถ้าไม่ส่งตรวจเลือดอาจไม่สามารถวินิจฉัยภาวะผิดปกติดังกล่าวได้ ทั้งนี้ความผิดปกติดังกล่าวจะมีความรุนแรงตามความรุนแรงของใช้เลือดออกเดงกิ และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นร่วมกับใช้เลือดออกเดงกิ เช่น ความดันโลหิตต่ำ ช็อก ไตวาย และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด

ความผิดปกติที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิ มีดังนี้

3.1 โซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) หมายถึงระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 มิลลิโมล/ลิตร เป็นความผิดปกติของเกลือแร่ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิ โซเดียมในเลือดต่ำพบได้บ่อยเป็น 10 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่เป็นไข้เฉียบพลันจากสาเหตุอื่น⁽⁷⁾ มีรายงานในผู้ป่วยเด็กใช้เลือดออกเดงกิ 150 คน มีโซเดียมในเลือดต่ำบ่อยถึงร้อยละ 66⁽³⁾ แต่ส่วนใหญ่โซเดียมต่ำไม่มาก (130-134 มิลลิโมล/ลิตร) โซเดียมต่ำรุนแรง (<125 มิลลิโมล/ลิตร) พบร้อยละ 1.3

3.2 โซเดียมในเลือดสูง (hypermnatremia) หมายถึงระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่า 150 มิลลิโมล/ลิตร มีรายงานพบร้อยละ 0.3⁽²⁾ มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับสารประกอบของเลือดปริมาณมาก

3.3 โพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) หมายถึงระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 มิลลิโมล/ลิตร มีรายงานพบร้อยละ 12-17⁽²⁾

3.4 โพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) หมายถึงระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 6.0 มิลลิโมล/ลิตร มีรายงานพบร้อยละ 5⁽²⁾

3.5 แคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) หมายถึงระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 8.8 มก./ลิตร มีรายงานในผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิช็อก 41 ราย พบแคลเซียมในเลือดต่ำร้อยละ 14⁽⁸⁾

3.6 ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) เป็นภาวะที่พบโดยทั่วไปในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก และภาวะไตวายเฉียบพลัน มีรายงานในผู้ป่วยใช้เดงกิและใช้เลือดออกเดงกิร้อยละ 8.6⁽³⁾ และในผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิช็อกร้อยละ 14⁽⁸⁾

4. ไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) เป็นความผิดปกติของการทำงานของไตที่รุนแรงที่สุดในบทนี้จะเน้นถึงภาวะไตวายเฉียบพลัน เพราะถึงแม้ภาวะไตวายเฉียบพลันจะพบไม่บ่อย แต่ก็เป็นภาวะที่วิกฤตและรุนแรง มีการรักษาที่ยุ่งยาก ซับซ้อน บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

ไตวายเฉียบพลัน หมายถึง การที่ไตทำงานลดลงอย่างเฉียบพลันโดยมีการลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) ส่งผลให้มีการคั่งของยูเรีย และของเสียอื่น ๆ และมีผลต่อการขับออกและดูดกลับของน้ำ และเกลือแร่

เกณฑ์การวินิจฉัยไตวายเฉียบพลันในเด็กคือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) มากกว่า 2 มก./ดล. หรือระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2 เท่าของค่าเดิมและสูงกว่าค่าสูงสุดตามอายุนั้น (ตารางที่ 9.4.1)⁽⁹⁾

ไตวายเฉียบพลันชนิดปัสสาวะออกน้อย (oliguric AKI) หมายถึง ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันร่วมกับมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม.

ตารางที่ 9.4.1 ระดับครีเอตินินในเลือดที่ปกติตามอายุต่าง ๆ⁽⁹⁾

อายุ	ระดับครีเอตินินในเลือด, มก./ดล. (เปอร์เซ็นต์ที่ 2.5-97.5)
15 วัน ถึง <2 ปี	0.1-0.4
2 ถึง <5 ปี	0.2-0.4
5 ถึง <12 ปี	0.3-0.6
12 ถึง <15 ปี	0.5-0.8
15-19 ปี ผู้ชาย	0.6-1.1
15-19 ปี ผู้หญิง	0.5-0.8

อุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลัน

มีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกเดงกี ร้อยละ 0.9-35.7⁽²⁾ ขึ้นกับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน อายุของผู้ป่วย โรคประจำตัว ความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกเดงกี และศักยภาพของโรงพยาบาลในการดูแลผู้ป่วย ถ้าเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิจะมีผู้ป่วยเดงกีรุนแรงถูกส่งต่อมาเพื่อรักษาต่อทำให้ดูเหมือนมีอุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่า เป็นต้น การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี อายุน้อยกว่า 15 ปีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิจำนวน 2,893 คน พบภาวะไตวายเฉียบพลัน 25 คน (ร้อยละ 0.9)⁽¹⁰⁾ การศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีที่ประเทศโคลัมเบีย พบภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 1.6⁽¹¹⁾

ในผู้ใหญ่ที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีมีรายงานพบภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 3.3-13.3⁽¹²⁻¹⁴⁾ โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุและมีโรคประจำตัวอยู่เดิม เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หรือโรคไต

กลไกการเกิดไตวายเฉียบพลัน^(1,10)

กลไกการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกียังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากกลไกเดียวหรือหลายกลไกร่วมกันดังนี้

1. เลือดไปเลี้ยงไตน้อย เป็นกลไกสำคัญของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเดงกีอาการรุนแรง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะช็อก ภาวะหัวใจล้มเหลวจากการมีกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือภาวะตับวายที่ก่อให้เกิดภาวะ hepatorenal syndrome เป็นต้น

2. การเกิด immune complex ของ dengue virus-antibody complex ไปสะสมที่ไตโดยตรงทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ (complement) เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อไตตามมา การศึกษา

ผู้ป่วยไตวาย 25 คน ผู้ป่วย 3 คนมีผลชิ้นเนื้อไต พบว่าผู้ป่วย 1 คนมี granular C₃ pattern ที่หลอดเลือด glomeruli⁽¹⁰⁾

3. เชื้อไวรัสเดงกี มีผลต่อไตโดยตรง เนื่องจากตรวจพบเชื้อไวรัสเดงกีที่เนื้อเยื่อไต⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

4. ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) มี hemoglobinuria ซึ่งทำให้เป็นพิษต่อไต ผู้ป่วยมักมีโรคประจำตัว เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) โรคฮีโมโกลบินเอช (hemoglobin H) เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะซีดลง เหลืองขึ้น และตรวจพบ hemoglobin ในปัสสาวะ โดยไม่พบเม็ดเลือดแดง⁽¹⁸⁾

5. ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อรุนแรง อาจมีกล้ามเนื้ออักเสบมาก และเกิดกล้ามเนื้อลายสลายตามมา มี myoglobinuria ทำให้เป็นพิษต่อไต ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตรวจพบ myoglobin ในปัสสาวะ โดยไม่พบเม็ดเลือดแดง และมีเอนไซม์ creatine phosphokinase (CPK) ในเลือดสูงขึ้น⁽¹⁹⁻²³⁾

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดไตวายเฉียบพลัน

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ดังนี้

1. ความรุนแรงของไข้เลือดออกเดงกี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก มีอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลว ได้แก่ ทางเดินหายใจล้มเหลว ตับวาย และเลือดออกจากรุนแรง (ตารางที่ 9.4.2) ผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีระดับ IV มีความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายมากกว่าระดับอื่น โดยมี odds ratio (OR) เท่ากับ 16.9 (ร้อยละ 95 ความเชื่อมั่น 4.2-68.5) เนื่องจากภาวะช็อกรุนแรงทำให้ เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันในที่สุด (prerenal acute kidney injury)⁽¹⁰⁾

2. การได้รับ synthetic plasma expander เช่น dextran-40 หรือ hydroxyethyl starch มากเกินไป เช่น มากกว่า 30 มล./กก./วัน กลไกการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้ synthetic plasma expander ยังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเกิดจากสารสังเคราะห์ดังกล่าวมีพิษต่อไตโดยตรง หรือเกิดจากการที่มี oncotic pressure สูงมากกว่าพลาสมาทำให้กรองผ่านไตได้ลดลง นอกจากนี้ข้อต่ออาจอุดตันจากการที่ปัสสาวะมีความหนืดมากขึ้น สังเกตได้จากปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้ plasma expander จะมีความขุ่นจำเพาะสูงมากถึง 1.040⁽²⁴⁻²⁶⁾

3. ภาวะอ้วน มี weight standard deviation score (WSDS) มากกว่า 2 พบว่า ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่อ้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยไม่อ้วน โดยมี OR 6.3 (ร้อยละ 95 ความเชื่อมั่น 1.4-28.8)⁽¹⁰⁾ ซึ่งอาจอธิบายได้จาก ผู้ป่วยอ้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิดเดงกีรุนแรง และเนื่องจากในช่องท้องมีเนื้อเยื่อไขมันมาก ทำให้ความจุในช่องท้องลดลงเมื่อมีน้ำในช่องท้องจะเกิด abdominal compartment syndrome ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยที่ผอม⁽²⁷⁾ ซึ่งภาวะ abdominal compartment syndrome จะทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.7)

4. มีโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน เช่น ความดันโลหิตสูง และเบาหวาน ซึ่งภาวะดังกล่าวมักพบในผู้ป่วยสูงอายุ⁽¹³⁾

ตารางที่ 9.4.2 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตายของผู้ป่วยเด็กเดงกีรุนแรงที่มีและไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน⁽¹⁰⁾

ลักษณะทางคลินิก	ไตวายเฉียบพลัน		P
	มี (25 คน)	ไม่มี (50 คน)	
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	14 (56.0)	23 (46.0)	0.41
อายุ, ปี ^{&}	9.1 (3.6)	8.8 (3.2)	0.74
Weight standard deviation score [#]	1.9 (0.4 - 4.2)	0.2 (-1.5 - 1.6)	<0.01
ระดับความรุนแรงของโรค, จำนวน (ร้อยละ)			<0.01
- ใช้เลือดออกเดงกีระดับ II	1 (4.0)	0	
- ใช้เลือดออกเดงกีระดับ III	5 (20.0)	40 (80.0)	
- ใช้เลือดออกเดงกีระดับ IV	19 (76.0)	10 (20.0)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
ระดับสูงสุดของยูเรียไนโตรเจน, มก./ดล. ^{&}	64.5 (42.2)	14.7 (5.9)	<0.01
ระดับสูงสุดของครีเอตินิน, มก./ดล. ^{&}	4.9 (2.9)	0.7 (0.3)	<0.01
ภาวะแทรกซ้อน			
ทางเดินหายใจล้มเหลว, จำนวน (ร้อยละ)	20 (80.0)	2 (4.0)	<0.01
ไตวายเฉียบพลัน, จำนวน (ร้อยละ)	24 (96.0)	3 (6.0)	<0.01
เลือดออกรุนแรง, จำนวน (ร้อยละ)	21 (84.0)	6 (12.0)	<0.01
การติดเชื้อแบคทีเรีย, จำนวน (ร้อยละ)	8 (32.0)	4 (8.0)	0.02
เสียชีวิต, จำนวน (ร้อยละ)	16 (64.0)	0	<0.01

[#]ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) [&]ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

อาการและอาการแสดง

1. ผู้ป่วยมีปัสสาวะน้อยลง หรือไม่มีปัสสาวะ พบว่าผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกีซ็อกที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 24 คน มีปัสสาวะออกน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. 17 คน (ร้อยละ 70.8) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มที่ปัสสาวะออกมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม. (อัตราตายร้อยละ 82.3 และ 14.3 ตามลำดับ)⁽¹⁰⁾

2. ปัสสาวะแดง เนื่องจากมีปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) หรือปัสสาวะสีเข้มจาก myoglobinuria หรือ hemoglobinuria

3. ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยมากขึ้น เนื่องจากมีภาวะปอดบวมน้ำ ท้องอืดตึง เนื่องจากมีน้ำในช่องท้อง และเนื้อเยื่อของลำไส้ จากการที่ไตไม่สามารถขับปัสสาวะได้ หรือขับปัสสาวะได้น้อยกว่าปริมาณสารน้ำที่ได้รับ

4. ผู้ป่วยมีอาการแสดงของระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดที่ผิดปกติ เช่น ชัก ชี้น จากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือหัวใจหยุดเต้นจากโพแทสเซียมในเลือดสูง มือจีบเกร็งจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. ตรวจปัสสาวะ (urinalysis, UA)
2. ตรวจระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen, BUN) และครีเอตินินในเลือด
3. ตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด เช่น โซเดียม โพแทสเซียม ไบคาร์บอเนต คลอไรด์ แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก และระดับอัลบูมินในเลือด
4. ตรวจระดับครีเอตินิน โซเดียม และ osmolality ในเลือดและปัสสาวะเวลาเดียวกัน เพื่อประเมินชนิดของภาวะไตวายเฉียบพลันว่าเป็นชนิด prerenal หรือ intrinsic renal failure

ไตวายเฉียบพลันที่เป็นชนิด prerenal failure ส่วน tubule จะเก็บน้ำ โซเดียม และยูเรียไว้ ทำให้ค่า urine osmolality จะสูงกว่า 400-500 มิลลิออสโมล/ลิตร, urine Na (U_{Na}) น้อยกว่า 10-20 มิลลิออสโมล/ลิตร, fractional excretion of sodium (FE_{Na}) น้อยกว่า 1

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Creatinine}}{P_{Na} \times U_{Creatinine}} \times 100$$

การศึกษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ผู้ป่วยเด็กใช้เลือดออกแดงก็ 5 คน ที่มีผล FE_{Na} พบว่าทุกคนมีค่า FE_{Na} มากกว่า 1 (FE_{Na} เท่ากับ 2.9-28.1) แสดงว่ามีไตวายเฉียบพลัน แบบ intrinsic renal failure สาเหตุของไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็จะเกิดจากภาวะช็อก (prerenal failure) ซึ่งค่า FE_{Na} ควรจะน้อยกว่า 1 แต่ผู้ป่วยทุกคนมี FE_{Na} มากกว่า 1 เนื่องจากผู้ป่วยได้ตรวจ FE_{Na} หลังจากมี acute tubular necrosis (ATN) จากภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงนาน (ischemia) และการดำเนินโรคเข้าสู่ระยะ intrinsic renal failure แล้ว หรืออาจเป็นจากการได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ซึ่งทำให้มีการขับโซเดียมออกเพิ่มขึ้น ค่า FE_{Na} จึงมากกว่า 1⁽¹⁰⁾

การรักษา⁽²⁸⁾

การประเมินและการรักษาด้วยสารน้ำและเกลือแร่แก่ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยจะยุ่งยากมากกว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่มีการทำงานของไตปกติ ต้องติดตามอาการของผู้ป่วยประเมินผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการรักษา เพื่อเปลี่ยนแปลงการรักษาตามความเหมาะสมอยู่ตลอดเวลา โดยเบื้องต้นให้ประเมินและรักษาสมดุลน้ำ ดังนี้

1. ให้สารน้ำในปริมาณที่เหมาะสม โดยประเมิน effective intravascular volume (อ่านรายละเอียดบทที่ 7)

1.1 ยังขาดสารน้ำ ให้สารน้ำทดแทนตามปริมาณที่ขาดเพื่อให้เลือดไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น

1.2 ถ้าสถานะของสารน้ำปกติ ให้สารน้ำ 400 มล./ม.²/วัน เป็น insensible loss บวกด้วยปริมาณปัสสาวะ

1.3 ถ้ามีภาวะน้ำในหลอดเลือดเกิน ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นในระยะฟื้นตัว ต้องลดปริมาณสารน้ำที่ให้ให้ยาขับปัสสาวะ furosemide 1-4 มก./กก./ครั้ง หรือหยุดทางหลอดเลือดดำ 0.1-0.3 มก./กก./ชม. ให้ออกซิเจนในผู้ป่วยที่มีอาการหอบ ถ้าให้ furosemide แล้วใน 1-2 ชม. ไม่มีปัสสาวะออกต้องพิจารณาทำการฟอกเลือด
อนึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด หรือมีภาวะกล้ามเนื้อลายสลายจะมี hemoglobinuria และ myoglobinuria ได้ตามลำดับ ซึ่งภาวะดังกล่าวทำให้เกิดไตวายได้ ดังนั้นต้องให้สารน้ำอย่างเพียงพอและแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดเพื่อป้องกันไตวาย ดังนั้นการให้สารน้ำในผู้ป่วยเหล่านี้จะยุ่งยากยิ่งขึ้น อาจต้องพิจารณาทำการฟอกเลือดเร็วกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว

2. การรักษาสมดุลของเกลือแร่

2.1 โพแทสเซียมในเลือดสูง เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของไตวายเฉียบพลัน ดังนั้นต้องรีบให้การป้องกัน ติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดเป็นระยะ ๆ และให้การรักษาตามอาการและระดับของโพแทสเซียมในเลือด ดังนี้ (ตารางที่ 9.4.3)

2.1.1 ระดับโพแทสเซียมในเลือด 6.0-6.5 มิลลิโมล/ลิตร ไม่มีอาการแสดงและคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, EKG) ปกติ ให้การรักษาเบื้องต้น คือหยุดให้โพแทสเซียม และเอาโพแทสเซียมออกจากร่างกาย เช่น กิน หรือสวนด้วย Kayexalate (Sodium polystyrene sulfonate) หรือ Kalimate (Calcium polystyrene sulfonate)

2.1.2 โพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า 6.5 มิลลิโมล/ลิตร นอกจากจะให้การรักษาเบื้องต้นด้วย Kayexalate หรือ Kalimate แล้ว ต้องให้การรักษาอื่น ๆ ร่วมด้วยทันที

2.2 แคลเซียมและฟอสเฟต ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมักมีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมกับฟอสเฟตในเลือดสูง

2.2.1 ถ้าไม่มีอาการและผู้ป่วยยังรับประทานอาหารได้ให้ calcium carbonate (CaCO_3) กินเพื่อให้คาร์บอนเตจกับฟอสเฟตในอาหาร ผู้ป่วยจะได้มีระดับแคลเซียมที่สูงขึ้น และระดับฟอสเฟตในเลือดลดลง และแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดร่วมด้วย

2.2.2 ถ้าผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้อเกร็ง (tetany) หรือมือจับ (carpopedal spasm) หรือตรวจพบ Chvostek sign ให้ 10% calcium gluconate 0.5 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ

3. รักษาภาวะเลือดเป็นกรด โดยการให้ 7.5% NaHCO₃ ทางหลอดเลือดดำ ต้องระวังภาวะน้ำเกิน เพราะส่วนใหญ่ต้องให้ในปริมาณมาก ควรแก้ภาวะเลือดเป็นกรดถ้า arterial pH ต่ำกว่า 7.15 หรือ ไบคาร์บอเนตในเลือดต่ำกว่า 8 มิลลิโมล/ลิตร เพื่อรักษาให้ระดับ arterial pH มากกว่า 7.2 หรือ ไบคาร์บอเนตในเลือดมากกว่า 12 มิลลิโมล/ลิตร

ตารางที่ 9.4.3 การรักษาโพแทสเซียมในเลือดสูง^(28,29)

การรักษา	หมายเหตุ
ทำให้ผนังกล้ามเนื้อหัวใจทำงานปกติ	
1. 10% Calcium gluconate ขนาด 0.5-1 มล./กก. (ขนาดสูงสุด 20 มล.) ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ใน 5-15 นาที ยาละอออกฤทธิ์ทันที และให้ซ้ำได้อีก 1-2 ครั้ง ถ้ายังมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ	- ถ้าระดับโพแทสเซียม >7.0 มิลลิโมล/ลิตร หรือมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ หรือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ - ควรให้ทางหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ - จะตกตะกอนถ้าให้พร้อม sodium bicarbonate - ออกฤทธิ์สั้น ๆ ต้องให้การรักษายาอื่นร่วมด้วย
เคลื่อนโพแทสเซียมจากนอกเซลล์เข้าสู่เซลล์	
1. กลูโคสและอินซูลิน ขนาดกลูโคส 0.5 กรัม/กก. และอินซูลิน 0.1 ยูนิต/กก. ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ใน 30 นาที ให้ซ้ำได้ทุก 30 นาทีถ้ายังมีอาการหรือคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 2. ยาขยายหลอดลมพ่น (inhaled beta-agonists) ขนาด 0.1-0.3 มก./กก. จะออกฤทธิ์ภายใน 30 นาที 3. 7.5% NaHCO ₃ ขนาด 1-2 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ใน 15 นาที จะออกฤทธิ์ภายใน 15 นาที	- ถ้าระดับโพแทสเซียม >7.0 มิลลิโมล/ลิตร หรือมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ หรือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ - อินซูลินทำให้น้ำตาลในเลือดต่ำได้ ต้องติดตามระดับน้ำตาลเป็นระยะ - ภาวะที่เป็นต่างทำให้โพแทสเซียมจากนอกเซลล์เคลื่อนเข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น
ขับโพแทสเซียมออกจากร่างกาย	
1. Kayexalate หรือ Kalimate ขนาด 1 กรัม/กก. ผสม 20% sorbitol หรือ dextrose กิน/ทางสายให้อาหาร ทุก 2-8 ชม. โดยยา 1 กรัม/กก. จะลดระดับโพแทสเซียมได้ประมาณ 1 มิลลิโมล/ลิตร แต่ใช้เวลานานเป็น ชม. หรือวัน จึงจะเห็นผล 2. Furosemide ขนาด 1-4 มก./กก./ครั้ง หรือหยดทางหลอดเลือดดำ 0.1-0.3 มก./กก./ชม. 3. Hemodialysis (peritoneal dialysis ในกรณีที่ไม่สามารถทำ hemodialysis ได้)	- ในผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิที่ยังมีภาวะช็อก ลำไส้เคลื่อนไหวไม่ดี ให้ผสมกับ 10% dextrose เนื่องจาก sorbitol มี osmolality สูงอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น intestinal necrosis⁽³⁰⁾ - ขับโพแทสเซียมออกทางปัสสาวะ ได้ผลไม่ดีเท่า Kayexalate ควรให้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกินหรือปัสสาวะออกน้อย - ทำในผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมยังสูงอยู่หลังจากให้การรักษาด้วยยาแล้ว

4. การรักษาโดยการทดแทนไต (renal replacement therapy) ผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็เมื่อมีไตวายเฉียบพลัน ในบางครั้งมีความจำเป็นต้องทำการฟอกเลือด (hemodialysis) หรือล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) โดยมีข้อบ่งชี้ ดังนี้^(28,31,32)

- 4.1 ไม่มีปัสสาวะ มีภาวะน้ำเกิน ปอดบวม น้ำ หัวใจล้มเหลว และไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ
- 4.2 มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและไม่ตอบสนองต่อยาที่ให้
- 4.3 มีภาวะเลือดเป็นกรดมากและไม่ตอบสนองต่อยาที่ให้
- 4.4 มีอาการทางสมองจากยูเรียคั่ง (uremia) เช่น ชัก ชี้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดังกล่าวเมื่อระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดมากกว่า 100-150 มก./ดล.
- 4.5 ระดับแคลเซียมต่อฟอสฟอรัสไม่สมดุล มีอาการของแคลเซียมในเลือดต่ำและฟอสฟอรัสสูงที่ไม่สามารถใช้วิธีอื่นรักษาได้

5. ปรับขนาดยาที่ใช้ เนื่องจากการขับยาทางไตน้อยลง ต้องปรับขนาดยาที่ใช้ตาม GFR ของผู้ป่วย หลีกเลี่ยงยาที่มีพิษต่อไต เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycosides หนึ่งในผู้ป่วยที่มีการล้างไต ต้องปรับขนาดยาตามความสามารถของการขับยาโดยการล้างไตตามวิธีนั้น ๆ ด้วย

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยเด็กใช้เลือดออกแดงก็และมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยมีอัตราตายร้อยละ 60-64^(10,13) ผู้ป่วยเหล่านี้มีการพยากรณ์โรคไม่ดีเนื่องจากสาเหตุของไตวายเฉียบพลันเกิดจากภาวะช็อกรุนแรง การศึกษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ที่มีไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยจำนวน 25 คน พบว่าผู้ป่วยเสียชีวิต 16 คน (ร้อยละ 64) ผู้ป่วยที่เสียชีวิตทุกคนจะมีอวัยวะอื่นล้มเหลวร่วมด้วย (multi-organ failure) ผู้ป่วยที่ปัสสาวะออกน้อยพบว่ามีระบบทางเดินหายใจล้มเหลวร่วมด้วยมากกว่าผู้ป่วยที่ยังมีปัสสาวะออก (ร้อยละ 94 และ ร้อยละ 43 ตามลำดับ) ผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันบางคนแม้มีข้อบ่งชี้ต้องทำการล้างไตแต่ไม่สามารถทำการล้างไตได้ เนื่องจากมีภาวะเลือดออกมาก และมีภาวะช็อกต่อเนื่อง ผู้ป่วยที่รอดชีวิต 9 คน มี 3 คนที่ได้รับการล้างไต ระดับครีเอตินินในเลือดจะกลับมาอยู่ในระดับปกติหลังจากมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ที่ค่ามัธยฐานคือ 32 วัน (พิสัย 1-48 วัน) ผู้ป่วยทุกคนไม่มีภาวะไตวายเรื้อรัง⁽¹⁰⁾

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ที่มีไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ช็อก เช่น ภาวะพิษต่อไตจาก myoglobinuria และ hemoglobinuria จะมีการพยากรณ์โรคดี โดยการทำงานของไตจะกลับมาปกติทุกราย และไม่มีใครเสียชีวิต^(18,20-23)

สรุป ภาวะไตวายเฉียบพลันพบไม่บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงก็ แต่ใช้เลือดออกแดงก็ช็อกรุนแรงเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะไตวายเฉียบพลันทำให้มีการพยากรณ์โรคไม่ดีเนื่องจากผู้ป่วยมักมีอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวร่วมด้วย ผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีภาวะปอดบวมและไม่สามารถให้การรักษาโดยการทดแทนไตได้ เนื่องจากมีสัญญาณชีพไม่คงที่ และมีเลือดออกรุนแรง

เอกสารอ้างอิง

1. Vachvanichsanong P, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. *Arch Virol* 2016; 161: 771-8.
2. Vachvanichsanong P, McNeil E. Electrolyte disturbance and kidney dysfunction in dengue viral infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46 Suppl 1: 108-17.
3. Lumpaopong A, Kaewplang P, Watanaveeradej V, et al. Electrolyte disturbances and abnormal urine analysis in children with dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41: 72-6.
4. Rajadhyaksha A, Mehra S. Dengue fever evolving into systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. *Lupus* 2012; 21: 999-1002.
5. Wiersinga WJ, Scheepstra CG, Kasanardjo JS, et al. Dengue fever-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 800-1.
6. Upadhaya BK, Sharma A, Khaira A, et al. Transient IgA nephropathy with acute kidney injury in a patient with dengue fever. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 521-5.
7. Mekmullica J, Suwanphatra A, Thienpaitoon H, et al. Serum and urine sodium levels in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 197-9.
8. Bunnag T, Kalayanaroj S. Dengue shock syndrome at the emergency room of Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 Suppl 3: S57-63.
9. van der Watt G, Omar F, Brink A, et al. Laboratory investigation of the child with suspected renal disease. In: Avner ED, Niaudet P, Emma F, et al, editors. *Pediatric nephrology*, 7th ed. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2016. p. 613-36.
10. Laoprasopwattana K, Pruekprasert P, Dissaneewate P, et al. Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children. *J Pediatr* 2010; 157: 303-9.
11. Mendez A, Gonzalez G. Abnormal clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in children. *Biomedica* 2006; 26: 61-70.
12. Kuo MC, Lu PL, Chang JM, et al. Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1350-6.
13. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 651-5.
14. Khalil MA, Sarwar S, Chaudry MA, et al. Acute kidney injury in dengue virus infection. *Clin Kidney J* 2012; 5: 390-4.
15. Jessie K, Fong MY, Devi S, et al. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis* 2004; 189: 1411-8.
16. Boonpucknavig V, Bhamarapravati N, Boonpucknavig S, et al. Glomerular changes in dengue hemorrhagic fever. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100: 206-12.
17. Futrakul P, Poshyachinda V, Mitrakul C, et al. Renal involvement and reticulo-endothelial-system clearance in dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai* 1973; 56: 33-9.
18. Tanphaichitr VS, Chonlasin R, Suwantol L, et al. Effect of red blood cell glucose-6-phosphate

- dehydrogenase deficiency on patients with dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 2: S522-9.
19. Acharya S, Shukla S, Mahajan SN, et al. Acute dengue myositis with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13:221-2.
 20. Gunasekera HH, Adikaram AV, Herath CA, et al. Myoglobinuric acute renal failure following dengue viral infection. *Ceylon Med J* 2000; 45: 181.
 21. Davis JS, Bourke P. Rhabdomyolysis associated with dengue virus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e109-11.
 22. Lim M, Goh HK. Rhabdomyolysis following dengue virus infection. *Singapore Med J* 2005; 46: 645-6.
 23. Lima EQ, Gorayeb FS, Zanon JR, et al. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3322-6.
 24. Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 721-38.
 25. Schortgen F, Girou E, Deye N, et al. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2157-68.
 26. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010; 14: R191.
 27. Wilson A, Longhi J, Goldman C, et al. Intra-abdominal pressure and the morbidly obese patients: the effect of body mass index. *J Trauma* 2010; 69: 78-83.
 28. Sreedharan R, Avner ED. Renal failure. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2539-46.
 29. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, et al. Emergency interventions for hyperkalemia. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; 2: CD003235.
 30. Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate, USP). [internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2009 [cited 25 May 2016]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/011287s021lbl.pdf
 31. Goldstein SL. Continuous renal replacement therapy: mechanism of clearance, fluid removal, indications and outcomes. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 181-5.
 32. Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 37-48.

การติดเชื้อไวรัส

— เแดงก —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ

ภาวะแทรกซ้อนของหัวใจ และระบบไหลเวียนโลหิต

รัชชัย กิระวิทยา



ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของหัวใจและระบบไหลเวียน เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) พบไม่บ่อย วินิจฉัยแยกได้ยากจากไข้เลือดออกแดงก็ซ้อกรุนแรงที่มีภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) จากการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก และภาวะน้ำเกิน (hypervolemia)⁽¹⁾

ภาวะแทรกซ้อนไม่รุนแรงของหัวใจและระบบไหลเวียนพบได้บ่อย เช่น การทำงานของหัวใจลดลงชั่วคราวในระยะวิกฤต (systolic and diastolic cardiac impairment)⁽²⁾ ภาวะหัวใจเต้นช้า (bradycardia) ในระยะฟื้นตัว⁽³⁻⁵⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ความผิดปกติภาวะดังกล่าวจะกลับมาปกติภายใน 1-2 สัปดาห์

อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของหัวใจในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีพบแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาตั้งแต่ร้อยละ 10 ถึงมากกว่าร้อยละ 60⁽⁵⁻¹⁴⁾ ขึ้นกับ

1. สัดส่วนของผู้ป่วยเดงกีอาการรุนแรงที่นำมาศึกษา
2. คำนิยามของภาวะแทรกซ้อนของหัวใจ⁽¹²⁾ ถ้านับรวมความผิดปกติทุกอย่าง เช่น หัวใจเต้นเร็ว (sinus tachycardia) และหัวใจเต้นช้า ถึงแม้ผู้ป่วยไม่มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว รายงานอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนของหัวใจจะสูงมาก
3. เครื่องมือที่ใช้ตรวจ และความถี่ในการตรวจตามการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสเดงกี

4. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) เนื่องจากการวินิจฉัยสุดท้าย (definite diagnosis) ของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบต้องนำชิ้นเนื้อหัวใจมาตรวจทางพยาธิวิทยา ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบมักใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่จำเพาะ เช่น เอนไซม์ของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac enzymes) ที่เพิ่มสูงขึ้น ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, EKG) ที่ผิดปกติ เช่น ST segment elevation หรือ depression⁽¹⁵⁾ ผลตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiogram) พบหัวใจบีบตัวลดลง เป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบต้องประกอบด้วย ลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบร่วมกับตรวจพบความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการหลาย ๆ อย่างร่วมกัน ไม่ควรวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เพียงเพราะตรวจพบความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งโดยผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เพราะจะทำให้วินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบมากเกินไปจริง^(10,12)

นิยาม

ภาวะหัวใจล้มเหลว หมายถึง ภาวะที่เลือดออกจากหัวใจไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย

Stroke volume หมายถึง ปริมาตรเลือดที่หัวใจสูบฉีดในแต่ละครั้ง ซึ่งคำนวณจากค่าความแตกต่างของขนาดหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle, LV) ขณะบีบตัว (end systolic volume, ESV) และคลายตัว (end diastolic volume, EDV) ดังสมการ stroke volume = EDV - ESV

Cardiac output หมายถึง ปริมาตรเลือดที่หัวใจสูบฉีดใน 1 นาที ซึ่งคำนวณจาก cardiac output = stroke volume × heart rate/minute

Left ventricular ejection fraction (LVEF) หมายถึง ประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ซึ่งคำนวณจากสัดส่วนของ stroke volume ต่อ left ventricle end diastolic volume (LVEDV) ดังสมการ

$$\text{LVEF (\%)} = \frac{\text{EDV} - \text{ESV}}{\text{EDV}} \times 100$$

ค่าปกติของ LVEF ในทุกกลุ่มอายุ จะมากกว่าร้อยละ 55 ถ้า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 50 ถือว่ามี left ventricular systolic function ลดลง

ความสำคัญ

ผู้ป่วยที่ยังมีภาวะช็อกหลังจากได้รับสารน้ำปริมาณมาก เช่น 40-60 มล./กก. (intractable shock) ควรประเมินภาวะหัวใจล้มเหลวโดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง

การวินิจฉัยว่าภาวะช็อกมีสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลวหรือจากขาดสารน้ำในหลอดเลือดมีความสำคัญ เนื่องจากการแก้ไขภาวะช็อกด้วยการให้สารน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจะยิ่งทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวรุนแรงขึ้น

กลไกการเกิด

การศึกษาการบีบตัวของหัวใจในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี⁽⁶⁾ พบว่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายจะลดลงในผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาและการบีบตัวจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อพ้นระยะวิกฤต แสดงว่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ลดลงมีสาเหตุจากการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจที่ลดลงชั่วคราว มากกว่ากล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เพราะถ้าเกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบการบีบตัวของหัวใจน่าจะลดลงนานหลายสัปดาห์

การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจที่ลดลงชั่วคราวอาจเป็นผลจาก vasoactive mediators และ proinflammatory cytokines หรือจากการรั่วของพลาสมาทำให้เกิดการขาดสารน้ำในหลอดเลือด ทำให้ preload ลดลง กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและระบบไหลเวียนจากการติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่ง หรือหลายสาเหตุร่วมกัน⁽⁵⁾ ดังนี้ (รูปที่ 9.5.1)

1. ไวรัสแดงกึ่ง ทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง การตรวจทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งที่เสียชีวิตพบเชื้อไวรัสแดงกึ่งในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์เอนโดทีเลียม และเซลล์โมโนนิวเคลียร์ (mononuclear cells) นอกจากนี้ยังตรวจพบว่ามี inflammatory cells จำนวนมาก มี interstitial edema กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (acute myocardial infarction) และมีเลือดออกในเนื้อเยื่อหัวใจ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

2. Vasoactive mediators และ proinflammatory cytokines⁽²⁰⁻²²⁾ ผู้ป่วยเด็กมีอาการรุนแรงจะมี vasoactive mediators เช่น nitric oxide (NO), vascular endothelium growth factor (VEGF) และ inflammatory cytokines เช่น TNF- α , IL-6, IL-1 β เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดซึ่งทำให้เกิดการรั่วของพลาสมาและก่การทำงาน of กล้ามเนื้อหัวใจ

3. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (autoimmune response) การศึกษากลไกการเกิดโรคในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเนื่องจากเชื้อไวรัสอื่น ๆ พบว่าเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันทำลายเนื้อเยื่อหัวใจตนเอง ดังนั้นการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากเชื้อไวรัสแดงกึ่งอาจมีกลไกในลักษณะเดียวกัน⁽²³⁾

4. ไข่เลือดออกแดงกึ่งช็อกรุนแรง ทำให้

4.1 เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจลดลงและเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตามมา

4.2 กรดแลคติกคั่ง (lactic acidosis) จะก่การทำงาน of กล้ามเนื้อหัวใจ⁽¹²⁾

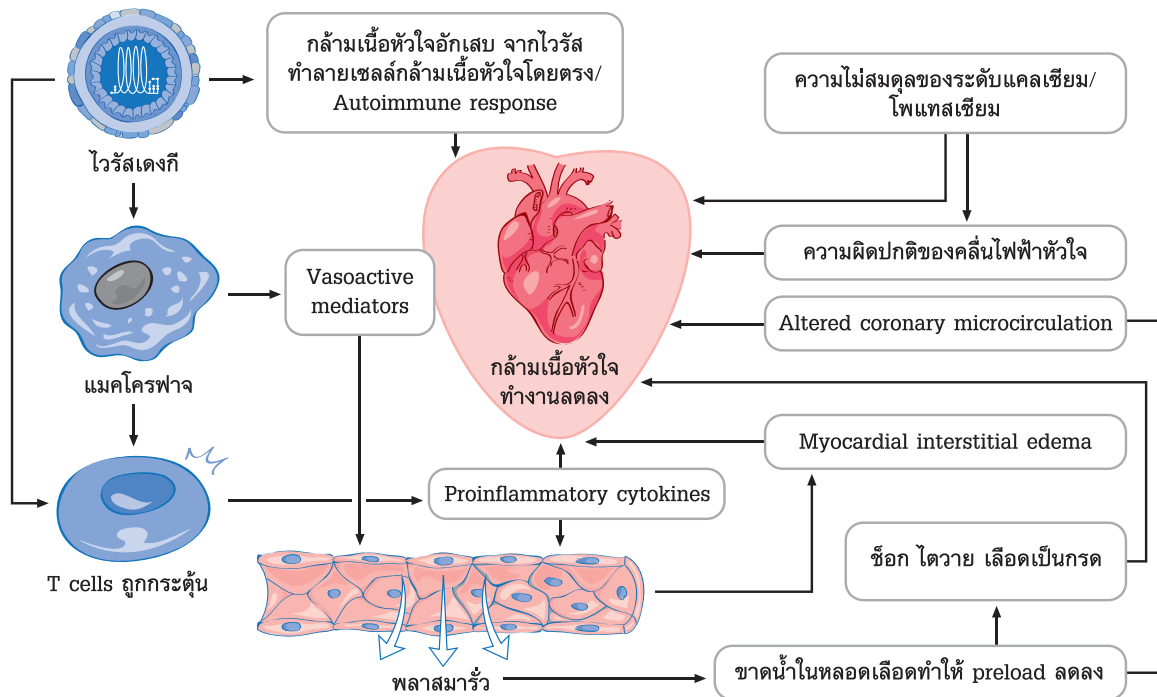
5. ภาวะเลือดออกผิดปกติ มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial bleeding) ซึ่งทำให้กล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลงได้

6. ภาวะอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ⁽¹²⁾ (multiple organ failure) เช่น

6.1 ภาวะไตวายเฉียบพลัน ทำให้มีภาวะน้ำเกิน มีภาวะเลือดเป็นกรด เกิดความแปรปรวนของอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte disturbance) เช่น โพแทสเซียมในเลือดต่ำ/สูง มีผลต่อจังหวะการเต้นของหัวใจ ความไม่สมดุลของระดับแคลเซียมภายในเซลล์ ทำให้หัวใจบีบตัวลดลง (myocardial dyskinesia) เป็นต้น

6.2 ระบบหายใจล้มเหลว ทำให้ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดแดงลดลง หัวใจต้องทำงานหนักมากขึ้น

7. การติดเชื้อแทรกซ้อน ทำให้หัวใจต้องทำงานหนักมากขึ้น



รูปที่ 9.5.1 | กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี^(5,12,23)

ลักษณะทางคลินิก⁽¹⁻⁶⁾

1. หัวใจเต้นผิดปกติ (rhythm abnormalities) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด

1.1 หัวใจเต้นช้า (bradycardia) พบบ่อยในระยะฟื้นตัวและเป็นชั่วคราว ส่วนใหญ่ไม่มีผลต่อสัญญาณชีพอื่น ๆ ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกี และไม่ต้องให้การรักษา สาเหตุของหัวใจเต้นช้าส่วนใหญ่เกิดจาก sinus bradycardia สาเหตุอื่น ๆ ที่อาจพบ เช่น first-degree, second-degree หรือ complete heart block⁽²⁴⁾ และ sinoatrial block⁽²⁵⁾

1.2 หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) พบไม่บ่อย เช่น premature atrial contraction (PAC), premature ventricular contraction (PVC) และ ventricular arrhythmia⁽²⁶⁾

1.3 หัวใจเต้นเร็ว พบไม่บ่อย เช่น sinus tachycardia, atrial fibrillation (AF)⁽²⁷⁾, atrial flutter, และ supraventricular tachycardia (SVT)

2. ภาวะหัวใจล้มเหลว พบไม่บ่อย ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจะมีการเหนื่อยหอบ นอนราบไม่ได้ เนื่องจากมีปอดบวม น้ำ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะพบหัวใจโต และมี pulmonary congestion เมื่อตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง จะพบหัวใจห้องล่างซ้ายขยายใหญ่ขึ้น และบีบตัวลดลง ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวมีโอกาสเสียชีวิตสูงหรือมี dilated cardiomyopathy ตามมาได้

ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำเกินเนื่องจากในระยะพื้นตัว น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ช่องท้องและเนื้อเยื่อเคลื่อนกลับเข้าสู่หลอดเลือด ถ้าไตขับน้ำส่วนเกินออกทางปัสสาวะไม่ได้หรือไม่ทัน อาจมีภาวะหัวใจล้มเหลวตามมา

3. น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)/เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) พบได้ไม่บ่อย อาจเกิดจากการรั่วของพลาสมาเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ หรือเกิดจากเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจเพียงเล็กน้อยจึงไม่มีอาการและตรวจพบได้จากคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอก และเกิด cardiac tamponade^(28,29)

การตรวจวินิจฉัย⁽¹²⁾

ผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิทั่วไป ไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรองคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, EKG) คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiogram) หรือตรวจเลือดหาระดับเอนไซม์ของกล้ามเนื้อหัวใจ เนื่องจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การมี LVEF ลดลง การมีระดับเอนไซม์ของกล้ามเนื้อหัวใจที่สูงขึ้นพบได้ในผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาในระยะวิกฤต และผลตรวจดังกล่าวจะกลับมาปกติในระยะพื้นตัว⁽¹⁻⁶⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางกลุ่มควรได้รับการตรวจประเมิน หรือวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนของหัวใจ ได้แก่

1. คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ควรประเมินใน⁽⁶⁾

- ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกิที่มีชีพจรเร็ว หรือช้ากว่าค่ามาตรฐานตามอายุ (อ่านรายละเอียดตารางที่ 7.2) หรือเดินผิดปกติ

- มีอาการหรืออาการแสดงที่ทำให้สงสัยว่ามีความผิดปกติที่หัวใจ เช่น หอบเหนื่อย เจ็บแน่นหน้าอก
- มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต ได้แก่ ผู้สูงอายุ มีโรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ⁽³⁰⁾ หญิงตั้งครรภ์⁽³¹⁾ ใช้เลือดออกเดงกิซ็อก⁽¹⁻⁶⁾

2. การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง ควรประเมินในผู้ป่วยที่ได้สารน้ำปริมาณมากแล้ว แต่ไม่สามารถทำให้สัญญาณชีพของผู้ป่วยคงที่ได้

3. เอนไซม์ของกล้ามเนื้อหัวใจ เช่น myoglobin, creatine kinase-muscle brain-type (CPK-MB), cardiac troponin I, troponin T ถ้ากล้ามเนื้อหัวใจบาดเจ็บ troponin และ CPK-MB จะสูงขึ้น ควรส่งตรวจเอนไซม์ของกล้ามเนื้อหัวใจเฉพาะผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิซ็อกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำที่เพียงพอแล้ว และคาดว่ามียากล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เพื่อช่วยในการวินิจฉัย และติดตามการเปลี่ยนแปลง

การตรวจพบเอนไซม์ของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มสูงขึ้นมีความจำเพาะต่ำในการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เนื่องจากเอนไซม์เหล่านี้ก็สูงขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ช็อกจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ภาวะ septic shock และช็อกจากการขาดสารน้ำในหลอดเลือด การศึกษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบว่าผู้ป่วยบางรายมีระดับ troponin T สูงขึ้นโดยที่ไม่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ⁽⁴⁾

4. การตรวจชิ้นเนื้อหัวใจ ไม่ทำในเวชปฏิบัติทั่วไป แต่จะทำในกรณีผู้ป่วยเสียชีวิต เพื่อหาสาเหตุการเสียชีวิต และยืนยันการวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ

การรักษา

ให้การรักษาตามความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ ดังนี้

1. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว เต้นช้า หรือเต้นผิดจังหวะ ควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12 leads เพื่อการวินิจฉัยที่ชัดเจน และรักษาไปตามสาเหตุ เช่น

1.1 ภาวะหัวใจเต้นเร็ว ควรประเมินภาวะช็อกและแก้ไขสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะช็อก ผู้ป่วยช็อกจะมีหัวใจเต้นเร็วถือว่าเป็นภาวะปกติของร่างกายที่ปรับตัวเพื่อเพิ่ม cardiac output โดยปกติอัตราหัวใจเต้นในเด็กจะไม่เกิน 180 ครั้ง/นาที ในกรณีที่อัตราหัวใจเต้นเกิน 180 ครั้ง/นาที ต้องประเมินภาวะ supraventricular tachycardia (SVT) และ AF with rapid ventricular response เพราะภาวะดังกล่าวจะทำให้ stroke volume ลดลงเนื่องจาก ventricular filling time สั้น

1.2 ภาวะหัวใจเต้นช้า ควรตรวจประเมินคลื่นไฟฟ้าหัวใจและวัดสัญญาณชีพต่อเนื่อง ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นช้าส่วนใหญ่ไม่มีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว จะมีสัญญาณชีพอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติภาวะหัวใจเต้นช้าจะเป็นชั่วคราวจึงไม่จำเป็นต้องให้การรักษ ควรให้การรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะดังต่อไปนี้

1) หอบเหนื่อยมากขึ้น หรือความอิ่มตัวออกซิเจนในเลือดแดงลดลง ควรให้ออกซิเจน หรือใส่ท่อช่วยหายใจขึ้นกับความรุนแรงของอาการ

2) ความดันโลหิตต่ำลง ให้ยาเพื่อเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจซึ่งยาดังกล่าวมักจะเพิ่ม cardiac output ด้วย เช่น dopamine (อ่านรายละเอียดบทที่ 7)

2. Low cardiac output ผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำปริมาณมาก แล้วยังมีความดันโลหิตต่ำอยู่ควรตรวจประเมิน preload โดย

2.1 ตรวจหัวใจและหลอดเลือดด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงโดยดูขนาดของ inferior vena cava (IVC) และ collapsibility ของ IVC ตามการหายใจ^(32,33) ผู้ป่วยที่มีขนาดของ IVC เล็ก และเมื่อหายใจเข้าแล้วขนาดของ IVC ลดลง (collapsible) มากกว่าร้อยละ 50 บ่งว่าผู้ป่วยยังมีภาวะขาดน้ำในหลอดเลือดอยู่ ควรให้สารน้ำต่อไป

ผู้ป่วยที่มีขนาดของ IVC ใหญ่และตึง (distended IVC) และเมื่อหายใจเข้าแล้วขนาดของ IVC ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 บ่งว่าผู้ป่วยได้รับสารน้ำเพียงพอแล้ว การให้สารน้ำเพิ่มอีกอาจทำให้หัวใจล้มเหลวมากยิ่งขึ้น ถ้าการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) น้อยกว่า

ร้อยละ 50⁽³⁴⁾ ควรให้ยาที่เพิ่ม cardiac output เช่น dopamine

2.2 ประเมินจาก central venous pressure (CVP) ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำและกล้ามเนื้อหัวใจทำงานปกติ สามารถให้สารน้ำปริมาณมากและเร็วได้ เช่น 20 มล./กก. ใน 30 นาที โดยไม่ก่อให้เกิดภาวะปอดบวม น้ำ แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับสารน้ำปริมาณมาก (>60 มล./กก.) แล้วยังมีภาวะช็อกควรใช้ fluid challenge test เป็นแนวทาง ถ้าให้สารน้ำ เช่น 5 มล./กก. แล้ว CVP ไม่เพิ่มขึ้นหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแสดงว่าหัวใจยังรับสารน้ำได้และบีบออกไปได้หมด แต่ถ้า CVP เพิ่มขึ้นมาก แสดงว่ามี preload มากเกินกว่าที่หัวใจจะรับสารน้ำได้อีก

การ optimized preload จะทำให้ผู้ป่วยได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำอย่างพอเหมาะ ถ้าให้สารน้ำปริมาณมากในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวความสามารถของหัวใจในการบีบตัวจะลดลง ถ้ามีภาวะดังกล่าวต้องจำกัดปริมาณสารน้ำและให้ยาขับปัสสาวะ

3. ภาวะปอดบวม ควรรับผู้ป่วยไว้รักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักเพื่อติดตามอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง ดังนี้

3.1 ใช้เครื่องช่วยหายใจ เนื่องจากผู้ป่วยจะหอบเหนื่อยมาก (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.1)

3.2 ควรจัดท่านอนหัวสูง ขาต่ำ เพื่อลด preload

3.3 ให้ผู้ป่วยได้พักโดย ฉีดยากลุ่ม sedative ที่นิยมให้ คือ morphine หรือ fentanyl

3.4 ให้ยาขับปัสสาวะ furosemide ทางหลอดเลือดดำ

3.5 ให้ inotropic drugs เช่น dopamine infusion ขนาด 5-15 ไมโครกรัม/กก./นาที โดยปรับขนาดยาทุก 5-10 นาที เพราะยาออกฤทธิ์สั้น ควรให้ยาในกลุ่ม inotropic/vasoactive drugs ทางสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter, CVC) ไม่ควรดูดเลือด push ยาหรือ flush สายน้ำเกลือในสายสวนที่ให้ยา inotropic/vasoactive drugs เพราะจะทำให้ระดับยาไม่คงที่และเกิดอันตรายได้

3.6 ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่อง

3.7 ใส่ arterial line เพื่อติดตามสัญญาณชีพอย่างต่อเนื่อง

3.8 ตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงเพื่อวัด cardiac output และประเมินการทำงานของหัวใจเป็นระยะ ๆ

4. การรักษาอื่น ๆ ที่ยังไม่มีหลักฐานรองรับว่าได้ประโยชน์ เช่น

4.1 สเตียรอยด์^(35,36) การศึกษาแบบ systematic review ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากเชื้อไวรัสอื่น ๆ พบว่าการให้สเตียรอยด์ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต⁽³⁵⁾

4.2 Intravenous immunoglobulin (IVIg) ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการให้ IVIg ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากไวรัสแดงก็ การศึกษาการให้ IVIg ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากไวรัสอื่น ๆ พบว่าไม่ได้ประโยชน์⁽³⁷⁾

การพยากรณ์โรค

อัตราการตายในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะแทรกซ้อนของหัวใจยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากสาเหตุที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจำแนกได้ยากว่าเกิดจากการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสเดงกี หรือมีภาวะแทรกซ้อนของหัวใจร่วมด้วย เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาปริมาณมากจะมีภาวะช็อกรุนแรงทำให้มีการดแลคติกคั่ง และก่การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจได้เช่นกัน นอกจากนี้ภาวะหัวใจล้มเหลวอาจเกิดจากผู้ป่วยได้รับสารน้ำปริมาณมาก และมีภาวะไตวายทำให้ขับสารน้ำที่เกินไม่ได้

สรุป ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีมีสาเหตุหลักจากภาวะช็อกเนื่องจากขาดสารน้ำในหลอดเลือด ผู้ป่วยเดงกีมีอาการรุนแรงที่มีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตามมา ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงเพื่อประเมินภาวะหัวใจล้มเหลวและหัวใจเต้นผิดจังหวะเพื่อให้การรักษาลำดับต่อไป ภาวะหัวใจเต้นช้าพบได้บ่อยในระยะฟื้นตัว ผู้ป่วยที่ไม่มีลักษณะทางคลินิกบ่งบอกถึงภาวะหัวใจล้มเหลวไม่จำเป็นต้องตรวจวินิจฉัยหรือให้การรักษาเพิ่มเติม ภาวะดังกล่าวจะหายได้เองภายใน 1-2 สัปดาห์

เอกสารอ้างอิง

1. Miranda CH, Borges Mde C, Matsuno AK, et al. Evaluation of cardiac involvement during dengue viral infection. Clin Infect Dis 2013; 57: 812-9.
2. Yacoub S, Griffiths A, Chau TT, et al. Cardiac function in Vietnamese patients with different dengue severity grades. Crit Care Med 2012; 40: 477-83.
3. Lateef A, Fisher DA, Tambyah PA. Dengue and relative bradycardia. Emerg Infect Dis 2007; 13: 650-1.
4. Khongphatthallayothin A, Chotivitayatarakorn P, Somchit S, et al. Mobitz type I second degree AV block during recovery from dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2000; 31: 642-5.
5. Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, et al. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. Nat Rev Cardiol 2014; 11: 335-45.
6. Kirawittaya T, Yoon IK, Wichit S, et al. Evaluation of cardiac involvement in children with dengue by serial echocardiographic studies. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9: e0003943.
7. Mendez A, Gonzalez G. Abnormal clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in children. Biomedica 2006; 26: 61-70.
8. Kularatne SA, Pathirage MM, Kumarasiri PV, et al. Cardiac complications of a dengue fever outbreak in Sri Lanka, 2005. Trans R Soc Trop Med Hyg 2007; 101: 804-8.
9. Wali JP, Biswas A, Chandra S, et al. Cardiac involvement in dengue haemorrhagic fever. Int J Cardiol

1998; 64: 31-6.

10. Khongphatthanayothin A, Lertsapcharoen P, Supachokchaiwattana P, et al. Myocardial depression in dengue hemorrhagic fever: prevalence and clinical description. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 524-9.
11. Kabra SK, Juneja R, Madhulika, et al. Myocardial dysfunction in children with dengue haemorrhagic fever. *Natl Med J India* 1998; 11: 59-61.
12. Shivanthan MC, Navinan MR, Constantine GR, et al. Cardiac involvement in dengue infection. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 338-46.
13. La-Orkhun V, Supachokchaiwattana P, Lertsapcharoen P, et al. Spectrum of cardiac rhythm abnormalities and heart rate variability during the convalescent stage of dengue virus infection: a Holter study. *Ann Trop Paediatr* 2011; 31: 123-8.
14. Khongphatthanayothin A, Suesaowalak M, Muangmingsook S, et al. Hemodynamic profiles of patients with dengue hemorrhagic fever during toxic stage: an echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2003; 29: 570-4.
15. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
16. Lee CH, Teo C, Low AF. Fulminant dengue myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009; 136: e69-71.
17. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, et al. Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 238-42.
18. Weerakoon KG, Kularatne SA, Edussuriya DH, et al. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka, 2009. *BMC Res Notes* 2011; 4: 268.
19. Torres AF, Braga DN, Muniz F, et al. Lymphocytic myocarditis at autopsy in patients with dengue fever. *Braz J Infect Dis* 2013; 17: 619-21.
20. Hober D, Poli L, Roblin B, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 beta (IL-1 beta) in dengue-infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 324-31.
21. Hober D, Delannoy AS, Benyoucef S, et al. High levels of sTNFR p75 and TNF alpha in dengue-infected patients. *Microbiol Immunol* 1996; 40: 569-73.
22. Aloia AL, Abraham AM, Bonder CS, et al. Dengue virus-induced inflammation of the endothelium and the potential roles of Sphingosine Kinase-1 and MicroRNAs. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 509306.
23. Massilamany C, Koenig A, Reddy J, et al. Autoimmunity in picornavirus infections. *Curr Opin Virol* 2016; 16: 8-14.
24. Virk HU, Inayat F, Rahman ZU. Complete heart block in association with dengue hemorrhagic fever. *Korean Circ J* 2016; 46: 866-9.
25. Kaushik JS, Gupta P, Rajpal S, et al. Spontaneous resolution of sinoatrial exit block and atrioventricular dissociation in a child with dengue fever. *Singapore Med J* 2010; 51: e146-8.

26. Chuah SK. Transient ventricular arrhythmia as a cardiac manifestation in dengue haemorrhagic fever--a case report. *Singapore Med J* 1987; 28: 569-72.
27. Horta Veloso H, Ferreira Junior JA, Braga de Paiva JM, et al. Acute atrial fibrillation during dengue hemorrhagic fever. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 418-22.
28. Pelupessy JM, Allo ER, Jota S. Pericardial effusion in dengue haemorrhagic fever. *Paediatr Indones* 1989; 29: 72-5.
29. Tayeb B, Piot C, Roubille F. Acute pericarditis after dengue fever. *Ann Cardiol Angeiol* 2011; 60: 240-2.
30. Zhang FC, Zhao H, Li LH, et al. Severe dengue outbreak in Yunnan, China, 2013. *Int J Infect Dis* 2014; 27: 4-6.
31. Kariyawasam S, Senanayake H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 767-75.
32. Dipti A, Soucy Z, Surana A, et al. Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a metaanalysis. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1414-9.
33. Venkata Sai PM, Dev B, Krishnan R. Role of ultrasound in dengue fever. *Br J Radiol* 2005; 78: 416-8.
34. Thanakitcharu P. Inferior vena cava diameter and collapsibility index: a practical non-invasive evaluation of intravascular fluid volume in critically-ill patients. *J Med Assoc Thai* 2013; 96: S14-22.
35. Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD004471.
36. Premaratna R, Rodrigo KM, Anuratha A, et al. Repeated dengue shock syndrome and 'dengue myocarditis' responding dramatically to a single dose of methylprednisolone. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e565-9.
37. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, et al. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD004370.



บทที่ 9.6

Abdominal compartment syndrome

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

ความดันในช่องท้องที่สูงจนกดหลอดเลือดในช่องท้องทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะในช่องท้องลดลง เรียกว่า abdominal compartment syndrome (ACS) ผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ช็อกที่มีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร และได้รับสารน้ำปริมาณมาก จะมีน้ำในช่องท้อง ลำไส้บวมและอืด (bowel ileus) มีโอกาสสูงที่มีภาวะความดันในช่องท้องสูง การวินิจฉัย บำบัด และรักษาภาวะความดันในช่องท้องสูงก่อนเกิด ACS จะลดการเกิดอวัยวะล้มเหลวและเสียชีวิต

นิยาม⁽¹⁻³⁾

ความดันในช่องท้องสูง (intra-abdominal hypertension, IAH) หมายถึง ภาวะที่ความดันในช่องท้องสูงกว่า 10 มม.ปรอท ในเด็ก⁽⁴⁾ หรือสูงกว่า 12 มม.ปรอท ในผู้ใหญ่

Abdominal perfusion pressure (APP) หมายถึง ความดันโลหิตที่ฉีดไปยังช่องท้อง คำนวณจากค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (mean arterial pressure)-ความดันในช่องท้อง (intra-abdominal pressure) โดย APP ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี จะมากกว่า 35 มม.ปรอท และเด็กโตจะมากกว่า 50 มม.ปรอท ถ้าความดันในช่องท้องสูง หรือค่าเฉลี่ยความดันโลหิตต่ำจะมี APP ลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะในช่องท้องลดลง

ความสำคัญ

การศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตและผู้ใหญ่ทั่วไปที่ไม่ใช่ไข้เลือดออกแดงก็ พบว่ามีความดันในช่องท้องสูง (สูงกว่า 12 มม.ปรอท) ร้อยละ 35 และมีภาวะ ACS ร้อยละ 5⁽⁵⁾ การวินิจฉัยภาวะความดันในช่องท้องสูงได้ก่อนที่จะมี ACS จึงมีความสำคัญ เพราะความดันในช่องท้องที่สูงมากนอกจากก่อให้เกิดอวัยวะล้มเหลวแล้วยังกดหลอดเลือดดำ inferior vena cava ทำให้เลือดดำไหลกลับเข้าสู่หัวใจไม่ได้ ผู้ป่วยจึงมีภาวะช็อกต่อเนื่องและทางเดินหายใจล้มเหลวเนื่องจากปอดขยายตัวได้ไม่ดีเพราะกะบังลมถูกดัน⁽⁶⁾

ภาวะ ACS ในผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็ช็อกยังมีรายงานไม่มาก^(7,8) เนื่องจากภาวะอวัยวะล้มเหลวเกิดจากภาวะช็อกรุนแรงได้ ทำให้ภาวะ ACS ถูกวินิจฉัยน้อย ดังนั้นผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงที่มีท้องอืดโตและตึงมากขึ้น ต้องให้สารน้ำปริมาณมากเพื่อคงสัญญาณชีพให้คงที่ ควรประเมินความดันในช่องท้องและแก้ไขภาวะดังกล่าวก่อนเกิด ACS

กลไกการเกิด^(1-3,5-8)

ผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็ช็อกที่มีการรั่วของพลาสมาปริมาณมากและมีเลือดออกรุนแรงจำเป็นต้องได้รับสารน้ำปริมาณมาก จะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและช่องท้องปริมาณมาก ร่วมกับมีลำไส้บวมน้ำและเลือดออกในระบบทางเดินอาหารทำให้ความดันในช่องท้องสูงขึ้นจนกดหลอดเลือด inferior vena cava ทำให้เลือดไหลกลับเข้าสู่หัวใจ (preload) ลดลง cardiac output จึงลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกายลดลง อวัยวะต่าง ๆ จึงล้มเหลวตามมา ความดันในช่องท้องสูงยังกดหลอดเลือดดำที่รับเลือดมาจากอวัยวะต่าง ๆ ในช่องท้องทำให้อวัยวะต่าง ๆ เช่น ไต ตับ และลำไส้มีการคั่งของเลือด (congestion) และบวมน้ำมากยิ่งขึ้น ถ้าความดันในช่องท้องสูงมากอาจกดหลอดเลือดแดงทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ในช่องท้องลดลง นอกจากนี้ความดันในช่องท้องสูงจะดันกะบังลมขึ้นไปในช่องทรวงอกทำให้ความดันในช่องทรวงอก (intrathoracic pressure) สูงขึ้น ปอดและหัวใจจะขยายตัวได้ไม่ดี ทำให้ระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลวตามมา ความดันในช่องทรวงอกที่สูงทำให้ central venous pressure (CVP) สูงขึ้น เลือดดำจากสมองจะไหลกลับเข้าสู่หัวใจได้ไม่ดีทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น (increased intracranial pressure) ถ้าความดันในช่องท้องไม่ได้รับการแก้ไขให้ลดลง วงจรนี้จะเกิดต่อไปและผู้ป่วยจะเสียชีวิตในที่สุด (รูปที่ 9.6.1)

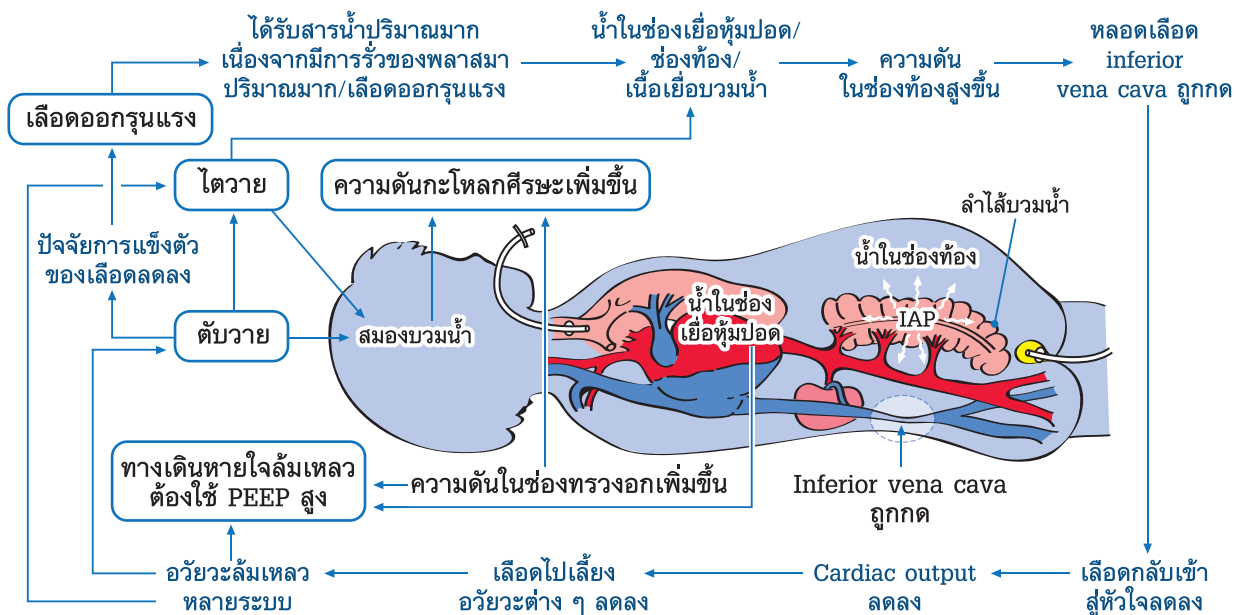
ระดับความรุนแรง และความเร็วในการเกิดความดันในช่องท้องสูง⁽⁹⁻¹¹⁾

1. ความดันในช่องท้อง แบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ (รูปที่ 9.6.2)

1.1 ระดับปกติ ในภาวะปกติความดันในช่องท้องของเด็กน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กก. คือ 3-5 มม.ปรอท ในผู้ใหญ่ผนังหน้าท้องหนากว่าและยืดหยุ่นได้น้อยกว่าจึงมีความดันในช่องท้องมากกว่า คือ ประมาณ 5-7 มม.ปรอท

1.2 สูงเล็กน้อยปานกลาง คือความดันในช่องท้องสูง 12-20 มม.ปรอท หรือ 16-27 ซม.น้ำ

1.3 สูงมาก คือความดันในช่องท้องสูงมากกว่า 20 มม.ปรอท หรือมากกว่า 27 ซม.น้ำ ในเด็กอาจมีภาวะ ACS ในขณะที่ความดันในช่องท้องเพียง 16 มม.ปรอท



IAP: intra-abdominal pressure; PEEP: positive end expiratory pressure

(ดัดแปลงจาก Abviser.com)

รูปที่ 9.6.1 | วงจรการเกิด abdominal compartment syndrome ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีช็อก

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าหลังจากเพิ่มความดันในช่องท้องเป็น 20-40 มม.ปรอท เลือดจะไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ในช่องท้องลดลงโดยเฉพาะ กระเพาะอาหาร ลำไส้ ตับอ่อน ตับ ม้ามและไต แต่ยังไม่เลี้ยงต่อมหมวกไตได้ปกติ⁽¹²⁾

2. ความเร็วในการเกิดความดันในช่องท้องสูง แบ่งเป็น

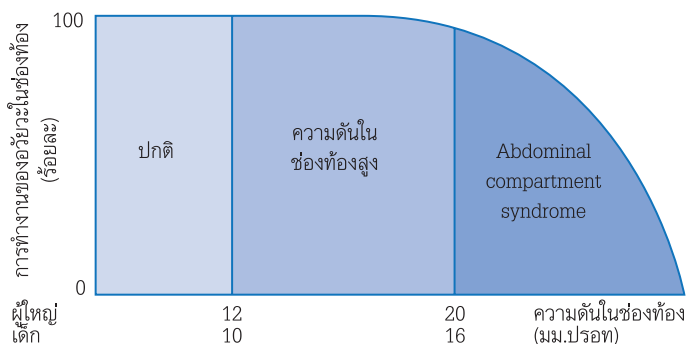
2.1 ความดันในช่องท้องสูงขึ้นอย่างทันทีแต่เป็นระยะเวลาสั้น ๆ ไม่กี่วินาที (hyper-acute) เป็นภาวะปกติที่เกิดในคนทั่วไป เช่น หัวเราะ ไอ จาม เบ่งอุจจาระ เป็นต้น

2.2 ความดันในช่องท้องสูงขึ้นเร็วโดยใช้เวลาไม่กี่ชั่วโมง (acute) เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด ACS เช่น ภาวะเลือดออกในช่องท้อง

2.3 ความดันในช่องท้องสูงขึ้นโดยใช้เวลาเป็นวัน (sub-acute) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยวิกฤต เช่น ภาวะไข้เลือดออกเด็งกีที่มีการรั่วของพลาสมาเข้าสู่ช่องท้องปริมาณมาก

2.4 ความดันในช่องท้องค่อย ๆ สูงขึ้นใช้เวลาเป็นเดือน (chronic) เช่น คนอ้วนอาจมีความดันในช่องท้องสูงถึง 10-15 มม.ปรอท ตามปริมาณไขมันในช่องท้อง⁽¹³⁾ และหญิงตั้งครรภ์ที่มีความดันในช่องท้องค่อย ๆ สูงขึ้นตามอายุครรภ์ โดยภาวะดังกล่าวจะไม่ก่อให้เกิด ACS แต่มีความเสี่ยงสูงกว่าคนปกติในการเกิด ACS ถ้าความดันในช่องท้องสูงขึ้นแบบ acute หรือ sub-acute การศึกษาในผู้ป่วยเด็กเด็งกีรุนแรง ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่าภาวะอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด ตับวาย และไตวาย^(14,15) ซึ่งอาจ

อธิบายจากคนอ้วนมีความเสี่ยงที่จะเกิด ACS มากกว่าคนผอมหรือน้ำหนักตัวปกติ เมื่อมีการรั่วของพลาสมาเข้าสู่ช่องท้องปริมาณมาก



รูปที่ 9.6.2 | ความสัมพันธ์ของความดันในช่องท้อง การทำงานของอวัยวะในช่องท้อง

ภาวะปกติความดันในช่องท้องจะน้อยกว่า 10-12 มม.ปรอท เมื่อความดันในช่องท้องสูงมากขึ้นจนเลือดไปเลี้ยงอวัยวะในช่องท้องลดลง หรือการทำงานของอวัยวะลดลงอย่างน้อย 1 อวัยวะ จะเรียกว่าภาวะนี้ว่า abdominal compartment syndrome (ACS) ผู้ป่วยเด็กที่มีความดันในช่องท้องสูงมากกว่า 16 มม.ปรอท มีโอกาสเกิด ACS สูง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ความดันช่องท้องระหว่าง 10-16 มม.ปรอทเกิด ACS ได้เช่นกันถ้ามีภาวะช็อก และมีความยืดหยุ่นของช่องท้องน้อย^(1-3,5,16,17)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ACS⁽⁹⁾

1. ได้รับสารน้ำหรือสารเลือดปริมาณมาก
2. มีน้ำในช่องท้องปริมาณมาก เช่น ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาเข้าสู่ช่องท้องปริมาณมาก ผู้ป่วยไตวายที่ล้างไตทางหน้าท้อง
3. มีความดันในช่องท้องสูง เช่น มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก ทางเดินหายใจล้มเหลวต้องใช้ความดันสูงเพื่อช่วยหายใจ เช่น ใช้ positive end expiratory pressure (PEEP) มากกว่า 10 ซม.น้ำ
4. ภาวะอ้วน มีดัชนีมวลกาย (body mass index) มากกว่า 30
5. ท้องอืด มีเลือดออกในทางเดินอาหาร
6. อยู่ในท่านอนคว่ำ

อาการและอาการแสดง

ภาวะ ACS จะพบในผู้ป่วยเด็กที่ช็อกรุนแรงและมีอวัยวะล้มเหลว การชักประวัติเพื่อประเมินอาการปวดท้อง ปวดศีรษะหรืออ่อนเพลียจึงทำได้ยาก ดังนั้นผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ทุกคนที่ตรวจพบท้องอืดตึงมากควรตรวจวินิจฉัยยืนยันภาวะ ACS เพิ่มเติม เนื่องจากการตรวจพบท้องอืดตึงมากมีความไวและความจำเพาะใน

การวินิจฉัยความดันในช่องท้องสูง (ความดันมากกว่า 15 มม.ปรอท) เพียงร้อยละ 56 และ 87 และค่าทำนายผลบวกร้อยละ 35 ค่าทำนายผลลบร้อยละ 94⁽¹⁸⁾ ลักษณะทางคลินิกอื่น ๆ ที่พบได้ในผู้ป่วยที่มี ACS เช่น ปริมาณปัสสาวะลดลง ความดันโลหิตต่ำที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อการให้สารน้ำ ชีพจรเบาเร็ว การมี elevated jugular venous pressure ภาพถ่ายรังสีทรวงอกอาจพบปริมาตรปอดลดลงหรือปอดแฟบ อย่างไรก็ตามลักษณะทางคลินิกดังกล่าวไม่มีความจำเพาะกับภาวะ ACS

การวินิจฉัย^(4,9)

ควรสงสัยว่าผู้ป่วยมี ACS ถ้ามีภาวะดังต่อไปนี้ 3 ประการ

1. ความดันในช่องท้องสูงแบบ acute หรือ sub-acute และสูงมากกว่า 16 มม.ปรอท ในเด็ก หรือมากกว่า 20 มม. ปรอท ในผู้ใหญ่
2. การทำงานของอวัยวะลดลง
3. อาการดีขึ้นหลังลดความดันในช่องท้อง

การยืนยันการวินิจฉัยภาวะความดันในช่องท้องสูง

1. การวัดความดันในช่องท้องโดยตรงทำโดยเจาะท้องเพื่อวัดความดันแต่ในทางปฏิบัติไม่นิยมทำเนื่องจากทำยากกว่าการวัดความดันทางอ้อม และมีผลข้างเคียงคือเกิดภาวะเลือดออกได้

2. การวัดความดันทางอ้อมผ่านทางกระเพาะปัสสาวะทำได้ง่ายและปลอดภัยกว่าการวัดความดันในช่องท้องโดยตรง จึงใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการประเมินความดันในช่องท้อง อย่างไรก็ตามค่าของความดันในช่องท้องที่ทำให้เกิด ACS ในแต่ละคนแตกต่างกัน ดังนั้นจึงต้องใช้การเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ ปริมาณปัสสาวะ ภาวะอวัยวะต่าง ๆ เริ่มทำงานลดลงของผู้ป่วย มาประกอบการวินิจฉัยภาวะ ACS

ผู้ป่วยใช้เลือดออกเดงกิหรือกรุนแรง จะได้รับการใส่สายสวนปัสสาวะเพื่อประเมินปริมาณปัสสาวะอยู่แล้ว ถ้าสงสัยว่าผู้ป่วยมีความดันในช่องท้องสูง สามารถวัดความดันในช่องท้องโดยใช้สายสวนปัสสาวะเดิมต่อกับอุปกรณ์ แล้วติดตามความดันในช่องท้องทุก 4-6 ชม. และถ้าอวัยวะต่าง ๆ เริ่มทำงานลดลง ควรวัดถี่ขึ้น และติดตามต่อเนื่องจนกว่าการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ดีขึ้น

การวัดความดันในช่องท้องมีหลายวิธีขึ้นกับอุปกรณ์ที่มีในโรงพยาบาลนั้น ๆ เช่น ถ้ามีสายสวนปัสสาวะชนิด 2 ทางต้องต่ออุปกรณ์ (รูปที่ 9.6.3 ก-ข) แต่ถ้ามีสายสวนปัสสาวะชนิด 3 ทาง สามารถต่อกับเครื่องวัดความดันในช่องท้องได้โดยตรง

ขั้นตอนการวัดความดันในช่องท้องผ่านทางสายสวนปัสสาวะชนิด 2 และ 3 ทาง มีดังนี้

1. สายสวนปัสสาวะชนิด 2 ทาง⁽¹⁹⁾

- 1) ต่อ connector port กับสายสวนปัสสาวะ
- 2) ต่อสาย suction เบอร์ 14 เข้ากับ connector port อีกด้าน
- 3) ต่อสาย suction, extension tube, syringe และถุงปัสสาวะเข้ากับหัวต่อ 3 ทาง

4) ปิดหัวต่อ 3 ทาง ด้านที่ต่อกับสาย extension tube และพับสายสวนปัสสาวะ แล้วใส่น้ำเกลือที่เตรียมไว้ใน syringe เข้าทางสายสวนประมาณ 1 มล./กก. สูงสุดไม่เกิน 25 มล. เพื่อให้กระเพาะปัสสาวะมีน้ำเกลืออยู่ในปริมาณที่กำหนด (รูปที่ 9.6.4 ก)

5) ปิดหัว 3 ทางด้านที่ต่อกับถุงปัสสาวะ แล้ววัดความดัน

2. สายสวนปัสสาวะชนิด 3 ทาง (รูปที่ 9.6.4 ข)

1) ต่อสายสวนปัสสาวะ extension tube สายน้ำเกลือ และ syringe เข้ากับหัวต่อ 3 ทาง

2) ปิดหัวต่อ 3 ทางด้านที่ต่อกับสายสวนปัสสาวะแล้วใช้ syringe ดูดน้ำเกลือตามปริมาณที่ต้องการ

3) ปิดหัว 3 ทางด้านที่ต่อกับ extension tube และพับสายสวนปัสสาวะขณะใส่น้ำเกลือ

4) ปิดหัว 3 ทางด้านที่ต่อกับ syringe แล้ววัดความดัน

วิธีวัดความดันและการติดตาม

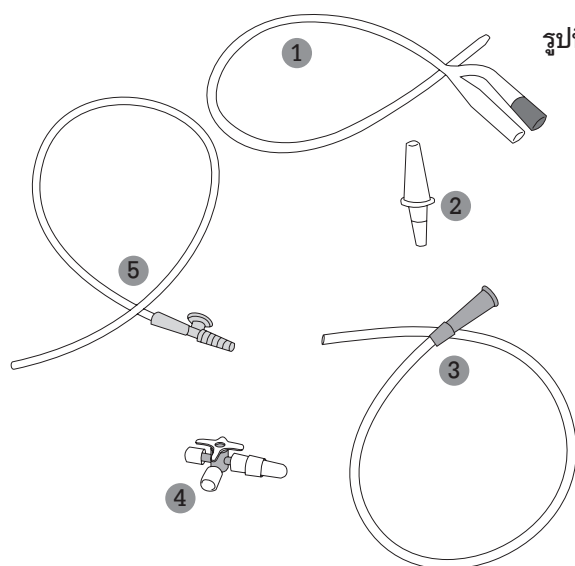
1) วัดความดันตรงเส้นขนานกับกึ่งกลางรักแร้ (mid axillary line) บริเวณ iliac crest ถือว่าตำแหน่งนี้มีความดันเท่ากับ 0

2) ขณะวัดให้ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงาย หายใจออก ไม่เกร็งกล้ามเนื้อหน้าท้อง

3) ถ้าความดันในช่องท้องสูงน้อยกว่า 12 มม.ปรอท แต่ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงต่อ ACS ควรวัดทุก 4-6 ชั่วโมง อาจยังไม่ต่อกับ pressure transducer ให้วัดความดันน้ำในสาย extension tube โดยตรง

4) ถ้าผู้ป่วยเริ่มมีความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ควรวัดถี่ทุกชั่วโมง โดยต่อสาย extension tube เข้ากับ pressure transducer แล้วต่อเข้ากับเครื่อง monitor

5) ติดตามความดันในช่องท้องจนกว่าความดันจะต่ำกว่า 10-12 มม.ปรอท



รูปที่ 9.6.3 ก

อุปกรณ์ที่ใช้วัดความดันในช่องท้อง

1) สายสวนปัสสาวะ

2) connector port*

3) suction เบอร์ 14* ที่ตัดปลายออก

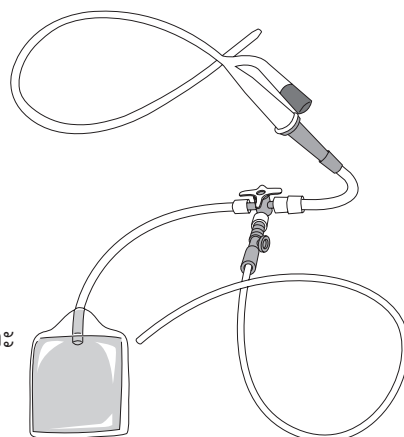
4) หัวต่อ 3 ทาง

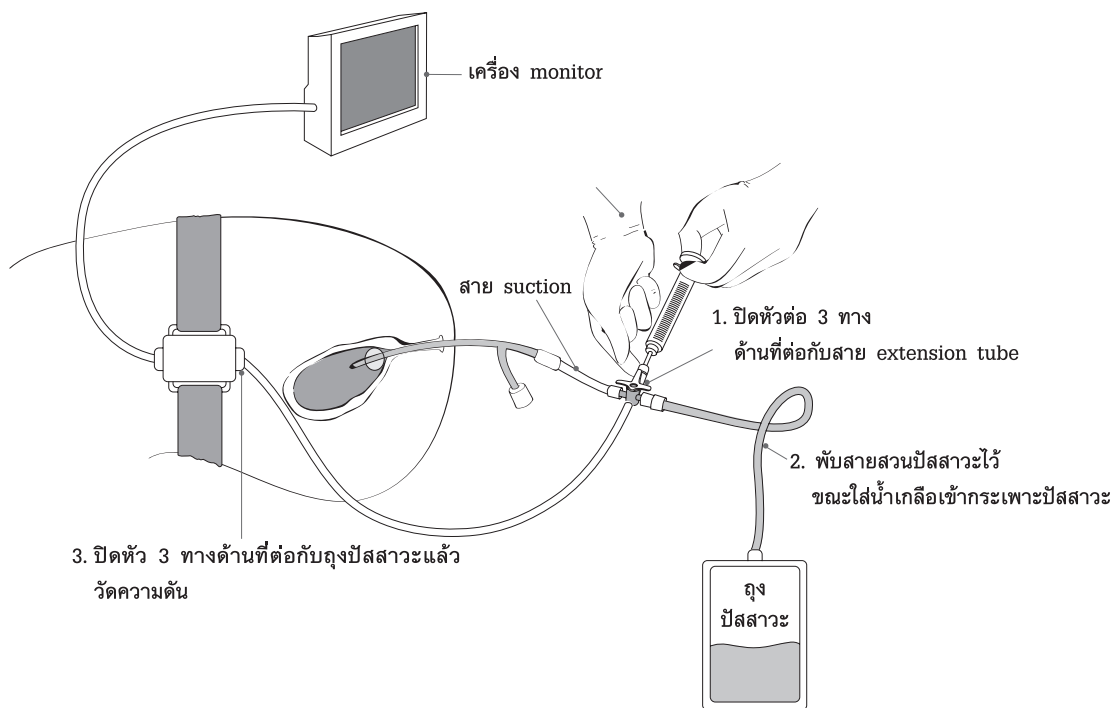
5) extension tube

* สำหรับสายสวนปัสสาวะชนิด 2 ทางเท่านั้น

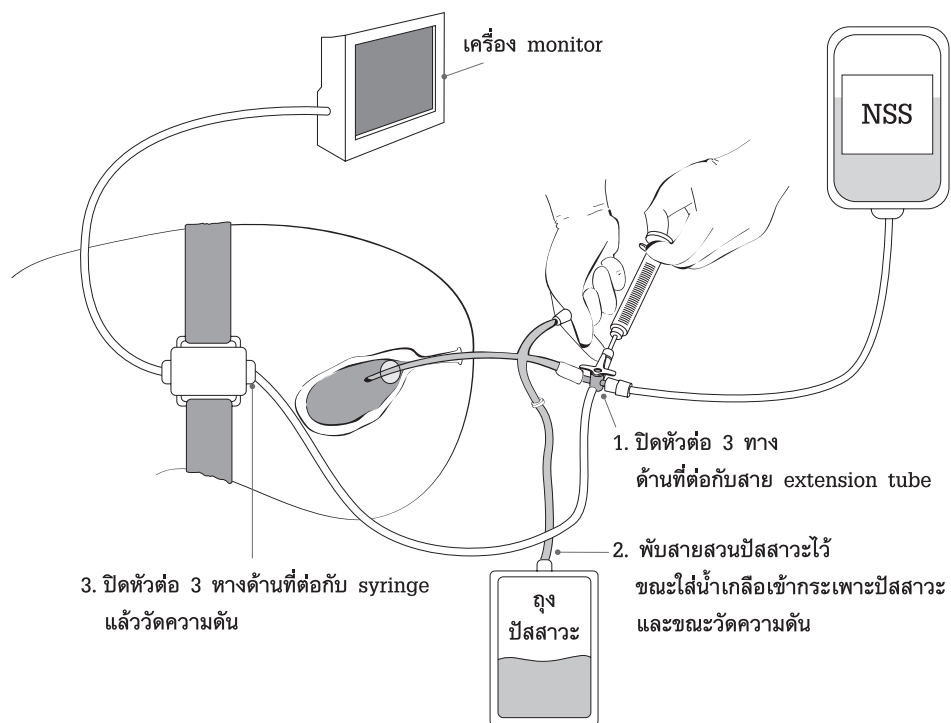
รูปที่ 9.6.3 ข

อุปกรณ์ที่ต่อเสร็จแล้วในสายสวนปัสสาวะชนิด 2 ทาง





รูปที่ 9.6.4 ก | ขั้นตอนการวัดความดันในช่องท้องสายสวนปัสสาวะชนิด 2 ทาง



รูปที่ 9.6.4 ข | ขั้นตอนการวัดความดันในช่องท้องสายสวนปัสสาวะชนิด 3 ทาง

ภาวะแทรกซ้อนของความดันในช่องท้องสูง ได้แก่

1. ระบบทางเดินอาหาร ลำไส้เป็นอวัยวะที่ได้รับผลกระทบเป็นอันดับแรกเมื่อมีความดันในช่องท้องสูง เนื่องจาก mesenteric blood flow จะลดลงถึงแม้ความดันในช่องท้องเพิ่มขึ้นไม่มาก⁽²⁰⁾ ทำให้ผนังลำไส้บวมส่งผลให้ความดันในช่องท้องยิ่งเพิ่มขึ้นเป็น vicious cycle ถ้าความดันในช่องท้องสูงจนเลือดไปเลี้ยงลำไส้ลดลงมากจะทำให้ลำไส้ขาดเลือด (ischemia) ได้⁽²¹⁾ การที่เลือดไปเลี้ยงลำไส้ลดลงทำให้แบคทีเรียในลำไส้ผ่านผนังลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดได้ง่ายขึ้น เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดตามมา⁽²²⁾

เลือดไปเลี้ยงลำไส้ลดลงจาก 2 กลไก ดังนี้

1.1 ความดันในช่องท้องสูง ทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ลดลง เนื่องจาก

- ถ้าความดันในช่องท้องมากกว่า 20 มม.ปรอท เลือดจะไปเลี้ยงผนังลำไส้ลดลง
- ถ้าความดันในช่องท้องมากกว่า 40 มม.ปรอท celiac artery และ superior mesenteric artery blood flow จะลดลง⁽¹²⁾

1.2 Cardiac output ลดลง ทำให้ abdominal perfusion pressure ลดลง

2. ระบบทางเดินหายใจ ความดันในช่องท้องสูง จะทำให้ผนังทรวงอก และกะบังลมขยายลงไม่ได้ทำให้มีความดันในทรวงอกสูงขึ้น ทำให้ปอดขยายได้ไม่ดี มีภาวะปอดแฟบ (atelectasis) และความดันในระบบทางเดินหายใจสูงขึ้น ก่อให้เกิดภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia) และมีการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ตามมา⁽²³⁾ และเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ปอดอักเสบและ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ตามมาได้⁽²⁴⁾

3. หัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต⁽²⁵⁾

3.1 ความดันในทรวงอกสูงขึ้นทำให้

- กล้ามเนื้อหัวใจคลายตัวได้ไม่ดี และถ้ากดเบียดมากขึ้นจะทำให้หัวใจบีบตัวไม่ดี ทำให้ cardiac output ลดลง
- Central venous pressure สูงขึ้น

3.2 Preload ลดลง เนื่องจากเลือดผ่าน inferior vena cava ลดลง ทำให้เพิ่ม venous hydrostatic pressure ผู้ป่วยจะมีขาบวมตึง⁽²⁶⁾

4. ระบบทางเดินปัสสาวะ ภาวะความดันสูงในช่องท้อง ทำให้ไตทำงานได้ลดลงเนื่องจาก

4.1 หลอดเลือดดำที่ไหลกลับจากไต (renal vein) ถูกกด⁽²⁷⁾ ทำให้เลือดที่เลี้ยงไตแล้วไหลกลับไม่ได้หรือไม่ดี

4.2 หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงไต (renal artery) หดตัว เนื่องจากถูกกระตุ้นโดยระบบ sympathetic nervous and renin-angiotensin เพราะ cardiac output ลดลง^(28,29) ทำให้ glomerular perfusion ลดลง ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง ปริมาณปัสสาวะจึงลดลง⁽³⁰⁾

5. ตับ ถ้าความดันในช่องท้องเกิน 10 มม.ปรอทขึ้นไป^(31,32) portal vein จะถูกกด เลือดจะไปเลี้ยงเซลล์ตับลดลง ทำให้เซลล์ตับกำจัดของเสีย เช่น lactic acid ลดลง

6. ระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยที่มีความดันในช่องท้องสูงจะมีความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นด้วย

เนื่องจาก CVP ที่สูงขึ้นทำให้เลือดดำจากสมองไหลลงสู่หัวใจได้ไม่ดี^(33,34) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายร่วมด้วยจะยิ่งเพิ่มโอกาสเกิดภาวะสมองบวมและเพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะสูง

การรักษา ตามลำดับดังนี้⁽⁴⁾

ผู้ป่วยเด็กที่มีความดันในช่องท้องเกิน 10 มม.ปรอท ควรติดตามโดยวัดความดันทางอ้อมผ่านทางกระเพาะปัสสาวะทุก 4 ชม. และเริ่มให้การรักษาลำดับขึ้นจากขั้นที่ 1 ไปเรื่อย ๆ ถ้าผู้ป่วยตอบสนองดีตั้งแต่ขั้นแรก ๆ ก็ไม่ต้องทำขั้นถัดไป ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองในขั้นแรกให้เพิ่มขึ้นในการจัดการต่อไปโดยรักษาระดับความดันในช่องท้องให้ต่ำกว่า 10 มม.ปรอท อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยมีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ (multi-organ failure) และความดันในช่องท้องสูงมากควรรีบใส่ท่อระบายน้ำในช่องท้อง

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่จำเพาะสำหรับไข้เลือดออกแดงที่มีภาวะ ACS ผู้มีพญจึงจึงดัดแปลงแนวทางการรักษาภาวะ ACS ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็มากขึ้น ดังนี้

ขั้นที่ 1

1.1 ให้สารน้ำน้อยที่สุดโดยที่ผู้ป่วยยังมีสัญญาณชีพคงที่ เนื่องจากการให้สารน้ำปริมาณมากจะทำให้มีโอกาสเกิด ACS มากขึ้น ควรให้คอลลอยด์แทน crystalloid ตามข้อบ่งชี้ (อ่านรายละเอียดบทที่ 8) และควรให้สารเลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2)

1.2 ผู้ป่วยควรอยู่ในท่านอนราบหงาย ไม่ควรยกศีรษะสูงเกิน 30 องศา เพราะจะทำให้ความดันในช่องท้องสูงขึ้น⁽⁴⁾

1.3 ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจต้องใส่สายสวนกระเพาะอาหาร (nasogastric (NG) tube) และงดให้อาหารทางปาก เพื่อลดความดันในช่องท้อง เนื่องจากผู้ป่วยจะมีลำไส้บวมหรือมีลมในลำไส้มาก

ขั้นที่ 2

2.1 ให้ยาขับปัสสาวะเมื่อผู้ป่วยพ้นระยะวิกฤต และไม่มีภาวะขาดน้ำ ให้อัลบูมินร่วมกับยาขับปัสสาวะถ้าอัลบูมินในเลือดต่ำ (อ่านรายละเอียดบทที่ 7 และ 9.4)

2.2 พิจารณาทำการฟอกเลือด (hemodialysis) หรือ ultrafiltration โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไตวายหรือน้ำเกินมาก เพื่อลดปริมาณพลาสมาที่รั่วเข้าสู่ช่องท้อง

ขั้นที่ 3

ใส่ท่อระบายน้ำในช่องท้อง ในผู้ป่วยเด็กที่ความดันในช่องท้องสูงกว่า 16 มม.ปรอท ร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตต่ำที่ไม่ตอบสนองต่อสารน้ำและยา หรือมีอาการที่บ่งว่าอวัยวะทำงานลดลง เช่น ต้องช่วยหายใจเพิ่มขึ้น ไตวายมากขึ้น เป็นต้น ควรทำ ultrasound-guided เพื่อใส่ท่อระบายน้ำและแก้ไขการแข็งตัวของหลอดเลือดผิดปกติก่อนทำการหัตถการ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2)^(4,7)

การพยากรณ์โรค

อัตราการตายในผู้ป่วยทั่วไปที่มี ACS ประมาณร้อยละ 40-100^(5,16,35) เนื่องจากภาวะ ACS มักเกิดในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีซึ่งรุนแรง และต้องได้สารน้ำปริมาณมาก ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีภาวะหลายระบบในร่างกายล้มเหลวร่วมด้วยอยู่แล้ว นอกจากนี้ภาวะ ACS ยังส่งเสริมให้อวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายล้มเหลวมากขึ้น ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยภาวะ ACS ช้าและไม่ได้รับการรักษา อัตราตายจะสูงมาก

การศึกษาในผู้ใหญ่ทั่วไปที่มีภาวะวิกฤต พบว่าค่า APP ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มม.ปรอท จะทำนายผลการช่วยกู้ชีพได้ดีกว่าค่าปกติของ arterial pH, base deficit, arterial lactate และปริมาณปัสสาวะ/ชม. จะเห็นได้ว่าการแก้ปัญหาที่ต้นเหตุที่ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะอื่น ๆ ทั่วร่างกายน้อยลง โดยแก้ไขภาวะความดันในช่องท้องสูงจะทำให้การพยากรณ์โรคดี^(12,15,17)

สรุป ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีที่มีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก มีเลือดออกรุนแรง ได้รับสารน้ำปริมาณมาก และมีภาวะอ้วน มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันในช่องท้องสูง ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการรักษาตามขั้นที่ 1 เพื่อป้องกันภาวะ ACS ถ้าผู้ป่วยมีท้องอืดตึงมากควรตรวจวัดความดันในช่องท้อง ถ้าความดันในช่องท้องสูงกว่า 10 มม.ปรอท ต้องติดตามความดันในช่องท้องให้สูงขึ้น ถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดน้ำในหลอดเลือดแล้ว ให้ขับสารน้ำออกจากผู้ป่วยโดยให้ยาขับปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะขนาดสูงและมีภาวะไตวายควรทำการฟอกเลือด ถ้าความดันในช่องท้องยังเพิ่มสูงกว่า 16 มม.ปรอท ร่วมกับมีอาการแสดงของอวัยวะทำงานลดลงที่ไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น ๆ แสดงว่ามีภาวะ ACS ให้ลดความดันในช่องท้องลงโดยการเจาะระบายน้ำในช่องท้องจนกว่าไม่มีภาวะ ACS

เอกสารอ้างอิง

1. De Waele JJ, Ejike JC, Leppaniemi A, et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pancreatitis, paediatrics, and trauma. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 219-27.
2. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1722-32.
3. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 1992; 33: 45-8.
4. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1190-206.
5. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 333-8.

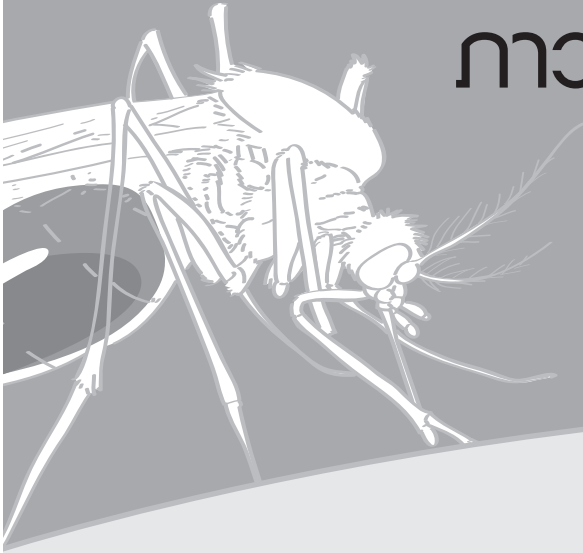
6. Lerner SM. Review article: the abdominal compartment syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 377-84.
7. Gala HC, Avasthi BS, Lokeshwar MR. Dengue shock syndrome with two atypical complications. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 386-8.
8. Kamath SR, Ranjit S. Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 889-95.
9. Carlotti AP, Carvalho WB. Abdominal compartment syndrome: a review. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 115-20.
10. Davis PJ, Koottayi S, Taylor A, et al. Comparison of indirect methods of measuring intra-abdominal pressure in children. *Intensive Care Med* 2005; 31: 471-5.
11. Thabet FC, Ejike JC. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pediatrics. A review. *J Crit Care* 2017; 41: 275-82.
12. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res* 1987; 43: 14-20.
13. Wilson A, Longhi J, Goldman C, et al. Intra-abdominal pressure and the morbidly obese patients: the effect of body mass index. *J Trauma* 2010; 69: 78-83.
14. Laoprasopwattana K, Jundee P, Pruekprasert P, et al. Outcome of severe dengue viral infection-caused acute liver failure in Thai children. *J Trop Pediatr* 2016; 62: 200-5.
15. Laoprasopwattana K, Pruekprasert P, Dissaneewate P, et al. Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children. *J Pediatr* 2010; 157: 303-9.
16. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005; 33: 315-22.
17. Ivatury RR, Diebel L, Porter JM, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 783-800.
18. Kirkpatrick AW, Brenneman FD, McLean RF, et al. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? *Can J Surg* 2000; 43: 207-11.
19. สุภาพร โอภาสานนท์, กฤษณ์ แก้วโรจน์, พรพรหม เมืองแมน. Abdominal compartment syndrome (ACS). *วารสารสมาคมศัลยแพทย์ทั่วไปแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์* 2008; 4: 5-9.
20. Friedlander MH, Simon RJ, Ivatury R, et al. Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. *J Trauma* 1998; 45: 433-89.
21. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, et al. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 1992; 33: 279-82.
22. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997; 43: 852-5.
23. Obeid F, Saba A, Fath J, et al. Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. *Arch Surg* 1995; 130: 544-7.

24. Aprahamian C, Wittmann DH, Bergstein JM, et al. Temporary abdominal closure (TAC) for planned relaparotomy (etappenlavage) in trauma. *J Trauma* 1990; 30: 719-23.
25. Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, et al. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989; 17: 118-21.
26. MacDonnell SP, Lalude OA, Davidson AC. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 419-20.
27. Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* 2000; 48: 874-7.
28. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, et al. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma* 1997; 42: 997-1004.
29. Le Roith D, Bark H, Nyska M, et al. The effect of abdominal pressure on plasma antidiuretic hormone levels in the dog. *J Surg Res* 1982; 32: 65-9.
30. Smith JH, Merrell RC, Raffin TA. Reversal of postoperative anuria by decompressive celiotomy. *Arch Intern Med* 1985; 145: 553-4.
31. Nakatani T, Sakamoto Y, Kaneko I, et al. Effects of intra-abdominal hypertension on hepatic energy metabolism in a rabbit model. *J Trauma* 1998; 44: 446-53.
32. Luca A, Cirera I, Garcia-Pagan JC, et al. Hemodynamic effects of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 222-7.
33. Joseph DK, Dutton RP, Aarabi B, et al. Decompressive laparotomy to treat intractable intracranial hypertension after traumatic brain injury. *J Trauma* 2004; 57: 687-93.
34. Citerio G, Vascotto E, Villa F, et al. Induced abdominal compartment syndrome increases intracranial pressure in neurotrauma patients: a prospective study. *Crit Care Med* 2001; 29: 1466-71.
35. Cheatham ML, Safcsak K. Is the evolving management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome improving survival? *Crit Care Med* 2010; 38: 402-7.

บทที่ 9.7

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา



ลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกีที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงพบได้บ่อยในผู้ป่วยแดงกีรุนแรง เช่น สมองอักเสบ อาการทางสมองจากตับวาย (hepatic encephalopathy) อาการทางสมองจากการขาดออกซิเจน (hypoxic encephalopathy) เลือดออกในระบบประสาท เป็นต้น เนื่องจากอาการดังกล่าวเกิดได้จากหลายสาเหตุร่วมกัน และเกิดขึ้นในเวลาใกล้เคียงกันทำให้วินิจฉัยสาเหตุที่แท้จริงได้ยาก ถึงแม้การตรวจน้ำไขสันหลัง และตรวจภาพรังสีวินิจฉัยในระบบประสาทจะช่วยวินิจฉัยแยกโรคได้ แต่ไม่แนะนำให้ตรวจน้ำไขสันหลังเพื่อการวินิจฉัยภาวะสมองอักเสบ เนื่องจากการรักษาทั้งภาวะสมองอักเสบ และ encephalopathy จะเหมือนกันคือรักษาตามอาการ และแก้ไขปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้โรคแย่ลง⁽¹⁾

นิยาม⁽²⁾

ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) หมายถึง สมองและไขสันหลัง

ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system, PNS) หมายถึง เส้นประสาทและนิวรอนที่ไม่ได้อยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลาย

แบ่งออกเป็นระบบประสาทกาย (somatic nervous system) ทำหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย และรับสิ่งเร้า และระบบประสาทอิสระ (autonomic nervous system) ทำหน้าที่ควบคุมอวัยวะภายในต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น หัวใจ, ปอด เป็นต้น

กล้ามเนื้ออ่อนแรง (weakness) เป็นความผิดปกติในการทำงานของ motor system ในระบบประสาทส่วนกลาง หรือส่วนปลาย อาการอ่อนแรงใช้คำว่า paresis ถ้าอาการอ่อนแรงมากจนไม่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเลยจะใช้คำ plegia ต่อท้ายคำ เช่น paraplegia หมายถึง กล้ามเนื้อขา 2 ข้างอ่อนแรงมาก

ความสำคัญ

อุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสแดงกีพร้อยละ 0.5-5.4⁽¹⁾ รายงานที่แตกต่างกันระหว่างการศึกษา ขึ้นกับคำจำกัดความ และความรุนแรงของผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษานั้น ๆ การหาสาเหตุและให้การรักษอย่างเหมาะสมจะช่วยลดภาวะทุพพลภาพ และการเสียชีวิตสืบเนื่องมาจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้

การจำแนกสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกีทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ตรวจน้ำไขสันหลัง หรือตรวจภาพรังสีวินิจฉัยในระบบประสาท เพราะมีสัญญาณชีพไม่คงที่ หรือมีเลือดออกง่ายผิดปกติ นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทอาจเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกีที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในระยะเริ่มต้น ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสแดงกีที่ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (autoimmune) ทำให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันทำลายเนื้อเยื่อในระบบประสาทและกล้ามเนื้อ การทราบลักษณะทางคลินิกของแต่ละโรคและให้การรักษอย่างเหมาะสม จะทำให้การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้น

กลไกการเกิด

กลไกการเกิดอาการทางระบบประสาทยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากไม่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีอาการแสดงทางคลินิกเหมือนกับในคน^(1,3-5) การศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกีที่มีอาการ/อาการแสดงของความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลางโดยการตรวจสมองด้วยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบความผิดปกติได้หลายแบบ ได้แก่ จุดเลือดออก/เลือดออกในสมอง สมองบวมน้ำ subdural effusion⁽⁶⁾ และตำแหน่งผิดปกติพบได้หลายตำแหน่ง เช่น cerebrum ทั้ง grey และ white matter, cerebellum, internal capsule, insula, brain stem, basal ganglia, hippocampus และ thalamus เป็นต้น⁽⁷⁻¹⁰⁾

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกีอธิบายจาก 3 กลไก ดังนี้

1. ติดเชื้อไวรัสแดงกีโดยตรง (direct infection) ผู้ป่วยจะมีอาการในระยะไข้ เช่น สมองอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (aseptic meningitis) พบว่าแดงกีซีโรทัยปี 2 และ 3 เป็นสาเหตุที่พบบ่อยกว่าซีโรทัยปีอื่น ๆ^(2,7)

2. ภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี ส่วนใหญ่จะพบในระยะวิกฤต และพบบ่อยในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีซีกที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ตับวาย ทางเดินหายใจล้มเหลว เลือดออกรุนแรง ทำให้เกิดอาการทางสมองจากตับวายหรือขาดออกซิเจน และเลือดออกในระบบประสาท^(7,11,12) เป็นต้น

3. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immune-mediated syndromes) ผู้ป่วยจะมีการผิดปกติของระบบประสาทในระยะฟื้นตัว พบได้น้อยเมื่อเทียบกับ 2 ภาวะแรก โรคที่เคยมีรายงาน เช่น

3.1 โรคปลอกประสาทอักเสบ (demyelinating diseases) กลไกการเกิดโรคไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าหลังจากติดเชื้อไวรัสเดงกี เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้นจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี ผ่านเข้าไปในระบบประสาทแล้วทำลายปลอกประสาทที่หุ้มอยู่รอบเส้นประสาท (myelin sheath) ทำให้กระแสประสาทส่งต่อได้ช้าลง ผู้ป่วยอาจมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างพร้อมกัน ขึ้นกับความรุนแรงของปลอกประสาทที่ถูกทำลายและตำแหน่งที่เกิดโรค ดังนี้

3.1.1 ปลอกประสาทส่วนกลางอักเสบ ได้แก่ acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), neuromyelitis optica (NMO) และ acute transverse myelitis

3.1.2 ปลอกประสาทส่วนปลายอักเสบ เช่น Guillain-Barré syndrome (GBS), neuropathy เมื่อการอักเสบลดลง ร่างกายจะมีกลไกซ่อมแซมปลอกประสาทที่ถูกทำลาย ทำให้นำกระแสประสาทได้ดีขึ้น แต่ผู้ป่วยบางรายอาจมีความผิดปกติของระบบประสาทเหลืออยู่เนื่องจากการอักเสบรุนแรงทำให้ร่างกายซ่อมแซมปลอกประสาทได้เพียงบางส่วน

3.2 กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) กลไกการเกิดโรคไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ กระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองโดยสร้าง proinflammatory cytokines และ cell-mediated immune response (CMIR) เพื่อกำจัดเชื้อ และทำให้กล้ามเนื้อลายอักเสบรุนแรงมากและสลาย

ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัย และการรักษา

จำแนกตามตำแหน่งการเกิดพยาธิสภาพ ตั้งแต่สมอง เส้นประสาทส่วนกลาง ไขสันหลัง เส้นประสาทส่วนปลาย และกล้ามเนื้อ ดังนี้

1. Encephalopathy หมายถึง ความผิดปกติในสมอง หรือสารต่าง ๆ ในร่างกายที่มีพิษต่อสมอง โดยที่น้ำไขสันหลังปกติ ผู้ป่วยจะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (สับสน โวยวาย) บางรายอาจชัก ร่วมกับอาการแสดงของสาเหตุที่ทำให้เกิด encephalopathy เช่น อาการทางสมองจากตับวายจะมีการของตับวายเฉียบพลันร่วมด้วย เช่น เหลืองขึ้น เลือดออกผิดปกติ

Encephalopathy เป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่พบบ่อยที่สุดคือประมาณร้อยละ 0.5 ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไข้เลือดออกเดงกีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล⁽⁷⁾ สาเหตุที่ทำให้เกิด encephalopathy^(7,11,12) ได้แก่

1.1 ภาวะสมองบวม (brain edema) จากหลายสาเหตุร่วมกัน เช่น

1.1.1 ความผิดปกติของหลอดเลือด (vasculopathy) ในสมอง ทำให้พลาสมารั่วออกนอกหลอดเลือด

1.1.2 ภาวะตับวาย ทำให้เกิดอาการทางสมอง เนื่องจากตับไม่สามารถกำจัดแอมโมเนีย ซึ่งเป็นพิษต่อสมองได้ทำให้สมองบวมขึ้น

1.1.3 ภาวะไตวาย ทำให้เกิด uremic encephalopathy ทำให้เกิดสารพิษที่ขับออกทางไตไม่ได้จึงค้างอยู่ในร่างกาย และทำให้สมองบวมขึ้น

1.2 ภาวะสมองขาดออกซิเจน เกิดจากภาวะช็อกรุนแรงและภาวะสมองบวมขึ้น ทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองลดลง

1.3 ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ หรือน้ำตาลในเลือดต่ำ

2. สมองอักเสบ (encephalitis) และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis)

สมองอักเสบ หมายถึง การติดเชื้อในสมองที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว (alteration of consciousness) หรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง โดยที่ไม่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมที่เป็นสาเหตุให้ซึมลง และน้ำไขสันหลังพบเม็ดเลือดขาวมากกว่า 5 เซลล์/ลบ.มม.

สมองอักเสบเป็นภาวะที่พบบ่อยกว่า encephalopathy มีอาการคล้ายกันทำให้วินิจฉัยแยกโรคได้ยาก เนื่องจากไม่มียารักษาจำเพาะจึงไม่แนะนำให้ตรวจน้ำไขสันหลังเพื่อวินิจฉัยแยกโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำ หรือการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เพราะจะทำให้เกิดเลือดออกตรงตำแหน่งที่ตรวจและเกิดก้อนเลือด (hematoma) กดไขสันหลังได้

การศึกษาในผู้ป่วยไข้สมองอักเสบที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล พบว่ามีสาเหตุจากเชื้อไวรัสเดงกี ร้อยละ 4.6-47.0⁽¹³⁻¹⁶⁾ การศึกษาในเด็กไทยที่มีสมองอักเสบในช่วง พ.ศ. 2539-2541 จำนวน 26 คน พบว่ามีสาเหตุจากไวรัสเดงกี 8 คน (ร้อยละ 31) และไวรัสเจอี (Japanese encephalitis virus) 6 คน (ร้อยละ 23)⁽¹⁴⁾

ในอดีตก่อนที่จะมีวัคซีนไข้สมองอักเสบเจอีใช้อย่างแพร่หลาย ไวรัสเจอีเป็นสาเหตุสำคัญของสมองอักเสบในประเทศไทย และหลายประเทศในทวีปเอเชีย⁽¹⁷⁾ ปัจจุบันหลังจากมีการให้วัคซีนไข้สมองอักเสบเจอี ภูมิคุ้มกันของไข้สมองอักเสบเจอีในหลายประเทศลดลงมาก ในประเทศไทยข้อมูลเฝ้าระวังโรค ปี พ.ศ. 2558 พบผู้ป่วยไข้สมองอักเสบเจอี 10 คน จาก 6 จังหวัด คิดเป็นอัตราป่วย 0.02/ประชากรแสนคน⁽¹⁸⁾

คาดว่าในทศวรรษหน้าไวรัสเดงกีจะเป็นสาเหตุสำคัญของไข้สมองอักเสบ ถ้ายังไม่สามารถควบคุมการระบาดได้⁽¹⁹⁾ ถึงแม้ปัจจุบันมีวัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีแล้ว แต่ยังไม่ได้อาศัยอย่างแพร่หลายในประเทศไทย และประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 2 ซึ่งเป็นซีโรทัยป์สำคัญที่ก่อให้เกิดไข้สมองอักเสบ ยังไม่ดีคือสามารถป้องกันโรคได้เพียงร้อยละ 35 (ร้อยละ 95 ค่าความเชื่อมั่น -9 ถึง 61)⁽²⁰⁾

การศึกษาเชื้อไวรัสสาเหตุของเยื่อหุ้มสมองอักเสบในประเทศบราซิล พ.ศ. 2557-2558 พบไวรัสเดงกีประมาณร้อยละ 10 ของเชื้อไวรัสทั้งหมด⁽¹⁶⁾ น้ำไขสันหลังจะตรวจพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์เพิ่มขึ้นไม่มาก ระดับน้ำตาลและโปรตีนจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ^(16,21)

3. เลือดออกในสมอง เป็นตำแหน่งเลือดออกที่พบบ่อย จะพบในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำ และมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ⁽²²⁾ หรือมีความผิดปกติของหลอดเลือดในสมอง⁽²³⁾ ความรุนแรงของภาวะเลือดออกใน

สมองพบได้ตั้งแต่จุดเลือดออก⁽¹⁰⁾ จนถึงเลือดออกปริมาณมาก ผู้ป่วยที่มีเพียงจุดเลือดออกในสมองหรือเลือดออกในสมองปริมาณน้อยอาจไม่มีอาการทางระบบประสาทให้เห็น ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองปริมาณมาก มี Glasgow coma scale (GCS) scores น้อยกว่า 9 หรือตำแหน่งที่เลือดออกอยู่ลึกลงไปในเนื้อสมอง (deep-seated bleed) ทำให้ผ่าตัดเอาเลือดออกไม่ได้ การพยากรณ์โรคจะไม่ดี

ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองปริมาณมาก หรือปริมาณน้อยแต่ในตำแหน่งสำคัญจนกดเนื้อสมอง และทำให้มีความดันในกะโหลกศีรษะสูง ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะมาก มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว กล้ามเนื้ออ่อนแรงด้านตรงข้ามกับพยาธิสภาพในสมอง⁽²²⁾

4. โรคปลอกประสาทส่วนกลางอักเสบ เป็นโรคที่มีการอักเสบของปลอกประสาทที่หุ้มเส้นประสาทในส่วนส่วนของสมอง เส้นประสาทตา (optic nerve) และไขสันหลัง พบไม่บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกี

โรคที่มีรายงานในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกี เช่น

4.1. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) หมายถึง การอักเสบของปลอกประสาทที่หุ้มเส้นประสาทในสมอง บางรายมีการอักเสบที่ไขสันหลัง (myelitis) ร่วมด้วย เนื่องจากเส้นประสาทจะอยู่บริเวณ white matter ดังนั้นเมื่อตรวจด้วยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่สมองและไขสันหลังจะพบพยาธิสภาพที่บริเวณดังกล่าว ผู้ป่วยจะมีอาการหลังจากติดเชื้อไวรัสแดงกีประมาณ 1-2 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยมีอาการแบบ encephalopathy คือมีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวและชัก ร่วมกับความผิดปกติหลายตำแหน่งในระบบประสาท (multifocal) เช่น การมองเห็นลดลง หน้าเบี้ยว แขนอ่อนแรง ที่เกิดขึ้นแบบ acute/subacute ผู้ป่วยบางรายมีอาการของ transverse myelitis ได้แก่ อาการชา (paresthesias) กล้ามเนื้อขาอ่อนแรง (paraparesis) การควบคุมการขับถ่ายอุจจาระ/ปัสสาวะผิดปกติ (sphincter dysfunction) เป็นต้น^(1,24)

การรวบรวมข้อมูลการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกีที่มีอาการทางระบบประสาทจำนวน 165 คน พบ ADEM 29 คน (ร้อยละ 17.5) ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ผู้ป่วย 26 คนได้รับการติดตามอาการที่ 28 วัน และที่ 5 ปี พบว่า หายเป็นปกติ 16 คน (ร้อยละ 61.5) ดีขึ้นแต่ยังมีความผิดปกติของระบบประสาท 7 คน และเสียชีวิต 3 คน ผู้ป่วยที่เป็น ADEM หลังจากติดเชื้อไวรัสแดงกีไม่นาน (น้อยกว่า 9.5 วัน) และมีไข้มากกว่า 38.5 องศาเซลเซียส ขณะที่ เป็น ADEM จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี⁽²⁴⁾

4.2 Neuromyelitis optica (NMO) หมายถึง การอักเสบของปลอกประสาทที่หุ้มเส้นประสาทตา และเส้นประสาทไขสันหลัง ในระยะแรกผู้ป่วยจะมีอาการปวดตาเวลากลอกตา จากนั้นจะมีอาการตามัวลงในเวลาเป็นวันถึงหลายสัปดาห์ อาจตามัวเพียงเล็กน้อยจนถึงตาบอด อาการตามัวอาจเป็นข้างเดียวหรือ 2 ข้าง และภาพที่มองไม่ชัดมักเริ่มจากบริเวณตรงกลางของลานสายตา อาจตรวจพบเส้นประสาทตาบวม นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีอาการของ transverse myelitis⁽²⁵⁾

4.3 Acute transverse myelitis หมายถึง การอักเสบของเส้นประสาทไขสันหลังทำให้ผู้ป่วยมีกล้ามเนื้อขาอ่อนแรง ร่วมกับการชา (paresthesia) ระดับที่เส้นประสาทไขสันหลังอักเสบ (dermatome level) ในรายที่มีการอักเสบของไขสันหลังระดับ sacrum จะมีการควบคุมการขับถ่ายอุจจาระปัสสาวะผิดปกติ ร่วมด้วยเนื่องจากการทำงานของกล้ามเนื้อหูรูดผิดปกติ โดยการดำเนินโรคจะเกิดเร็วใน 2-3 วัน ผู้ป่วยจะมี

ความรู้สึกชาที่ขา จากนั้นกล้ามเนื้อจะอ่อนแรง และการทำงานของกล้ามเนื้อหูรูดผิดปกติจะพบหลังสุด ผู้ป่วยบางรายมีการดำเนินโรคเร็วเป็นชั่วโมง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการปวดหลังร่วมด้วย⁽²⁶⁾ ความรุนแรงของอาการไม่เท่ากันในแต่ละข้างได้ ถึงแม้ว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของ transverse myelitis จะเกิดจากกลไกของระบบภูมิคุ้มกัน แต่มีรายงานผู้ป่วย transverse myelitis ที่ตรวจพบเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์ 2 ในน้ำไขสันหลัง⁽²⁷⁾

ถ้า transverse myelitis มีพยาธิสภาพติดต่อกันยาวอย่างน้อย 3 ระดับ จะเรียกภาวะนี้ว่า longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) ถ้าเส้นประสาทตาอักเสบร่วมด้วยจะเรียกภาวะนี้ว่า neuromyelitis optica^(28,29)

การศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มี acute transverse myelitis ที่ 6 เดือนหลังให้การรักษาพบว่าอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงค่อย ๆ ดีขึ้นและหายเป็นปกติถึงร้อยละ 96⁽³⁰⁾

5. โรคปลอกประสาทส่วนปลายอักเสบ

5.1 ผิดปกติเส้นเดียว (mononeuropathy) หมายถึง การอักเสบของเส้นประสาทเดี่ยว เช่น การอักเสบของเส้นประสาท phrenic ทำให้กะบังลมไม่ทำงาน ทำให้มีอาการหายใจลำบาก ภาพรังสีทรวงอกจะพบกะบังลมยกตัวสูงขึ้น อาการจะค่อย ๆ ดีขึ้นเองโดยไม่ต้องให้ intravenous immunoglobulin (IVIg) หรือสเตียรอยด์⁽³¹⁾ นอกจากระบบภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นสาเหตุหลักของเส้นประสาทอักเสบแล้ว การมีก้อนเลือด (hematoma) มีรายงานว่ากดเส้นประสาทได้เช่นกัน⁽³²⁾

5.2 ผิดปกติหลายเส้น (polyneuropathy) หมายถึง การอักเสบของเส้นประสาทหลายเส้น ทำให้อาการของโรคจะมีไปตามเส้นประสาทที่ไปเลี้ยง อาการอ่อนแรงจะมากขึ้นเรื่อย ๆ ภายใน 1-4 สัปดาห์ จากนั้นอาการอ่อนแรงจะค่อย ๆ ดีขึ้นเอง

โรคที่มีรายงานในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี เช่น

5.2.1 Guillain-Barré syndrome (GBS) จะเริ่มมีอาการอ่อนแรงหลังการติดเชื้อไวรัสเดงกีประมาณ 2 สัปดาห์⁽³³⁾ นอกจากเชื้อไวรัสเดงกีจะเป็นสาเหตุของ GBS ได้แล้วเชื้อไวรัสในกลุ่ม arbovirus ที่มีลักษณะทางคลินิกคล้ายไข้เดงกี เช่น ชิคุนกุนยา และชิกาก่อให้เกิด GBS ได้เช่นกัน⁽³⁴⁾

5.2.2 Miller Fisher syndrome มีอาการของ GBS ร่วมกับกล้ามเนื้อที่ใช้กลอกตาอ่อนแรง (ophthalmoplegia)⁽³⁵⁾

6. กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) หมายถึง การอักเสบของกล้ามเนื้อลาย

การศึกษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกี 261 คน พบอาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) ถึงร้อยละ 82 แต่พบกล้ามเนื้ออักเสบเพียง 3 คน (ร้อยละ 1.1)⁽³⁶⁾ ผู้ป่วยปวดกล้ามเนื้อที่ไม่มีภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ จะปวดกล้ามเนื้อแบบทั่ว ๆ โดยเฉพาะบริเวณหลัง ต้นแขนและต้นขาในระยะไข้ อาการปวดกล้ามเนื้อจะเป็นชั่วคราวและหายเองเมื่อไข้ลดลง พยาธิกำเนิดของอาการปวดกล้ามเนื้อยังไม่ทราบแน่ชัด อาการ การดำเนินโรคของผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้ออักเสบจะต่างจากผู้ป่วยที่ปวดกล้ามเนื้อทั่ว ๆ ไป คือผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้ออักเสบจะมีอาการประมาณ 5-9 วัน หลังจากติดเชื้อไวรัสเดงกี จะปวดกล้ามเนื้อบริเวณต้นขาและน่องอย่างรุนแรง

บางรายอาจปวดมากจนเดินไม่ได้ และปวดมากขึ้นเวลายืดขา ส่วนใหญ่อาการปวดจะหายเองภายใน 7 วันหลังจากกล้ามเนื้ออักเสบ ระดับ creatinine phosphokinase (CPK) จะมากกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร

พยาธิกำเนิดของกล้ามเนื้ออักเสบจากการติดเชื้อไวรัสเดงกียังไม่ทราบแน่ชัด สาเหตุอาจเกิดจากกล้ามเนื้อติดเชื้อไวรัสเดงกี หรือมี proinflammatory cytokines ที่หลั่งออกมาจากบริเวณกล้ามเนื้อทำให้กล้ามเนื้อมีการอักเสบอย่างรุนแรง ผู้ป่วยบางรายมีกล้ามเนื้อตายและมีเลือดออกในกล้ามเนื้อ

การรักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบจะเป็นการรักษาแบบประคับประคองโดยให้ยาแก้ปวด ไม่ควรให้ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

7. กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) พบน้อย ส่วนใหญ่เป็นเพียงรายงานผู้ป่วย การศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี 14 คน ที่มีกล้ามเนื้อลายสลายอายุระหว่าง 17-66 ปี ลัดส่วนเพศชายจะมากกว่าเพศหญิง จะมีอาการประมาณ 5-7 วัน หลังจากมีไข้ ผู้ป่วยจะมีอาการปวดกล้ามเนื้อมากและกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปัสสาวะมีสีน้ำตาลเข้ม/ดำจากสีของ myoglobin ผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อลายสลายรุนแรงจะมีภาวะไตวายจาก myoglobin ไปอุดตันที่ท่อไต (renal tubule)⁽³¹⁾ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตได้⁽³⁷⁾

8. ภาวะอ่อนแรงจากระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemic paralysis) พบน้อย ส่วนใหญ่เป็นเพียงรายงานผู้ป่วย การศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี 42 คน ที่มีภาวะอ่อนแรงจากระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ พบว่าผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 3-62 ปี ลัดส่วนเพศชายมากกว่าเพศหญิง 15 เท่า มีอาการแขน/ขาอ่อนแรง (quadripareisis) หลังจากมีไข้ประมาณ 2-5 วัน ผู้ป่วยจะมีอาการแขน/ขาอ่อนแรงที่เกิดขึ้นแบบเฉียบพลัน ผู้ป่วยจึงมาพบแพทย์เร็วภายใน 4-24 ชม. ตรวจทางระบบประสาทจะไม่พบรีเฟล็กซ์ (deep tendon reflex) ระดับโพแทสเซียมในเลือดจะน้อยกว่า 2.5 มิลลิโมล/ลิตร ผู้ป่วยบางรายมีระดับ CPK สูงขึ้น หลังจากให้การรักษาด้วยโพแทสเซียมอาการจะดีขึ้นภายใน 48 ชม. ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่ทำให้โพแทสเซียมในเลือดต่ำ คาดว่าเกิดจากโพแทสเซียมจากเลือดเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ หรือท่อไตผิดปกติชั่วคราวทำให้โพแทสเซียมถูกขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น นอกจากนี้อาจเกิดจากยา หรือปัจจัยอื่น ๆ ที่ทำให้สูญเสียโพแทสเซียมออกจากร่างกาย^(31,38) ได้แก่

- ยาที่มีผลต่อการทำงานของท่อไตทำให้โพแทสเซียมถูกขับออกทางปัสสาวะ เช่น ยาขับปัสสาวะ (thiazides, furosemide), amphotericin, aminoglycosides
- เสียโพแทสเซียมไปทางลำไส้ เช่น ได้รับยาาระบาย ถ่ายเหลว อาเจียน

การพยากรณ์โรค

อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท มีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 5 ถึง 64^(7,39-41) ความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตขึ้นกับสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท เช่น ถ้ามีภาวะช็อกร่วม หรือมีภาวะตับวาย ไตวาย อัตราตายจะสูงถึงร้อยละ 64⁽⁴¹⁾ ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทเนื่องจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น GBS, acute transverse myelitis จะมี

การพยากรณ์โรคโดยความผิดปกติของระบบประสาทจะกลับมามากกว่าร้อยละ 90^(4,7,40) การวินิจฉัยและรักษาสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อได้อย่างถูกต้องจะช่วยลดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตลงได้ (ตารางที่ 9.7.1)

ตารางที่ 9.7.1 การวินิจฉัย และการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี⁽¹⁻⁵⁾

โรค	การวินิจฉัย	การรักษา
Encephalopathy	มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว พฤติกรรมเปลี่ยนไป ควรตรวจประเมินสาเหตุที่เป็นไปได้ เช่น • ภาวะขาดออกซิเจน (oxygen saturation) • ส่งเลือดตรวจประเมินการทำงานของไต (BUN, Cr, electrolytes) ตับ (LFT, PT, INR) และระดับน้ำตาลในเลือด	รักษาตามสาเหตุที่ทำให้เกิด encephalopathy เช่น • ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.1) • ภาวะตับวายเฉียบพลัน (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.3) • ภาวะไตวายเฉียบพลัน (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.4)
ใช้สมองอักเสบ	อาการเหมือนกับ encephalopathy ถ้าไม่มีข้อห้ามในการเจาะน้ำไขสันหลัง ควรส่งน้ำไขสันหลังตรวจ • หาเชื้อไวรัสเดงกี เช่น RT-PCR • Dengue IgM และ JE IgM[#] ถ้า dengue IgM/ JE IgM >1 จะวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี⁽⁴²⁾	รักษาตามอาการ ไม่มียาที่ใช้รักษาจำเพาะ
เลือดออกในสมอง	ผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากหรือเลือดออกในตำแหน่งสำคัญจะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวอย่างรวดเร็ว มีอาการของความดันในกะโหลกศีรษะสูง มีตำแหน่งความผิดปกติของระบบประสาท (localizing signs) เช่น ชัก อ่อนแรงตามตำแหน่งที่มีพยาธิสภาพ ควรส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง เพื่อประเมินตำแหน่ง และขนาดของเลือดที่ออก	• แก้ไขภาวะเลือดออกผิดปกติ ให้จำนวนเกล็ดเลือด >100,000 เซลล์/ลบ.มม.⁽²²⁾ (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.2) • รักษาความดันในกะโหลกศีรษะสูง (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.3) • ประเมินค่าคลอโรฟิลล์
Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)	มีอาการของ encephalopathy ร่วมกับความผิดปกติของระบบประสาทหลายตำแหน่ง ร่วมกับตรวจสมองด้วยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบความผิดปกติหลายตำแหน่งทั้งในสมองและไขสันหลัง โดยเฉพาะบริเวณ white matter และ deep gray matter โดยลักษณะความผิดปกติจะขอบเขตไม่ชัดเจน ^(43,44)	โรคในกลุ่มปลอกประสาทส่วนกลางอักเสบ ได้แก่ ADEM, NMO, และ transverse myelitis ทั้งหมดรักษาเหมือนกันคือ ให้ • Methylprednisolone 20-30 มก./กก./วัน (สูงสุด 1 กรัม) ทางหลอดเลือดดำนาน 3-5 วัน ขึ้นกับอาการของผู้ป่วยแล้วต่อยด้วย prednisolone 1 มก./กก./วัน บริหารทางปากแล้วค่อย ๆ ลดยาจนให้หมดภายใน 1-4 สัปดาห์⁽⁴⁵⁾

โรค	การวินิจฉัย	การรักษา
	การตรวจน้ำไขสันหลังไม่ช่วยยืนยันการวินิจฉัย แต่ถ้าตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (บางรายตรวจไม่พบ) และโปรตีนสูงขึ้น โดยระดับน้ำตาลอยู่ในเกณฑ์ปกติ	ขนาดของ methylprednisolone ที่ให้จะกีดการทำงานของ T cells และส่งเสริมให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นตายโดยกระบวนการ apoptosis ลด blood-brain barrier permeability เนื่องจากสเตียรอยด์ขนาดสูงกดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยจึงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่ซ่อนอยู่ในตัวผู้ป่วย (latent infection) เช่น วัณโรค พยาธิสมองจิตรอยด์ ดังนั้นต้องถ่ายภาพรังสีทรวงอก ทดสอบทูเบอร์คูลิน ตรวจอุจจาระ และให้การรักษาลักษณะการติดเชื้อดังกล่าว นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้สเตียรอยด์ให้ใช้การรักษาทางเลือก ได้แก่
Neuromyelitis optica (NMO)	มีการอักเสบของเส้นประสาทตา และเส้นประสาทไขสันหลัง ร่วมกับ 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ 1. ตรวจไขสันหลังด้วยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า พบความผิดปกติที่ white matter ติดต่อกัน ≥ 3 ระดับของไขสันหลัง 2. ตรวจสมองด้วยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ไม่พบความผิดปกติที่เข้าได้กับ multiple sclerosis 3. NMO-IgG ให้ผลบวก	● Intravenous immunoglobulin (IVIg) หรือ plasma exchange เหมือนในการรักษา Guillain-Barré syndrome (GBS) แต่ยังมีใช้น้อย เนื่องจาก IVIg อาจผ่าน blood-brain barrier ไม่ได้ ^(45,46)
Transverse myelitis	มีอาการของเส้นประสาทไขสันหลังอักเสบ คือ แขน/ขาอ่อนแรง ร่วมกับความรู้สึกลดลงเป็นระดับที่เส้นประสาทไขสันหลังนั้นโดนทำลาย (dermatome) การควบคุมการขับถ่ายอุจจาระปัสสาวะผิดปกติ และตรวจไขสันหลังด้วยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบความผิดปกติที่บริเวณ white matter	
Guillain-Barré syndrome (GBS)	มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเริ่มจากเท้าหรือขา ก่อนแล้วไปแขน มีอาการชาที่ปลายมือปลายเท้า รีเฟล็กซ์ลดลงและมีผลตรวจดังนี้ 1. ตรวจน้ำไขสันหลัง จะพบ albuminocytologic dissociation คือระดับโปรตีนจะสูงกว่าปกติ ในขณะที่จำนวนของเซลล์เม็ดเลือดขาวปกติ (<10 เซลล์/ลบ.มม.) 2. การตรวจอื่น ๆ เช่น nerve conduction study, electromyography ทำในกรณีที่อาการ/อาการแสดง และผลตรวจน้ำไขสันหลังไม่จำเพาะกับ GBS	โรคในกลุ่มพอลิโอประสาทอักเสบแบบหลายเส้น ได้แก่ GBS, Miller Fisher syndrome ให้การรักษาด้วย 1. IVIg ขนาด 400 มก./กก. เป็นเวลา 5 วัน ⁽⁴⁷⁾ หรือ 2. Plasmapheresis (plasma exchange) ซึ่งทำโดยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา 40-50 มล./กก./ครั้ง วันเว้นวันติดต่อกัน ประมาณ 3-5 ครั้ง ตามความรุนแรงของโรค โดยการรักษา 2 วิธีนี้ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ⁽⁴⁸⁾ 3. สเตียรอยด์ ไม่ค่อยได้ผลกับ GBS แต่ในผู้ป่วย Miller Fisher syndrome ที่ไม่ตอบสนองต่อ IVIg หรือเป็นซ้ำ พบว่าตอบสนองดีต่อสเตียรอยด์ ⁽⁴⁹⁾

ตารางที่ 9.7.1 การวินิจฉัย และการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี⁽¹⁻⁵⁾ (ต่อ)

โรค	การวินิจฉัย	การรักษา
Miller Fisher syndrome	มีอาการ 3 อย่าง ร่วมกัน คือ เดินเซ รีเฟล็กซ์ลดลง/หรือตรวจไม่พบ และกล้ามเนื้อที่ใช้กลอกตาอ่อนแรง	
กล้ามเนื้ออักเสบ	ปวดกล้ามเนื้อมาก ตรวจไม่พบความผิดปกติของระบบประสาท ระดับ creatinine phosphokinase (CPK) >1,000 ยูนิต/ลิตร	กินยาแก้ปวด acetaminophen อาการปวดกล้ามเนื้อจะหายเองภายใน 7 วัน
กล้ามเนื้อลายสลาย	ปวดกล้ามเนื้อมาก กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปัสสาวะมีสีน้ำตาลเข้ม/ดำ ร่วมกับ 1. ตรวจปัสสาวะพบ blood ให้ผลบวกจาก myoglobin แต่ไม่พบเม็ดเลือดแดง 2. CPK ในเลือดสูงมากกว่า 10 เท่า ของค่าสูงสุดตามอายุ และเพศ	● ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ และ alkalization of urine เพื่อลดการอุดตันของ myoglobin ที่ท่อไต ถ้าผู้ป่วยมีไตวาย ควรพิจารณาทำการล้างไต (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.4) ● ให้อาบน้ำอุ่นตามอาการ เช่น ถ้าปวดมาก ให้ยากลุ่ม opioid ไม่ให้ nonsteroidal anti-inflammatory drugs
ภาวะอ่อนแรงจากระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ	มีอาการแขนและขาอ่อนแรง ตรวจไม่พบรีเฟล็กซ์ ร่วมกับโพแทสเซียมในเลือด <2.5 มิลลิโมล/ลิตร ● ผู้ป่วยที่โพแทสเซียมต่ำมาก (<2.5 มิลลิโมล/ลิตร) อาจมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ โดยจะพบ T-wave decrease ก่อน จากนั้นอาจมี ST-segment depression, T-wave inversion, PR interval prolongation และ increased P-wave amplitude, ผู้ป่วยบางรายอาจมี giant U-wave created by T- and U-wave fusion และ tachyarrhythmia	1. ผลสมโพแทสเซียม ขนาด 0.3-0.5 มิลลิโมล/กก. (สูงสุด 20 มิลลิโมล) ใน 0.9% NaCl ความเข้มข้น ≤40 มิลลิโมล/ลิตร* ให้ใน 2 ชม. อัตราการให้ <0.5 มิลลิโมล/กก./ชม. ติดตามโพแทสเซียมในเลือดทุก 4 ชม. ขณะให้โพแทสเซียมติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจตลอดเวลา ถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะกล้ามเนื้อลายอ่อนแรง แล้วให้กินโพแทสเซียม 1-3 มิลลิโมล/กก./วัน แบ่งให้ 4 ครั้ง/วัน จนกว่าระดับโพแทสเซียมในเลือด >3.5 มิลลิโมล/ลิตร 2. ถ้าให้โพแทสเซียมทดแทนแล้ว ระดับไม่เพิ่มขึ้น ให้วัดระดับแมกนีเซียมในเลือด ถ้าต่ำ (<1.7 มก./ดล. ให้ 50% MgSO₄ ขนาด 25-50 มก./กก./ครั้ง (สูงสุด 2 กรัม) ใน 0.9% NaCl 10 มล. IV 20 นาที

BUN: blood urea nitrogen; Cr: creatinine; JE: Japanese encephalitis; LFT: liver function test; PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio; RT-PCR: reverse transcriptase-polymerase chain reaction; Ig: immunoglobulin; CPK: creatine phosphokinase; IV: intravenous

*เนื่องจากไวรัสเจอี และเดงกียูในสกุลฟลาวีไวรัส (flavivirus) เหมือนกันจึงอาจ cross reaction กันได้

*การให้โพแทสเซียม ควรผสมในสารน้ำที่ไม่มี dextrose เพราะจะทำให้โพแทสเซียมเคลื่อนเข้าเซลล์ ความเข้มข้นของโพแทสเซียมไม่ควรเกิน 40 มิลลิโมล/ลิตร เพราะจะทำให้หลอดเลือดระคาย เกิดการอักเสบได้ง่าย และต้องประเมินภาวะไตวายก่อนให้โพแทสเซียมทุกครั้ง ขวดน้ำเกลือที่มีโพแทสเซียมผสม ควรให้อัตราคงที่หรือปรับตามค่าโพแทสเซียมในเลือดเท่านั้น ห้ามแก้ภาวะขาดน้ำในหลอดเลือดในขวดมีโพแทสเซียมเพราะอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับโพแทสเซียมมากเกินไปจนเกิดอันตราย

สรุป กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทมีได้หลายสาเหตุ สาเหตุที่พบบ่อยจะสัมพันธ์กับไข้เลือดออกเดงกีซีก เช่น อาการทางสมองจากตับวาย การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ดี ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในระยะไข้ สาเหตุมักเกิดจากเชื้อไวรัสเดงกีโดยตรง เช่น ไข้สมองอักเสบ การรักษาจะเป็นแบบประคับประคอง ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่เกิดในระยะฟื้นตัว มักเกิดจากปฏิกิริยาของร่างกายซึ่งพบได้ตั้งแต่ในระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น ADEM) ถึงระบบประสาทส่วนปลาย (เช่น GBS) ซึ่งรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เช่น สเตียรอยด์ และ intravenous immunoglobulin (IVIg) ตามลำดับ ผู้ป่วยบางรายมีการอักเสบของกล้ามเนื้อลายรุนแรง หรือกล้ามเนื้อลายสลายซึ่งจะรักษาแบบประคับประคองและแก้ไขภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และไตวายเฉียบพลัน การทราบลักษณะทางคลินิกของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่อาจเกิดขึ้นในแต่ละช่วงการดำเนินโรค จะทำให้วินิจฉัยและรักษาสาเหตุได้ถูกต้องและรวดเร็ว

เอกสารอ้างอิง

1. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, et al. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013; 12: 906-19.
2. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000; 355: 1053-9.
3. Lum LC, Lam SK, Choy YS, et al. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 256-9.
4. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue with central nervous system involvement. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46 Suppl 1: 118-22.
5. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: a review. *J Neurol Sci* 2014; 346: 26-34.
6. Bharti P, Bala K. Subdural effusion in dengue patient as a late neurological complication: a rare case report. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OD01-2.
7. Cam BV, Fonsmark L, Hue NB, et al. Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 848-51.

8. Puccioni-Sohler M, Orsini M, Soares CN. Dengue: a new challenge for neurology. *Neurol Int* 2012; 4: e15.
9. Rao S, Kumar M, Ghosh S, et al. A rare case of dengue encephalitis. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
10. Hegde V, Aziz Z, Kumar S, et al. Dengue encephalitis with predominant cerebellar involvement: report of eight cases with MR and CT imaging features. *Eur Radiol* 2015; 25: 719-25.
11. de Souza LJ, Martins AL, Paravidini PC, et al. Hemorrhagic encephalopathy in dengue shock syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 257-61.
12. Janssen HL, Bienfait HP, Jansen CL, et al. Fatal cerebral oedema associated with primary dengue infection. *J Infect* 1998; 36: 344-6.
13. Tan le V, Thai le H, Phu NH, et al. Viral aetiology of central nervous system infections in adults admitted to a tertiary referral hospital in southern Vietnam over 12 years. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e3127.
14. Chokephaibulkit K, Kankirawatana P, Apintanapong S, et al. Viral etiologies of encephalitis in Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 216-8.
15. Le VT, Phan TQ, Do QH, et al. Viral etiology of encephalitis in children in southern Vietnam: results of a one-year prospective descriptive study. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e854.
16. Soares CN, Cabral-Castro MJ, Peralta JM, et al. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. *J Neurol Sci* 2011; 303: 75-9.
17. Tarantola A, Goutard F, Newton P, et al. Estimating the burden of Japanese encephalitis virus and other encephalitides in countries of the Mekong region. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2533.
18. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. ระบบเฝ้าระวัง ๕๐๖ Japanese encephalitis ประจำปี 2558 [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/disease.php?dcontent=def&ds=28>
19. John CC, Carabin H, Montano SM, et al. Global research priorities for infections that affect the nervous system. *Nature* 2015; 527: S178-86.
20. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
21. Marinho PE, Bretas de Oliveira D, Candiani TM, et al. Meningitis associated with simultaneous infection by multiple dengue virus serotypes in children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 115-8.
22. Gautam S, Meena RK, Meena SC, et al. Retrospective analysis of prognostic factors in dengue infected patients with intracranial bleed. *Surg Neurol Inter* 2016; 7: 935-9.
23. Jayasinghe NS, Thalagala E, Wattegama M, et al. Dengue fever with diffuse cerebral hemorrhages, subdural hematoma and cranial diabetes insipidus. *BMC Res Notes* 2016; 9: 265.
24. Kamel MG, Nam NT, Han NHB, et al. Post-dengue acute disseminated encephalomyelitis: A case report and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11: e0005715.
25. Miranda de Sousa A, Puccioni-Sohler M, Dias Borges A, et al. Post-dengue neuromyelitis optica: case report of a Japanese-descendent Brazilian child. *J Infect Chemother* 2006; 12: 396-8.

26. Mota MT, Estofolete CF, Zini N, et al. Transverse myelitis as an unusual complication of dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96: 380-1.
27. Leao RN, Oikawa T, Rosa ES, et al. Isolation of dengue 2 virus from a patient with central nervous system involvement (transverse myelitis). *Rev Soc Bra Med Trop* 2002; 35: 401-4.
28. Larik A, Chiong Y, Lee LC, et al. Longitudinally extensive transverse myelitis associated with dengue fever. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.
29. Fong CY, Hlaing CS, Tay CG, et al. Longitudinal extensive transverse myelitis with cervical epidural haematoma following dengue virus infection. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 449-53.
30. de Sousa AM, Alvarenga MP, Alvarenga RM. A cluster of transverse myelitis following dengue virus infection in the Brazilian Amazon region. *Trop Med Health* 2014; 42: 115-20.
31. Garg RK, Malhotra HS, Jain A, et al. Dengue-associated neuromuscular complications. *Neurol India* 2015; 63: 497-516.
32. Ganu S, Mehta Y. Femoral compressive neuropathy from iliopsoas haematoma complicating dengue hemorrhagic fever. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6: 419-20.
33. Jackson ST, Mullings A, Bennett F, et al. Dengue infection in patients presenting with neurological manifestations in a dengue endemic population. *West Indian Med J* 2008; 57: 373-6.
34. Malta JM, Vargas A, Leite PL, et al. Guillain-Barre syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol Serv Saude* 2017; 26: 9-18.
35. Gaultier C, Angibaud G, Laille M, et al. Probable Miller Fisher syndrome during dengue fever type 2. *Revue Neurol* 2000; 156: 169-71.
36. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M, et al. Clinically profiling pediatric patients with dengue. *J Glob Infect Dis* 2016; 8: 115-20.
37. Siriyakorn N, Insiripong S. Fatal rhabdomyolysis in dengue hemorrhagic fever: a case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46 Suppl 1: 149-52.
38. Malhotra HS, Garg RK. Dengue-associated hypokalemic paralysis: causal or incidental? *J Neurol Sci* 2014; 340: 19-25.
39. Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 341-5.
40. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection with unusual manifestations. *J Med Assoc Thai* 1994; 77: 410-3.
41. Laoprasopwattana K, Jundee P, Pruekprasert P, et al. Outcome of severe dengue viral infection-caused acute liver failure in Thai children. *J Trop Pediatr* 2016; 62: 200-5.
42. A-Nuegoonpipat A, Panthuyosri N, Anantapreecha S, et al. Cross-reactive IgM responses in patients with dengue or Japanese encephalitis. *J Clin Virol* 2008; 42: 75-7.
43. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, International Pediatric MSSG. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68: S7-12.

44. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mul Scler* 2013; 19: 1261-7.
45. Brenton JN, Banwell BL. Therapeutic approach to the management of pediatric demyelinating disease: multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 84-95.
46. Kleiter I, Gold R. Present and future therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 70-83.
47. Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, et al. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain* 2007; 130: 2245-57.
48. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997; 349: 225-30.
49. Grosso S, Verrotti A, Tei M, et al. Recurrent Miller Fisher syndrome in children. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 269-71.



บทที่ 9.8

การติดเชื้อแทรกซ้อน ในโรงพยาบาล

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

ผู้ป่วยเดงกิริรุนแรงที่รักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า 48 ชม. มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาลโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการหลายอย่าง เช่น ใช้เครื่องช่วยหายใจ ใส่สายสวนทางหลอดเลือดดำ และใส่สายสวนปัสสาวะ เนื่องจากการทำหัตถการต่าง ๆ ทำให้เชื้อที่อยู่ในตัวผู้ป่วยเอง (normal flora) หรือเชื้อจากโรงพยาบาลสามารถผ่านเข้าทางตำแหน่งที่ทำหัตถการได้ง่าย และเชื้อแบคทีเรีย/รา ยังถูกจำกัดได้ยากเนื่องจากเกาะอยู่ที่ผนังของสายสวน/ท่อช่วยหายใจ ดังนั้นการใส่สายสวน/ท่อช่วยหายใจ ควรใส่ตามข้อบ่งชี้เท่านั้นและต้องเอาออกทันทีเมื่อไม่มีข้อบ่งชี้ ในบทนี้จะกล่าวถึงแนวทางการวินิจฉัยการรักษาภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยเดงกิริรุนแรง และการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล

นิยาม

การติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาล (nosocomial infection) หมายถึง การติดเชื้อที่เกิดขึ้นหลังจากการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า 48 ชม. เชื้อสาเหตุอาจเป็นเชื้อที่รับใหม่จากโรงพยาบาล หรือเชื้อที่อยู่ในตัวผู้ป่วยเอง

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) หมายถึง อาการแสดงที่บ่งบอกถึงการอักเสบทั่วร่างกายทำให้หลอดเลือดทั่วร่างกายขยายตัว (vasodilation) และมี permeability เพิ่มขึ้น ทำให้ออกซิเจนรั่วออกนอกหลอดเลือดและจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดเพิ่มมากขึ้น สาเหตุของ SIRS อาจเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไม่ก็ได้ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย 2 ประการ คือ⁽¹⁾

1. อุณหภูมิร่างกาย สูงกว่า 38.5°ซ หรือ ต่ำกว่า 36.0°ซ
2. จำนวนเม็ดเลือดขาวผิดปกติโดยจำนวนอาจเพิ่มขึ้นหรือลดลงจากค่าปกติตามอายุ หรือมีเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนมากกว่าร้อยละ 10

หรือมี 1 ประการข้างต้น ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้ (อ่านรายละเอียดตารางที่ 7.4)

1. หายใจเร็วกว่า 2 เท่าของความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ของค่าปกติตามอายุ หรือต้องใช้เครื่องช่วยหายใจโดยไม่ได้มีโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง
2. ชีพจรเร็วกว่า 2 SD ของค่าปกติตามอายุโดยไม่มีสิ่งกระตุ้น เช่น ความเจ็บปวด ไข้ หรือมีชีพจรเร็วติดต่อกันนานกว่า 30 นาที

ปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia, HAP) หมายถึง ผู้ป่วยที่ปอดอักเสบหลังจากอยู่ในโรงพยาบาลมานานกว่า 48 ชม. โดยก่อนที่จะรับตัวไว้ในโรงพยาบาลผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาการแสดงของปอดอักเสบมาก่อน⁽²⁾

ปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) หมายถึง ปอดอักเสบหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจนานกว่า 48 ชม. โดยถือว่า VAP อยู่ในกลุ่มของ HAP⁽²⁾

การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำ (catheter-related bloodstream infection, CRBSI) หมายถึง การติดเชื้อตรงตำแหน่งที่ใส่สายสวน หรือมีการติดเชื้อในกระแสเลือดเนื่องจากเชื้อก่อโรคเกาะและสร้าง biofilm ในสายสวน

ทางเดินปัสสาวะอักเสบที่สัมพันธ์กับสายสวน (catheter-acquired urinary tract infection) หมายถึง ทางเดินปัสสาวะอักเสบที่เกิดขณะใส่สายสวนปัสสาวะหรือเกิดภายใน 72 ชม. หลังเอาสายสวนปัสสาวะออก

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) หมายถึง *S. aureus* ที่มี minimal inhibitory concentration (MIC) ต่อ oxacillin ≥ 4 ไมโครกรัม/มล.

ความสำคัญ

ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่อาการไม่รุนแรงจะพบการติดเชื้อแทรกซ้อน เช่น เชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราไม่บ่อย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีซึ่งมีอาการป่วยรุนแรงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนเพิ่มมากขึ้น การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเดงกีรุนแรง (severe dengue) อายุน้อยกว่า 15 ปีที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์^(3,4) จำนวน 238 คน พบว่าภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว ภาวะตับวายเฉียบพลัน และการมี SIRS เป็นข้อบ่งชี้หลักในการให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วย 97 คน (ร้อยละ 43) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 84 คน (ร้อยละ 87) ตรวจไม่พบเชื้อสาเหตุ ผู้ป่วย 13 คน

ที่ตรวจพบเชื้อแบคทีเรีย/เชื้อราจากสิ่งส่งตรวจ เชื้อสาเหตุที่พบส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล เช่น *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Candida albicans* ตำแหน่งการติดเชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ ติดเชื้อในกระแสเลือดโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ใส่สายสวนทางหลอดเลือด และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนปัสสาวะ

ถึงแม้สาเหตุของ SIRS อาจเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่การติดเชื้อแบคทีเรีย/รา เช่น ภาวะอวัยวะล้มเหลว ภาวะเลือดออกรุนแรงและภาวะตับอ่อนอักเสบ ผู้ป่วยเด็กที่อาการรุนแรงดังกล่าวมีความเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับยาปฏิชีวนะ และติดตามการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก และผลเพาะเชื้อเพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาต่อไป⁽³⁻⁷⁾

หลักการให้ยาปฏิชีวนะก่อนทราบผลเพาะเชื้อ (empirical antibiotics)⁽⁸⁾

1. เพาะเชื้อหาสาเหตุ ให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อที่คาดว่าจะพบตามตำแหน่งการติดเชื้อ ความไวของเชื้อแบคทีเรียในโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยรักษา และผลการตรวจเบื้องต้น เช่น การย้อมสีกรัม (Gram stain) ตัวอย่าง เช่น

- ผู้ป่วยมีภาวะปอดอักเสบ ตรวจเสมหะพบเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกเป็นคู่ จะคิดถึงเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ควรให้ cefotaxime หรือ ceftriaxone

- ผู้ป่วยรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและได้ cefotaxime มาแล้ว 5 วัน จากนั้นมีปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ และมี acute respiratory distress syndrome (ARDS) ควรให้ยาปฏิชีวนะทันทีเมื่อวินิจฉัย โดยยาปฏิชีวนะที่ให้อาจครอบคลุมเชื้อสาเหตุที่พบบ่อยในหอผู้ป่วยนั้น ๆ และครอบคลุมเชื้อดื้อยา เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนและอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนักซึ่งมีการใช้ยาปฏิชีวนะมากทำให้มีโอกาสติดเชื้อดื้อยาสูง เช่น ปัจจุบันหออภิบาลผู้ป่วยหนักโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบ *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* และ *A. baumannii* ที่ดื้อยาหลายชนิด (multidrug resistant, MDR) เป็นสาเหตุหลักของปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ จึงให้ imipenem ร่วมกับ colistin ไปก่อนระหว่างรอผลเพาะเชื้อและผลทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ เนื่องจากในปัจจุบันเชื้อ *A. baumannii* (MDR) ไวต่อเฉพาะ colistin แต่ colistin มีระดับยาในเนื้อเยื่อปอดต่ำ⁽⁹⁾ จึงควรให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะตัวอื่นที่ครอบคลุมเชื้อดื้อยาอื่น ๆ และมีระดับยาในเนื้อเยื่อปอดสูง เช่น imipenem/meropenem ซึ่งครอบคลุมเชื้อ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) และ *P. aeruginosa* ได้ดี (ตารางที่ 9.8.1)⁽⁹⁾ และ colistin และ imipenem ออกฤทธิ์เสริมกัน⁽¹⁰⁾

2. ปรับยาปฏิชีวนะให้แคบลงตามผลทดสอบความไว เพื่อลดปัญหาเชื้อดื้อยาในอนาคต ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ และมี ARDS ได้รับ imipenem ร่วมกับ colistin จากนั้นผลเพาะเชื้อในเลือด และเสมหะขึ้น *P. aeruginosa* ซึ่งไวต่อ cefoperazone/sulbactam, colistin, ceftazidime, piperacillin/tazobactam และ amikacin จึงให้ ceftazidime แทนยาเดิมนาน 2 สัปดาห์ เมื่อมีการใช้ colistin มากขึ้นเชื้อจะเริ่มดื้อต่อ colistin มากขึ้นเช่นกัน ดังนั้นควรเก็บ colistin ไว้ใช้ในกรณีที่ต้องใช้ colistin ตัวเดียว⁽¹¹⁾

3. ประเมินการตอบสนองต่อการรักษา หลังจากให้ยาปฏิชีวนะผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาภายใน 48-72 ชม. เช่น ผู้ป่วยปอดอักเสบ จะมีภาวะไข้ และหอบเหนื่อยลดลง ถ้าอาการแย่ลงหรือไม่ดีขึ้นต้องประเมินหาสาเหตุต่อไป เช่น ขนาดยาที่ให้น้อยเกินไป ติดเชื้อดื้อยา ติดเชื้อราแทรกซ้อน หรือมีฝี/หนองที่ยังไม่ได้รับการระบายออก เป็นต้น

4. หยุดให้ยาปฏิชีวนะ ถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ เมื่อประเมินผู้ป่วยซ้ำแล้วพบว่า ภาวะไข้และหอบเหนื่อยน่าจะเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ภาวะปอดแฟบ หรือภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) มากกว่าปอดอักเสบ เนื่องจากไข้ลดลงเร็วและอาการทั่วไปดีขึ้นเร็วหลังจากให้ยาขับปัสสาวะ เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาลในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี^(6,12)

1. ผู้ป่วยสูงอายุ การศึกษาจากไต้หวันในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นเดงกีรุนแรง ที่รับไว้รักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักจำนวน 143 คน พบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 70 ปี และติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด 33 คน (ร้อยละ 23)⁽¹²⁾ ผู้ป่วยเด็กที่เป็นเดงกีช็อก 228 คน พบการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดเพียง 1 คน⁽⁴⁾

2. ช็อกรุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อน เช่น มีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ จะได้รับการทำหัตถการหลายอย่างเพื่อช่วยชีวิตและติดตามอาการ เช่น ใส่ท่อช่วยหายใจ ใส่สายสวนปัสสาวะ และใส่สายสวนหลอดเลือดดำ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อน นอกจากนี้ภาวะตัววูบและช็อกรุนแรงทำให้เชื้อแบคทีเรียในลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดได้ง่ายขึ้น^(4,13) (อ่านรายละเอียดบทที่ 9.3)

ตารางที่ 9.8.1 เชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบบ่อยในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และผลทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในปี พ.ศ. 2558⁽¹⁴⁾

เชื้อแบคทีเรีย	ความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ						
	Ciprofloxacin	Piperacillin/tazobactam	Ceftazidime	Cefoperazone/sulbactam	Imipenem	Colistin	Amikacin
<i>A. baumannii</i>	76	62	72	94	84	90 ⁽¹⁵⁾	86
<i>A. baumannii</i> (MDR)	2	0	2	43	0	90 ⁽¹⁵⁾	35
<i>E. coli</i>	61	100	100	100	100	83 ⁽¹⁵⁾	99
<i>E. coli</i> (ESBL-positive)	20	78	0	90	97	83 ⁽¹⁵⁾	96
<i>K. pneumoniae</i>	89	85	100	98	99	86 ⁽¹⁵⁾	99
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL-positive)	17	52	0	56	87	81 ⁽¹⁵⁾	89
<i>P. aeruginosa</i>	88	75	88	83	82	99 ⁽¹⁶⁾	94

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *E. coli*: *Escherichia coli*; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; MDR: multidrug resistant; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

ปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ

ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจจะมีโอกาสเกิดปอดอักเสบสูง ควรคิดถึงภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ หอบมากขึ้น ต้องการออกซิเจนเพิ่มขึ้น เสมหะมากขึ้น ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบ infiltration และเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง เชื้อสาเหตุที่พบบ่อย เช่น *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* และถ้ามีประวัติได้รับยาในกลุ่ม carbapenem (imipenem/meropenem) จะพบ *Stenotrophomonas maltophilia* เพิ่มขึ้น⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจติดเชื้อหลายชนิดร่วมกันได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี ARDS^(17,18,20) ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันมีโอกาสติดเชื้อราเพิ่มขึ้น ถ้าผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงดังกล่าวไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะใน 5-7 วัน หรือมีไข้กลับซ้ำขณะที่ได้ยาปฏิชีวนะควรส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาเชื้อรา⁽²¹⁾

การวินิจฉัย

1. การส่งเสมหะย้อมสีกรัมและเพาะเชื้อควรส่งตรวจในผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยปอดอักเสบ ถ้าผลเพาะเชื้อเข้าได้กับที่พบในการย้อมสีกรัม เช่น แบคทีเรียที่ย้อมติดสีกรัมลบและผลเพาะเชื้อในเสมหะขึ้น *P. aeruginosa* จำนวนมาก จะทำให้การวินิจฉัยปอดอักเสบจากเชื้อดังกล่าวแม่นยำมากขึ้น⁽²²⁾
2. ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติได้จากหลายสาเหตุ เช่น ARDS, ปอดบวมน้ำ และเลือดออกในปอด (alveolar hemorrhage) เป็นต้น ภาพรังสีทรวงอกที่พบ air bronchogram จะช่วยให้การวินิจฉัยปอดอักเสบถูกต้องมากขึ้น⁽²³⁾
3. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) ควรส่งในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนที่ภาพถ่ายรังสีธรรมดาไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ เช่น loculated pleural effusion
4. การตรวจทางน้ำเหลือง (serology) ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อราแทรกซ้อน เช่น มีภาวะปอดอักเสบรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ เป็นต้น
 - 4.1 Serum galactomannan ช่วยวินิจฉัยการติดเชื้อ *Aspergillus* spp.
 - 4.2 Serum (1, 3)- β -D-glucan อยู่บนผนังเซลล์ของเชื้อราหลายชนิด เช่น *Candida* spp., *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. และ *Pneumocystis jiroveci* เป็นต้น

การรักษา

เนื่องจากเชื้อ *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, และ *A. baumannii* เป็นสาเหตุที่พบบ่อยในปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ และพบว่าดื้อยาปฏิชีวนะมาก ดังนั้นควรให้ยาปฏิชีวนะแบบร่วมกัน เช่น ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม β -lactam ร่วมกับกลุ่ม fluoroquinolones หรือ aminoglycosides ถ้าในโรงพยาบาลนั้นพบเชื้อ *A. baumannii* เป็นสาเหตุหลักและมีปัญหาต่อยาหลายชนิดแต่ไวต่อ colistin⁽²⁴⁾ ควรเลือกให้ colistin ร่วมด้วยไปก่อนจนกว่าจะทราบเชื้อสาเหตุ และผลทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ

ประเทศไทยพบเชื้อ MRSA เป็นสาเหตุของปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ เพียงร้อยละ 8⁽²⁵⁾ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุม MRSA ตั้งแต่แรก ยกเว้นว่าเสมหะย้อมสีกรัมพบเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกที่รวมกันเป็นกลุ่ม (gram positive cocci in cluster) แล้วค่อยให้ vancomycin หรือ linezolid

ร่วมด้วย เมื่อผลเพาะเชื้อในเสมหะไม่ขึ้นเชื้อ MRSA ควรหยุดยาดังกล่าว หรือถ้าขึ้น methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) จึงค่อยเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น cloxacillin หรือ cefazolin

การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำ

ควรสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำเมื่อผู้ป่วยที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำ (central venous catheter) มีไข้สูง หนาวสั่น หรือความดันโลหิตต่ำ โดยไม่พบสาเหตุของการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่น ร่วมกับตรวจพบอาการแสดง เช่น

1. มีการติดเชื้อตรงตำแหน่งทางเข้าของสายสวน
2. สายสวนอุดตัน
3. มีไข้สูง และอาการทางคลินิกบ่งบอกถึงการติดเชื้อหลังจากฉีดยาเข้าสายสวน
4. อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากเอาสายสวนออก

เชื้อสาเหตุที่พบบ่อย คือ *Staphylococcus epidermidis* และ *S. aureus* อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ได้ total parenteral nutrition หรือใส่สายสวนหลอดเลือดดำทาง femoral มีโอกาสติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และเชื้อราสูงขึ้น

การวินิจฉัย

การส่งเลือดเพาะเชื้อจากการเก็บเลือด 2 ตำแหน่ง คือจากเลือดทางสายสวนหลอดเลือดดำและจากหลอดเลือดดำส่วนปลาย (peripheral vein) ในปริมาณเลือดเท่ากัน และส่งตรวจพร้อมกัน ถ้าเชื้อจากเลือดทางสายสวนหลอดเลือดดำขึ้นเร็วกว่าเชื้อจากเลือดดำส่วนปลายมากกว่า 2 ชม. แสดงว่าเชื้อในสายสวนมีปริมาณมากกว่าในเลือดดำส่วนปลายจะวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำ การตรวจด้วยวิธีนี้มีความไวร้อยละ 90 และความจำเพาะร้อยละ 72-87^(26,27)

การรักษา⁽²⁸⁾

1. หยุดใช้สายสวนหลอดเลือดดำจนกว่าจะทราบว่าไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำเนื่องจากการให้สารน้ำผ่านทางสายสวนที่มีเชื้ออยู่จะยังทำให้อาการรุนแรงขึ้น
2. เนื่องจากสายสวนหลอดเลือดดำที่ใส่ให้ผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็ มักใส่เพื่อใช้งานระยะสั้น ดังนั้นถ้ามีการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำควรเอาสายสวนออก
3. ให้ยาปฏิชีวนะ vancomycin ทางหลอดเลือดดำขณะที่ยังไม่ทราบเชื้อสาเหตุ เนื่องจาก methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) และ MRSA เป็นสาเหตุที่พบบ่อย

การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับสายสวน

ผู้ป่วยที่ใส่สายสวนทางเดินปัสสาวะระยะสั้น (น้อยกว่า 4 วัน) มักพบเชื้อเพียง 1 ตัว โดยเฉพาะเชื้อ *E. coli* แต่ในกรณีที่ใส่สายสวนทางเดินปัสสาวะเป็นเวลานานจะพบเชื้อที่เป็นสาเหตุเป็นแบคทีเรียหลายชนิด ร่วมกันรวมทั้งเชื้อรา เชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อย เช่น *E. coli*, *K. pneumoniae* สำหรับเชื้อราที่พบบ่อย ได้แก่ *Candida* spp.^(28,29)

การวินิจฉัย^(28,29)

การเก็บปัสสาวะเพื่อส่งเพาะเชื้อไม่ควรเก็บจากสายสวนปัสสาวะเส้นเดิมหรือจากถุงเก็บปัสสาวะ เนื่องจากเชื้อที่เพาะขึ้นอาจเป็นเชื้อที่ colonize ไม่ใช่เชื้อที่อยู่ในกระเพาะปัสสาวะ ดังนั้นต้องเปลี่ยนสายสวนปัสสาวะอันใหม่ก่อนเก็บปัสสาวะเพาะเชื้อ แต่ในกรณีที่เพิ่งใส่สายสวนอาจเก็บจาก catheter port ด้วยวิธีปลอดเชื้อ ถ้าไม่มี catheter port ให้ใช้เข็มดูดจากท่อ

1. การตรวจปัสสาวะ (urinalysis, UA) ควรตรวจ UA ในผู้ป่วยทุกคนที่มีไข้และยังไม่ทราบสาเหตุไข้ ถ้าตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะมากกว่า 10 ตัว/ลบ.มม. leukocyte esterase หรือ nitrite ให้ผลบวก ควรส่งปัสสาวะเพาะเชื้อเพิ่มเติม

2. การส่งปัสสาวะเพาะเชื้อ (urine culture) จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยทางเดินปัสสาวะอักเสบ ถ้า

1) เชื้อในปัสสาวะขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 10^5 CFU/มล. จำนวน 1 เชื้อ

2) เชื้อในปัสสาวะขึ้น 10^3 ถึง 10^5 CFU/มล. จำนวน 1 เชื้อ ร่วมกับมีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะมากกว่า 10 ตัว/ลบ.มม. leukocyte esterase หรือ nitrite ให้ผลบวกหรือย้อมสีกรัมพบเชื้ออย่างน้อย 1 ตัว/ high power field ในปัสสาวะที่ไม่ปั่น

การรักษา

ถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ในการใส่สายสวนปัสสาวะแล้วให้เอาสายสวนออกเนื่องจาก biofilm ที่อยู่ด้านในและนอกสายสวนปัสสาวะกำจัดยาก

1. เชื้อแบคทีเรีย ก่อนทราบผลเพาะเชื้อจะเลือกให้ยาปฏิชีวนะใดขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ผลย้อมสีกรัม ผลเพาะเชื้อในปัสสาวะครั้งล่าสุด (ชนิดและความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ) ความไวของเชื้อสาเหตุที่พบบ่อยในสถาบันนั้น ๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา ย้อมปัสสาวะพบแบคทีเรียกรัมลบ ควรให้ ceftriaxone คลุมเชื้อ *E. coli* เนื่องจากเป็นเชื้อสาเหตุที่พบบ่อย แต่ถ้าเคยได้ ceftriaxone มาก่อน เคยติดเชื้อ ESBL-producing enterobacteriaceae ควรให้กลุ่ม carbapenem เป็นต้น

2. เชื้อรา การพบเชื้อราในปัสสาวะ (candiduria) ต้องแยกระหว่าง asymptomatic candiduria การติดเชื้อที่กระเพาะปัสสาวะ (cystitis) หรือติดเชื้อที่ไต (acute pyelonephritis) การวินิจฉัยแยกทั้ง 3 ภาวะทำได้ยาก ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรง ถ้าตรวจพบเชื้อราในปัสสาวะ 2 ครั้งขึ้นไป (โดยไม่ใช่เชื้อที่ colonization เช่น ใส่สายสวนปัสสาวะใหม่) ควรให้ยาต้านเชื้อรา ถึงแม้ไม่มีอาการแสดงของทางเดินปัสสาวะอักเสบ

ยาด้านเชื้อรา

- Fluconazole ขนาด 3-6 มก./กก./วัน (ผู้ใหญ่ 200 มก.) นาน 2 สัปดาห์ สำหรับเชื้อราที่ยังไว เช่น *C. albicans*
- Amphotericin B ขนาด 0.3-0.7 มก./กก./วัน หยดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง นาน 7-14 วัน สำหรับ *C. krusei* และ *C. glabrata*

การป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล⁽³⁰⁻³²⁾

การติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนในผู้ป่วยวิกฤตพบได้บ่อย และให้ผลการรักษาไม่ดีเนื่องจากปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาปฏิชีวนะมากขึ้น การป้องกันไม่ให้อุปกรณ์ติดเชื้อในโรงพยาบาลจะลดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตลงได้ การป้องกันการติดเชื้อจำแนกเป็น 2 ส่วนหลักคือ การป้องกันทั่วไป และการป้องกันตรงตำแหน่งที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ ดังนี้

1. การป้องกันทั่วไป

- 1.1 ใส่ท่อช่วยหายใจ/สายสวน เมื่อมีข้อบ่งชี้ เอาออกให้เร็วที่สุดและหลีกเลี่ยงการใส่ซ้ำ
- 1.2 ให้ความรู้กับบุคลากรทางการแพทย์ในการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล มีมาตรการที่รณรงค์ให้บุคลากรทางการแพทย์ล้างมือก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วยหรืออุปกรณ์ที่ใช้กับผู้ป่วยทุกครั้ง เพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อในโรงพยาบาล
- 1.3 แยกผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยาออกมาอยู่ในห้องแยกหรืออยู่ในบริเวณเดียวกับผู้ป่วยที่มีปัญหาเชื้อดื้อยาประเภทเดียวกัน เพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาไปยังผู้ป่วยเตียงข้างเคียง
- 1.4 เลือกใช้ชนิดของยาปฏิชีวนะและระยะเวลาอย่างเหมาะสม

2. การป้องกันตรงตำแหน่งที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ

- 2.1 ป้องกันปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจ โดย
 - 1) ให้ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจนอนยกหัวสูงประมาณ 30-45 องศา โดยเฉพาะในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับอาหารทางสายสวนกระเพาะอาหาร เพื่อป้องกันการสำลักและการเกิดปอดอักเสบตามมา แต่ผู้ป่วยบางคนอาจนอนยกหัวสูงไม่ได้เพราะมีข้อห้าม เช่น ความดันโลหิตต่ำ และความดันในกะโหลกศีรษะสูง
 - 2) Subglottic drainage การใช้ท่อช่วยหายใจชนิดที่สามารถดูดเอาสิ่งคัดหลั่งในช่องคอได้ตลอด (continuous aspiration of subglottic secretion, CASS) การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดปอดอักเสบที่สัมพันธ์กับการใส่ท่อช่วยหายใจลงได้กว่าครึ่งโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจนานกว่า 72 ชม.⁽³³⁻³⁵⁾ อย่างไรก็ตามท่อช่วยหายใจชนิดนี้ยังมีราคาแพงและยังมีที่ใช้ไม่แพร่หลาย ยังไม่มีการศึกษาเรื่องความคุ้มค่า และยังไม่มีการศึกษาในเด็ก
 - 3) ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะที่พร้อมจะรับประทานอาหารได้และต้องใส่สายให้อาหารทางกระเพาะนาน ควรใส่ทางปาก (orogastric tube) แทนการใส่ทางจมูก (nasogastric tube) เพื่อป้องกันการเกิดไซนัสอักเสบ ควร

ให้อาหารทางกระเพาะอาหาร (enteral nutrition) เท่าที่ผู้ป่วยจะรับได้ เพื่อป้องกันการเกิด villous atrophy ในผนังลำไส้

2.2 ป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำ โดยใส่ในตำแหน่งที่เหมาะสม ขั้นตอนการใส่หลอดเลือด และดูแลติดตามหลังจากใส่แล้วให้ถูกต้อง ดังนี้

1) ใส่สายสวนหลอดเลือดดำที่ตำแหน่ง subclavian vein หลีกเลี่ยงการใส่สายสวนหลอดเลือดดำที่ตำแหน่ง femoral vein เนื่องจากพบการติดเชื้อที่ตำแหน่งนี้ได้บ่อยกว่าตำแหน่ง subclavian vein^(36,37)

2) ระงับการปนเปื้อนทุกขั้นตอนในการใส่สายสวนหลอดเลือดดำ

3) ทำความสะอาดผิวหนังด้วย 2% chlorhexidine และทิ้งไว้ให้แห้ง พบว่าลดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำได้ถึงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับการทำความสะอาดผิวหนังด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อชนิดอื่น⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

4) หลังจากใส่สายสวนแล้วให้ใช้ผ้าก๊อชปิดแผลเพื่อซับเลือดหรือน้ำเหลืองที่ออกจากชั้นใต้ผิวหนัง⁽⁴¹⁾

5) ทำความสะอาดตำแหน่งที่จะต่อให้สารน้ำทางหลอดเลือดด้วย 70% alcohol

6) ถ้าสารน้ำที่เป็นไขมัน (lipid) หรือส่วนประกอบของเลือดต้องเปลี่ยนชุดให้สารน้ำนั้น ๆ ทุกวัน เนื่องจากเชื้อโรคเจริญได้ดีในสารน้ำดังกล่าว แต่ถ้าให้สารน้ำทั่วไปสามารถเปลี่ยนชุดให้สารน้ำได้ทุก 3 วัน

7) ตรวจประเมินอาการแสดงที่บ่งว่ามีการติดเชื้อที่ตำแหน่งที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำ (บวมแดง มีหนอง) และทำความสะอาดผิวหนังด้วย 2% chlorhexidine อย่างน้อยวันเว้นวัน

2.3 ป้องกันการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับสายสวน⁽²⁸⁾ โดย

1) ควรใช้สายสวนชนิด closed catheter drainage system ไม่ควร disconnect ที่ตำแหน่ง catheter junction

2) วางหรือแขวนถุงปัสสาวะให้ต่ำกว่ากระเพาะปัสสาวะ

3) มีระบบที่พยาบาลเตือนแพทย์หรือระบบ electronic reminder system ถึงข้อบ่งชี้ในการใส่สายสวนทุกวัน การศึกษาที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติให้พยาบาลเตือนแพทย์เอาสายสวนปัสสาวะออกตั้งแต่วันที่ 3 หลังใส่ พบว่าการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะลดลงจากร้อยละ 20 เหลือร้อยละ 11 และระยะเวลาที่ใส่สายสวน ลดลงจาก 11 วัน เหลือ 3 วัน⁽⁴²⁾

สรุป ผู้ป่วยใช้เลือดออกแดงก็ซ็อก ที่มีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบมีโอกาสติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาลสูง การให้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมตั้งแต่ต้นและปรับยาตามความไวของเชื้อจะทำให้ผลการรักษาดี และลดปัญหาเชื้อดื้อยาตามมา ยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในการรักษาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและข้อบ่งชี้ในการใช้แสดงในตารางที่ 9.8.2 การป้องกันการติดเชื้อแทรกซ้อนต้องอาศัยความร่วมมือจากบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วยร่วมกันและทำต่อเนื่องจะทำให้ผลการรักษาดีและลดการใช้ยาปฏิชีวนะ

ตารางที่ 9.8.2 ยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในโรงพยาบาล⁽⁴³⁾

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยาในเด็ก /กก./วัน (ขนาดยาในผู้ใหญ่/วัน)		ความถี่ (ชม.)	ข้อแนะนำ
	ติดเชื้อไม่รุนแรง	ติดเชื้อรุนแรง		
Piperacillin/tazobactam	ไม่แนะนำ	300-400 มก. ของ piperacillin (9-16 กรัม)	8	กลุ่มเชื้อแบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจนและเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรวมทั้ง <i>P. aeruginosa</i>
Cloxacillin	100-150 มก. (2-4 กรัม)	150-200 มก. (6-12 กรัม)	4-6	กลุ่มเชื้อ <i>Streptococcus</i> และ MSSA ได้ดี แต่ไม่คลุมเชื้อ <i>Enterococcus</i> , MRSA และ PRSP ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ ถ้าเชื้อติดต่อ cloxacillin จะติดต่อยาในกลุ่ม cephalosporin ด้วย
Cefotaxime	50-180 มก. (4-6 กรัม)	200-300 มก. (8-10 กรัม)	6-8	กลุ่มเชื้อ <i>Streptococcus</i> , PRSP และแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ β -lactamase ไม่คลุมเชื้อ <i>P. aeruginosa</i>
Ceftriaxone	50-75 มก. (2 กรัม)	80-100 มก. (4 กรัม)	12-24	กลุ่มเชื้อได้เหมือน cefotaxime
Ceftazidime	75-100 มก. (3 กรัม)	125-200 มก. (6 กรัม)	8	เชื้อแบคทีเรียแกรมลบรวมทั้ง <i>P. aeruginosa</i>
Cefoperazone/sulbactam	150 มก. ของ cefoperazone (4 กรัม)	100-150 มก. ของ cefoperazone (4 กรัม)	8-12	เชื้อแบคทีเรียแกรมลบรวมทั้ง <i>P. aeruginosa</i> และ sulbactam คลุมเชื้อ <i>A. baumannii</i> ได้ดี
Cefepime	100 มก. (2-4 กรัม)	100-150 มก. (4-6 กรัม)	8-12	เชื้อแบคทีเรียแกรมลบและแกรมลบรวมทั้ง <i>P. aeruginosa</i>
Imipenem Meropenem	ไม่แนะนำ ไม่แนะนำ	60-100 มก. (1-4 กรัม) 60-120 มก. (1.5-6 กรัม)	6 8	กลุ่มเชื้อกว้างทั้งแบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจน แบคทีเรียแกรมบวก และแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBL รวมทั้ง <i>P. aeruginosa</i>
Gentamicin Amikacin	ไม่เหมาะสม ไม่เหมาะสม	5 มก. (240 มก.) 15-22.5 มก. (1.5 กรัม)	24	ใช้เป็น adjunctive therapy ร่วมกับยาในกลุ่มอื่นในโรคติดเชื้อรุนแรง ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ไตที่พึ่งต่อโดยอยู่แล้ว หรือมีการทำงานของไตผิดปกติ การให้ยาระยะครึ่งพบว่าได้ผลดี และมีผลข้างเคียงต่อไตและการได้ยินน้อยกว่าการแบ่งให้วันละหลายครั้ง ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

ยาปฏิชีวนะ	ขนาดยาในเด็ก /กก./วัน (ขนาดยาในผู้ใหญ่/วัน)		ความถี่ (ชม.)	ข้อแนะนำ
	ติดเชื้อไม่รุนแรง	ติดเชื้อรุนแรง		
Co-trimoxazole	-	15-20 มก. ของ TMP	-	ควรเลือกใช้ถ้าผู้ป่วยติดเชื้อ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Colistin	2.5-5 มก. (150-300 มก.)	2.5-5 มก. (150-300 มก.)	6-12	ใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียเพียงออกซิเจนแกรมลบรูปแท่ง เช่น <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่มีอยู่และไวต่อ colistin ^(50,51)
Vancomycin	40 มก. (1-2 กรัม)	45-60 มก. (2-4 กรัม)	6-8 (ผู้ใหญ่) ทุก 8-12)	ใช้รักษาการติดเชื้อ MRSA, MRSE, penicillin-resistant enterococci ควรให้ยาซ้ำ ๆ ใน 1 ชม. เพื่อป้องกันการเกิด red man syndrome ควรติดตาม trough level หลังได้ vancomycin 2-3 วัน ควรปรับขนาดยาตามระดับ trough level ที่พอเหมาะคือ 10-20 ไมโครกรัม/มล. ในผู้ป่วยไตวายต้องปรับขนาดยา และยาไม่ขัดยอกทางการล้างไต
Metronidazole	30-50 มก. (0.75-2.25 กรัม)	ขนาดยาเท่ากัน	8	ใช้รักษาลำไส้อักเสบจาก <i>Clostridium difficile</i>
Linezolid ⁽⁵²⁾	<12 ปี: 30 มก. ≥12 ปี: 20 มก. (800-1,200 มก.)	<12 ปี: 30 มก. ≥12 ปี: 20 มก. (1,200 มก.)	8 12	คลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อต่อยากลุ่มอื่น เช่น MRSA, DRSP และ VRE ถ้าให้ขนาดอาจลดไขกระดูกได้

*ขนาดยาสูงสุดของ cefoperazone โดยไม่รวมกับขนาดของ sulbactam

ESBL: extended-spectrum β -lactamase enzyme; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MSSE: methicillin-sensitive *Staphylococcus pneumoniae*; TMP: trimethoprim; VRE: vancomycin-resistant enterococci

เอกสารอ้างอิง

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
2. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
3. Laoprasopwattana K, Pruekprasert P, Dissaneewate P, et al. Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children. *J Pediatr* 2010; 157: 303-9.
4. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, et al. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. *PloS One* 2014; 9: e114499.
5. Thein TL, Leo YS, Fisher DA, et al. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue inpatients in Singapore: a matched case-control study. *PloS One* 2013; 8: e81060.
6. Trunfio M, Savoldi A, Vigano O, et al. Bacterial coinfections in dengue virus disease: what we know and what is still obscure about an emerging concern. *Infection* 2016; 45: 1-10.
7. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003; 125: 755-64.
8. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1009-17.
9. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care* 2015; 3: 3.
10. Biedenbach DJ, Giao PT, Hung Van P, et al. Antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from patients with hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia in Vietnam. *Clin Ther* 2016; 38: 2098-105.
11. Karaikos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13: 59-71.
12. Chen CM, Chan KS, Yu WL, et al. The outcomes of patients with severe dengue admitted to intensive care units. *Medicine* 2016; 95: e4376.
13. Godbole G, Shanmugam N, Dhawan A, et al. Infectious complications in pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 320-5.
14. Division of Microbiology, Department of Pathology, Prince of Songkla University. Percentage of susceptible bacteria Songklanagarind Hospital-December 2015. [internet]. [cited 1 March 2017]. Available from: <http://www.pathology.psu.ac.th/index.php/about/sectionservice/microbioservices>
15. Division of Microbiology, Department of Pathology, Prince of Songkla University. Percentage of susceptible bacteria Songklanagarind Hospital-December 2013. [internet]. [cited 1 March 2017]. Available from: <http://www.pathology.psu.ac.th/index.php/about/sectionservice/microbioservices>
16. Division of Microbiology, Department of Pathology, Prince of Songkla University. Percentage of susceptible bacteria Songklanagarind Hospital-December 2011. [internet]. [cited 1 March 2017]. Available from: <http://www.pathology.psu.ac.th/index.php/about/sectionservice/microbioservices>

17. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
18. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-24.
19. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1942-8.
20. Mylotte JM. Nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1205-11.
21. Salmeron JM, Tito L, Rimola A, et al. Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1992; 14: 280-5.
22. Davis KA, Eckert MJ, Reed RL 2nd, et al. Ventilator-associated pneumonia in injured patients: do you trust your Gram's stain? *J Trauma* 2005; 58: 462-6.
23. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101: 458-63.
24. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1111-8.
25. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 2008; 36: S93-100.
26. Safdar N, Maki DG. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest* 2005; 128: 489-95.
27. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
28. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults. *Clin Infect Dis* 2009; 50: 625-63.
29. Nicolle LE. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26: 13-27.
30. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-36.
31. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999; 340: 627-34.
32. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74.
33. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, et al. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002; 121: 858-62.
34. Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999; 116: 1339-46.
35. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, et al. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005; 118: 11-8.

36. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 700-7.
37. Lorente L, Henry C, Martin MM, et al. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care* 2005; 9: R631-5.
38. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991; 338: 339-43.
39. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 792-801.
40. Mimoz O, Villeminey S, Ragot S, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2066-72.
41. Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, et al. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *JAMA* 1992; 267: 2072-6.
42. Apisarnthanarak A, Thongphubeth K, Sirinvaravong S, et al. Effectiveness of multifaceted hospitalwide quality improvement programs featuring an intervention to remove unnecessary urinary catheters at a tertiary care center in Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 791-8.
43. American Academy of Pediatrics. Antibacterial drugs for pediatric patients beyond the newborn period. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 884-95.
44. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94: 313-28.
45. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1: S85-8.
46. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-24.
47. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114: e111-8.
48. Smyth AR, Tan KH. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002009.
49. Coscia A, Maiorca D, Martano C, et al. Use of netilmicin once or twice daily in preterm newborns: evaluation of nephrotoxicity by urinary alpha1-microglobulin and retinol binding protein. *J Chemother* 2008; 20: 324-6.
50. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333-41.
51. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589-601.
52. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 135-42.



บทที่ 9.9

Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)

กมลวิช เลาประสพวัฒนา

ในช่วง 10 ปี ที่ผ่านมามีรายงานการเกิด infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีมากขึ้น (ตารางที่ 9.9.1)⁽¹⁻⁶⁾ การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีมีภาวะ IAHS ร่วมด้วยมีความสำคัญ เนื่องจากภาวะ IAHS มีการรักษาที่จำเพาะ ถ้าให้การวินิจฉัยและรักษาก่อนมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงผลการรักษาจะดี

นิยาม⁽⁷⁾

IAHS หมายถึง การติดเชื้อใด ๆ แล้วกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันหลังไซโตไคน์ (cytokines) มากผิดปกติทำให้ histiocytes กินเซลล์เม็ดเลือดโดยกระบวนการฟาโกไซโทซิส (phagocytosis)

Cytopenia หมายถึง จำนวนเม็ดเลือดได้แก่ เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง หรือเกล็ดเลือดต่ำลง ถ้าต่ำลง 2 ชนิดเรียกว่า bicytopenia ถ้าต่ำลงทั้ง 3 ชนิด เรียกว่า pancytopenia

ความสำคัญ

IAHS เป็นสาเหตุสำคัญของ hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) การศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็น HLH ในประเทศไทย (52 คน)⁽⁸⁾ เวียดนาม (33 คน)⁽⁹⁾ ไต้หวัน (18 คน)⁽¹⁰⁾ และอินเดีย (69 คน)⁽¹¹⁾ พบว่าสาเหตุของ HLH เกิดจาก IAHS ร้อยละ 28-64⁽⁸⁻¹¹⁾ เชื้อสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือ Epstein-Barr virus (EBV) เชื้ออื่น ๆ ที่พบได้แต่ไม่บ่อย เช่น cytomegalovirus (CMV) และไวรัสแดงกึ่ง อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กที่เป็น HLH พบร้อยละ 24-60⁽⁸⁻¹¹⁾ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะมีระดับ IFN- γ , interleukin (IL)-10, IFN-inducible protein-10 (IP-10) สูงมากกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิต⁽⁹⁾

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งที่มีไข้สูงนานเกิน 1 สัปดาห์ ชีตลง เกล็ดเลือดต่ำลง หรือเม็ดเลือดขาวต่ำลง (bicytopenia/pancytopenia) มีตับอักเสบมากขึ้น และอาการทั่วไปรุนแรงขึ้น ต้องคิดถึงภาวะ IAHS อยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคจากการติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งที่มีอวัยวะต่าง ๆ ทำงานลดลง/ล้มเหลว หรือมีการติดเชื้อแบคทีเรีย/เชื้อราแทรกซ้อน ถ้าสงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ IAHS ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโลหิตวิทยาและมะเร็ง เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและรักษาต่อไป

กลไกการเกิด

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งที่เกิดภาวะ IAHS ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด คาดว่าเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสแดงกึ่งได้ทำให้เชื้อไวรัสแดงกึ่งกระตุ้น T cells และ NK cells ให้หลั่งไซโตไคน์ ได้แก่ IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10, และ macrophage colony stimulating factor (MAF) ปริมาณมากทำให้ histiocytes เพิ่มจำนวนและทำหน้าที่ผิดปกติกินเซลล์ต่าง ๆ ในไขกระดูกทำให้เกิด pancytopenia นอกจากนี้เนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่มี histiocytes อยู่โดยเฉพาะตับและม้ามจะมีการอักเสบมากขึ้นทำให้ตับม้ามโต ตรวจพบเอนไซม์ในตับเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะมีภาวะตับวายเฉียบพลัน อวัยวะอื่น ๆ มีการอักเสบร่วมด้วยเนื่องจาก histiocytes ในเนื้อเยื่อถูกกระตุ้นเช่นกัน ทำให้ผู้ป่วยมีผื่นผิวหนังและปอดอักเสบ เป็นต้น^(6,12)

กลไกการเกิดโรคของทั้งแดงกึ่งรุนแรงและ IAHS เกิดจากไซโตไคน์ที่หลั่งออกมาปริมาณมากทำให้เซลล์มาโครฟาจ (macrophage) ถูกกระตุ้นมากผิดปกติ การตรวจพบเฟอร์ริติน (ferritin) ในเลือดที่สูงขึ้นมากในผู้ป่วยแดงกึ่งรุนแรงพบว่าเซลล์มาโครฟาจถูกกระตุ้นมากเช่นเดียวกับในภาวะ IAHS ดังนั้นผู้ป่วยแดงกึ่งที่มีอาการรุนแรงจะมีโอกาสเกิดภาวะ IAHS ร่วมด้วยได้บ่อยกว่าผู้ป่วยแดงกึ่งที่อาการไม่รุนแรง การศึกษาระดับเฟอร์ริตินในเลือดของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกึ่ง พบว่าผู้ป่วยที่อาการรุนแรงจะมีระดับสูงกว่าผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงและไม่มีความแทรกซ้อน^(6,13-15) นอกจากนี้ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งยังตรวจพบภาวะ hemophagocytosis ในไขกระดูกร่วมด้วยร้อยละ 10⁽⁵⁾

ตาราง 9.9.1 รายงานผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเด็งกีแล้วมี infection-associated hemophagocytosis syndrome (IAHS) ระหว่างปี พ.ศ. 2553-2559

ประเทศ	อายุ (คน)	ยืนยันเด็งกี (คน)	WHO* ^(1,2,3) (คน)	HP (คน)	Bicy≥D7 (คน)	TG (มก./ดล.) (คน)	Ferritin (ไมโครกรัม/ลิตร) (คน)	AST (ยูนิต/ลิตร) (คน)	อวัยวะล้มเหลว	การรักษา IAHS (คน)	ผลการรักษา (คน)
ไทย	14 ปี ⁽¹⁾	NS1	DSS	มี	มี	251	>200,000	1,645 (D8)	ไม่มี	Dexa 2 wk IVIg 1 ครั้ง	รอดชีวิต
	2-13 ปี ⁽⁴⁾	IgM (3) PCR (1)	DSS (4)	มี (4)	มี (4)	NA	NA	NA	Multi-organ failure (4)	ไม่ได้	เสียชีวิต (4)
	4 ปี ⁽³⁾	IgM	DHF	มี	มี	201	7,309 (>D15)	ALT 290	ไม่มี	Steroid, Cyclosporin	รอดชีวิต
อินเดีย	<15 ปี ⁽⁸⁾	NA	DHF (2) DSS (6)	มี (6)	มี (6)	>265 (5/8)	6,800-64,600	NA	NA	Dexa แล้ว ค่อย ๆ ลดใน 4 wk (8) IVIg (1)	รอดชีวิต (8)
	<15 ปี ⁽⁵⁾	NA	NA	มี (23)	มี (23)	ค่าเฉลี่ย 270	ค่าเฉลี่ย 6,000	ค่าเฉลี่ย 1,780	ตัดออกจาก การศึกษา	IVIg (19)	เสียชีวิต (3) รอดชีวิต (20)
	<18 ปี ⁽²²⁾	PCR (17) IgM (5)	Severe DVI (18)	มี (8/14)	มี (17)	NA	754-522,000	>1,000 (10)	NA	Steroid (16) IVIg (13) Etoposide (8) Chemo (8)	เสียชีวิต (1) รอดชีวิต (21)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Bicy: bicytopenia; BMA: bone marrow aspiration; Chemo: chemotherapy; D: day; Dexa: dexamethasone; DHF: dengue hemorrhagic fever; DSS: dengue shock syndrome; DVI: dengue viral infection; HP: hemophagocytosis; Ig: immunoglobulin; IVIg: intravenous immunoglobulin; NA: no data available; NS: nonstructural protein; TG: triglyceride; WHO: World Health Organization; Wk: week.

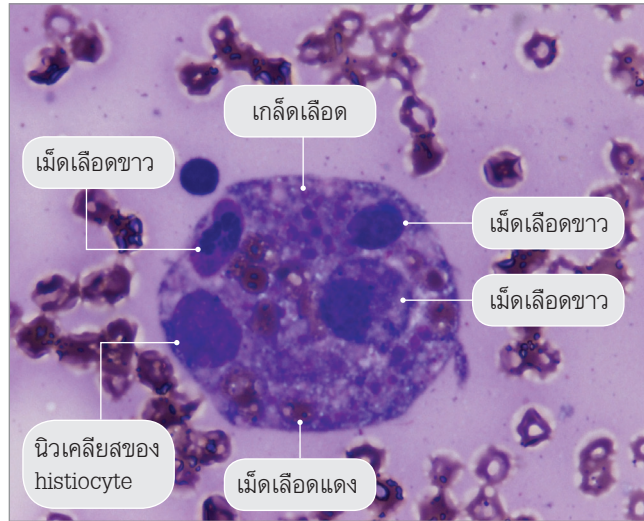
* ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเด็งกีตาม WHO 1997 และ 2009

อาการและอาการแสดงของ HLH⁽⁸⁻¹⁰⁾ ที่พบบ่อย ได้แก่

1. มีไข้สูงนาน 1-8 สัปดาห์
2. ตรวจร่างกายพบตับม้ามและต่อมน้ำเหลืองโต
3. อาการของอวัยวะทำงานลดลง หรือลัมเพลว เช่น
 - 3.1. ภาวะตับอักเสบ/ตับวายเฉียบพลัน เช่น เหลือง อ่อนเพลีย ชีพลง
 - 3.2. ทางเดินหายใจลัมเพลว
 - 3.3. ไตวาย
4. เลือดออกผิดปกติจากหลายกลไกร่วมกัน ได้แก่ ภาวะตับวายเฉียบพลัน เกล็ดเลือดในไขกระดูกถูกกินโดยกระบวนการฟาโกไซโทซิส และ disseminated intravascular coagulation (DIC)
5. รอยโรคที่ผิวหนัง เช่น ผื่นแดง, morbilliform erythema

เกณฑ์การวินิจฉัย⁽⁷⁾ มีข้อใดข้อหนึ่ง คือ

1. การตรวจระดับโมเลกุล ที่เข้าได้กับ HLH คือพบความผิดปกติของยีน เช่น PRF mutations, SAP mutations หรือ
2. มีเกณฑ์ 5 ใน 8 ข้อ ได้แก่
 - 2.1 ไข้สูงกว่า 38.5°C
 - 2.2 ม้ามโต
 - 2.3 Complete blood count (CBC) พบ cytopenia อย่างน้อย 2 ใน 3 ชนิดของเซลล์เม็ดเลือด ได้แก่
 - 1) ฮีโมโกลบิน น้อยกว่า 9 กรัม/ดล. (ทารกน้อยกว่า 10 กรัม/ดล.)
 - 2) เกล็ดเลือด น้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม.
 - 3) นิวโทรฟิล น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม.
 - 2.4 Hypertriglyceridemia (มากกว่า 265 มก./ดล.) และ/หรือ hypofibrinogenemia (น้อยกว่า 150 มก./ดล.)
 - 2.5 Hyperferritinemia (มากกว่า 500 ไมโครกรัม/ลิตร)
 - 2.6 ตรวจทางพยาธิวิทยาพบภาวะ hemophagocytosis ในไขกระดูก ม้าม หรือต่อมน้ำเหลืองโดยไม่มีลักษณะของโรคมาเร็ง (รูปที่ 9.9.1)
 - 2.7 ระดับ soluble IL-2 receptor (sCD25) สูงอย่างน้อย 2,400 ยูนิต/มล.
 - 2.8 การทำงานของ NK cell cytotoxicity ลดลงหรือไม่มี



รูปที่ 9.9.1 | ไชกระดูกของผู้ป่วย infection-associated hemophagocytic syndrome เซลล์ histiocyte ในไขกระดูกกินเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด (รูปจาก ผศ.นพ. อีรชิต โชติสัมพันธ์เจริญ หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์)

การรักษา

หลักการรักษา IAHS คือกำจัดเชื้อที่เป็นต้นเหตุของ IAHS เพื่อลดการกระตุ้นในระบบภูมิคุ้มกัน แต่ปัจจุบันยังไม่มียาต้านเชื้อไวรัสเดงกี หรือ immunoglobulin ที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัสเดงกี

การให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะ IAHS ต้องพิจารณาถึงความรุนแรงของภาวะ IAHS ข้อดีและข้อเสียของยาที่ให้ รายงานการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะ IAHS ส่วนใหญ่เป็นรายงานผู้ป่วยจากประเทศไทย อินเดีย และเปอร์โตริโก การรักษาที่เคยมีรายงาน (ตาราง 9.9.1) ได้แก่

1. รักษาตามอาการ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะ IAHS ไม่รุนแรง พบว่าหายได้เองโดยไม่ต้องให้การรักษาที่จำเพาะ⁽¹⁶⁾
2. สเตียรอยด์ การศึกษาส่วนใหญ่ให้ dexamethasone ระยะสั้นไม่เกิน 4 สัปดาห์ มีรายงานการให้ dexamethasone ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะ IAHS จำนวน 26 คน พบว่าได้ผลดี^(1,4,6) รายงานการให้ dexamethasone ในผู้ใหญ่ติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะ IAHS จำนวน 3 คน ขนาดตั้งแต่ 4-12 มก./วัน นาน 2 วัน ถึง 2 สัปดาห์ พบว่า 2 คนตอบสนองต่อการรักษาภายใน 2 วัน ผู้ป่วย 1 คนไม่ตอบสนองต่อ dexamethasone ภายใน 2 วัน จึงได้รับ IVIg ร่วมด้วย⁽¹⁶⁾
3. Intravenous immunoglobulin G (IVIg) มีรายงานการให้ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะ IAHS จำนวน 33 คน^(1,5,6) พบว่าตอบสนองต่อการรักษาดีเช่นกัน

4. การรักษาอื่น ๆ มีรายงานการให้ etoposide, cyclosporine A และเคมีบำบัดในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีภาวะ IAHS จำนวน 13, 8, และ 8 คน ตามลำดับ แต่การศึกษานี้ไม่ได้บอกรายละเอียดการรักษา⁽⁶⁾

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยเดงกีรุนแรงที่มีภาวะ IAHS รวมด้วย แล้วไม่ได้รับการรักษาจำเพาะการพยากรณ์โรคจะไม่ดี⁽²⁾ ผู้ป่วยเดงกีรุนแรงที่ได้รับการรักษาภาวะ IAHS จะเสียชีวิตประมาณร้อยละ 4-13^(5,6) ซึ่งอัตราการเสียชีวิตใกล้เคียงกับผู้ป่วยเด็กเดงกีรุนแรงที่ไม่มีภาวะ IAHS⁽¹⁷⁾

สรุป ผู้ป่วยเดงกีรุนแรงที่มีไข้นานเกิน 7 วัน อาการทั่วไปแย่ลง หรือมีอวัยวะทำงานลดลง/ล้มเหลวที่ไม่ได้เกิดจากภาวะช็อก หรือมีภาวะ bicytopenia/pancytopenia ควรประเมินหาภาวะ IAHS โดยตรวจวัดระดับไตรกลีเซอไรด์ ไฟบริโนเจน และเฟอริติน ถ้าผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่เข้าได้กับ IAHS ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญโรคโลหิตวิทยาและมะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

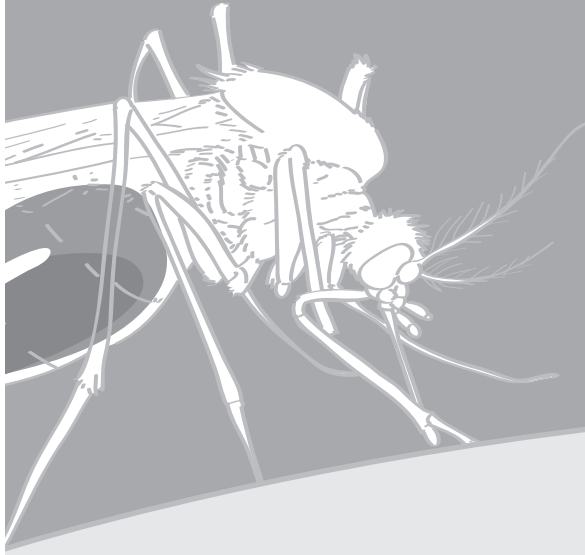
1. Phuakpet K, Sanpakit K, Vathana N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis following dengue hemorrhagic fever in Hb H/Hb Constant Spring patient. *Pediatr Int* 2015; 57: 763-5.
2. Larbcharoensub N, Aroonroch R, Kanoksil W, et al. Infection-associated hemophagocytic syndrome among patients with dengue shock syndrome and invasive aspergillosis: a case series and review of the literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011; 42: 1106-12.
3. Kapdi M, Shah I. Dengue and haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 708-9.
4. Pal P, Giri PP, Ramanan AV. Dengue associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series. *Indian Pediatr* 2014; 51: 496-7.
5. Raju S, Kalyanaraman S, Swaminathan K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in Dengue hemorrhagic fever. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 1381-3.
6. Ellis EM, Sharp TM, Perez-Padilla J, et al. Incidence and risk factors for developing dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Puerto Rico, 2008-2013. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004939.
7. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012; 63: 233-46.
8. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 2: S530-41.

9. My LT, Lien le B, Hsieh WC, et al. Comprehensive analyses and characterization of haemophagocytic lymphohistiocytosis in Vietnamese children. *Br J Hematol* 2010; 148: 301-10.
10. Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, et al. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 157-63.
11. Rajagopala S, Singh N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: systematic review from the Indian subcontinent. *Acta Med Acad* 2012; 41: 161-74.
12. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child* 2017; 102: 279-84.
13. Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44: 191-7.
14. Chaiyaratana W, Chuansumrit A, Atamasirikul K, et al. Serum ferritin levels in children with dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; 39: 832-6.
15. van de Weg CA, Huits RM, Pannuti CS, et al. Hyperferritinaemia in dengue virus infected patients is associated with immune activation and coagulation disturbances. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e3214.
16. Wan Jamaludin WF, Periyasamy P, Wan Mat WR, et al. Dengue infection associated hemophagocytic syndrome: therapeutic interventions and outcome. *J Clin Virol* 2015; 69: 91-5.
17. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, et al. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. *PloS One* 2014; 9: e114499.

การติดเชื้อไวรัส

— เองก็ —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ



บทที่ 10

การป้องกัน และควบคุมโรค

กมลวิช เล่าประสพวัฒนา

การป้องกันโรคไข้เลือดออกแดงที่สำคัญคือต้องควบคุม 3 ปัจจัยหลัก คือ ยุงลาย คน และเชื้อไวรัสเดงกี การควบคุมโรคไข้เลือดออกแดงในประเทศไทยทำได้ยาก เนื่องจากยุงลายซึ่งเป็นพาหะของไวรัสเดงกีกำจัดได้ยาก และการเดินทางที่สะดวกมากขึ้นทำให้คนซึ่งเป็นแหล่งรังโรคที่สำคัญแพร่กระจายเชื้อได้ง่าย ถึงแม้ปัจจุบันมีวัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีวางจำหน่ายตั้งแต่ พ.ศ. 2558 แต่ยังไม่ได้ใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย วัคซีนที่วางจำหน่ายในปัจจุบันมีข้อบ่งชี้เฉพาะในคนอายุ 9-45 ปี เท่านั้น เนื่องจากประสิทธิภาพของวัคซีนในเด็กที่อายุน้อยกว่า 9 ปี ยังต่ำ วัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีในเด็กอายุมากกว่า 9 ปี ร้อยละ 65 ลดความรุนแรงของโรคทำให้ลดการรับตัวไว้รักษาในโรงพยาบาลได้ร้อยละ 80^(1,3) และลดการเกิดเดงกีรุนแรงได้ร้อยละ 90⁽¹⁻³⁾

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกี ได้แก่

1. การควบคุมยุงลาย^(4,5)

วงจรชีวิตของยุงลายประกอบด้วยระยะต่าง ๆ 4 ระยะ ได้แก่ ระยะไข่ ระยะลูกน้ำ ระยะดักแด้ (ตัวโม่่ง) และระยะตัวเต็มวัย (ตัวยุง) ยุงลายแพร่พันธุ์ได้เร็ว ตลอดชีวิตยุงลายประมาณ 1-3 เดือน จะวางไข่ได้ประมาณ 400 ฟอง อุณหภูมิมีผลต่อระยะเวลาที่ใช้ในวงจรชีวิตจากไข่จนเป็นตัวเต็มวัย

ถ้าอุณหภูมิ 28-35°ซ ใช้เวลานาน 9-14 วัน ถ้าอุณหภูมิมากกว่า 35°ซ จะใช้เวลาเพียง 5-7 วัน ยุงลาย 1 ตัว จะดูดเลือดคนหลายคน ทำให้ไวรัสเดงกียิ่งระบาดได้ง่าย ยุงลายเริ่มดูดเลือดหลังจากเป็นตัวเต็มวัยประมาณ 36 ชม. หลังจากผสมพันธุ์ จะวางไข่ภายใน 3 วัน อัตราการกัดของยุงลายแตกต่างกันในช่วงเวลาของวัน ช่วงเช้ากัดมากกว่าช่วงบ่าย อย่างไรก็ตามยุงลายยังคงกัดได้ตลอดทั้งวัน และกินเลือดคนเป็นหลัก การควบคุมยุงลายบ้านต้องอาศัยมาตรการหลายอย่างร่วมกัน ดังนี้ (รูปที่ 10.1)

1.1 การจัดการสิ่งแวดล้อม⁽⁴⁾ เพื่อลดแหล่งเพาะพันธุ์ยุง ต้องอาศัยความร่วมมือจากคนในชุมชน และการจัดการของภาครัฐ ถ้าบ้านใดมีแหล่งเพาะพันธุ์ยุง ยุงสามารถบินไปกัดคนอื่น ๆ ในพื้นที่ใกล้เคียงได้ อย่างไรก็ตามการรณรงค์เพื่อกำจัดยุงมักไม่ได้ผลเพราะการเปลี่ยนพฤติกรรมคนเป็นสิ่งที่ทำได้ยาก และต้องทำต่อเนื่อง หลายประเทศมีนโยบายต่าง ๆ ที่รณรงค์ให้ทุกคนช่วยกันกำจัดยุงลายและแหล่งเพาะพันธุ์ยุง เช่น

- ประเทศมาเลเซีย สิงคโปร์ และบราซิล มีชุมชนอาสาสมัคร เรียกว่า dengue prevention volunteer group ในชุมชนต่าง ๆ เพื่อรณรงค์การป้องกันไข้เลือดออกเดงกี
- มีกฎหมายบังคับใช้ เช่น ในประเทศอินเดีย สิงคโปร์ คิวบา ถ้าบ้านใดมีแหล่งเพาะพันธุ์ยุง ต้องจ่ายค่าปรับ ในประเทศสิงคโปร์ห้ามการมีถังระบายน้ำบนหลังคาเพื่อลดแหล่งเพาะพันธุ์ยุง อย่างไรก็ตามการจัดการสิ่งแวดล้อมจนไม่ให้มีแหล่งเพาะพันธุ์ยุงเลยทำได้ยาก ประเทศสิงคโปร์ซึ่งเป็นประเทศที่พัฒนาแล้ว มีระบบประปาหรือใช้ระบบท่อน้ำแทนที่จะใช้อ่างเก็บน้ำ และมีการปรับปรุงระบบระบายน้ำและปรับสภาพพื้นที่ไม่ให้มีภาชนะ แต่ยังคงพบการติดเชื้อไวรัสเดงกีสูงขึ้นตามภาวะโลกร้อนและประชากรในเขตเมืองที่หนาแน่นขึ้น⁽⁵⁾

1.2 กำจัดไข่ยุง ลูกน้ำ และตัวโม่ง⁽⁴⁾

1.2.1 กำจัดการวางไข่ของยุง โดย

- ใส่ polystyrene bead หรือเม็ดพลาสติกเล็ก ๆ ในอ่างเก็บน้ำที่ระบายน้ำจากด้านล่าง
- ปิดปากภาชนะเก็บน้ำ
- ใส่ทรายธรรมชาติในจานรองกระถางต้นไม้ เพื่อให้ทรายดูดซับน้ำส่วนเกินจากการรดน้ำต้นไม้

1.2.2 กำจัดลูกน้ำ และตัวโม่ง โดย

- เปลี่ยนหรือเทน้ำที่แช่แข็งในภาชนะทุกสัปดาห์ เนื่องจากวงจรชีวิตที่อยู่ในน้ำ คือตั้งแต่ไข่ จนเป็นตัวโม่งก่อนเป็นยุงลาย นานประมาณ 7 วัน วิธีนี้เหมาะสำหรับภาชนะเล็ก ๆ เช่น แจกันดอกไม้สด

- ใส่ปลากินลูกน้ำ ได้แก่ ปลาหางนกยูงในแหล่งน้ำขัง เช่น อ่างบัว
- ใส่ทรายอะเบท (Abate sand) ในน้ำ ขนาด 1 กรัม/ น้ำ 10 ลิตร

ทรายอะเบท คือทรายกำจัดลูกน้ำโดยเอาสาร temephos มาเคลือบเม็ดทราย โดย temephos เป็นออร์กาโนฟอสเฟต (organophosphate) ชนิดหนึ่งใช้กำจัดตัวอ่อนของแมลงจากแหล่งน้ำ เช่น ตัวอ่อนของยุง โดยมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางเหมือนสารออร์กาโนฟอสเฟตทั่วไปแต่มีพิษต่อคนน้อยมาก

ข้อดีของทรายอะเบท

1) มีฤทธิ์กำจัดลูกน้ำได้นานประมาณ 3 เดือน ควรใส่ในภาชนะที่ไม่สามารถปิดฝาได้ เช่น อ่างเก็บน้ำขนาดใหญ่ ถ้าเป็นน้ำขังนิ่งใช้ได้นาน 6 เดือน แต่ถ้าเป็นน้ำใช้ เช่น มีการเติมและใช้เสมอ ฤทธิ์ในการควบคุมลูกน้ำจะสั้นกว่า 3 เดือน

2) ออกฤทธิ์เร็ว สามารถฆ่าลูกน้ำได้ภายใน 2-3 ชม. หลังจากใส่ทรายอะเบท อนึ่งคุณภาพของทรายอะเบทในแต่ละบริษัทที่ผลิตนั้น ๆ ต่างกัน ทรายอะเบทจากบางบริษัทอาจใช้เวลานานประมาณ 24 ชม.

3) มีพิษต่ำไม่เป็นอันตรายต่อคนและสัตว์เลี้ยงยักเว้นสัตว์ปีก ในคนต้องได้รับทรายอะเบท 8.6 กรัม/กก. จึงจะเกิดพิษ ถ้าใช้ในอัตราส่วนปกติคือ 1 part per million (ppm) คือใส่ทรายอะเบท 1 กรัมต่อน้ำ 10 ลิตร สาร temephos จะค่อย ๆ ละลายออกมาได้ความเข้มข้นประมาณ 1 ppm จึงปลอดภัย

4) มีสารตกค้างปนเปื้อนน้อย

ข้อเสียของทรายอะเบท

1) มีกลิ่นเหม็น สลายตัวง่ายเมื่อถูกแดดหรือความร้อน

2) มีผลต่อสัตว์ปีก

3) ไม่มีวางจำหน่ายทั่วไป ส่วนมากจะได้จากหน่วยงานสาธารณสุข

4) ฆ่าตัวไม่มั่งไม่ไ้

นอกจากนี้ยังมีวิธีอื่น ๆ เพื่อกำจัดลูกน้ำ ที่กำลังอยู่ในการศึกษา แต่ยังไม่ใช้แพร่หลายในปัจจุบัน เช่น การใช้ลูกน้ำยุงยักษ์ แพลงตอน (กินลูกน้ำยุงลายเป็นอาหาร) การใช้แบคทีเรีย เชื้อรา พยาธิที่เป็นปรสิตไปทำให้ลูกน้ำยุงตาย เป็นต้น

1.3 กำจัดยุงลาย

ยาพ่นฆ่ายุง ที่ใช้ในปัจจุบันมี 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ⁽⁴⁾

1.3.1 กลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต เช่น fenitrothion malathion, pirimiphos methyl, dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)

1.3.2 กลุ่ม pyrethroid เป็นกลุ่มสารเคมีสังเคราะห์ที่เลียนแบบสารสกัดจากธรรมชาติที่พบในพืชตระกูลดอกเบญจมาศ กลุ่ม pyrethroid จะค่อนข้างปลอดภัย การใช้ทาหรือพ่นจะไม่เป็นพิษต่อระบบประสาท ยกเว้นกินโดยตรง

ปัจจุบันใช้ DDT น้อยลงเพราะมีสารพิษตกค้างในสิ่งแวดล้อมนาน และยุงลายมักจะดื้อต่อ DDT แล้ว ปัจจุบันประเทศไทยใช้ยากกลุ่ม pyrethroid มากขึ้น ดังนั้นโอกาสที่ยุงลายจะดื้อต่อยาจะเพิ่มขึ้นเช่นกัน การพ่นสารเคมีเพื่อกำจัดยุงลาย เพื่อควบคุมการระบาด มีข้อจำกัด ดังนี้

- ต้องพ่นสารเคมีในพื้นที่ ที่เริ่มมีการระบาดในระยะแรก ๆ เพื่อป้องกันไม่ให้ยุงไปกัดคนอื่นในพื้นที่นั้น จึงป้องกันการระบาดได้ แต่ถ้าพ่นในขณะที่มีการระบาดของโรคในพื้นที่มากแล้วจะได้ประโยชน์น้อย เพราะคนส่วนใหญ่ได้รับเชื้อไปแล้ว

- ต้องพ่นสารเคมีครอบคลุมพื้นที่ที่คาดว่าจะระบาดทั้งหมดและพ่นอย่างถูกวิธี

- ถ้าต้องการลดปริมาณยุงมาก ๆ ต้องพ่นสารเคมีทุก 2-3 วัน 4-5 ครั้งติดต่อกัน

2. การป้องกันในคน

2.1 ป้องกันไม่ให้คนถูกยุงกัด ในคนที่ยังไม่มีเชื้อก็จะได้รับเชื้อจากยุง สำหรับผู้ที่ได้รับเชื้อแล้ว และเป็นระยะมีไข้ซึ่งมีเชื้อไวรัสแดงกึ่งในกระแสเลือดก็จะได้รับเชื้อไปให้ยุงไปส่งผู้อื่น การป้องกันไม่ให้ยุงกัดมีหลายวิธี เช่น

2.1.1 ตัดมุ้งลวด นอนในมุ้ง

2.1.2 ในกรณีที่ต้องเข้าไปในพื้นที่ที่มียุงชุมควรใส่เสื้อแขนยาว กางเกงขายาว ใช้เสื้อผ้าสีอ่อน

2.1.3 ทา/สเปรย์ยากันยุงที่ผิวหนัง^(6,7) ประสิทธิภาพการกันยุงจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารเคมี โดยปกติจะสามารถป้องกันได้ประมาณ 2-6 ชม.

ยาทา/สเปรย์กันยุง ที่ใช้บ่อย⁽⁸⁾ เช่น

1) DEET (N, N-diethyl-meta-toluamide or N, N-diethyl-3-methylbenzamide) ในความเข้มข้นร้อยละ 10-30 พบว่ามีรายงานผลข้างเคียงน้อย⁽⁷⁾ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีวางจำหน่ายตามความเข้มข้น เช่น

- DEET ความเข้มข้นร้อยละ 7.5 สำหรับเด็ก เช่น ออฟ ฟอร์ คิด
- DEET ความเข้มข้นร้อยละ 10-15 เช่น ออฟแฟมิลี่ ซอฟเฟล ก.ย.15

2) IR3535 (3-[N-Butyl-N-acetyl]-aminopropionic acid, ethyl ester) เป็นสารไล่แมลงที่ผลิตโดยวิธีชีวสังเคราะห์ ไม่พบผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายรุนแรงในมนุษย์ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีวางจำหน่ายตามความเข้มข้น เช่น Sketolene Nature มีความเข้มข้นของ IR3535 ร้อยละ 10

3) Oil of Citronella หรือน้ำมันตะไคร้หอม คาลิปตัส มะกรูด เป็นต้น สารสกัดจากพืชจะปลอดภัยกว่าแต่ได้ผลไม่ดีเท่า DEET ควรปิดฝาให้สนิทและอย่าให้ถูกแสงแดด เปลวไฟ หรือความร้อน

ข้อแนะนำการใช้⁽⁸⁾

1) ในกรณีที่ไม่เคยใช้มาก่อน ควรทดสอบอาการแพ้ก่อนใช้ โดยทาผิวหนังบริเวณท้องแขนทิ้งไว้ประมาณ 15 นาที

2) หากใช้บนใบหน้า ให้สเปรย์ใส่มือเสียก่อนแล้วค่อยลูบไล้ตามใบหน้า ไม่ต้องทา/สเปรย์บริเวณที่มีเสื้อผ้าปกคลุม เมื่อยากันยุงหมดฤทธิ์สามารถทาซ้ำได้ ควรใช้เท่าที่จำเป็น ไม่ควรใช้ติดต่อกันเป็นประจำ

3) หลังใช้ควรล้างมือ และอาบน้ำทำความสะอาดร่างกายโดยเฉพาะบริเวณที่ทา

4) ไม่ควรฉีดพ่นใกล้กับอาหารหรือขณะรับประทานอาหาร

2.1.4 ยาจุดกันยุง^(9,10) กลุ่มสารเคมีที่นิยมใช้เป็นสารออกฤทธิ์ในยาจุดกันยุง คือ pyrethroid จะรบกวนระบบประสาทของยุงทำให้เกิดอาการอัมพาต และลดอัตราการกัดของยุงในบริเวณที่จุดได้มากถึงร้อยละ 80 แต่ประสิทธิภาพของยาจุดกันยุงจะขึ้นอยู่กับอัตราการเผาไหม้ของยาจุดกันยุง และขนาดห้องที่วางยาจุดกันยุง

2.2 วัคซีนป้องกันไวรัสเดงกี ปัจจุบันมีวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสเดงกี ที่วางจำหน่าย 1 ชนิด คือ

Dengvaxia (CYD-TDV) ของบริษัท Sanofi Pasteur เป็นวัคซีนตัวเป็น (live-attenuated tetravalent vaccine) โดยนำเอา yellow fever vaccine (YFV) 17D มาเป็นแกน (backbone) และใช้ชิ้นของ premembrane (prM) และ envelop (E) ของไวรัสเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ มาประกอบเป็นวัคซีน

การศึกษา Dengvaxia จาก 5 ประเทศในทวีปเอเชีย และ 5 ประเทศในลาตินอเมริกา มีอาสาสมัครจำนวน 35,000 คน อายุ 2-16 ปี พบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีโดยรวม ใน 25 เดือนแรก คือ ร้อยละ 60 ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคในเด็กที่มีเดงกีแอนติบอดีมาก่อน จะสูงกว่าเด็กที่ไม่มีเดงกีแอนติบอดีก่อนฉีดวัคซีน คือร้อยละ 82 และ 52 ตามลำดับ⁽³⁾ ประสิทธิภาพในการป้องกันแต่ละซีโรทัยป์แตกต่างกัน โดยสามารถป้องกันซีโรทัยป์ 3 และ 4 ได้ดีที่สุด คือร้อยละ 73 และ 83 ตามลำดับ และป้องกันซีโรทัยป์ 1 และ 2 ต่ำกว่า คือร้อยละ 58 และ 47 ตามลำดับ ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคในเด็กอายุมากกว่า 9 ปี จะสูงกว่าเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี คือร้อยละ 65 และ 44 ตามลำดับ

ถึงแม้วัคซีนจะสามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อเดงกีซีโรทัยป์ 2 ได้ในระดับสูง แต่วัคซีนสามารถป้องกันการติดเชื้อซีโรทัยป์ 2 ได้น้อยที่สุด การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อเดงกีซีโรทัยป์ 2 ในวัคซีนสอดคล้องกับการศึกษาในเด็กไทยที่พบว่าเดงกีแอนติบอดีจากการติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งก่อน (pre-existing dengue antibody) ไม่สามารถลดจำนวนไวรัสเดงกีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 2 ได้ แต่สามารถลดจำนวนไวรัสเดงกีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์ 3 ได้^(11,12) ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาวัคซีนโดยเฉพาะต่อเดงกีซีโรทัยป์ 2 ซึ่งเป็นสาเหตุของเดงกีรุนแรงที่พบบ่อยต่อไป

เมื่อติดตามประสิทธิภาพในการป้องกันโรคปีที่ 3 หลังได้รับวัคซีน พบว่ากลุ่มเด็กอายุ 2-5 ปี ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนมีแนวโน้มติดเชื้อไวรัสเดงกีและต้องรับไว้ในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน คือ จำนวน 15 คน และ 1 คน ตามลำดับ relative risk 7.45 (ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.15-313.80) แต่ไม่พบแนวโน้มดังกล่าวในกลุ่มเด็กโต⁽³⁾ ดังนั้นในปัจจุบันจึงแนะนำให้วัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีในเด็กอายุมากกว่า 9 ปี^(1,3,13,14) ประเทศเม็กซิโกเป็นประเทศแรกที่อนุญาตให้ใช้วัคซีนใน พ.ศ. 2558 ในกลุ่มคนอายุ 9-45 ปี ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ระบาดของเชื้อไวรัสเดงกี โดยฉีดวัคซีนเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) 3 ครั้ง ครั้งละ 0.5 มล. ที่ 0, 6 และ 12 เดือน⁽¹⁴⁾ เนื่องจากวัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีเป็นวัคซีนตัวเป็น ดังนั้นห้ามให้ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรและในคนที่กำลังเจ็บป่วย

ต้องศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีนในระยะยาวโดยเฉพาะในกลุ่มเด็กอายุ 2-5 ปี เนื่องจากพบว่ามีแนวโน้มติดเชื้อไวรัสเดงกีและรับรักษาไว้ในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเพียง 15 คน ที่มีอาการ ดังนั้นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีในเด็กอายุน้อยต่อไป และติดตามการเกิด antibody-dependent enhancement (ADE) และ original antigenic sin (อ่านรายละเอียดบทที่ 3) ในกลุ่มเด็กดังกล่าว และในเด็กที่ได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีต่อเนื่องระยะยาว

วัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีอื่น ๆ ที่อยู่ในระหว่างการศึกษา เช่น

1. **Live-attenuated virus vaccine** คือวัคซีนตัวเป็นที่ทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ลง ส่วนใหญ่ยังอยู่ในการศึกษา phase II trial^(15,16)

2. **Inactivated virus vaccine** เป็นวัคซีนตัวตาย

การศึกษายังอยู่ในสัปดาห์ทดลองพบว่าได้ผลดี วัคซีนชนิดนี้อาจช่วยแก้ปัญหาที่พบในวัคซีนตัวเป็นที่พบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันโรคแต่ละซีโรทัยป์ไม่เท่ากัน เนื่องจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันไม่ถูกรบกวนโดยวัคซีนซีโรทัยป์อื่นเหมือนในวัคซีนตัวเป็น อย่างไรก็ตามวัคซีนชนิดนี้ยังคงต้องศึกษาอีกมาก เนื่องจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนตัวตายจะไม่เท่าวัคซีนตัวเป็น^(17,18)

3. **Live-recombinant, DNA and subunit vaccine** เป็นวัคซีนตัวเป็นที่เอาชิ้นส่วน nonstructural protein 1 (NS1) มาเป็นองค์ประกอบของวัคซีน

การศึกษายังอยู่ในสัปดาห์ทดลอง วัคซีนชนิดนี้เป็นวัคซีนตัวเป็นและใช้ชิ้น NS1 เนื่องจาก NS1 ไม่ก่อให้เกิด ADE นอกจากนี้ NS1 antibody สามารถกระตุ้นระบบ complement ทำลายเซลล์ที่ติดไวรัสเดงกีได้^(19,20)

สรุป ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่สามารถควบคุมการระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีได้ เนื่องจากการควบคุมปริมาณยุงลาย และป้องกันไม่ให้งูกัดทำได้ยาก วัคซีนป้องกันไวรัสเดงกีที่มีจำหน่ายในปัจจุบันยังมีประสิทธิภาพไม่ติดต่อดีซีโรทัยป์ 2 และมีข้อบ่งชี้เฉพาะในกลุ่มคนอายุ 9-45 ปี ดังนั้นต้องมีการพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพเพื่อให้สามารถป้องกันเดงกีซีโรทัยป์ 2 และป้องกันโรคในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี และมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคให้ดีขึ้นกว่าเดิม

เอกสารอ้างอิง

1. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
2. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372: 113-23.
3. Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1195-206.
4. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. [internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 10 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>

5. Struchiner CJ, Rocklöv J, Wilder-Smith A, et al. Increasing dengue incidence in Singapore over the past 40 years: population growth, climate and mobility. *PLoS One* 2015; 10: e0136286.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ผลิตภัณฑ์ไล่แมลง (insect repellents) [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2558]. เข้าถึงได้จาก <http://www.fda.moph.go.th/psiond/download/km/insect%20repellent.pdf>
7. World Health Organization. Pregnancy management in the context of Zika virus infection. Geneva: WHO; 2016 [cited 10 October 2016]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf?ua=1
8. สเปรย์กันยุง/ยาพอกันยุง. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2558]. เข้าถึงได้จาก <http://www.siamchemi.com/สเปรย์กันยุง/>
9. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ยาจุดกันยุง. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2558]. เข้าถึงได้จาก <http://www.fda.moph.go.th/psiond/download/km/factsheet/ยาจุดกันยุง.pdf>
10. ทรรษา ไชยวานิช. ผลิตภัณฑ์วัตถุมีพิษที่ใช้ในอาคารบ้านเรือน. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2558]. เข้าถึงได้จาก http://webdb.dmssc.moph.go.th/ifc_toxic/a_tx_1_001c.asp?info_id=66
11. Endy TP, Nisalak A, Chunsuttitwat S, et al. Relationship of preexisting dengue virus (DV) neutralizing antibody levels to viremia and severity of disease in a prospective cohort study of DV infection in Thailand. *J Infect Dis* 2004; 189: 990-1000.
12. Laoprasopwattana K, Libraty DH, Endy TP, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by plasma obtained before secondary dengue virus infections: potential involvement in early control of viral replication. *J Infect Dis* 2007; 195: 1108-16.
13. Wilder-Smith A, Massad E. Age specific differences in efficacy and safety for the CYD-tetravalent dengue vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2016, 15: 437-41.
14. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals. Geneva: WHO; 2016 [cited 10 October 2016]. Available from: http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/en/
15. Thomas SJ, Eckels KH, Carletti I, et al. A phase II, randomized, safety and immunogenicity study of a re-derived, live-attenuated dengue virus vaccine in healthy adults. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 73-88.
16. Watanaveeradej V, Gibbons RV, Simasathien S, et al. Safety and immunogenicity of a rederived, live-attenuated dengue virus vaccine in healthy adults living in Thailand: a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91: 119-28.
17. Putnak R, Barvir DA, Burrous JM, et al. Development of a purified, inactivated, dengue-2 virus vaccine prototype in Vero cells: immunogenicity and protection in mice and rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1996; 174: 1176-84.
18. Robert Putnak J, Collier BA, Voss G, et al. An evaluation of dengue type-2 inactivated, recombinant subunit, and live-attenuated vaccine candidates in the rhesus macaque model. *Vaccine* 2005; 23: 4442-52.
19. Schlesinger JJ, Brandriss MW, Walsh EE. Protection of mice against dengue 2 virus encephalitis by immunization with the dengue 2 virus non-structural glycoprotein NS1. *J Gen Virol* 1987; 68: 853-7.
20. Chiang CY, Liu SJ, Tsai JP, et al. A novel single-dose dengue subunit vaccine induces memory immune responses. *PloS One* 2011; 6: e23319.



บทที่ 11

ผู้ป่วยกรณีศึกษา

กมลวิช เล่าประสพพัฒนา

ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1

เด็กชายอายุ 8 ปี ภูมิลำเนา อำเภอมือง จังหวัดสงขลา

อาการสำคัญ: ไข้สูงมา 4 วัน

ประวัติปัจจุบัน:

ไข้สูงมา 4 วัน ปวดเมื่อยตัวเล็กน้อย ไอแห้ง ๆ ไม่มีน้ำมูก ถ่ายเหลวไม่มีมูก เลือดปริมาณเล็กน้อย 2 ครั้ง

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไข้สูงมากขึ้น ปวดศีรษะ และปวดเมื่อยตัวมากขึ้น ตรวจร่างกายไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อ ตรวจ CBC พบ ฮีมาโทคริตร้อยละ 42, เม็ดเลือดขาว 6,000 เซลล์/ลบ.มม. (นิวโทรฟิลร้อยละ 70 ลิมโฟไซต์ร้อยละ 30) เกล็ดเลือด 160,000 เซลล์/ลบ.มม. ชุดทดสอบแบบเร็ว dengue IgM ให้ผลบวก; dengue NS1 ให้ผลลบ และการทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก

ประวัติการสัมผัสโรค: มีเพื่อนที่โรงเรียนเป็นไข้ไทฟอยด์

ตรวจร่างกายแรกรับ

สัญญาณชีพ: อุณหภูมิร่างกาย 40.0°ซ อัตราการหายใจ 20 ครั้ง/นาที อัตราชีพจร 90 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 90/60 มม.ปรอท (รูปที่ 11.1 ก)

ตรวจไม่พบตับหรือม้ามโต ไม่มีผื่นหรือจุดเลือดออก อย่างอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

CBC ของไข้วันที่ 4: ฮีมาโทครีตร้อยละ 36, เม็ดเลือดขาว 5,500 เซลล์/ลบ.มม. (นิวโทรฟิลร้อยละ 70 เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนร้อยละ 10 ลิมโฟไซต์ร้อยละ 20) เกล็ดเลือด 140,000 เซลล์/ลบ.มม. ตรวจปัสสาวะ (UA) อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้น *Salmonella* serovar Typhi

วินิจฉัยเบื้องต้น: ไข้เดงกี

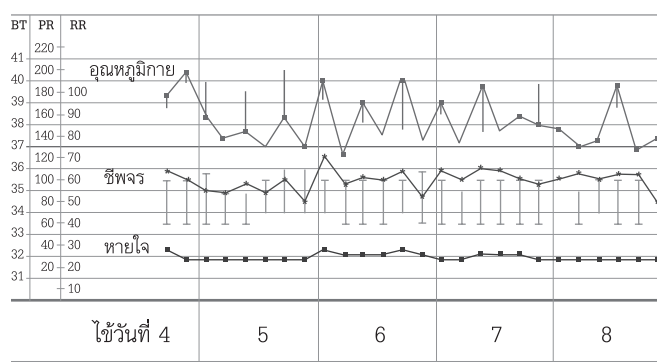
การวินิจฉัยสุดท้าย: ไข้ไทฟอยด์

ประเด็นการเรียนรู้

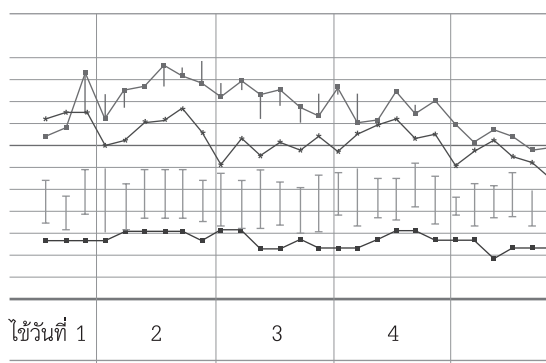
ผู้ป่วยรายนี้มีอาการที่เข้าได้กับไข้เดงกีทั้งเกณฑ์ WHO 1997 และ WHO 2009 คือมีไข้สูง ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตัว การทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก นอกจากนี้การตรวจชุดทดสอบแบบเร็ว dengue IgM ให้ผลบวก ทำให้ถูกวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี

อย่างไรก็ตามอาการไข้สูง ปวดเมื่อยตัว ปวดศีรษะ การทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก ไม่จำเพาะกับการติดเชื้อไวรัสเดงกี นอกจากนี้ dengue IgM ที่ตรวจพบอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเดงกีในช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมาได้⁽¹⁾ ลักษณะของไข้ในผู้ป่วยรายนี้ยังไม่เหมือนกับที่พบในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีซึ่งจะมีไข้สูงลอย (รูปที่ 11.1 ข) มากกว่าจะมีไข้แกว่งอย่างในผู้ป่วยรายนี้ ที่สำคัญช่วงนั้นมีการระบาดของไข้ไทฟอยด์ในอำเภอเมือง จ.สงขลา และผลตรวจ CBC ของผู้ป่วยรายนี้ไม่เข้ากับการติดเชื้อไวรัสเดงกี เพราะผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่ถ้ามีไข้วันที่ 4 แล้วมักมีเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม. และลิมโฟไซด์เด่นขึ้น และเกล็ดเลือดต่ำลง

ก. ไข้ไทฟอยด์



ข. ติดเชื้อไวรัสเดงกี



รูปที่ 11.1 | สัญญาณชีพของผู้ป่วยไทฟอยด์ (ก) เทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี (ข)

จะเห็นว่าประวัติการระบาดของโรคต่าง ๆ ในพื้นที่ที่ผู้ป่วยอาศัย และในโรงเรียน การติดตามการดำเนินโรค และผลตรวจ CBC ช่วยวินิจฉัยแยกโรคอย่างมาก อย่างไรก็ตามถ้าไม่มีการระบาดของโรคใดในพื้นที่ที่ผู้ป่วยอาศัย ถ้าผู้ป่วยมีภาวะไข้นานเกิน 7 วันควรคิดถึงโรคอื่นที่ทำให้เกิดภาวะไข้สูง เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่จะมีไข้สูงลอยนานไม่เกิน 7 วัน

ผู้ป่วยไทฟอยด์รายนี้หลังจากทราบว่าเชื้อ *Salmonella Typhi* ไวต่อ ciprofloxacin ได้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะจาก ceftriaxone เป็น ciprofloxacin จนครบ 10 วัน หลังจากผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะไป 5 วันไข้ลดลงและไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ

ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 2

เด็กชายอายุ 13 ปี ภูมิลำเนา อำเภอมือง จังหวัดนราธิวาส

อาการสำคัญ: ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่นด้วยไข้เลือดออกเดงกีซ็อกและอาเจียนเป็นเลือดมา 2 วัน

ประวัติปัจจุบัน:

6 วันก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีไข้สูง ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ไปคลินิกได้ยาคลายกล้ามเนื้อ 2 ชนิด และยาลดไข้ หลังกินยาอาการไม่ดีขึ้น เริ่มมีอาการปวดท้องที่ลิ้นปี่

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล อาเจียนเป็นเลือดสดประมาณ 500-600 มล. ไปโรงพยาบาลจังหวัดใกล้บ้าน วินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกเดงกีซ็อก ได้รับสารเลือดปริมาณมาก และ proton pump inhibitor แต่ยังมีเลือดออกจากกระเพาะอาหารตลอด จึงส่งตัวมา

ประวัติการสัมผัสโรค: ช่วงนั้นมีไวรัสซิกุนกุนยา และไวรัสเดงกีระบาด

ตรวจร่างกายแรกรับ

ยังรู้สึกตัวดี มีเลือดสดออกจากสายสวนกระเพาะอาหาร

สัญญาณชีพ: อุณหภูมิกาย 36.8 °C อัตราการหายใจ 28 ครั้ง/นาที อัตราชีพจร 100 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 110/70 มม.ปรอท

ตรวจไม่พบตับหรือม้ามโต ไม่มีผื่นหรือจุดเลือดออก ตรวจไม่พบข้ออักเสบ อย่างอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ CBC: ฮีมาโทครีตร้อยละ 26 เม็ดเลือดขาว 5,400 เซลล์/ลบ.มม. (นิวโทรฟิลร้อยละ 90 ลิมโฟไซต์ร้อยละ 10) เกล็ดเลือด 95,000 เซลล์/ลบ.มม. ตรวจปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติ

Activated partial thromboplastin time (aPTT) 27.8 วินาที (control 27.3 วินาที) prothrombin time (PT) 11.1 วินาที (control 11.9 วินาที), INR 0.95, fibrinogen 200 มก./ดล.

Direct bilirubin 0.18 มก./ดล., total bilirubin 0.43 มก./ดล., aspartate aminotransferase (AST) 678 ยูนิต/ลิตร, alanine aminotransferase (ALT) 125 ยูนิต/ลิตร, alkaline phosphatase (ALP) 136 ยูนิต/ลิตร, อัลบูมิน 2.2 กรัม/ดล.

การส่องกล้องในระบบทางเดินอาหารส่วนต้น พบแผลเล็ก ๆ (small erosion) ทั่ว ๆ ในกระเพาะอาหาร

วินิจฉัยเบื้องต้น: ไข้เลือดออกเดงกีและเลือดออกในกระเพาะอาหาร

การวินิจฉัยสุดท้าย: ซิกุนกุนยา ยืนยันจากผลตรวจทางน้ำเหลือง (serology test) (อ่านรายละเอียด บทที่ 5)

ประเด็นการเรียนรู้

โรคซิกุนกุนยาถือเป็นไข้เลือดออกชนิดหนึ่ง แต่ผู้ป่วยโรคซิกุนกุนยามักพบภาวะเลือดออกผิดปกติ น้อยกว่าในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี สาเหตุของเลือดออกผิดปกติของโรคซิกุนกุนยาเกิดจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งส่วนใหญ่จะต่ำไม่มากและการแข็งตัวของเลือดยังคงปกติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ได้ยาแก้ปวดกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 2 ชนิด ทำให้มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นการให้

ยากลุ่ม NSAIDs ควรให้ต่อเมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดข้อรุนแรง และไม่สามารถบรรเทาได้ด้วย acetaminophen และก่อนให้ยากลุ่ม NSAIDs ต้องประเมินก่อนว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ หรือเป็นไข้เลือดออกแดงก็ และควรให้เท่าที่มีอาการปวดมากในระยะสั้น

ผู้ป่วยรายนี้ตรวจพบ AST สูงกว่า ALT และระดับอัลบูมินในเลือดต่ำคล้ายกับในผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็ แต่ตรวจไม่พบการรั่วของพลาสมา สาเหตุที่ระดับ AST สูงกว่า ALT อาจอธิบายจาก AST พบในกล้ามเนื้อลายและเนื้อเยื่ออื่น ๆ ด้วย ผู้ป่วยรายนี้มีอาการปวดกล้ามเนื้อมาก และมีภาวะช็อกจากเลือดออกรุนแรง ซึ่งทำให้ AST สูงกว่า ALT ได้ และภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ อธิบายจากได้รับสารน้ำปริมาณมาก

ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 3

เด็กหญิงอายุ 9 ปี ภูมิลำเนา จังหวัด กระบี่

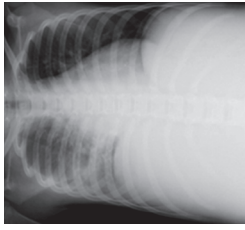
อาการสำคัญ: ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น เนื่องจากปวดอีกเสบรุนแรงมา 1 วัน

ประวัติปัจจุบัน: อาการ อาการแสดง สัญญาณชีพ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา และการรักษาจากโรงพยาบาลอื่น สรุปตามตารางที่ 11.1

ประวัติการสัมผัสโรค: ที่บ้านทำสวนผลไม้และบ้านอยู่ในสวน ไม่มีโรคมาลาเรียระบาดในละแวกนั้น มีคนละแวกบ้านเป็นไข้เลือดออกเดงกี

ตารางที่ 11.1 อาการ อาการแสดง สัญญาณชีพ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา และประเด็นการเรียนรู้ของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 3

ใช้วันที่		3-4	5	6	7-9	10	11
อาการ และอาการแสดง		ไข้สูงหนาวสั่น อาเจียนมาก อย่างอื่น อยู่ในเกณฑ์ปกติ		ปัสสาวะแลบขัด ปวดท้อง ถ่ายเหลวไม่มีมูกเลือด อย่างอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ	ไข้สูง ตับโต 2 ซม. ต่ำจากชายโครงขวา อย่างอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ	ไข้สูงขึ้น ปวดท้อง หอบเหนื่อยมากขึ้น ตับโต 5 ซม. ต่ำจากชายโครง	หอบเหนื่อยมากขึ้น จีงใส่ ท่อช่วยหายใจ และส่งตัว มา รพ. สงขลานครินทร์
อุณหภูมิกาย (°ซ)		39.2		40.0	40.0	40.0	39.0 (รายละเอียดรูปที่ 5.1 ค)
	อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)	20		24	24	30	40
	อัตราการพัจร (ครั้ง/นาที)	110		100	110	120	130
	ความดันโลหิต (มม.ปรอท)	110/70		100/70	100/70	100/70	110/70
CBC:							
ฮีมาโทคริต (ร้อยละ)		38	37	32	30	27	27
	เม็ดเลือดขาว (เซลล์/ลบ.มม.)	4,100	7,000	7,700	8,800	8,500	10,000
	นิวโทรฟิล (ร้อยละ)	71	79	76	70	79	80
	ลิมโฟไซท์ (ร้อยละ)	24	15	17	23	15	15
เกล็ดเลือด (เซลล์/ลบ.มม.)		98,000	140,000	154,000	180,000	90,000	80,000
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ อื่นๆ		BUN 9 มก./ดล Cr 0.5 มก./ดล		UA: RBC 2-3, WBC 5-10; Stool exam: no cell	Thick film for malaria: negative; U/C: NG	UA: No RBC, WBC	

ใช้วันที่	3-4	5	6	7-9	10	11
วินิจฉัย		ไข้แดง	ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	มาลาเรีย	ปอดอักเสบ	Atypical pneumonia
การรักษา	5% D/NSS 30 มล./ชม.		Ceftriaxone 70 มก./กก./วัน	Artesunate 4 มก./กก./วัน นาน 5 วัน	Imipenem 80 มก./กก./วัน	Doxycycline 4 มก./กก./วัน
ประเด็นการเรียนรู้	ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำแล้วมักพบร้อยละของนิวโทรฟิลลดลง และลิ้มโฟไซด์เด่นชัด และใช้จะเริ่มลดลงภายใน 24 ชม. แต่ผู้ป่วยรายนี้ยังคงมีสูงลอย และเมื่อติดตาม CBC ในใช้วันที่ 5 พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นซึ่งไม่เหมือนกับกรณีโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว					
อาการปวดท้อง ถ่ายเหลว ไม่มีมูกเลือด พบในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงก็ได้ แต่อาการปัสสาวะแสบขัดจะพบต่อเมื่อมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแทรกซ้อน ร่วมกับผลตรวจ CBC พบยีสต์หรือครีโตลดลงโดยที่ไม่มีเลือดออกที่ใด			ผู้ป่วยมีอาการไข้สูง หนาวสั่น ตรวจพบตับโตขึ้น 2 ซม. และซีดลง ทำให้คิดถึงมาลาเรีย จึงให้ artesunate อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่น่าเป็นมาลาเรีย เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้ยู่/เดินทางไปในพื้นที่ที่มีการระบาดของมาลาเรีย ตรวจ thick film ไม่พบเชื้อมาลาเรีย และหลังจากให้ artesunate นาน 5 วัน ยังไม่ไข้สูง ตับโตขึ้น เพราะปัจจุบันเชื้อมาลาเรียยังไวต่อ artesunate			ผู้ป่วยหอบเหนื่อย และภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และ lung infiltration 
			หลังจากได้รับ doxycycline ไป 2 วัน ไข้ลดลงและอาการทั่วไปดีขึ้น เนื่องจากในระยะแรกของผู้ป่วยไม่มีอาการของระบบทางเดินหายใจ จึงคิดถึง O. tsutsugamushi มากกว่า Mycoplasma spp.			

BUN: blood urea nitrogen; CBC: complete blood count; Cr: creatinine; NG: no growth; RBC: red blood cells; UA: urinalysis; U/C: urine culture; WBC: white blood cells.

การวินิจฉัยสุดท้าย: โรคสครับไทฟัส ยืนยันจากผลตรวจทางน้ำเหลือง

ผลตรวจทางน้ำเหลืองของใช้วันที่ 11: Scrub typhus Ab titer: 1:1,600; Leptospirosis <1:100; Dengue IgM: <1:100

ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 4

เด็กหญิงอายุ 8 ปี ภูมิคุ้มาต่ำ อ้าเภาหาคไตใหญ่ จังหวัตลสงขลลา

อาการสำคัญ: ไข้สูงมา 1 วัน

ประวัติปัจจุบัน: แสดงไข้ไ้วันที่ 1 ของตารางที่ 11.2

ตารางที่ 11.2 อาการ อาการแสดง สัญญาณชีพ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา และประเด็นการเรียนรู้ของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 4

ไข้วันที่	1	2-3	4	5
อาการ และอาการแสดง	ไข้สูง ถ่ายเหลวไม่มีมูกเลือด 6 ครั้ง กินได้ลดลง ไม่อาเจียน อื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ	ไข้สูง ถ่ายเหลวไม่มีมูกเลือด 4-6 ครั้ง/วัน อื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ	ไข้สูง ถ่ายเหลวลดลง กินได้น้อย ดื่บได้ต่ำจากชายโครงขวา 2 ซม. กดเจ็บเล็กน้อย	ไข้ลง ตับโตต่ำจาก ชายโครงขวา 2 ซม. กดเจ็บเล็กน้อย
อุณหภูมิกาย (๓) อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที) อัตราการพัจร (ครั้ง/นาที) ความดันโลหิต (มม.ปรอท)	39.5 16 110 100/70	39.7 20 100 100/70	39.0 20 110 110/70	37.5 20 90 100/70
CBC: ฮีมาโทคริต (ร้อยละ) เม็ดเลือดขาว (เซลล์/ลบ.มม.) นิวโทรฟิล (ร้อยละ) ลิมโฟไซด์ (ร้อยละ) เกล็ดเลือด (เซลล์/ลบ.มม.)	38 16,100 71, band 5 24 208,000		42 4,700 55 40 84,000	39 5,500 45 50 70,000
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ อื่น ๆ	อุจจาระ พบเม็ดเลือดขาว ในมูกจำนวนมาก		ผลการเพาะเชื้อในเลือด/อุจจาระไม่ขึ้นเชื้อ	

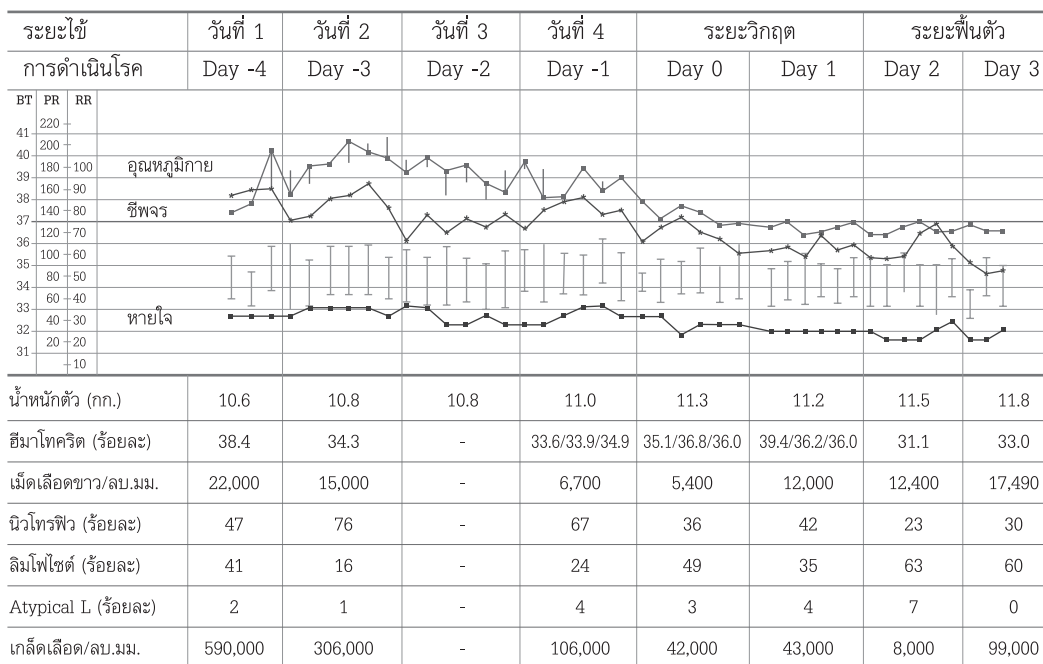
ใช้วันที่	1	2-3	4	5
วินิจฉัย	สงสัยการติดเชื้อ <i>Salmonella</i> spp.		ใช้เลือดออกแดงก็	
การรักษา น้ำหนัก 30 กก.	5%D/NSS/2 80 มล./ชม. Ceftriaxone 50 มก./กก./วัน		5%D/NSS 60 มล./ชม. หยุด ceftriaxone	หยุดสารน้ำ
ประเด็นการเรียนรู้	อาการท้องร่วงร่วมกับไข้สูง และผล CBC ที่เข้ากับ การติดเชื้อแบคทีเรีย ผลตรวจจุลจุลจากระมีภูมิคุ้มกันไม่เลือด และมีเม็ดเลือดขาวในภูมิคุ้มกันมาก จึงได้ยาปฏิชีวนะ เพื่อรักษาเชื้อ <i>Salmonella</i> spp. ไปก่อน ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงก็มีอาการท้องร่วง พบร้อยละ 10-40⁽²⁻⁴⁾ การพบเม็ดเลือดขาวในภูมิคุ้มกันของจุลจากระ พบในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสได้ เนื่องจากมีการอักเสบของผนังลำไส้ ส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันเล็กน้อย และไม่มีเลือด⁽⁵⁾ จะเห็นว่ามีการประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียดและต่อเนื่องมีความสำคัญมาก ถึงแม้ในผู้ป่วยแรก อาการ/อาการแสดง และผล CBC ยังไม่เข้าเกณฑ์ การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสแดงก็ แต่เมื่อติดตามพบว่าผู้ป่วยยังคงมีไข้สูงลอย และอาการทั่วไปรุนแรงขึ้นหลังได้รับยาปฏิชีวนะนาน 2 วัน จึงคิดถึงโรค ติดเชื้ออื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยยังมีไข้สูงลอยและตับโตขึ้น จึงตรวจ CBC ซ้ำ พบจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำลง ทำให้คิดถึงการติดเชื้อไวรัสแดงก็			

ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 5

เด็กหญิงอายุ 1 ปี ภูมิภาคอำเภอ อำเภอลำนา จังหวัดสงขลา

อาการสำคัญ: ชักเกร็งกระตุกทั้งตัวประมาณ 2 นาที

ประวัติปัจจุบัน: มีไข้สูงมา 1 ชม. จากนั้นมีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว หลังจากชักผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ตรวจร่างกายไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อ สัญญาณชีพ น้ำหนักตัว และ CBC แรกรับ แสดงในรูปที่ 11.2



รูปที่ 11.2 | สัญญาณชีพ น้ำหนักตัว และ CBC ตามการดำเนินโรคของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 5

ประเด็นการเรียนรู้

1. ภาวะไข้สูงแล้วชักมักพบในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ที่มีไข้สูงในวันแรก ผู้ป่วยรายนี้หลังชักรู้สึกตัวดี กินได้ ไม่ซึม ตรวจไม่พบอาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบทำให้ไม่คิดถึงการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมอง

ถึงแม้ผู้ป่วยรายนี้อายุน้อยกว่า 2 ปี ไม่ได้รับวัคซีนเสริมป้องกัน *Streptococcus pneumoniae* และ *Haemophilus influenzae* และจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 15,000 เซลล์/ลบ.มม. แต่ก็ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ เนื่องจากอาการทั่วไปของผู้ป่วยดี และจำนวนเม็ดเลือดขาวที่สูงขึ้นอธิบายจากภาวะที่ร่างกายติดเชื้อจากการชัก

ช่วงนั้นมีการระบาดของเชื้อไวรัสเดงกี ร่วมกับยังไม่พบสาเหตุของการติดเชื้ออื่น ๆ (ผลตรวจปัสสาวะปกติ) ถึงแม้ลักษณะทางคลินิก และผลตรวจ CBC ในวันแรกยังไม่เข้ากับการติดเชื้อไวรัสเดงกี และผลตรวจ

dengue NS1 เป็นลบ ก็ไม่สามารถตัดออกจากการวินิจฉัยแยกโรคได้ เนื่องจาก dengue NS1 มีความไวประมาณร้อยละ 60-70^(6,7)

2. ไข้วันที่ 2 ผู้ป่วยมีไข้สูงลอย ตรวจไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อ ได้ติดตาม CBC ถึงแม้เม็ดเลือดขาวยังค่อนข้างสูง และมีนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้น แต่อาการทั่วไปของผู้ป่วยดูดีจึงไม่คิดถึงการติดเชื้อแบคทีเรีย จะเห็นว่าฮีมาโทคริตในวันนี้ต่ำกว่าไข้วันแรก ซึ่งอธิบายจากในวันแรกผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำ หลังจากภาวะขาดน้ำได้รับการแก้ไขโดยให้ 5%D/NSS/2 ปริมาณ 80% maintenance (Mt) ฮีมาโทคริตจึงลดลง

3. ไข้วันที่ 4 (1 วันก่อนไข้ลง, Day -1) ผู้ป่วยยังคงมีไข้สูง ตรวจไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อ ตับไม่โต และติดตาม CBC อีกครั้ง พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำลงมาก เมื่อเทียบกับไข้วันที่ 2 เนื่องจากผู้ป่วยยังคงกินได้น้อย จึงให้ 5%D/NSS/2 ปริมาณ 80% Mt เมื่อติดตามสัญญาณชีพทุก 2 ชม. พบว่ามี pulse pressure แคบ 1 ครั้ง แต่สัญญาณชีพอื่น ๆ พบว่าปกติ จึงวัดความดันโลหิตซ้ำพบว่า pulse pressure ไม่แคบอีก ติดตามฮีมาโทคริตทุก 8 ชม. ไม่พบการเพิ่มขึ้นของฮีมาโทคริต จากข้อมูลทั้งหมดบ่งว่าผู้ป่วยยังไม่มีสัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง

4. ระยะวิกฤต (วันที่ไข้ลง, Day 0 ถึง Day 1) ผู้ป่วยไข้ลดลง แต่ยังคงกินได้น้อย มีถ่ายอุจจาระเหลวไม่มีมูกเลือด 2 ครั้ง ปริมาณไม่มาก ตรวจพบตับโต 1 ซม. ผลตรวจ CBC พบว่าเกล็ดเลือดต่ำลงน้อยกว่า 50,000 เซลล์/ลบ.มม. เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดน้ำแต่ยังกินได้น้อยมาก และเริ่มมีการรั่วของพลาสมา สังเกตจากตับโตขึ้นจึงเปลี่ยนชนิดของสารน้ำจาก 5%D/NSS/2 เป็น 5%D/NSS ปริมาณเท่าเดิม เมื่อติดตามฮีมาโทคริต (Day 1) พบเพิ่มขึ้นจากเดิมสูงสุดประมาณร้อยละ 15 (39.4-34.0)/34.0 เลือกใช้ฮีมาโทคริตพื้นฐานประมาณร้อยละ 34 ที่ตรวจใน Day -3 ถึง -1 เนื่องจากเป็นค่าที่คาดว่าจะพบในภาวะปกติของผู้ป่วย (ไม่มีภาวะขาดน้ำ และยังไม่มีการรั่วของพลาสมาหรือมีเลือดออกผิดปกติ) จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมีการรั่วของพลาสมาโดยเริ่มรั่ว Day 0 ต่อเนื่องจนถึง Day 1 รวมประมาณ 48 ชม. แต่รั่วปริมาณไม่มาก เนื่องจากสัญญาณชีพปกติ ปัสสาวะออกดี และฮีมาโทคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมน้อยกว่าร้อยละ 20 ขณะที่ได้ 5%D/NSS ปริมาณ 80% Mt

5. ระยะพักฟื้น (Day 2) ผู้ป่วยเริ่มกินได้มากขึ้น จึงหยุดการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ตรวจพบตับโตจากชายโครงขวา 2 ซม. น้ำหนักเพิ่มขึ้นจากการสะสมของพลาสมาที่รั่วออกมาและสารน้ำทดแทน และพบว่าเกล็ดเลือดต่ำลงอีกเหลือ 8,000 เซลล์/ลบ.มม. ถึงแม้ฮีมาโทคริตจะต่ำลง แต่ไม่คิดถึงภาวะเลือดออกผิดปกติ เนื่องจากอาการทั่วไปของผู้ป่วยดี ไม่มีเลือดออกผิดปกติใดๆ ร่วมกับสัญญาณชีพปกติ ซึ่งฮีมาโทคริตที่ต่ำลงอธิบายจากพลาสมาที่รั่วออกช่วงวิกฤตเคลื่อนกลับเข้าสู่หลอดเลือดทำให้เกิด dilutional anemia ถึงแม้เกล็ดเลือดจะต่ำมากแต่ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการให้เกล็ดเลือด เมื่อติดตามเกล็ดเลือดใน Day 3 จะเห็นว่าเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว

ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 6

เด็กหญิงอายุ 1 ปี ภูมิคุ้มกันต่ำ อ้าปากหายใจใหญ่ จังหวะตลงขลา

อาการสำคัญ: ใช้สูง 1 วัน

ประวัติปัจจุบัน: แสดงไม่ใช้วันที่ 1 ของตารางที่ 11.3

ตาราง 11.3 อาการ อาการแสดง CBC การวินิจฉัยเบื้องต้น และประเด็นการเรียนรู้ ของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 6

ใช้วันที่	1	2-3	4
อาการ และอาการแสดง	ใช้สูง ชักนาน 2 นาที หลังชักรู้สึกตัวดี ถ่ายเหลว ไม่มีมูกเลือด 2 ครั้ง อื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ	ใช้สูง กินได้น้อย	ใช้สูง กินได้น้อย ชีพลง capillary refill time 3 วินาที ตับโต 2 ซม. ต่ำจากชายโครงขวา
น้ำหนัก (กก.)	10.0	10.8	11.0
อุณหภูมิกาย (°ซ)	39.5	39.0	38.2
อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)	40	44	50
อัตราการพจร (ครั้ง/นาที)	130	130	140
ความดันโลหิต (มม.ปรอท)	90/60	90/60	65/50
CBC:			
ฮีโมโกลิน (ร้อยละ)	33		40
เม็ดเลือดขาว เซลล์/ลบ.มม.	21,000		4,700
นิวโทรฟิล (ร้อยละ)	70		50
ลิมโฟไซต์ (ร้อยละ)	23		44
เกล็ดเลือด เซลล์/ลบ.มม.	200,000		34,000
วินิจฉัย	ใช้สูงแล้วชัก (febrile convulsion) และติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร		ใช้เลือดออกแดงก็ซ็อก

ใช้บันทึก	1	2-3	4
การร่ำเรียน	5%D/NSS/3 60 มล./ชม.		NSS 100 มล.ใน 15 นาที (การร่ำเรียนอื่น ๆ อ่านรายละเอียดบทที่ 7)
ประเด็นการเรียนรู้	ผู้ป่วยเด็กเล็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี อาจมีภาวะชักเนื่องจากไข้สูงได้ ผลตรวจ CBC ในไขว้แรก พบเม็ดเลือดขาวสูงและเกล็ดเลือดไม่ต่ำ ทำให้ไม่คิดถึงการติดเชื้อไวรัสเดงกี		ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้คิดถึงการติดเชื้อไวรัสเดงกี ตั้งแต่แรกซึ่งต่างจากผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 5 ซึ่งไม่ได้ประเมิน/หรือให้ความสำคัญกับ อาการแสดงที่บ่งถึงการร่ำเรียนของพลาสมา เช่น น้ำหนักตัว ขนาดตับ และไม่ได้ติดตาม CBC ทำให้วินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีเมื่อมีภาวะชักแล้ว ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กที่มีไข้สูงเฉียบพลัน ถึงแม้ในเบื้องต้นจะให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคติดเชื้ออื่น ๆ แต่ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่เป็นไปตามที่คาดการณ์ หรือมีอาการรุนแรงขึ้น ควรประเมินผู้ป่วยซ้ำ และติดตาม CBC เพื่อหาสาเหตุไข ซึ่ง CBC ที่ตรวจในระยะไข้ตั้งแต่วันที่ 3 จะช่วยแยกการติดเชื้อไวรัส และแบคทีเรียได้ดีขึ้น โดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัสเดงกี

ผู้ช่วยกรรมการศึกษา 7

เด็กชายอายุ 12 ปี ใช้สู้งล้อยมาก 4 วัน กินได้น้อยและปวดท้องมากขึ้นมา 1 วัน สัณญาณชีพ อุณหภูมิกาย 38.5 °ซ ความดันโลหิต 100/70 มม.ปรอท อัตราชีพจร 90 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจ 20 ครั้ง/นาที ตั้งโปรแกรมยาให้ 2 ชม. กดเจ็บ น้ำหนัก 40 กก.

CBC: ฮีมาโทคริตร้อยละ 40 เม็ดเลือดขาว 4,400 เซลล์/ลบ.มม. (นิวโทรฟิลร้อยละ 40 ลิมโฟไซต์ร้อยละ 50 atypical lymphocyte ร้อยละ 10) เกิดเลือด 50,000 เซลล์/ลบ.มม.

การวินิจฉัย: ใช้เลือดออกเดงกี เนื่องจากผู้ป่วยมีไข้ มีปฏิกิริยาดีกับเลือดดี และเกล็ดเลือดต่ำ แสดงว่ามีภาวะของพลาสมาแล้ว จึงรับไว้รักษาในโรงพยาบาล การประเมิน และติดตามการรักษา ดังตารางที่ 11.4

ตารางที่ 11.4 การประเมิน การศึกษา และการประเดิมการเรียนรู้ของครูของศูนย์ช่วยเหลือผู้ป่วยการฉีดยาที่ 7 ณ เวลาต่าง ๆ

วันที่/เวลา	สัญญาณชีพ				ความ รู้สึกตัว/ capillary refill time	อิมโมโทรลิต (%)	การรักษา	ปริมาณ ปัสสาวะ (มล.)	ประเด็นการเรียนรู้
	BT (°ซ)	BP (มม.ปรอท)	PR (ครั้ง/นาที)	RR (ครั้ง/นาที)					
2/8/54									
12.00	38.5	100/70	90	20	ดี/ -	40 <2 วินาที	5%D/NSS 40 มล./ชม. 5%D/NSS 40 มล./ชม.	250 -	ได้รับสาคน้ำ 50% Mf เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีภาวะ ขาดน้ำแต่กินได้น้อย และมีอาการ/อาการแสดง ที่บ่งว่ามีการร่วของพลาสมาแล้ว คือ ปวดท้อง ตับโต กดเจ็บ ร่วมกับเกล็ดเลือด <100,000 เซลล์/ลบ.มม. ควรติดตามสัญญาณชีพทุก 2 ชม. และซีมาโทรลิต ทุก 4-6 ชม.
18.00		110/80	110	24	ดี/ -	46 -	5%D/NSS 200 มล./ชม. 5%D/NSS 200 มล./ชม.	- -	ไม่ปัสสาวะมา 6 ชม. PR เร็วขึ้น และซีมาโทรลิต เพิ่มขึ้นจากเดิม 15% ใน 6 ชม. แสดงว่ามีการร่ว ของพลาสมาค่อนข้างมาก และมีภาวะขาดน้ำ ในหลอดเลือดปานกลาง (อ่านรายละเอียด ตารางที่ 7.1 และรูปที่ 7.1) จึงเพิ่มสารน้ำทาง IV เป็น 5 มล./กก./ชม. ติดตามสัญญาณชีพถี่ขึ้น เป็นทุก 1 ชม. และติดตามซีมาโทรลิตถี่ขึ้นเป็น ทุก 4 ชม.
19.00		100/70	100	20					

วันที่/เวลา	สัญญาณชีพ				ความ รู้สึกตัว/ capillary refill time	ซีมาโทคริต (%)	การรักษา	ปริมาณ ปัสสาวะ (มล.)	ประเด็นการเรียนรู้
	BT (°C)	BP (มม.ปรอท)	PR (ครั้ง/นาที)	RR (ครั้ง/นาที)					
20.00	37.5	110/80	96	20		-	5%D/NSS 120 มล./ชม.	300	ให้สารน้ำทาง IV ตามอัตราการรั่วของพลาสมา โดยประเมินจากสัญญาณชีพ tissue perfusion ปริมาณปัสสาวะ และซีมาโทคริต ผู้ป่วยรายนี้ สามารถลดปริมาณสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำลงได้เรื่อย ๆ จาก 5 มล./กก./ชม. เป็น 3 มล./กก./ชม. จนเหลือ 2 และ 1 มล./กก./ชม. ตามลำดับ แสดงว่าอัตราการรั่วของพลาสมาลดลง
21.00		100/70	90	20		-	5%D/NSS 120 มล./ชม.		
22.00		100/70	90	20		44	5%D/NSS 80 มล./ชม.		
23.00		100/70	90	20		-	5%D/NSS 80 มล./ชม.		
24.00	37.0	100/70	90	20		-	5%D/NSS 80 มล./ชม.		
3/8/54						42	5%D/NSS 40 มล./ชม.	350	
02.00		100/70	86	18			5%D/NSS 40 มล./ชม.		
04.00	37.0	100/70	86	16		-	5%D/NSS 40 มล./ชม.		
06.00		100/70	90	16		-	5%D/NSS 40 มล./ชม.		
08.00	37.0	100/70	90	18		-	หยุดสารน้ำ	300	หยุดสารน้ำทาง IV เนื่องจากเริ่มกินได้ดี และมีซีมาโทคริตไม่เพิ่มจากเดิม สัญญาณชีพคงที่ และปัสสาวะออกดี
12.00	37.0	100/70	82	16		38			
24 ชม. สารน้ำที่ได้ทางหลอดเลือดดำ 1,460 มล. ทางปาก 1,000 มล. รวม 2,460 มล. ปัสสาวะ 1,200 มล.									
ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อน สามารถจำหน่ายจากรพ. ได้ในวันต่อมา									

BT: body temperature; BP: blood pressure; PR: pulse rate; RR: respiratory rate; Mt: maintenance; IV: intravenous fluid

ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 8

เด็กหญิงอายุ 1 ปี มีไข้สูง 3 วัน อาเจียน กินได้น้อย วันนี้ดูกระสับกระส่าย ไม่กินอาหาร สัญญาณชีพ: ในตาราง ณ วันที่ 20/6/2555 เวลา 12.00 น. น้ำหนัก 10.0 กก. ตับโตจากชายโครงขวา 4 ซม. มีจุดเลือดออกตามตัว วินิจฉัยเป็นไข้เลือดออกเดงกีช็อกรุนแรง (dengue hemorrhagic fever grade IV) เนื่องจากความดันโลหิตต่ำมาก

CBC: ฮีมาโทคริตร้อยละ 48 เม็ดเลือดขาว 3,400 เซลล์/ลบ.มม. (นิวโทรฟิลร้อยละ 40 ลิมโฟไซต์ร้อยละ 55 atypical lymphocyte ร้อยละ 5) เกล็ดเลือด 30,000 เซลล์/ลบ.มม. การประเมินและการติดตามการรักษาที่ 11.5

ตารางที่ 11.5 การประเมิน การรักษา และประเด็นการเรียนรู้ของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 8 ณ เวลาต่าง ๆ

วันที่/เวลา	สัญญาณชีพ				ความรู้สึกตัว/ capillary refill time	SpO ₂ (%)	ฮีมาโทคริต (%)	การรักษา	ปริมาณ ปัสสาวะ (มล.)	ประเด็นการเรียนรู้
	BT (°ซ)	BP (มม.ปรอท)	PR (ครั้ง/นาที)	RR (ครั้ง/นาที)						
20/6/55 12.00	37.0	50/คล้ำ	-	50	ซีม/3 วินาที	ให้ O ₂	48	NSS 200 มล. bolus ใน 15 นาที		ผู้ป่วยมีอาการช็อกรุนแรงจึงให้ NSS 20 มล./กก. bolus ให้ออกซิเจน จากนั้นติดตามสัญญาณชีพทุก 10-15 นาที ประเมิน tissue perfusion, SpO ₂ , ฮีมาโทคริต และปริมาณปัสสาวะ
12.15		70/60	170	44	ซีม/3 วินาที	95		Dextran-40 100 มล./ซม. ผลตรวจน้ำตาลในเลือด แบบเร็ว (DTX) ได้ 40 มก./ดล. จึงให้ 10% D/W 20 มล.		ถึงแม้ BP จะเพิ่มขึ้น แต่ pulse pressure ยังแคบ, capillary refill time >2 วินาที จึงให้คอลลอยด์ต่อ จากนั้นฮีมาโทคริตลดลง 12% และสัญญาณ ชีพดีขึ้น แสดงว่าฮีมาโทคริตที่ลดลงเกิดจาก intravascular volume ที่เพิ่มขึ้น ไม่ได้เกิดจาก ภาวะเลือดออก
12.30		80/50	160	44		96				
13.00		80/50	150	44	irritable/ 2 วินาที	96	36	5%D/NSS 100 มล./ซม.		
14.00	37.5	85/60	140	40		96	34	5%D/NSS 70 มล./ซม.		สัญญาณชีพดีขึ้น แสดงว่าขณะนี้ได้รับสารน้ำ เพียงพอแล้ว จึงค่อย ๆ ลดสารน้ำทาง IV ลงเรื่อย ๆ
15.00		85/60	130	40		96	-	5%D/NSS 70 มล./ซม.		

16.00		85/60	130	44		96	36	5%D/NSS 50 มล./ชม.	50	เมื่อลดสารน้ำทาง IV เหลือ 5 มล./กก./ชม. 2 ชม. เริ่มมีอาการช็อกช้า แสดงว่าอัตราการรั่วของพลาสมา มีปริมาณ >5 มล./กก./ชม. ควรให้คอลลอยด์แทน crystalloid เนื่องจากจะคงปริมาตรน้ำในหลอดเลือดได้ดีกว่า
17.00		85/60	136	50		96	-	5%D/NSS 50 มล./ชม.		
18.00	38.0	75/65	150	52		96	43	Dextran-40 100 มล./ชม.		
19.00		90/60	124	52	irritable ลดลง/ <2 วินาที	96	-	5%D/NSS 70 มล./ชม.		หลังจากได้คอลลอยด์ปริมาณขึ้นทีละน้อย สามารถเปลี่ยนมาใช้ 5%D/NSS และค่อย ๆ ลด IV ลงเรื่อย ๆ
20.00	38.5	90/60	126	54		96	32	5%D/NSS 70 มล./ชม.		ผู้ป่วยมีไข้ ได้ตรวจ CBC พบเม็ดเลือดขาว 12,000
21.00		90/60	120	54		96	-	5%D/NSS 50 มล./ชม.	60	เซลล์/ลบ.มม. และนิวโทรฟิล 70% ยืนยันโคคริตลดลง
22.00		90/60	120	54		96	37	5%D/NSS 50 มล./ชม.		จากได้รับ Dextran-40 ภายหลังรังสีทรวงอกพบน้ำ
23.00		90/60	120	56		96	-	5%D/NSS 50 มล./ชม.		ในช่องทรวงอกด้านขวาปริมาณมาก เนื่องจากผู้ป่วยมีไข้
24.00	38.0	90/60	120	56		96	39	5%D/NSS 50 มล./ชม.		และเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น ประเมินว่ามีภาวะปอดอักเสบได้
21/6/55										
02.00		90/60	116	56		96	-	5%D/NSS 50 มล./ชม.	50	cefotaxime แต่ไม่ทำให้ furosemide เนื่องจากประเมินว่า ยังมีการรั่วของพลาสมาอยู่เพราะยังมีโคคริตเพิ่มขึ้น
04.00	37.3	95/65	120	56		96	35	5%D/NSS 30 มล./ชม.		การรั่วของพลาสมาลดลง สามารถลดสารน้ำทาง IV ลงได้ โดยยังมีโคคริตเพิ่มจากเดิมไม่มาก
06.00		95/65	120	56	รู้สึกตัว มากขึ้น/ <2 วินาที	96	36	5%D/NSS 30 มล./ชม.		
08.00	37.0	95/60	120	56		96	36	5%D/NSS 30 มล./ชม.	50	
12.00	37.0	95/50	112	56		95	36	หยุดสารน้ำ	40	หลังจากมีการรั่วของพลาสมา 24 ชม. ผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่ ระยะฟื้นตัวแล้วสังเกตจากมี pulse pressure กว้างขึ้น PR ช้าลง และยังมีโคคริตลดลง จึงหยุดสารน้ำทาง IV
16.00	37.3	95/50	110	60	รู้สึกตัว	94	32	Furosemide 0.3 มก./กก.	100	เนื่องจาก RR เร็วจากมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก
20.00	37.0	95/55	110	54	รู้สึกตัวดี อยากกิน	95	35	น้ำ/นม 200 มล.	120	และปัสสาวะเริ่มมีปริมาณน้อยจึงให้ furosemide
22/6/55										
08.00	37.3	90/60	100	50				น้ำ/นม 200 มล.	160	หลังจากได้ furosemide อาการหอบเหนื่อยลดลง และไม่มีไข้ จึงหยุด cefotaxime

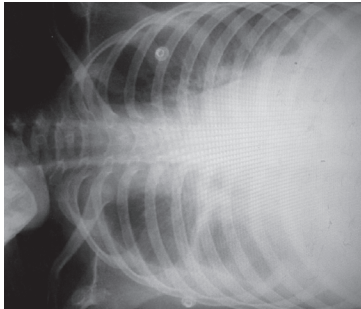
BT: body temperature; BP: blood pressure; PR: pulse rate; SpO₂: oxygen saturation Mt: maintenance; IV: intravenous

ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 9

เด็กชาย 6 ปี มีไข้สูงมา 3 วัน กินได้ลดลง ไม่อาเจียน ไม่ถ่ายเหลว บัสสาวะสีเข้มขึ้น เข้านี้บัสสาวะเล็กน้อย
ดูกระสับกระส่าย สัญญาณชีพ: ในตาราง ณ วันที่ 20/9/2556 เวลา 9.00 น. น้ำหนัก 18 กก. ตรวจพบตับโต 4 ซม. จากชายโครงขวา กดเจ็บ มีจุดเลือดออก
กระจายทั่ว ๆ อย่างอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ
CBC: ฮีมาโทคริตร้อยละ 49 เม็ดเลือดขาว 6,400 เซลล์/ลบ.มม. (นิวโทรฟิลร้อยละ 62 ลิมโฟไซต์ร้อยละ 30 atypical lymphocyte ร้อยละ 8)
เกล็ดเลือด 30,000 เซลล์/ลบ.มม. วินิจฉัยไข้เลือดออกเด็งกี การประเมินและติดตามการรักษา ดังตารางที่ 11.6

ตารางที่ 11.6 การประเมินการรักษา และประเด็นการเรียนรู้ของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 9 ณ เวลาต่าง ๆ

วันที่/เวลา	สัญญาณชีพ				ความเร็ว/ลิควิด/ capillary refill time	SpO ₂ (%)	ฮีมาโทคริต (%)	การรักษา	ปริมาณ ปัสสาวะ (มล.)	ประเด็นการเรียนรู้
	BT (°C)	BP (มม.ปรอท)	PR (ครั้ง/นาที)	RR (ครั้ง/นาที)						
22/1/56 9.00	37.0	90/60	120	30	รู้สึกตัว/ 2 วินาที	98	49.0	5% D/NSS 30 มล./ชม. (50% maintenance)		ขณะไข้สูงถึงแม่ BP ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่มี PR เร็ว กระสับกระส่าย บัสสาวะออกลดลง ตรวจพบตับโต และฮีมาโทคริตสูงกว่าเกณฑ์ตามอายุ แสดงว่า ผู้ป่วยขาดน้ำในหลอดเลือดปานกลางถึงมาก หรือ ประมาณร้อยละ 20 ของสารน้ำในหลอดเลือด ดังนั้นควรให้สารน้ำ 7 มล./กก./ชม. ไป 2 ชม. มากกว่าที่จะให้ 50% Mt (อ่านรายละเอียดบทที่ 7)
12.30		72/55*	128 (เบา)	26	ซึมลง/ 3 วินาที	95	51.0	NSS 180 มล./15 นาที		ผู้ป่วยมีภาวะช็อก แสดงว่าให้สารน้ำทาง IV ไม่เพียงพอกับที่พาสมาแล้ว เนื่องจากช็อกไม่นาน และให้การรักษาทันท่วงทีให้ สัญญาณชีพกลับมากปกติเร็ว จึงไม่มีภาวะล้มเหลว
13.00		90/60	132 (แรง)	28	ดี/2 วินาที	96		5%D/NSS 180 มล./ชม.		
14.00		80/55	100 (แรง)	28	ดี/2 วินาที	96	41.0	Dextran-40 180 มล./ชม.		ถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะช็อกเนื่องจาก มีความดันโลหิต ช่วงหัวใจบีบตัว <82 มม.ปรอท* จึงได้ dextran แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการ/อาการแสดงของภาวะช็อก จะเห็นว่าไม่ควรวินิจฉัยภาวะช็อกโดยใช้ค่าความดัน โลหิตเพียงอย่างเดียว โดยไม่ดูผลการประเมินอื่น ๆ ประกอบ
15.00		80/58	90 (แรง)	28		96		5%D/NSS 180 มล./ชม.	120	

16.00		82/72	102 (แรง)	30		96	30.0	5%D/NSS 180 มล./ชม.		ซีมาโทคริตถูกเจือจางจากการได้สารน้ำปริมาณมาก ผู้ป่วยมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและได้สารน้ำปริมาณ มากจึงมีอาการหอบเหนื่อย 
17.00	37.0	84/54	104 (แรง)	30	ดี/<2 วินาที	96		5%D/NSS 150 มล./ชม.		
18.00		84/50	100 (แรง)	34		96	30.0	5%D/NSS 150 มล./ชม.	140	
19.00	37.5	85/49	100 (แรง)	34		96		5%D/NSS 150 มล./ชม.		
21.00		81/53	102 (แรง)	34		96				
23.00		82/50	100 (แรง)	34	ดี/<2 วินาที	96	32.0	5%D/NSS 100 มล./ชม.	200	เนื่องจากผู้ป่วยได้รับสารน้ำปริมาณมากและมีภาวะ ปอดบวมน้ำ จึงหยุดให้สารน้ำทาง IV และให้ furosemide
23/1/56 1.00		80/50	96 (แรง)	30		96		5%D/NSS 60 มล./ชม.		
3.00	37.0	81/49	96 (แรง)	30		96	34.0			
6.00		82/54	82 (แรง)	30	ดี/<2 วินาที	96	36.0	หยุด IV, furosemide	300	

BT: body temperature; BP: blood pressure; PR: pulse rate; RR: respiratory rate; SpO₂: oxygen saturation; Mt: maintenance

*ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวจะน้อยกว่า ค่าเฉลี่ยกว่า 70 + 2 (อายุ, ปี)

สรุป ในระยะใช้การวินิจฉัยแยกการติดเชื้อไวรัสเดงกีจากไข้เฉียบพลันเนื่องจากสาเหตุอื่นมีความสำคัญในผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1-3 ผู้ป่วยเป็นไข้ไทฟอยด์ ชิคุนกุนยา และสครับไทฟัส ตามลำดับ ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 4-6 ติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มาพบแพทย์เร็วตั้งแต่ใช้วันแรก มีอาการ/อาการแสดง และผลตรวจ CBC ที่ไม่จำเพาะกับการติดเชื้อไวรัสเดงกี ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ตั้งแต่แรก จากผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1-6 จะเห็นว่าการทราบข้อมูลระบบโลหิตวิทยา ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละโรค การติดตามการดำเนินโรคอย่างใกล้ชิดโดยพยายามหาสาเหตุของไข้ และการแปลผลตรวจ CBC, serology/antigen test ตามระยะของโรคได้อย่างถูกต้อง จะทำให้สามารถวินิจฉัยสาเหตุของไข้ได้ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีภาวะแทรกซ้อน การวินิจฉัยโรคได้ช้าหรือวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนแล้ว ผลการรักษาจะไม่ดี และเสียชีวิตได้

ในกรณีที่สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้แล้ว การประเมินการรั่วของพลาสมา ภาวะแทรกซ้อนอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง และให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำอย่างเหมาะสมจะทำให้ผลการรักษาดี ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 7-8 เป็นตัวอย่างผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทั้งการติดตามดูแลและการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำทั้งชนิดและปริมาณ ผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 9 เป็นตัวอย่างผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำน้อยเกินไปในระยะแรกทำให้เกิดภาวะช็อก และในระยะหลังได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำมากเกินไปจึงมีภาวะปอดบวม

การติดตามดูแลผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีการรั่วของพลาสมาอย่างต่อเนื่องเป็นระบบโดยจดบันทึกสัญญาณชีพ ลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงภาวะช็อก (อาการทางระบบประสาท capillary refill time, ความแรงของชีพจร ความอึดตัวของออกซิเจนในเลือด ปริมาณปัสสาวะ) ชนิดและปริมาณสารน้ำทางหลอดเลือดดำ ดังแบบฟอร์มในผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 7-9 จะทำให้ทราบการดำเนินโรคในภาพรวมได้ดีขึ้น ทำให้ประเมินการให้สารน้ำได้ถูกต้องและเหมาะสมยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
2. Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, et al. Differential diagnosis of chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 459-63.
3. Laoprasopwattana K, Jundee P, Pruekprasert P, et al. Outcome of severe dengue viral infection-caused acute liver failure in Thai children. *J Trop Pediatr* 2016; 62: 200-5.
4. Gregory CJ, Santiago LM, Arguello DF, et al. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area-Puerto Rico, 2007-2008. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 922-9.

5. Huicho L, Sanchez D, Contreras M, et al. Occult blood and fecal leukocytes as screening tests in childhood infectious diarrhea: an old problem revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 474-7.
6. Andries AC, Duong V, Ngan C, et al. Field evaluation and impact on clinical management of a rapid diagnostic kit that detects dengue NS1, IgM and IgG. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1993.
7. Blacksell SD, Newton PN, Bell D, et al. The comparative accuracy of 8 commercial rapid immunochromatographic assays for the diagnosis of acute dengue virus infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1127-34.

การติดเชื้อไวรัส

— เองก็ —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ

ดัชนี (Index)

ก

กรดแลคติก	48, 123, 203, 208, 218
กลไกการห้ามเลือด	156-158
กล้ามเนื้อลายสลาย	192, 195, 225, 229, 232
กล้ามเนื้ออักเสบ	228, 229, 232
กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	203
กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ	39, 145, 191, 201-205, 207
กล้ามเนื้ออ่อนแรง	224, 227-232, 238
การดูแลรักษา, การติดเชื้อไวรัสแดงกี	99-118
การประเมิน	100-103
ข้อบ่งชี้ในการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล	105, 106
ระยะไข้	104-108
ระยะฟื้นตัว	117
ระยะวิกฤต	109-116
การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน	
การติดเชื้อครั้งแรก	18, 21, 89-91
การติดเชื้อซ้ำ	21, 89-91
ต่อสิโรทัยที่แตกต่างกัน	6, 18, 20-27
ต่อสิโรทัยที่เหมือนกัน	20-23
ต่อวัคซีนป้องกันไวรัสแดงกี	259, 264
แบบก่อโรค	20-22, 25, 26, 28, 137
แบบป้องกัน	19-22
การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์-	238, 243-245
กับสายสวน	
การติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาล	237-247
การป้องกัน	244
นิยาม	237, 238
ปัจจัยเสี่ยง	240
ยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อย	246, 247
การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์-	238,
กับสายสวนหลอดเลือดดำ	242, 244, 245

การทดแทนไต		ชิก้า	70
การฟอกเลือด	149, 195, 197, 219	มาลาเรีย	80, 81
การล้างไตทางหน้าท้อง	197, 214	เลปโตสไปโรซิส	76-79
ข้อบ่งชี้	197	สครับไทฟัส	74-76, 78, 79
การทดสอบทูนิเกตต์		หลักการวินิจฉัยแยกโรค	57-66
เกณฑ์วินิจฉัย WHO	38-40	เกณฑ์วินิจฉัย WHO 1997	37-40
ความไว และความจำเพาะ	45, 46, 267, 268	ไข้เดงกี	38, 40
ภาวะเลือดออกผิดปกติ	155, 158	ไข้เลือดออกเดงกี	38, 40
วิธีการทดสอบ	45, 46	ไข้เลือดออกเดงกีช็อก	39, 40
การทำงานของตับ, ใน		เกณฑ์วินิจฉัย WHO 2009	39-40
การติดเชื้อไวรัสเดงกี	40, 44, 48, 49, 51, 102, 110, 115, 161, 230	เดงกีรุนแรง	39, 40
ตับอักเสบเฉียบพลัน	173-180	ติดเชื้อไวรัสเดงกีพร้อมกับมีสัญญาณเตือน	39, 40
ภาวะเลือดออกรุนแรง	159-162	สงสัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี	39, 40
โรคติดเชื้ออื่น ๆ	60, 73, 77, 79, 270, 271	เกณฑ์วินิจฉัย WHO SEARO 2011	39-42
การป้องกันและควบคุมโรค	259-265	เกล็ดเลือดต่ำ, ใน	
การควบคุมยุ่งยาก	259-262	infection-associated-	251-254
การป้องกันในคน	263-265	hemophagocytic syndrome	
การเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว	113, 223, 225-227	ไข้เฉียบพลันอื่น ๆ	64-66, 70, 71, 73, 75, 80, 270
การฟอกเลือด	149, 195, 197, 219	ไวรัสเดงกี	
การรั่วของพลาสมา		กลไกการเกิด	17, 20, 21, 25, 157-159
กลไกการเกิด	17-18	การให้เกล็ดเลือด	164-166
การวินิจฉัย	43-44	เลือดออกผิดปกติ	114, 117, 155, 160, 162, 226
ลักษณะทางคลินิก	46-49	สัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง	37-39, 44, 48, 50, 102, 105, 107, 179, 277
การวินิจฉัย, การติดเชื้อไวรัสเดงกี		เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ	159
การตรวจหาเชื้อไวรัส	90-92	ข	
การตรวจหาแอนติเจน	91, 92	ไขกระดูก, ความผิดปกติใน	
การทดสอบทางน้ำเหลือง	91, 92	infection-associated-	252-255
การแปลผลตรวจ	94	hemophagocytic syndrome	
ชุดทดสอบแบบเร็ว	91-95	การติดเชื้อไวรัสเดงกี	19, 159
โดยใช้ลักษณะทางคลินิก	37-40	ไข้เอนเทอริก	60
การวินิจฉัยแยกโรค, ไข้สูงเฉียบพลัน	57-81	ไข้กาฬหลังแอ่น	62, 63
ไข้กาฬหลังแอ่น	62, 63	ไข้หวัดใหญ่	57-61, 65, 66, 71, 72
ไข้หวัดใหญ่	71, 72	ไข้เอนเทอริก (ไข้ไทฟอยด์)	57-61, 63-66, 72-74, 267-269
ไข้เอนเทอริก (ไข้ไทฟอยด์)	72-74		
ซิคุนกันยา	67-69		

ค		ปริมาณที่ให้สูงสุด/วัน	130
ครีเอตินินในเลือด, ค่าปกติตามอายุ	191	แคลเซียมในเลือดต่ำ	
คลื่นไฟฟ้าหัวใจ		การรักษา	195, 196
ข้อบ่งชี้ในการตรวจ	205	การวินิจฉัย	190
โพแทสเซียมในเลือดสูง	195, 196	ลักษณะทางคลินิก	194, 196
ความดันในกะโหลกศีรษะสูง	113, 178, 179, 212, 218, 227		
ความดันในช่องทรวงอกสูง		จ	
กลไกการเกิด	212-214	จີโนทัยปี	6, 11, 12, 18
การรักษา	217	จุดเลือดออก	38, 45, 61, 62, 155, 158, 162, 166, 224, 227
ความดันในช่องท้องสูง			
กลไกการเกิด	212, 213	ช	
การพยากรณ์โรค	219	ช็อก	
การรักษา	112, 151, 219	การดูแลรักษา	99-117
การวินิจฉัย	215-217	fluid refractory shock	112, 115
ความเร็วในการเกิด	213, 214	ขาดน้ำในหลอดเลือด	103, 111, 115
นิยาม	211	ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต	114, 115
ปัจจัยเสี่ยง	146, 214, 215	เลือดออกรุนแรง	164
ภาวะแทรกซ้อน	218, 219	หัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว	113, 115-117
ระดับความรุนแรง	212, 213	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	102, 115
อาการและอาการแสดง	214, 215	การพยากรณ์โรค	141
ความดันโลหิต, ค่าปกติตามอายุ	102	การป้องกัน	138-141
ความผิดปกติของไต	189-198	การวินิจฉัย	100-103
ความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่	190	การวินิจฉัยแยกสาเหตุ	202, 205
และกรด/ด่าง		เป้าหมายในการรักษา	116, 117
ความผิดปกติจากผลการตรวจปัสสาวะ	189	ภาวะแทรกซ้อน, กลไกการเกิด	135, 136
ไตวายเฉียบพลัน	190-197	ระดับความรุนแรง	38, 39, 102, 103
ไตอักเสบ	189	หลักการเลือกใช้น้ำ	123-131
คอมพลีเมนต์	19, 25, 159, 180, 191	อุปกรณ์	19, 37
คอลลอยด์		ชัก, สาเหตุ	
ข้อด้อย		ไข้สูง	28, 42, 46, 276
dextran	128, 129, 130	ความผิดปกติของระบบประสาท	101, 113, 162, 197, 225, 227
gelatins	127, 130	แคลเซียมในเลือดต่ำ	114
human albumin solution (HAS)	130	โซเดียมในเลือดต่ำ	123
hydroxyethyl starch	128-130	น้ำตาลในเลือดต่ำ	101
ข้อบ่งใช้	110, 111, 115, 131		
คุณสมบัติ	124, 126-130		

สมองอักเสบ 61, 226, 230
 ซิคุนคุนยา 45, 58, 59, 62, 63, 67-69, 270, 271

ช

ชิกา 61, 65, 66, 70
 เซลล์ตับ 13, 80, 174, 180, 218
 โซเดียมในเลือดต่ำ
 นิยาม 190
 ปัจจัยเสี่ยง 106, 107, 114, 123, 125, 181
 ลักษณะทางคลินิก 194
 อุบัติการณ์ 106, 125, 190
 โซเดียมในเลือดสูง 190

ด

แดงกึ่งโรทัยป์
 การวินิจฉัย 90, 91
 พยาธิกำเนิด 18-29
 ภาวะแทรกซ้อน 137, 226, 228
 วิวัฒนาการ 10, 11
 เแดงกึ่งรุนแรง
 กลไกการเกิด 18-29, 39, 135-138
 การป้องกัน 138-141, 259, 264
 การพยากรณ์โรค 137, 256
 การรักษา 104-117
 นิยาม 39-41
 ปัจจัยเสี่ยง 18, 19, 25, 28, 138-141, 192, 214, 240, 264
 สัญญาณเตือน 37-41, 47-50, 104, 277

ด

ต่อมน้ำเหลืองโต 75, 78
 ตับโต
 การวินิจฉัยแยกโรค 61, 77
 สัญญาณเตือนของแดงกึ่งรุนแรง 39, 41, 44, 47-50, 100, 107, 151, 277, 280, 284
 ตับวายเฉียบพลัน
 การรักษา 180-184

นิยาม 173
 ปัจจัยเสี่ยง 28, 106, 123, 152
 เลือดออกรุนแรง 156, 159, 160, 167, 174
 อาการทางสมองจากตับวาย 145, 146, 178-184, 223, 225, 230

ตับอักเสบเฉียบพลัน

กลไกการเกิด 174, 175
 การตรวจวินิจฉัย 176, 177
 การป้องกัน 104
 การพยากรณ์โรค 184
 ในไข้เฉียบพลัน 60, 75, 77
 ในแดงกึ่งรุนแรง 109, 156
 ภาวะแทรกซ้อน 49, 50, 179, 180
 อาการและอาการแสดง 175, 178
 อุบัติการณ์ 173

ไตวายเฉียบพลัน

กลไกการเกิด 191, 192
 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ 194
 การพยากรณ์โรค 197
 การรักษา 195-197
 นิยาม 190
 ปัจจัยเสี่ยง 192

สาเหตุ

กล้ามเนื้อลายสลาย 192, 195, 229, 230
 การติดเชื้อไวรัสแดงกึ่ง 137, 145, 146, 160, 183, 190-197
 การติดเชื้ออื่น ๆ 61, 77
 พิษต่อไต 128, 192, 197
 เม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด 192, 195
 อาการและอาการแสดง 193, 194
 อุบัติการณ์ 191
 ไตอักเสบเฉียบพลัน 189

ถ

ถุงน้ำดีบวม น้ำ 47
 ถุงน้ำดีอักเสบ 47

ท

ทรายอะเบท	260, 262
ท้องร่วง	45, 61, 69, 73, 100, 106, 107, 175, 176
ทางเดินปัสสาวะอักเสบ	243-245
การป้องกัน	245
การรักษา	243, 244
การวินิจฉัย	243

น

น้ำตาลในเลือดต่ำ	
การรักษา	114, 115, 183
การวินิจฉัย	114, 115
ในเด็กทารกแรก	101, 102, 175, 179, 183, 189, 196, 226
ในมาลาเรีย	81
น้ำในช่องท้อง	
การรักษา	113, 117, 146, 151, 218, 219
การรั่วของพลาสมา	47, 101, 166
การวินิจฉัย	43
ใน abdominal compartment- syndrome	192, 213, 219
อาการและอาการแสดง	39, 40, 47, 194
น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	
การรักษา	113, 117
การรั่วของพลาสมา	43, 47, 50
การวินิจฉัย	43
ในหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน	143, 145-152
อาการและอาการแสดง	101
น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ	113, 148, 205
น้ำหนักตัว	
การคำนวณสารน้ำ	105, 106, 124
การตั้งปริมาตรอากาศ	150
ตามส่วนสูง และอายุ	107
เพิ่มขึ้น, ในการรั่วของพลาสมา	39, 47, 50, 276

ป

ปฏิกิริยาแพ้, สารน้ำ	127, 129
ประจำเดือนออกมากกว่าปกติ, การรักษา	165
ปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย	225, 231
ปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส, ใน	
การติดเชื้อไวรัสเดงกี	38-40, 45
ไข้เฉียบพลันสาเหตุอื่น ๆ	71, 77
ปอดอักเสบจากเชื้อไวรัส, ใน	
การติดเชื้อไวรัสเดงกี	38-40, 45, 228, 229
ไข้เฉียบพลันสาเหตุอื่น ๆ	69, 71, 73, 77, 271
ภาวะแทรกซ้อนในระบบประสาท	192, 228, 229
และกล้ามเนื้อ	
ปอดอักเสบ, ใน	
การติดเชื้อไวรัสเดงกี	38-40, 45
ไข้เฉียบพลันสาเหตุอื่น ๆ	58, 62, 67, 71, 271
ปอดอักเสบ, ใน	
การติดเชื้อไวรัสเดงกี	39, 44, 47, 49, 61, 73, 107, 215, 280
ไข้เฉียบพลันสาเหตุอื่น ๆ	61, 270
ปอดอักเสบ, ใน	
การติดเชื้อไวรัสเดงกี	38-40, 45, 267, 268, 270
ไข้เฉียบพลันสาเหตุอื่น ๆ	70, 71, 77, 215, 227
ปอดบวมน้ำ	49, 126, 146, 201, 207, 240, 241, 286
ปอดอักเสบ	
การป้องกัน	244, 245
การรักษา	239-242
การวินิจฉัย	241
จากการติดเชื้อในโรงพยาบาล, นิยาม	238
ปัสสาวะ	
ขุ่น	61
เข้มข้น/หนืด	129, 192
ในเลปโตสไปโรซิส	76, 77
ปริมาณ	48-50, 61, 100-102, 105, 109-117, 190, 193, 195, 197
พบน้ำตาล	189
พบโปรตีน	189
พบเม็ดเลือดแดง	61, 70, 189, 194

สีเข้มดำ	48, 192, 194, 229	การรั่วของพลาสมา	100, 110, 145, 155
สีแดง	48, 61	ปริมาณสารน้ำในหลอดเลือด	100, 101
สีเหลืองเข้ม	60	ระดับความรุนแรง	100
ผ		ภาวะน้ำเกิน	
ผื่น, ใน		การป้องกัน	106, 109
infection-associated-	252, 254, 268	การรักษา, ใน	117
hemophagocytic syndrome		ตับวายเฉียบพลัน	181, 183
การติดเชื้อไวรัสเดงกี	38, 45, 49, 58, 117	ไตวายเฉียบพลัน	196, 197, 203
ใช้เฉียบพลันสาเหตุอื่น ๆ	38, 61-63, 67, 68, 70, 71, 75	เลือดออกรุนแรง	164, 166, 167
พ		หัวใจและระบบไหลเวียน-	201, 203, 205, 219
พยาธิกำเนิด, ไวรัสเดงกี	17-29	โลหิตล้นเหลว	
พริมาริน	165	หายใจล้มเหลวเฉียบพลัน	145, 146, 149, 152
พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง	105, 175, 223, 225, 226	ปัจจัยเสี่ยง	114, 126
พิษต่อตับ	175	ภาวะปอดแฟบ	50, 146-148, 217, 240
พิษต่อไต	123, 128, 129, 192, 197	ภาวะเหลือง, สาเหตุ	60, 76, 77, 80, 81, 173, 175, 192, 225
โพแทสเซียมในเลือดต่ำ		ภาวะอ้วน	
การรักษา	232	การให้สารน้ำ	106-108, 111
ในตับวายเฉียบพลัน	179, 181, 183, 190, 203	นิยาม	105
ในภาวะอ่อนแรง	229, 232	ปัจจัยเสี่ยงใน	
โพแทสเซียมในเลือดสูง		ใช้หัวใจใหญ่	72
การรักษา	195-197	ความดันในช่องท้องสูง	214, 219
ในไตวายเฉียบพลัน	190, 194-197	เดงกีรุนแรง	28, 29, 101, 105
ฟ		ตับวายเฉียบพลัน	175
ฟลาวิไวรัส	9, 10, 13, 14, 70, 93, 233	ไตวายเฉียบพลัน	192
ภ		หายใจล้มเหลวเฉียบพลัน	146
ภาวะขาดน้ำ		ภูมิคุ้มกันต่อตนเอง	224
การประเมิน	48-50, 64, 100-103	ภูมิคุ้มกันบกพร่อง, ในตับวาย	179, 180
ทั้งในและนอกหลอดเลือด		ม	
การรักษา	106-108	ม้ามแตก	42, 47
ปริมาณน้ำในร่างกายทั้งหมด	106	ม้ามโต	47, 60, 61, 73, 80, 252, 254
ในหลอดเลือด		มาลาเรีย	58-61, 64-66, 80, 81
การรักษา	103, 109-115	เม็ดเลือดขาว	
ก		การวินิจฉัยแยกโรค	63-69, 71, 73, 75, 77, 79, 80
ภาวะขาดน้ำ		จำนวน, ใน	

infection-associated	251, 255	หลักการให้	239, 240, 276
hemophagocytic syndrome		ยาพ่นฆ่ายุง	262, 263
การติดเชื้อไวรัสเดงกี		ยุงกันปล่อง	80
การดำเนินโรค	38-40, 46, 48, 50, 51, 89, 102	ยุงลาย	
เดงกีรุนแรง	160-162, 178, 180, 184	การกำจัด	259-262
พยาธีกำเนิด	19	การระบาด	5, 6, 12
น้ำไขสันหลัง	226, 238	ยุงลายบ้าน	1, 5, 70
ปัสสาวะ	243	ยุงลายสวน	1, 5, 67, 70
ชนิด		วงจรชีวิต	259-261
นิวโทรฟิล	63, 77, 180, 254, 264, 268, 270, 277, 282, 284, 288	เยื่อบุตาอักเสบ, ในไข้เยียบพลัน	61, 65, 69, 70, 75-78
โมโนไซต์	12, 13, 18, 19, 21, 25, 226	เยื่อหุ้มสมองอักเสบ	42, 224, 226, 276
ลิมโฟไซต์	12, 48, 267, 268, 270, 280, 282, 284	เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	42, 205
เม็ดเลือดแดงแตก, ใน		ร	
การติดเชื้อไวรัสเดงกี	28, 44, 60, 101, 102, 106, 110, 155, 162, 177, 191, 195	ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ, ภาวะแทรกซ้อน	
มาลาเรีย	58, 60, 80	กลไกการเกิด	224, 225
ย		การพยากรณ์โรค	229, 230
ยาขับปัสสาวะ		ตำแหน่งการเกิด	
ขนาดยา	117, 195	กล้ามเนื้อ	228, 229, 232
ข้อบ่งชี้	117, 145, 152, 166, 207, 219, 240	สมอง	225-227, 230
ภาวะแทรกซ้อน	179, 181, 229	เส้นประสาทส่วนกลาง	227, 228, 231
ยาจุดกันยุง	263	เส้นประสาทส่วนปลาย	228, 231, 232
ยาทากันยุง	263	ล	
ยาปฏิชีวนะ		ลักษณะทางคลินิก, การติดเชื้อไวรัสเดงกี	
การรักษา, ใน		ความรุนแรงตามเกณฑ์ WHO	38-42
การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับ-	242	ตามการดำเนินโรค	44-51
สายสวนหลอดเลือดดำ		ระยะไข้ 1-2 วันแรก	45, 46
ไข้เอนเทอริค	58, 59, 63, 66, 73, 74, 269	ระยะวิกฤต	46-49
ทางเดินปัสสาวะอักเสบ	243	ระยะฟื้นตัว	49, 50
ปอดอักเสบ	241	เลปโตสไปโรซิส	59-61, 63, 64, 76-79
เลปโตสไปโรซิส	58, 59, 66, 76, 77	เลือดเป็นกรด	
สคริปไทฟัส	58, 59, 66, 75, 76	การรักษา	196
ขนาดยา	246, 247	สาเหตุ	
		hyperchloremic metabolic-acidosis	123, 125

ไคววาย	190, 195-197, 203
ภาวะช็อก	114, 117
ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต	114
เลือดออกจากรุนแรง	156, 162, 164
หายใจล้มเหลวเฉียบพลัน	150
เลือดออกผิดปกติ	
กลไกการห้ามเลือด	156-158
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	102, 163
การพยากรณ์โรค	167
การรักษา	114, 164-166
ข้อควรระวังในการให้สารเลือด	166
ในตับอักเสบรุนแรง	179
ในโรคอื่น ๆ	60, 68, 77, 101, 270
ปัจจัยเสี่ยง	151, 160
พยาธิกำเนิด	158-160, 254
อาการและอาการแสดง	45, 46, 60, 162, 163
อุบัติการณ์	37
แลคทูโลส, ในไคววายเฉียบพลัน	177, 180, 181

ว

วัคซีนป้องกันไวรัสเดงกี	
ที่กำลังพัฒนา	265
ที่มีจำหน่าย	264
ประสิทธิภาพ	259, 264
ไวรัสเจอี	
การวินิจฉัยแยกจากไวรัสเดงกี	91, 92
ลักษณะทางคลินิก	61, 226
วัคซีน	63
ไวรัสวิทยา	9
ไวรัสเดงกี	9-14
ความสามารถในการก่อโรค	18, 19
ซีโรทัยป์	10, 11
ยาดับไวรัส	13, 14
ระยะฟักตัว	12
วงจรชีวิต	12-14
วิวัฒนาการ	11, 12
องค์ประกอบ	9-11

ส

สครับไทฟัส	45, 57-64, 74-76, 78, 79, 272, 273
สเตรปโตค็อกคัส, ใน	
infection-associated-	255
hemophagocytic syndrome	
กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ	207
ภาวะแทรกซ้อนในระบบประสาท	227, 228, 230, 231
ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต	113, 114
หายใจล้มเหลวเฉียบพลัน	152
สมุดสสารน้ำตามกฎของสตาร์ลิง	122, 127
สมองบวม	
การพยากรณ์โรค	184
การรักษา	113, 183
ในความดันในช่องท้องสูง	219
ในไคววายเฉียบพลัน	174, 179
สาเหตุ	225, 226
สมองอักเสบ, ใน	
ไขสันหลังใหญ่	71, 72
ซิคุนกูยา	68
เชื้อก่อโรค อื่น ๆ	9, 61, 76
ชิกา	70
ไวรัสเดงกี	39, 42, 146, 175, 226
ไวรัสเจอี	9, 61, 63, 91, 92, 226
สัญญาณชีพ, ตามช่วงอายุ	102
สัญญาณเตือนของเดงกีรุนแรง	37-41, 47-50, 104, 277
สารประกอบของเลือด	
cryoprecipitate	164, 165
fresh frozen plasma (FFP)	110-111, 114, 115, 123, 126, 131, 163-166
platelet	164-166
packed red blood cells	131, 164-166
recombinant factor VIIa	164
ขนาดที่ใช้	165
ข้อควรระวังในการให้	166
ข้อบ่งชี้	164

เส้นประสาทตาอักเสบ 42, 228, 231

ค

ศีรษะเล็ก 80

ท

หัวใจเต้นช้า 201, 206

หัวใจเต้นผิดจังหวะ 101, 114, 148, 194,
196, 204, 206

หัวใจเต้นเร็ว 204, 206

หัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต,- 201-208

ภาวะแทรกซ้อน

กลไกการเกิด 203

การตรวจวินิจฉัย 205

การพยากรณ์โรค 207

การรักษา 206

นิยาม 202

ลักษณะทางคลินิก 204, 205

อุบัติการณ์ 201

หายใจล้มเหลวเฉียบพลัน 143-152

กลไกการเกิด 145

การตรวจวินิจฉัย 147-149

การพยากรณ์โรค 152

การรักษา 149-152

นิยาม 143, 144

อาการและอาการแสดง 146, 147

อ

ออกซิเจนในเลือดต่ำ

การรักษา 149-151, 183, 206

นิยาม 144

อาการและอาการแสดง 146, 147, 223

ออลโมลาริตี

นิยาม 121

ของสารน้ำ 122, 123, 130

อัลบูมิน, ระดับในเลือด

oncotic pressure 122, 123, 126

การรั่วของพลาสมา 44, 48-51, 176, 194, 219,
270, 271

ค่าปกติ 49, 177

อาการชา 227, 231

อาเซียน, ใน

การติดเชื้อไวรัสเดงกี 39, 40, 44, 47, 49, 50,
100, 104, 105

ไข้เฉียบพลันสาเหตุอื่น ๆ 61, 73

ภาวะแทรกซ้อน 109, 156, 165, 181, 229,
270, 282, 284

อิเล็กโทรไลต์

ความผิดปกติ 179, 183, 203

ส่วนประกอบในสารน้ำ 130

เอนโดทีเลียม

การซึมผ่าน 122-124

เกิดพยาธิสภาพ/บาดเจ็บ 17-22, 25, 48, 49,
156-160, 179, 203

เอลโตรเจน, ประจำเดือนออกมาก 165

แอนติบอดีทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม 14, 70

อ

ฮีมาโทคริต

ค่าเฉลี่ยตามอายุ และเพศ 103

ในการติดเชื้อไวรัสเดงกี

การแปลผล 44, 102, 103, 124

การเปลี่ยนแปลงตามการดำเนินโรค 50, 103,
107, 109, 110, 111, 114, 117,

274, 276, 278, 280-286

ขณะช็อก 110, 155

เพิ่มขึ้นจากเดิม 37-41, 43, 44, 48, 89, 103

ลดลงจากเดิม 60, 156, 162

ในไข้เฉียบพลันสาเหตุอื่น ๆ 64, 66, 69, 73, 79,
80, 268, 272

ฮีโมโกลบินเอช 60, 192

ฮีโมฟีเลีย 28, 106

A		Atelectasis	146, 148, 218
Abate sand	260, 262	Atrial fibrillation (AF)	205
Alanine aminotransferase (ALT), normal level	177	Atypical manifestation, dengue viral infection	28, 37
Abdominal compartment- syndrome (ACS)	28, 113, 151, 192, 211-219	Atypical lymphocyte	48, 66, 79, 280, 282, 284
Abdominal perfusion pressure (APP)	211, 218	Autoantibody	21, 25
Activated partial- thromboplastin time (aPTT)	111, 158, 161-163, 166, 167, 270	Autoimmune	224
Acute cholecystitis	47	B	
Acute disseminated- encephalomyelitis (ADEM)	225, 227, 230, 231	Balapiravir	13
Acute glomerulonephritis	61, 189	Bicytopenia	251-253, 256
Acute kidney injury	190-197	Bioartificial liver	182
Acute hepatitis	173-184	Bleeding disorder	155-167
Acute myocardial infarction	203, 204	Blood-brain barrier (BBB)	179
Acute respiratory distress- syndrome (ARDS)	144-152	Blood transfusion	164-166
Acute respiratory failure	143-152	Body mass index (BMI)	105
Acute transverse myelitis	225, 227-229, 231	Bradycardia	72, 201, 204
<i>Aedes aegypti</i>	1, 5, 70	Brain edema	113, 174, 179, 183, 184, 218, 224-226
<i>Aedes albopictus</i>	1, 5, 67, 70	C	
Alteration of consciousness	113, 223, 225-227	Calcium gluconate, in hyperkalemia	196
Antibiotics	239, 240, 246, 247	hypocalcemia	114
Antibody-dependent cellular- cytotoxicity (ADCC)	19, 20, 22-24	<i>Candida</i> spp.	239, 241, 243
Antibody-dependent- enhancement (ADE)	20, 21, 26, 27	Capillary fragility	45, 62
Antidiuretic hormone (ADH)	125, 183	Capopedal spasm	196
Antigen-antibody complex	20, 21, 25, 91, 159	Capsid (C)	10
Anti-platelet antibody	25, 159	Cardiac index	117
Apoptosis	18, 159, 174	Cardiac tamponade	205
Arrhythmia	101, 114, 148, 194, 196, 204, 206	Catheter-acquired urinary tract infection	238, 243-245
Artificial liver	182	Catheter-related bloodstream- infection (CRBSI)	238, 242, 244
Ascites	39, 40, 43, 47, 101, 113, 117, 146, 151, 166, 194, 213, 219	Celgosivir	13
<i>Aspergillus</i> spp.	241	Cell-mediated immune response (CMIR)	19, 225
		Central venous oxygen- saturation (ScvO ₂)	112, 115, 117

Central venous pressure (CVP)	102, 112, 115, 207, 212, 218	Dengue virus	9-14
Chikungunya	45, 58, 59, 62, 63, 65-69, 270, 271	Dextran	
Cholestasis jaundice	60, 76, 77, 80, 81, 173, 175, 192, 225	adverse effect	128-130
Chvostek sign	114, 196	indication	111, 112, 131
Coagulopathy	128, 156, 179	Diarrhea	45, 61, 69, 73, 100, 106, 107, 175, 176
Colloid	110, 111, 117, 126-131	Direct bilirubin (DB), normal level	177
Complement (C)	19, 25, 159, 180, 191	Disseminated intravascular-	62, 115, 136, 156,
Complete blood counts (CBC), in		coagulation (DIC)	159, 163, 179, 254
acute febrile illness	63-66, 69, 71, 73, 75, 79, 80	Dobutamine	116
dengue viral infection		Dopamine	113, 116, 145, 206, 207
febrile phase	44, 46, 50, 51		
recovery phase	44, 50	E	
toxic phase	48-51	Electrocardiography (EKG)	195, 196, 205
Conjunctivitis	61, 65, 69, 70, 75-78	Encephalitis, in	
Convalescent petechial rash	49, 62	dengue virus	39, 146, 175, 226
Critical hematocrit	110, 155	Japanese encephalitis virus	9, 61, 63, 91, 92, 226
Cryoprecipitate, indication and dosage	164, 165	other viral infections	9, 61, 76, 137
Crystalloid	123-126, 130, 131	Encephalopathy, in	
		acute disseminated encephalomyelitis	227
		(ADEM)	
		acute kidney injury	197, 226
		acute liver failure	145, 146, 148, 173, 175, 178-184
		acute respiratory failure	223, 226
		enteric fever	73
		severe dengue	101, 197, 225-227, 230
		Endothelium cells	17-22, 25, 48, 49, 122-124, 156-160, 179, 203
		Enteric fever	57-61, 63-66, 72-74, 267-269
		Envelop (E)	10, 13, 26, 264
		Enzyme-linked immunosorbent-	68, 70, 74, 91
		assay (ELISA)	
		Epinephrine	116
		Epithelium	19
		Eschar	62, 63, 75
		Expanded dengue syndrome	37, 41, 42
D			
DEET	263		
Dendritic cells	12, 21, 28		
Dengue fever (DF), diagnostic criteria	38, 40		
Dengue hemorrhagic fever (DHF),	38, 40		
diagnostic criteria			
Dengue nonstructural (NS) protein			
antibody	25		
immunopathogenesis	19, 21		
rapid test	91-97		
Dengue shock syndrome (DSS),	39, 40		
diagnostic criteria			
Dengue serotype	6, 10-12, 18-29, 90, 91, 137, 226, 228		

Extracorporeal membrane-
oxygenation (ECMO) 113, 150

F

Fatty liver 28, 175
Febrile convulsion 28, 276
Ferritin 252, 254
Fibroblast 19
Flavivirus 9, 10, 13, 14, 70, 93, 233
Fluid challenge test 112, 115
Fluid refractory shock 112, 115
Fractional excretion of sodium (FENa) 194
Fresh frozen plasma (FFP),
indication and dosage 164, 165
Furosemide 117, 145, 152, 166, 179, 181, 195,
207, 219, 229, 240

G

Gall bladder edema 47
Gelatins 127, 128
Genotype 6, 11, 12, 18
Glasgow coma scale (GCS) scores 227
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD)-
deficiency 28, 60, 81, 101, 106, 192
Glutamine 180
Glycosuria 189
Guillain-Barre syndrome (GBS) 42, 70, 146, 225,
228-232

H

Heart failure 201, 203, 205, 219
Hemagglutination inhibition (HI) test 68, 91
Hematuria 189, 194
Hemoconcentration 37-41, 43, 44, 48, 89
Hemodialysis 149, 197, 219
Hemoglobin H disease 60, 192
Hemoglobinuria 194

Hemolysis, in
dengue viral infection 28, 44, 60, 101, 102,
106, 110, 155, 162, 177, 191, 195
malaria 58, 60, 80
Hemophagocytic- 252-254
lymphohistiocytosis (HLH)
Hemolytic-uremic syndrome 42, 189
Hemophilia 28, 106
Hemostasis 48, 156-158
Heparan sulfate 19
Hepatic encephalopathy 145, 146, 178-184,
223, 225, 230
Hepatocyte 13, 80, 174, 180, 218
Hepatomegaly 39, 41, 44, 47-50, 61, 77, 100,
107, 151, 277, 280, 284
Hepatorenal syndrome 180, 191
Hepatotoxicity 175
Heterotypic infection 6, 18, 20-27
Holliday-Segar method 108
Homotypic infection 20-23
Human albumin solution (HAS), 111, 126, 131
indication
Human leukocyte antigen (HLA) 28
Hydroxyethyl starch
adverse effect 128, 129, 130
indication 131
Hyperchloremic metabolic acidosis 123, 125
Hyperferritinemia 254
Hyperkalemia 190, 194-197, 230
Hypernatremia 190
Hypervolemia
prevention 106, 110, 139, 140
treatment, in
acute hepatic failure 181, 183
acute kidney injury 196, 197, 203
acute respiratory failure 145, 146, 149, 152
cardiovascular failure 201, 203, 205, 219

severe bleeding	164, 166, 167	mononeuropathy	231
Hypoalbuminemia	44, 48-50, 194, 219, 270, 271	myocarditis	207
Hypocalcemia	190, 194-196	thrombocytopenia	166
Hypofibrinogenemia	254	IR3535	263
Hypokalemia	179, 181, 183, 190, 203, 229, 232	J	
Hypokalemic paralysis	229, 232	Japanese encephalitis virus	9, 61, 63, 91, 92, 226
Hyponatremia	106, 107, 114, 123, 125, 181, 190, 194	Jaundice	60, 76, 77, 80, 81, 173, 175, 192, 225
Hypoxemia	144, 146-151, 183, 206, 223		
I		K	
Immune complex	20, 21, 25	Kalimate	196
Immunopathogenesis	17-29	Kayexalate	196
Infection-associated hemophagocytic-syndrome (IAHS)	42, 251-256	L	
definition	251	Lactic acidosis	123, 203, 208, 218
diagnosis	254	Lactulose	177, 180, 181
pathogenesis	252	Leptospirosis	59-61, 63, 64, 76-79
prognosis	256	Liver function test, in	
treatment	255	acute hepatitis	173-180
Influenza	71, 72	dengue viral infection	40, 44, 48, 49, 51, 102, 110, 115, 161, 230
Inotropic drugs	116	other infections	60, 73, 77, 79, 270, 271
Interferon	18-21, 28, 252	severe bleeding	159-162
Interleukin		Lovastatin	13, 14
IL-10	19, 22, 252	Lymphocyte	12, 48, 267, 268, 270, 280, 282, 284
IL-1 β	25	M	
IL-18	174	Macrophage	12, 28, 180
IL-2 receptor	25	Malaria	58-61, 64-66, 80, 81
IL-6	22, 25, 252	Mean arterial pressure	102, 112, 211
IL-8	22, 25	Meningitis	224, 226, 276
International normalized ratio (INR)	111, 151, 160-163, 173, 177, 182-184, 232, 270	Meningococcemia	62, 63
Intra-abdominal hypertension	151, 211-219	Metabolic acidosis, in	
Intravenous immunoglobulin (IVIg), in		acute kidney injury	190, 195-197, 203
Guillain-Barré syndrome	231	acute respiratory failure	150
infection-associated hemophagocytic-syndrome	255		

adrenal insufficiency 114
hyperchloremic metabolic acidosis 123, 125
severe bleeding 156, 162, 164
shock 114, 117, 156
Microcephally 80
Miller Fisher syndrome 228, 232
Milrinone 113, 116
Monocyte 12, 13, 18, 19, 21, 25, 26, 226
Mononeuropathy 42, 228, 232
Myalgia, in
dengue viral infection 38-40, 45, 228, 229
neuromuscular complications 192, 228, 229
other acute febrile illnesses 69, 71, 73,
77, 271
Myocarditis 39, 42, 145, 191, 201-205, 207
Myoglobin 192, 205, 229
Myoglobinuria 194, 195, 197, 199
Myositis 42, 228, 229, 232

N

N-acetylcysteine (NAC) 181-183
Natural killer (NK) cells 19-21, 24
Nephropathy 189
Nephrotoxicity 123, 128, 129, 192, 197
Neuromyelitisoptica (NMO) 227, 231
Neutralization, dengue antibody 19-23, 26
Neutrophil 63, 77, 180, 254, 264, 268,
270, 277, 282, 284, 288
Nonsteroidal anti-inflammatory- 70, 104-106,
drugs (NSAIDs) 160, 166, 229, 270, 271
Nosocomial infection 237-247

O

Oncotic pressure 121-123, 126-128, 192
Optic neuritis 42, 228, 231
Original antigenic sin 25, 264
Osmolality 121-123, 130

P

Packed red blood cell (PRC), 164, 165
indication and dosage
Pancytopenia 251, 252, 256
Pericardial effusion 113, 205
Pericarditis 42, 205
Peritoneal dialysis 197
Persistent catecholamine-resistant shock 113-115
Petechiae 38, 45, 61, 62, 155, 158, 162, 166,
224, 227
Phylogenetic analysis 10
Plaque reduction neutralization test (PRNT) 23
Plasma exchange 182
Plasma expander 126-129, 192
Plasma substitute 127, 129
Plasmapheresis 164, 182
Platelet aggregation 157
Platelet dysfunction 159
Platelet, indication and dosage 164, 165
Pleural effusion 38, 43, 47, 50, 101, 113, 117,
143, 145-152
Pleural effusion index (PEI) 43
Pneumonia 238-242, 244, 245
Pneumothorax 113, 150
Polyneuropathy 42, 228
Positive end-expiratory- 112, 145, 150, 213, 214
pressure (PEEP)
Preload
evaluation 206, 207
in abdominal compartment syndrome 212, 218
Premarin 165
Premature ventricular contraction (PVC) 204
Primary infection 18, 21, 89-91
Proteinuria 189
Prothrombin time (PT), in
acute hepatitis 173, 177
bleeding disorder 158, 161-163, 167
severe dengue 49, 110

Pulmonary edema	49, 126, 146, 201, 207, 240, 241, 286	bleeding disorder	114, 117, 155, 160, 162, 226
Pulmonary hemorrhage, in		immunopathogenesis	17, 20, 21, 25, 157-159
dengue	60	platelet transfusion, indication	164-166
leptospirosis	146	severe dengue	37-39, 44, 48, 50, 102, 105, 107, 179, 277
Purpura	62	infection-associated-	251-254
R		hemophagocytic syndrome	
Recombinant factor VIIa (rFVIIa)	164	other acute febrile illnesses	64-66, 70, 71, 73, 75, 80, 270
Renal replacement therapy	149, 195, 197, 214, 219	Thrombosis	42, 62
Retro-orbital pain	38-40, 45, 71, 77	Total bilirubin (TB), normal level	177
Rhabdomyolysis	42, 192, 195, 225, 229, 232	Tourniquet test	38-40, 45, 46, 155, 158, 267, 268
Rose spot	63, 73	Tranexamic acid	165
S		Transovarial transmission	6, 12
Scrub typhus	45, 57-64, 74-76, 78, 79, 272, 273	Troponin T	205, 206
Secondary infection	21, 89-91	Tumor necrotic factor-alpha (TNF- α)	18, 22, 25, 28, 203, 252
Shock, management	99-117, 164	Typhoid fever	57-61, 63-66, 72-74, 267-269
Sinus tachycardia	201, 205	U	
Sodium bicarbonate (7.5% NaHCO ₃), in		Uremic encephalopathy	197, 226
hyperkalemia	196	Urinalysis	189, 243
metabolic acidosis	114, 115	Urinary tract infection (UTI)	243-245
Splenic rupture	42, 47	V	
Starling forces	122, 127	Vascular endothelium-growth factor (VEGF)	18, 21, 25, 203
Strain, dengue virus	11, 18, 137	Vasculopathy	225
Stroke volume	202, 206	Vasoactive drugs	112, 116, 117, 207
Subdural effusion	224	Ventilator-associated pneumomia (VAP)	238, 241, 242, 244, 245
Supraventricular tachycardia (SVT)	205	Ventricular arrhythmia	204, 206
Systemic inflammatory response (SIRS)	147, 180, 238	Viral inoculum	174
Systemic vascular resistance	136	Virulence, dengue virus	18, 174
T			
Tachycardia	201, 205, 206		
Thrombocytopenia, in			
dengue viral infection			

von Willebrand factor (vWF) 157-159, 165

W

Warning signs, severe dengue 37-41, 47-50,
104, 277

Weight for height 107

West Nile virus 9, 93

WHO criteria in dengue viral infection

WHO 1997 37-41

WHO 2009 39-41

WHO 2011 39-41

Y

Yellow fever virus 9, 93

Z

Zika virus 9, 93

การติดเชื้อไวรัส

— เดงกี —

จากทฤษฎีสู่ปฏิบัติ

ภาควิชาภูมิมาตรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ISBN 978-616-271-419-1



9 789786 162713