



กรมการแพทย์
DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES

แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษา

ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี

ในผู้ใหญ่

พ.ศ. 2563



กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข



สารบัญ

ผู้พิมพ์	4
คำนำ	5
กิตติกรรมประกาศ	6
บทที่ 1 การติดเชื้อไวรัสเดงกี (Dengue)	7
บทที่ 2 การดูแลรักษาผู้ป่วยเดงกีหรือผู้ป่วยที่น่าจะเป็นเดงกี	22
บทที่ 3 การรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเดงกี	32
บทที่ 4 การดูแลรักษาผู้ป่วยเดงกีช็อคในหอผู้ป่วยวิกฤต	41
บทที่ 5 การดูแลรักษาภาวะตับอักเสบรุนแรงและภาวะตับวายเฉียบพลัน	55
บทที่ 6 ภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี	65
บทที่ 7 การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทส่วนกลาง	71
บทที่ 8 การติดเชื้อเดงกีในผู้สูงอายุ	80
บทที่ 9 ไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกีในสตรีตั้งครรภ์	84
เอกสารอ้างอิง	90

ผู้นิพนธ์

1. พญ.นฤมล สวรรค์ปัญญาเลิศ กรมการแพทย์
2. นพ.อภิญญา นิรมิตสันติพงศ์ กองโรคติดต่อภายในโดยแมลง กรมควบคุมโรค
3. ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. ศ.นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5. ศ.นพ.อภิชัย คงพัฒนะโยธิน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6. รศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
7. ผศ.นพ.สทล ปุญญถาวร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
8. ผศ.พญ.อภิญญาเพ็ญ สารยา วสันติวงศ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
9. รศ.พญ.ณสิกาญจน์ อังคเศกวินัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล
10. รศ.พญ.วิภา ธนาชาติเวทย์ คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
11. รศ.นพ.สุพัฒน์ ชำนาญชานันท์ คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
12. นพ.ชัยสิทธิ์ ศิวากรณ์ คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
13. พ.อ.นพ.ภูษิต เฟื่องฟู โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
14. พล.ท.นพ.อดิสร วงษา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
15. พล.ท.หญิงจุฑาวดี วุฒิมวงศ์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
16. รศ.พล.ท.นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
17. นพ.รัฐพันธ์ ละมุล โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
18. รศ.นพ.พจน์ อินทลาภาพร โรงพยาบาลราชวิถี

คำนำ

ประเทศไทยมีรายงานการระบาดของโรคไข้เลือดออกมาเป็นระยะเวลานาน การระบาดมีการกระจายไปทั่วประเทศโดยพบผู้ป่วยได้ทุกจังหวัดและทุกภาค รายงานจากกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขตั้งแต่เดือนมกราคมถึงปลายเดือนเมษายน พ.ศ. 2563 พบผู้ป่วยไข้เลือดออกแล้วมากกว่า 10,000 คน และเสียชีวิตไปแล้ว 9 คน การวินิจฉัยและให้การรักษาย่างถูกต้องและรวดเร็วจะลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ทั้งผู้ป่วยไข้เลือดออกที่เป็นเด็กและผู้ใหญ่

กรมการแพทย์ ในฐานะกรมวิชาการที่มุ่งส่งเสริมมาตรฐานการรักษาโดยใช้หลักการแพทย์เชิงประจักษ์ (evidence-based medicine) จึงทำการทบทวนองค์ความรู้ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องและดำเนินการจัดทำหนังสือแนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก เพื่อให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ได้ใช้เป็นแนวในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกในระยะต่างๆ ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม รวมถึงนักวิชาการสามารถนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ทางวิชาการได้ในโอกาสต่างๆ ทั้งนี้ กรมการแพทย์ ยินดีน้อมรับคำแนะนำและข้อเสนอจากทุกภาคส่วน ในการพัฒนาปรับปรุงแนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกในครั้งต่อไป

ขอขอบคุณผู้สนับสนุนทุกท่านที่สละเวลาในการค้นคว้า รวบรวมประสบการณ์ต่าง ๆ จนสามารถเรียบเรียงเอกสารคำแนะนำนี้ได้สำเร็จลุล่วงด้วยดี



(นายสมศักดิ์ อรรถศิลป์)

อธิบดีกรมการแพทย์

กิตติกรรมประกาศ

ด้วยการระบาดของโรคไข้เลือดออกเดงกี ซึ่งกลุ่มเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็นวัยผู้ใหญ่ (> 35 ปี) มีอาการรุนแรงและภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง กรมการแพทย์ได้ตระหนักถึงปัญหาดังกล่าว จึงได้จัดทำแนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีในผู้ใหญ่ สำหรับแพทย์ผู้ให้การรักษา สามารถประเมินและวางแผนการรักษาผู้ป่วยซึ่งจะมีความซับซ้อนของโรคได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม เพื่อลดอัตราการป่วยตาย

หนังสือแนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีในผู้ใหญ่ เล่มนี้ได้จัดทำขึ้น โดยผู้นิพนธ์ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นผู้ทรงคุณวุฒิ มีความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ด้านโรคติดเชื้อไวรัสเดงกี ในแง่มุมต่างๆ ร่วมกันเรียบเรียงขึ้นเพื่อเผยแพร่ความรู้ที่เป็นปัจจุบัน ทันต่อสถานการณ์ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วยและขอขอบคุณผู้นิพนธ์ทุกท่านที่ได้ร่วมอุทิศเวลาอันมีค่ายิ่งในการเรียบเรียงหนังสือเล่มนี้จนสำเร็จลุล่วงด้วยดี



(นายมานัส โพธาภรณ์)

รองอธิบดีกรมการแพทย์

บทที่ 1

การติดเชื้อไวรัสเดงกี (Dengue)

เดงกี (dengue) เป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อไวรัสเดงกี (dengue virus หรือ DEN) ที่จัดอยู่ในกลุ่ม arbovirus เป็นเชื้อไวรัสชนิด single-strand RNA ที่อยู่ในวงศ์ (family) *Flaviviridae* และสกุล (genus) *Flavivirus* ซึ่งประกอบด้วย 4 ซีโรไทป์ (serotypes) นั่นคือ DEN-1, DEN-2, DEN-3 และ DEN-4 และสามารถก่อให้เกิดโรคในคนได้ โดยมียุงลายบ้านชนิด *Aedes aegypti* และยุงลายสวนชนิด *A. albopictus* เป็นพาหะนำโรคที่สำคัญ

เชื้อมีระยะฟักตัวประมาณ 4-10 วันหลังจากถูกยุงลายกัด พบว่าร้อยละ 80-90 ผู้ติดเชื้อจะไม่มีอาการ (asymptomatic infection) มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10-20 เท่านั้นที่มีอาการของโรคและมักมีอาการทางคลินิกไม่มีรุนแรง ได้แก่ undifferentiated fever หรือกลุ่มอาการไวรัสไม่จำเพาะซึ่งพบร้อยละ 50 และไข้เดงกี (dengue fever หรือ DF) พบร้อยละ 40 ส่วนที่มีอาการทางคลินิกรุนแรงพบได้เพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยคือ ไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever หรือ DHF) บางรายมีภาวะเดงกีช็อก (dengue shock syndrome หรือ DSS) ซึ่งพบร้อยละ 5-30 ของไข้เลือดออกเดงกี

ผู้ป่วย DHF และผู้ป่วย DSS จะมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญ 2 ประการ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรค นั่นคือ ภาวะการรั่วของพลาสมา (plasma leakage) และภาวะเลือดออกผิดปกติ (abnormal hemostasis) หากทั้ง 2 ภาวะนี้มีความรุนแรง มักเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เสียชีวิต อย่างไรก็ตาม หากได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะเริ่มต้น จะช่วยให้อัตราการป่วยตายของผู้ป่วยเหล่านี้ลดลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 1 สำหรับประเทศไทย พบว่ามีอัตราการป่วยตายประมาณร้อยละ 0.1 ซึ่งลดลงกว่าในอดีตและน้อยกว่าอัตราการป่วยตายของทั่วโลก

1. เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เดงกี (dengue fever: DF)

องค์การอนามัยโลกให้เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เดงกี ดังนี้

1.1 Probable case หรือผู้ป่วยที่น่าจะเป็นไข้เดงกี หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการไข้เฉียบพลัน 2-7 วัน ร่วมกับอาการ อาการแสดง สิ่งตรวจพบอย่างน้อย 2 ข้อดังต่อไปนี้

- ปวดศีรษะ
- ปวดข้อ
- ปวดกล้ามเนื้อ
- ปวดข้อหรือปวดกระดูก
- ผื่นแดงบริเวณผิวหนัง
- ภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยพบว่า มีผลการทดสอบด้วย tourniquet test ให้ผลบวก มีจุดเลือดออกบริเวณผิวหนัง หรือมีเลือดกำเดาไหล
- ปริมาณเม็ดเลือดขาว $\leq 5,000$ ตัว/ลบ.มม. ($\leq 5.0 \times 10^9/L$) โดยมีเม็ดเลือดขาวชนิด atypical lymphocytes เพิ่มขึ้น
- ค่าฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นร้อยละ 5-10
- ปริมาณเกล็ดเลือด $\leq 150,000$ ตัว/ลบ.มม. ($\leq 150 \times 10^9/L$)

หมายเหตุ

- ผู้สูงอายุอาจรู้สึกว่า ตัวร้อน ๆ คล้ายมีไข้ แต่ไม่สามารถวัดไข้ได้ ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่อาจมีอาการเจ็บคอ ไอ น้ำมูก ท้องเสีย หน้าแดง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และเบื่ออาหารร่วมด้วย
- **วิธีการทดสอบ tourniquet test** โดยการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องวัดที่มีขนาด cuff ครอบคลุมประมาณ 2 ใน 3 ของต้นแขน ให้บีบความดันไว้ที่กึ่งกลางระหว่าง systolic และ diastolic blood pressure รััดค้างไว้ประมาณ 5 นาที จึง

คลายออกและรอ 1 นาที จึงอ่านผลการทดสอบถ้าพบจุดเลือดออก ≥ 10 จุดต่อ 1 ตารางนิ้ว ให้ถือว่าผลการทดสอบเป็นบวก

- การให้การวินิจฉัย ‘Probable case’ ตามนิยาม มีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 95.4

1.2 Definite case หรือผู้ป่วยยืนยันว่าเป็นไข้เดงกี หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้ผลบวกจากการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี (confirmation tests for dengue) ดังตารางที่ 1.1

ก. ผู้ป่วยที่มีไข้ 1-5 วัน มักพบเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือด ดังนั้นวิธีการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม คือ

1. การตรวจ nonstructural protein-1 (NS-1 antigen หรือ NS-1 Ag) ด้วยวิธี immunochromatographic (rapid) strip tests หรือวิธี NS-1 capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (rapid strip tests มีค่าความไวร้อยละ 40-81 และมีค่าความจำเพาะร้อยละ 76-97 ส่วนวิธี ELISA มีค่าความไวร้อยละ 60-75 และมีค่าความจำเพาะร้อยละ 71-95) การตรวจหา NS-1 นั้นมีความแตกต่างกันมากขึ้นอยู่กับน้ำยาสำเร็จรูปของแต่ละบริษัท

2. การตรวจด้วยวิธี reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือวิธี real time RT-PCR (ค่าความไวร้อยละ 98-99 และมีค่าความจำเพาะร้อยละ 100)

ข. ผู้ป่วยที่มีไข้มานานกว่า 5 วันหรือไม่มีไข้แล้ว อาจอยู่ในระยะวิกฤตหรือระยะฟื้นตัว (recovery phase) วิธีการทดสอบที่เหมาะสมเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี คือ

1. การตรวจหา anti-dengue antibody (IgM และ IgG) ด้วยวิธี hemagglutination inhibition assay (HIA), วิธี ELISA, วิธี immunochromato-

ตารางที่ 1.1 การตรวจ วิธีการทดสอบ และการแปลผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี

	Sample characteristics	Diagnostic method	Methodology	Time to results	Interpretation
Confirmed dengue infection	Acute serum (วันที่ 1-5 ของการมีไข้)	Nucleic acid detection*	RT-PCR, real time RT-PCR	1-2 วัน	Positive, serotype
		Antigen detection*	NS-1 Ag rapid tests	นาที	Positive
			NS-1 Ag ELISA	1 วัน	Positive
	Acute serum (วันที่ 1-5 ของการมีไข้) และ convalescent serum (วันที่ 15-21 หลังจากตรวจซีรัมครั้งแรก)	IgM & IgG seroconversion	ELISA	1-2 วัน	- From negative
			HIA	1-2 วัน	IgM to positive IgM
			Neutralization test	≥7 วัน	in paired sera - From negative IgG to positive IgG in paired sera or 4-fold increase IgG levels among paired sera
Probable dengue	Single serum (หลังจากวันที่ 5 ของการมีไข้)	IgM & IgG detection	Rapid tests	นาที	- Positive IgM
			ELISA**	1-2 วัน	- High IgG levels
			HIA	1-2 วัน	by ELISA or HIA (≥1280)

*ผลบวกจากการทดสอบ มักลดลงในกรณีที่ส่งตรวจหลังจกมีไข้เกิน 3 วัน

**การวินิจฉัยด้วยวิธี ELISA โดย anti DEN IgM : anti DEN IgG ≥ 1.8 ให้วินิจฉัยว่าเป็น primary infection แต่ถ้หาก anti DEN Ab IgM : anti DEN Ab IgG < 1.8 ให้วินิจฉัยว่าเป็น secondary infection

graphic technology และวิธี immunoblot technology ทั้งนี้ เนื่องจากเป็นระยะที่ผู้ป่วย มีปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการติดเชื้อและไม่มีเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือดแล้ว การตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยวิธีการตรวจหา anti-dengue antibody มักมีค่าความไวต่ำในระยะเริ่มต้นของโรค ดังนั้น จึงควรทำการทดสอบซ้ำ

อีกครั้งให้ห่างจากการทดสอบครั้งแรกประมาณ 2-3 สัปดาห์ จึงจะสามารถยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่ามีค่าความไวสูงขึ้นเป็นร้อยละ 96-99 และมีค่าความจำเพาะร้อยละ 78-91

2. การตรวจหา anti-dengue antibody โดยตรวจซีรัมในรูปแบบ rapid tests ยังมีค่าความถูกต้องของการตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ไม่ดีนัก โดยมีค่าความไวร้อยละ 6-96 และมีค่าความจำเพาะร้อยละ 69-92 ขึ้นอยู่กับน้ำยาสำเร็จรูปของแต่ละบริษัท นอกจากนี้ชุดทดสอบ rapid tests ไม่สามารถใช้ในการจำแนกระหว่างการติดเชื้อแบบ primary infection และ secondary infection และสามารถทำให้เกิดผลการทดสอบที่เป็นผลบวกปลอม (false positive) ได้จากการที่มี cross-reactivity กับการติดเชื้อในกลุ่ม Flavivirus อื่น ๆ ในประเทศไทย

2. เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever: DHF)

องค์การอนามัยโลกให้เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เลือดออกเดงกี คือ ผู้ป่วยที่มีอาการไข้เฉียบพลันและสูงลอย 2-7 วัน ร่วมกับมีลักษณะอาการทางคลินิกข้อ 1 และ 2 ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการทั้ง 2 ข้อ ดังต่อไปนี้

ลักษณะอาการทางคลินิก

1. ภาวะเลือดออกผิดปกติ

- เลือดออกบริเวณผิวหนัง ได้แก่ ผลการทดสอบด้วย tourniquet test ให้ผลบวก มีจุดเลือดออก หรือมีจ้ำเลือด
- เลือดออกในบริเวณเยื่อเมือกต่าง ๆ ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล เลือดออกในทางเดินอาหาร และประจำเดือนมานอกรอบหรือมามาก ผิดปกติจากเดิม

2. ตับโต มักกดเจ็บ ปวดท้อง หรืออาเจียน

3. ภาวะเดงกีช็อก (dengue shock syndrome: DDS) พบภาวะเดงกีช็อกได้เพียงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยผู้ใหญ่ DHF

- มีการไหลเวียนเลือดล้มเหลว (circulatory failure) โดยตรวจพบว่า มีชีพจรเต้นเร็วและเบา (rapid and weak pulse) ผิวหนังเย็นชื้น (cold clammy skin) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มือและเท้าเย็นค่า pulse pressure < 20 mmHg

- มีค่าความดันเลือดต่ำ (hypotension) ร่วมกับมีภาวะ tissue hypoperfusion เช่น หน้ามืด จะเป็นลม เวียนศีรษะ ปัสสาวะลดลง กระสับกระส่าย ระดับความรู้สึกตัวลดลง หรือมี capillary refill time มากกว่า 2 วินาที

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. มีหลักฐานการรั่วของพลาสมา ได้แก่ ภาวะเลือดขุ่นขึ้น โดยมีการเพิ่มขึ้นของค่าฮีมาโตคริตมากกว่า/เท่ากับร้อยละ 20 เมื่อเปรียบเทียบกับค่าฮีมาโตคริตเดิม มี pleural effusion มี ascites และ/หรือมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (≤ 3.5 กรัม/มิลลิลิตรในผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการปกติ หรือ ≤ 4 กรัม/มิลลิลิตรในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน)

2. มีปริมาณเกล็ดเลือด $\leq 100,000$ ตัว/ลบ.มม. ($\leq 100 \times 10^9/L$)

การดำเนินโรคของไข้เลือดออกเดงกี (DHF)

การดำเนินโรคสามารถแบ่งระยะของโรคในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีได้เป็น 3 ระยะ นั่นคือ **ระยะไข้** **ระยะวิกฤต** (เป็นระยะที่มีการรั่วของพลาสมา) และ**ระยะฟื้นตัว** (รูปที่ 1) ส่วนผู้ป่วยไข้เดงกีจะไม่มีการรั่วของพลาสมา การแบ่งระยะโรคเป็น 3 ระยะของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี สามารถกระทำโดยใช้อาการ อาการแสดงทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ดังนี้

2.1 ระยะไข้ (febrile phase)

ผู้ป่วยมักมีไข้สูง โดยมีอุณหภูมิของร่างกายสูงกว่า 38.5 องศาเซลเซียส และไข้มักจะลดลงในระยะเวลาประมาณ 3-7 วัน อาการร่วมอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น ปวดศีรษะ ปวดเข่า ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ปวดกระดูก หน้าแดง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และเบื่ออาหาร เป็นต้น ผู้ป่วยเหล่านี้ เมื่อทำการทดสอบด้วยวิธี tourniquet test มักให้ผลการทดสอบเป็นบวกได้ตั้งแต่ 2-3 วันแรกของไข้ ผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการทางคลินิกเข้าได้กับการติดเชื้อเดงกี หากมีผลการทดสอบด้วย tourniquet test ให้ผลบวก และ/หรือมีจุดเลือดออกบริเวณผิวหนัง และมีปริมาณเม็ดเลือดขาว $\leq 5,000$ ตัว/ลบ.มม. ($\leq 5.0 \times 10^9/L$) ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสจะเป็นไข้เดงกีได้ร้อยละ 70-84 จากการตรวจร่างกาย อาจพบว่า มีภาวะตับโตและภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง เช่น จุดเลือดออกบริเวณผิวหนัง เลือดออกใต้ผิวหนัง เลือดกำเดาไหล และเลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น พบว่า มีปริมาณเม็ดเลือดขาวและปริมาณเกล็ดเลือดลดต่ำลง จึงเห็นได้ว่า ผู้ป่วยเดงกีในระยะไข้นั้น มีลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับผู้ป่วยที่มีไข้จากการติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ

2.2 ระยะวิกฤต (critical phase)

หลังจากระยะไข้ ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี (DHF) ส่วนใหญ่เข้าสู่ระยะวิกฤตในวันที่ 5-7 ของไข้ เป็นระยะที่มีการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดฝอย (plasma leakage) เนื่องจากมี vascular permeability เพิ่มขึ้นและปริมาณเกล็ดเลือดลดต่ำลงมาก) ส่วนผู้ป่วยไข้เดงกี (DF) จะไม่มีการรั่วของพลาสมา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี (DHF) ส่วนหนึ่งสามารถเข้าสู่ระยะนี้ได้ตั้งแต่วันที่ 3 ภายหลังมีไข้ ในระยะนี้ จะเป็นช่วงที่ไข้เริ่มลดลง (defervescence) และมีระยะวิกฤตอยู่ประมาณ 24-48 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะวิกฤตนี้ มักมีปริมาณเกล็ดเลือด $\leq 100,000$ ($\leq 100 \times 10^9/L$) และการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดฝอยเพิ่มมากขึ้นเป็นผลให้มีเลือดเข้มข้น จะทำให้ปริมาณพลาสมาในหลอดเลือดลดลง ในบางครั้งอาจมี

ความรุนแรงมากจนทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเดงกีช็อก (DSS) ได้ ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาเหล่านี้ ยังมีระดับโปรตีนและระดับอัลบูมินในเลือดลดต่ำลง ส่วน pleural effusion และ/หรือ ascites นั้น เกิดจากการรั่วของพลาสมาอย่างต่อเนื่องและมักพบในระยะท้ายของการรั่วของพลาสมา ผู้ป่วยมักมีอาการเลวลง หน้ามืด เป็นลม กระสับกระส่าย ปวดท้อง ปัสสาวะลดลง มือและเท้าเย็น ชีพจรเบาเร็ว มี capillary refill time มากกว่า 2 วินาที และมีความดันเลือดเปลี่ยนแปลง โดยตรวจพบ pulse pressure ≤ 20 mmHg ซึ่งพบประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วย DHF ที่เป็นผู้ใหญ่ หรือมีความดันเลือดลดลง หากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ผู้ป่วยจะเข้าสู่ภาวะช็อกคานและตามมาด้วยการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว หากผู้ป่วยเหล่านี้ มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว คลำชีพจรและ/หรือวัดความดันเลือดไม่ได้ แสดงว่า ผู้ป่วยมีภาวะ profound shock และมักจะเสียชีวิตภายใน 12-24 ชั่วโมง

ภาวะเลือดออกมีความเกี่ยวข้องโดยตรงกับการมีเกล็ดเลือดต่ำและความผิดปกติของผนังหลอดเลือดทั้งในผู้ป่วยไข้เดงกีและผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีซึ่งภาวะเลือดออกมักพบในช่วงวันที่ 5-8 ของการมีไข้ ผู้ป่วยเดงกีที่เป็นผู้ใหญ่มักมีปริมาณเกล็ดเลือด $\leq 100,000$ ($\leq 100 \times 10^9/L$) และพบภาวะเลือดออกผิดปกติได้บ่อยกว่าผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายดำ หรือถ่ายเป็นเลือด ซึ่งเกิดจากปริมาณเกล็ดเลือดที่ลดลง และมีความผิดปกติในระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulation cascade)

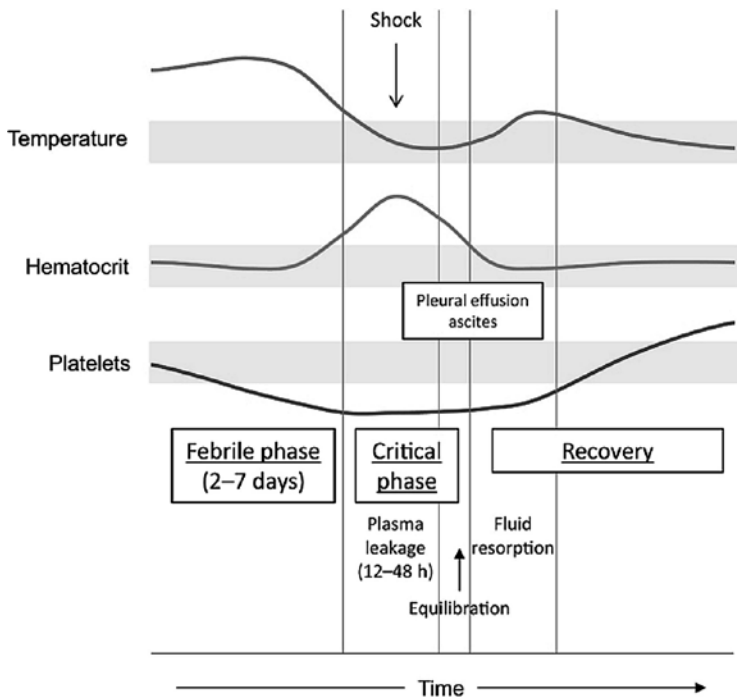
ปัจจัยเสี่ยงของการมีเลือดออกในผู้ป่วย ได้แก่ การมีเกล็ดเลือดต่ำ (มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $< 20,000$ ตัว/ลบ.มม. ($< 20 \times 10^9/L$), การมีค่า AST, ALT สูง การมีค่า PT ยาวมากกว่าปกติ ผู้ป่วยที่ป่วยเป็น DHF รุนแรง ผู้ป่วยที่มีภาวะ disseminated intravascular coagulopathy (DIC), ผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายมักพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะ coagulopathy ร่วมด้วยทำให้มีอาการเลือดออกรุนแรง

โดยเฉพาะการมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่เป็นผู้ใหญ่ มักซื้อยาแก้ปวดหรือยาลดไข้รับประทานเอง เช่น ยา aspirin ยา non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และยาสเตียรอยด์ (steroid) รวมทั้งผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ มักมีโรคเรื้อรังมากกว่าในเด็ก เช่น โรคแผลกระเพาะอาหาร โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไต โรคตับ และโรคหัวใจ เป็นโรคเรื้อรังซึ่งอาจต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือด เช่น ยา aspirin ยา clopidogrel หรือยา prasugrel และยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นผลให้ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่เหล่านี้มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติโดยเฉพาะภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารได้มากขึ้น พบว่าผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะเลือดออกผิดปกติภายในรุนแรง เช่น เลือดออกในช่องท้อง ม้ามแตก เป็นต้นโดยไม่พบอาการอาเจียนเป็นเลือด ถ่ายดำ หรือถ่ายเป็นเลือด ที่เรียกว่า “concealed bleeding” ซึ่งการให้วินิจฉัยภาวะเลือดออกผิดปกติภายในรุนแรงเป็นไปได้ยาก ผู้ป่วยที่มีเลือดออกผิดปกติภายในหรือผู้ป่วยที่มีภาวะ intravascular hemolysis อาจทำให้ไม่พบภาวะเลือดชั้นในระยะวิกฤตในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาพยาบาลที่ไม่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่ได้รับสารน้ำด้วยปริมาณที่เพียงพอและชนิดของสารน้ำที่เหมาะสม

ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีมีภาวะแทรกซ้อนของอวัยวะต่าง ๆ ที่รุนแรง (severe organ involvement) เช่น ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) ภาวะสมองอักเสบ (encephalitis) ผู้ป่วยเดงกีบางรายมีอาการแปลกออกไป (atypical dengue) ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุเช่น ผู้ป่วยมีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย (co-infection เช่น bacteremia, UTI, acalculus cholecystitis, diarrhea, malaria, virus hepatitis) การแพ้ยา หรือการมีโรคประจำตัว ที่ทำให้อาการและอาการแสดงผิดแปลกออกไปเช่น thyrotoxicosis, cirrhosis เป็นต้น ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม

2.3 ระยะฟื้นตัว (recovery phase)

หลังจากที่ผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็อยู่ในระยะวิกฤตนานประมาณ 24-48 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะฟื้นตัว ซึ่งก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะฟื้นตัว ผู้ป่วยจะอยู่ในระยะ equilibrium ที่ไม่มีการรั่วของพลาสมาประมาณ 12 ชั่วโมง หลังจากที่ได้เข้าสู่ระยะฟื้นตัว พลาสมาที่รั่วซึมออกนอกหลอดเลือดฝอยจะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่หลอดเลือดอีกครั้ง พบว่ามีค่าฮีมาโตคริตลดลง มีปัสสาวะออกเพิ่มขึ้นและมีค่า



รูปที่ 1 การดำเนินโรคของไข้เลือดออกแดงก็ (DHF) ซึ่งประกอบด้วย ระยะไข้ (febrile phase) ระยะวิกฤต (critical phase) และระยะฟื้นตัว (recovery phase) รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของลักษณะอาการทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ซึ่งประกอบด้วยค่าฮีมาโตคริต เกล็ดเลือด และอุณหภูมิของร่างกาย

ความดันเลือดคงที่ ซึ่งใช้เวลาประมาณ 48-72 ชั่วโมง ในระยะฟื้นตัวนี้ ผู้ป่วยไข้เดงกี และผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีจะมีอาการที่ดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งสามารถประเมินได้จากการที่ผู้ป่วยมีความสบายตัวมากขึ้น มีความอยากอาหาร มีผื่นแดงคันบริเวณผิวหนัง แต่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวและปริมาณเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่บางราย อาจมีอาการอ่อนเพลียต่อไปอีก เป็นระยะเวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ หลังจากเข้าสู่ระยะฟื้นตัว

การจำแนกความรุนแรงของไข้เลือดออกเดงกี

สามารถใช้ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2540 (WHO 1997) และได้มีการปรับปรุงเมื่อปี พ.ศ. 2552 และ พ.ศ. 2554 (WHO 2009, 2011) ดังตารางที่ 1.2 ซึ่งแนวทางขององค์การอนามัยโลกนี้ ได้ถูกนำมาใช้ในประเทศไทยและทั่วโลก

1. **ผู้ป่วยเดงกีที่มีอาการไม่รุนแรง** หมายถึงผู้ป่วยติดเชื้อเดงกีที่ไม่มีอาการ/อาการแสดงที่เป็นสัญญาณอันตราย (dengue without warning signs)

2. **ผู้ป่วยเดงกีที่มีอาการ/อาการแสดงที่เป็นสัญญาณอันตราย (dengue with warning signs)** หมายถึง ผู้ป่วย DF และผู้ป่วย DHF ที่ไม่มีภาวะเดงกีช็อก (หมายถึงภาวะ DHF grade I & II ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก WHO 1997 และ WHO 2011 SEARO) และมีอาการ/อาการแสดงที่เป็นสัญญาณอันตราย (warning signs) ที่จะนำไปสู่อาการรุนแรง จึงควรรับไว้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิดในโรงพยาบาล ได้แก่

- อาการปวดท้องหรือตรวจร่างกายพบ abdominal tenderness
- มีอาการอาเจียนมากกว่า 3 ครั้งต่อวัน (persistent vomiting)
- หอบเหนื่อย มีภาวะน้ำคั่งในปอดหรือในท้อง (clinical fluid accumulation)

ตารางที่ 1.2 ตารางแสดงการเปรียบเทียบแนวทางการวินิจฉัยและจำแนกความรุนแรงของการติดเชื้อ登革ค์โดยการอนามัยโลกฉบับปี WHO 1997 (WHO 2011 SEARO) และ WHO 2009

การวินิจฉัยและจำแนกความรุนแรงตามแนวทาง ขององค์การอนามัยโลก WHO 1997 (WHO 2011 SEARO)	การวินิจฉัยและจำแนกความรุนแรงตามแนวทาง ขององค์การอนามัยโลก WHO 2009
DF	Dengue ± Warning signs
DHF grade I & II	
DSS	Severe dengue – shock – respiratory distress
DHF/DSS with fluid overload	
DF/DHF/DSS with blood transfusion	Severe dengue – severe bleeding
DF/DHF/DSS with liver ± renal failure	Severe dengue – organ(s) involvement
DF/DHF/DSS with encephalopathy	
DF/DHF/DSS with cardiac involvement	
DF/DHF/DSS with other organs involvement	
Expanded dengue syndrome (EDS) - DHF/DSS with co-morbidity - DHF/DSS with co-infections	Severe dengue

- มีภาวะเลือดออกในบริเวณเยื่อเมือกต่าง ๆ เช่น เลือดกำเดา เลือดออกไรฟัน
- มีอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง หรือกระสับกระส่าย
- ปัสสาวะลดลง
- ซึมลง
- ตรวจร่างกายพบตับโตคล้ำได้มากกว่า 2 เซนติเมตร
- เลือดชั้นขึ้น (ค่าฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้น)ร่วมกับมีปริมาณเกล็ดเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่พบว่า อาการ/อาการแสดงที่เป็นสัญญาณอันตรายนี้ มีค่าความไว (ร้อยละ 40-60) และมีค่าความจำเพาะ (ร้อยละ 28-63) ที่ค่อนข้างต่ำในบ่งชี้การติดเชื้อเดงกีในผู้ป่วยผู้ใหญ่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ดังนั้นการใช้อาการ/อาการแสดงที่เป็นสัญญาณอันตราย เพื่อเป็นข้อบ่งชี้ในการรับผู้ป่วยไว้สังเกตอาการในโรงพยาบาล จึงอาจทำให้มีผู้ป่วยจำนวนมากที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยที่ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้ไม่มีความรุนแรงของโรคเกิดขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล มักได้รับสารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำ (intravenous fluid) จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีภาวะน้ำเกินเกิดขึ้น

3. ผู้ป่วยเดงกีรุนแรง (severe dengue) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีการรั่วซึมของพลาสมาอย่างรุนแรง (severe plasma leakage) จนทำให้เกิดอาการช็อค หรือมีภาวะ clinical fluid accumulation ร่วมกับ respiratory distress (หมายถึงภาวะ DHF grade III & IV ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก WHO 1997 และ WHO 2011 SEARO), ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง (severe bleeding) และ ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนของอวัยวะต่าง ๆ ที่รุนแรง (severe organ involvement) เช่น ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) และภาวะสมองอักเสบ (encephalitis) เป็นต้น ซึ่งส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเดงกีที่มีอาการแปลกออกไปมักมีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย (co-infection) หรือมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย

เกณฑ์การรับผู้ป่วยแดงกึ่งหรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

โดยหากพบอาการ/อาการแสดง/สิ่งตรวจพบเพียงข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. รับประทานอาหารและดื่มน้ำไม่ได้ อาเจียนมาก ปวดท้อง อ่อนเพลีย ไม่มีแรง หน้ามืด หรือจะเป็นลม

2. ภาวะเลือดออกผิดปกติมาก เช่น อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายเป็นเลือด ผู้หญิงที่มีประจำเดือนมากกว่าปกติหรือมีประจำเดือนมานานกรอบ

3. ความดันเลือดต่ำ มี pulse pressure แคบ หรือได้รับการวินิจฉัยว่า มีภาวะแดงกึ่งซ็อก

4. ค่าฮีมาโตคริตมากกว่าร้อยละ 45 ในผู้หญิง หรือมากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ชาย หรือเพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไป เมื่อเทียบกับค่าฮีมาโตคริตเดิม

5. ปริมาณเกล็ดเลือด $\leq 50,000$ ตัว/ลบ.มม. ($\leq 50 \times 10^9/L$) ร่วมกับมีภาวะเลือดออกในบริเวณเยื่อเมือกต่าง ๆ หรือผู้ป่วยที่มีปริมาณเกล็ดเลือด $\leq 20,000$ ตัว/ลบ.มม. ($\leq 20 \times 10^9/L$)

6. ค่า AST หรือ ALT ≥ 500 ยูนิท/มิลลิลิตร

7. มีการทำงานบกพร่องของไต หัวใจ หรือระบบประสาท เช่น ปัสสาวะลดลง หัวใจเต้นผิดปกติ หวหะ หรือซึมลง เป็นต้น

8. ผู้ป่วยต่อไปนี้ให้พิจารณารับผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลตามความเหมาะสม ได้แก่ สตรีตั้งครรภ์ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคอ้วน ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) ผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง (เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันเลือดสูง โรคหัวใจ โรคตับ โรคเลือด และโรคไต เป็นต้น) รวมทั้งผู้ที่กินยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) /ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets)

9. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถมาติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้

หมายเหตุ การรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษาตามความเหมาะสม

เกณฑ์การส่งต่อผู้ป่วยจากโรงพยาบาลชุมชนไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไป

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะเดงกีช็อก หรือมีภาวะ recurrent shock
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติอย่างรุนแรง
3. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ บกพร่อง ได้แก่
 - 3.1 AST หรือ ALT $\geq$ 1,000 ยูนิท/มิลลิลิตร
 - 3.2 ซึมลง กระสับกระส่าย หรือสติสัมปชัญญะเปลี่ยนแปลง
 - 3.3 ภาวะน้ำคั่งในปอดหรือในช่องท้อง ร่วมกับมีอาการเหนื่อยหรือหายใจลำบาก
 - 3.4 ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติหรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ
 - 3.5 ภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือภาวะ severe metabolic acidosis
 - 3.6 อวัยวะอื่น ๆ ทำงานบกพร่อง
4. โรงพยาบาลชุมชนไม่สามารถให้การรักษาได้
5. ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษ หมายถึง high risk patients ได้แก่สตรีตั้งครรภ์ ผู้ที่มีโรคอ้วน โรคธาลัสซีเมีย โรคพร่องเอนไซม์ G6PD หรือผู้ที่มีประวัติภาวะการทํางานของตับและไต บกพร่อง ควรพิจารณาส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่าโดยเร็ว

หมายเหตุ

- ก่อนการส่งต่อผู้ป่วยทุกครั้ง ต้องมีการติดต่อไปยังโรงพยาบาลที่รับผู้ป่วยก่อน เพื่อปรึกษาแผนการรักษาและการส่งต่อผู้ป่วย
- ในระหว่างรอส่งต่อผู้ป่วยต้องมีการบันทึกอาการและสัญญาณชีพของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด รวมทั้งมีรายละเอียดของประวัติ การตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ แนบพร้อมกับใบส่งต่อผู้ป่วยเฉพาะโรคไข้เลือดออก เพื่อเป็นข้อมูลให้โรงพยาบาลที่รับผู้ป่วยต่อไป

บทที่ 2

การดูแลรักษาผู้ป่วยเดงกี หรือผู้ป่วยที่น่าจะเป็นเดงกี

การดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ สามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะ ตามการดำเนินโรค คือ ระยะไข้ ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว

การดูแลรักษาผู้ป่วยเดงกีหรือผู้ป่วยที่น่าจะเป็นเดงกีในระยะไข้ (febrile phase)

1. การพักผ่อนให้เพียงพอ
2. การลดไข้โดยใช้ยา acetaminophen ควรใช้เท่าที่จำเป็น (ในขนาดไม่เกิน 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม และจำนวนรวมไม่เกิน 75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมใน 24 ชั่วโมง) และ/หรือเซ็ดตัวลดไข้ ควรหลีกเลี่ยงยาลดไข้ที่มีส่วนผสมของ acetylsalicylic acid หรือยา aspirin ยา NSAIDs และยาสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยเดงกี เนื่องจากยาเหล่านี้อาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในทางเดินอาหาร ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน และภาวะไตวายเฉียบพลัน
3. ควรรับประทานอาหารอ่อน ย่อยง่าย และหลีกเลี่ยงอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีสีดำ แดง หรือน้ำตาล รวมทั้งการรับประทานยาที่ไม่จำเป็น
4. การให้สารน้ำทดแทนในปริมาณที่เพียงพอและชนิดที่เหมาะสมโดยการดื่มน้ำเกลือแร่หรือน้ำผลไม้แทนน้ำเปล่า ส่วนการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำ ควรให้เมื่อมีข้อบ่งชี้

ข้อบ่งชี้ในการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำ

- ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนมาก
- ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะขาดน้ำตั้งแต่ระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง
- ผู้ป่วยที่เริ่มเข้าสู่ระยะวิกฤตที่มีการรั่วของพลาสมาโดยสังเกตจากค่าเกล็ดเลือด $\leq 100,000$ ตัว/ลบ.มม. ($\leq 100 \times 10^9/L$) และค่าฮีมาโตคริตที่เพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 10 (ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกอาจตรวจไม่พบภาวะเลือดเข้มข้นขึ้น)

ชนิดของสารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำมี 2 ชนิดคือ

1. สารน้ำในกลุ่ม isotonic crystalloid ได้แก่ 5% dextrose in normal saline และ 0.9 sodium chloride
2. สารน้ำในกลุ่ม balanced crystalloid ได้แก่ acetated Ringer's และ lactated Ringer's ที่มีหรือไม่มี 5% dextrose

หมายเหตุ ผู้ป่วยมีน้ำตาลในเลือดมากกว่า 200 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ควรหลีกเลี่ยงชนิดของสารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำที่มี 5% dextrose

5. การให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการ/อาการแสดงที่เป็นสัญญาณเตือน (warning signs) ที่ควรกลับมาพบแพทย์เพื่อประเมินอาการแก่ผู้ป่วยและญาติ ได้แก่ โดยเน้นให้ทราบวาระะยะวิกฤต ซึ่งเป็นระยะที่สามารถมีภาวะช็อกเกิดขึ้น โดยมักจะตรงกับวันที่ไข้ลงหรือไข้ลดต่ำกว่าเดิม

6. การติดตามการเปลี่ยนแปลงของลักษณะอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกรายตั้งแต่วันที่ 3 ของอาการไข้เป็นต้นไป โดยติดตามผู้ป่วยทุกวัน จนกว่าผู้ป่วยจะมีไข้เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงโดยที่ไม่ได้รับประทานยาลดไข้ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ส่วนใหญ่จะมีไข้ลดลงในวันที่ 5-7 ของอาการไข้ มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่เข้าสู่ระยะวิกฤตในวันที่ 3-4 ของอาการไข้

แนะนำให้รับนำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาลทันที หากมีอาการ/อาการแสดงดังต่อไปนี้

- ใช้ลดลงแต่อาการไม่ดีขึ้น ยังคงมีอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง หรือกระสับกระส่าย
- ปวดท้องหรืออาเจียนมากกว่า 3 ครั้งต่อวัน
- หน้ามืด จะเป็นลม เวียนศีรษะ หรือมีมือและเท้าเย็น ชีพจรลง
- ปัสสาวะลดลงหรือไม่มีปัสสาวะใน 4-6 ชั่วโมงที่ผ่านมา
- เลือดออกผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะเลือดออกในบริเวณเยื่อเมือกต่าง ๆ เช่น เลือดกำเดาไหล ถ่ายอุจจาระสีดำ อาเจียนเป็นเลือดและประจำเดือนมานอกรอบหรือมามากผิดปกติ เป็นต้น หรือมีภาวะ intravascular hemolysis เกิดขึ้นโดยสังเกตจากปัสสาวะมีสีน้ำตาลเข้ม หรือสีดำ

7. การติดตามลักษณะอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ชักประวัติถึงอาการทั่วไป อาการไข้ อาเจียน ปวดท้อง เลือดออก การรับประทานอาหาร ปริมาณน้ำดื่ม และปริมาณปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มีภาวะเดงกีช็อค มักมีอาการเลวลง เป็นลม หน้ามืด กระสับกระส่าย ปวดท้อง และปัสสาวะลดลง
- ตรวจร่างกายเน้นการตรวจ vital signs, pulse volume, capillary refill time ความเย็นของมือและเท้า อาการแสดงของภาวะขาดน้ำ ขนาดของตับ และอาการแสดงของภาวะเลือดออก
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ ได้แก่ CBC ค่า aspartate aminotransferase (AST) ค่า alanine aminotransferase (ALT) และค่า serum albumin

8. การป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสเดงกี โดยการให้ความรู้เกี่ยวกับการกำจัดยุงและการกำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงลายในบริเวณที่อยู่อาศัยและการป้องกันไม่ให้ถูกยุงกัด

การดูแลรักษาผู้ป่วย dengue หรือผู้ป่วยที่น่าจะเป็น dengue ในระยะวิกฤต (critical phase)

1. สิ่งสำคัญที่สุดของการดูแลรักษาพยาบาลผู้ป่วยในระยะวิกฤต คือ การให้วินิจฉัยภาวะการรั่วซึมของพลาสมา (plasma leakage) และภาวะ dengue shock ให้เร็วที่สุด เนื่องจากการเกิดการรั่วซึมของพลาสมาและภาวะช็อกเป็นเวลานานจะ ทำให้ผู้ป่วยเกิดการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว และภาวะ DIC เป็นผลให้มีเลือดออกมาก การดูแลเอาใจใส่ของแพทย์และพยาบาลอย่างใกล้ชิดมีความสำคัญเช่นเดียวกัน

2. ในกรณีมีผู้ป่วย dengue ที่จำนวนมากควรจัดให้ผู้ป่วยอยู่ในบริเวณเดียวกัน (dengue corner) โดยให้ผู้ป่วย dengue ที่ช็อกอยู่ใกล้เคาน์เตอร์พยาบาล เพื่อการดูแลรักษาพยาบาลอย่างใกล้ชิด

3. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการช็อก ควรตรวจ vital signs, pulse volume, capillary refill time ความเย็นของมือและเท้า รวมทั้งปริมาณปัสสาวะในระยะวิกฤต ทุก 2-4 ชั่วโมง (โดยไม่จำเป็นต้องใส่สาย urine catheter) พร้อมทั้งจดบันทึกลงในแบบฟอร์มใช้เลือดออก

4. ผู้ป่วยที่มีอาการช็อก (dengue shock syndrome; DSS) ควรเฝ้าติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ดังนี้

- ตรวจ vital signs, pulse volume, capillary refill time, ความเย็นของมือและเท้า ทุก 5-15 นาที จนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการคงที่ หลังจากนั้น ควรติดตามทุก 1-2 ชั่วโมง

- ตรวจปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับทั้งทางปากและทางหลอดเลือดดำ รวมทั้งปริมาณปัสสาวะทุก 1 ชั่วโมง จนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการคงที่ หลังจากนั้นควรติดตามทุก 1-4 ชั่วโมง ผู้ป่วยควรมีปริมาณปัสสาวะ 0.5-1 มิลลิลิตร/น้ำหนักกิโลกรัม/ชั่วโมง หรือ 30-60 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

- ตรวจค่าฮีมาโตคริตทุก 1-2 ชั่วโมง เมื่อผู้ป่วยมีอาการคงที่ ให้ตรวจค่าฮีมาโตคริตอย่างน้อยทุก 4-6 ชั่วโมงในระยะวิกฤต

- ตรวจติดตามค่า oxygen saturation และควรให้ออกซิเจนในกรณี que ผู้ป่วยมีภาวะแดงก็ซ็อค มีอาการหอบเหนื่อย หรือมีค่า oxygen saturation ($O_2 \text{ sat}$) $\leq 95\%$

- ควรทำการห้ามเลือดอย่างถูกวิธีสำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากและควรหลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่อาจทำให้เลือดออกโดยไม่จำเป็น เช่น การใส่ naso-gastric tube การใส่ arterial line และ การใส่ central line เป็นต้น หากมีความจำเป็นต้องทำหัตถการที่เป็น invasive procedure ควรกระทำโดยผู้ชำนาญ

5. การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญเมื่อมีข้อบ่งชี้ในระยะวิกฤต ได้แก่ CBC, liver function test, coagulogram (PT/INR, APTT, TT), blood sugar, blood urea nitrogen, creatinine, electrolyte, calcium, venous/arterial blood gas, lactate และ ECG เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยภาวะแดงก็ซ็อค grade IV หรือ profound shock หรือผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคนาน หรือผู้ป่วย recurrent shock เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้ มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะ metabolic acidosis ภาวะ DIC ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะไตวายเฉียบพลัน และภาวะสมดุลของเกลือแร่ผิดปกติ เป็นต้น

6. การให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็ในผู้ป่วยที่เริ่มเข้าสู่ระยะวิกฤตที่มีการรั่วของพลาสมา โดยสังเกตจากค่าฮีมาโตคริตที่เพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 10 และมีค่าเกล็ดเลือด $\leq 100,000$ ตัว/ลบ.มม. ($\leq 100 \times 10^9/L$) ทั้งนี้การให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำด้วยชนิดและปริมาณที่เหมาะสม จะสามารถป้องกันการเกิดภาวะแดงก็ซ็อคได้ สำหรับระยะเวลาในการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำไม่ควรเกิน 24-36 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีอาการช็อค และไม่ควรให้เกิน 48-60 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการช็อค หลังจากที่มีการรั่วของพลาสมา

ชนิดของสารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี
ในระยะวิกฤต ประกอบด้วย

- สารน้ำในกลุ่ม isotonic crystalloid เช่น 5% dextrose in normal saline หรือ 0.9 sodium chloride หากใช้ในปริมาณมาก อาจทำให้เกิดภาวะ hyperchloremic acidosis
- สารน้ำในกลุ่ม balanced crystalloid เช่น acetated Ringer's หรือ lactated Ringer's ที่มีหรือไม่มี 5% dextrose
- สารน้ำในกลุ่ม colloid เช่น 5% albumin, 10% dextran-40 in 0.9 sodium chloride (dextran 40), fresh frozen plasma อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการให้ dextran 40 ในปริมาณที่มากกว่า 1 ลิตรต่อวัน และในผู้ป่วยภาวะช็อคนานที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย

7. ปริมาณและอัตราเร็วของสารน้ำในระยะวิกฤตซึ่งมีการรั่วของพลาสมา ผู้ป่วยที่เริ่มมีการรั่วของพลาสมา ส่วนมากมักมีอัตราการรั่วของพลาสมาที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยจะถึงระยะสูงสุดของการรั่วของพลาสมาภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากจะมีภาวะเดงกีช็อคเกิดขึ้น และหลังจากที่มีภาวะเดงกีช็อคเกิดขึ้นแล้ว อัตราการรั่วของพลาสมาจะลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 6 ชั่วโมงแรกหลังช็อค และจะค่อย ๆ ลดลงไปอีกเป็นเวลาประมาณ 24 ชั่วโมงหลังช็อค ดังนั้น อัตราเร็วของสารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเหล่านี้ควรให้ด้วยความระมัดระวังและเท่าที่จำเป็น ในปริมาณเพียงพอที่จะรักษาระดับการไหลเวียนเลือด (effective circulatory volume) ให้ปกติในช่วงที่มีการรั่วของพลาสมาเท่านั้น ซึ่งมักไม่เกิน 5-6 ลิตรในระยะวิกฤต นอกจากนี้ ควรทำการประเมิน vital signs, pulse volume, capillary refill time ความเย็นของมือและเท้า ปริมาณปัสสาวะ รวมทั้งค่าฮีมาโตคริต ก่อนทำการปรับลดอัตราเร็วของสารน้ำลง

การปรับอัตราเร็วของสารน้ำในผู้ป่วยเหล่านี้ ควรมีการบันทึกตัวชี้วัดดังต่อไปนี้

- อาการทางคลินิก ได้แก่ อาการทั่วไป ความอยากอาหาร
- ค่า vital signs, pulse volume, capillary refill time ความเย็นของมือและเท้า ปริมาณปัสสาวะ ซึ่งควรมีประมาณ 0.5-1 มิลลิลิตร/น้ำหนักกิโลกรัม/ชั่วโมง หรือ 30-60 มิลลิลิตร/ชั่วโมง
- ตรวจติดตามค่าฮีมาโตคริตหรือค่า CBC ทุก 4-6 ชั่วโมง ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อน ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกหรือมี unstable vital signs ควรตรวจหาค่าฮีมาโตคริตถี่ขึ้นเป็นทุก 1-2 ชั่วโมง
- ตรวจติดตามค่า AST/ALT ค่า serum albumin และค่า lactate

8. ในกรณีที่มียเลือดออก (active bleeding) ควรทำการห้ามเลือดอย่างถูกวิธีสำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกมาก และควรหลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่เป็น invasive procedure ซึ่งอาจทำให้มีภาวะเลือดออกโดยไม่จำเป็น ควรคิดถึงภาวะเลือดออกในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับสารน้ำในปริมาณมากหรือไม่สามารถลดอัตราเร็วของสารน้ำลงได้ และยังคงมี unstable vital signs ในกรณีนี้ ควรตรวจหาค่าฮีมาโตคริต ในกรณีที่ไม่มีอาการ/อาการแสดงของภาวะเลือดออกผิดปกติที่ชัดเจน อาจมี concealed bleeding หรือผู้ป่วยมีภาวะ intravascular hemolysis ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับเลือดทดแทน

9. ภาวะแทรกซ้อนที่สามารถพบได้ในผู้ป่วยภาวะเดงกีในระยะวิกฤต ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำ เช่น ภาวะ metabolic acidosis ผู้ป่วยมักมีอาการหอบเหนื่อย และมีการหายใจหอบลึก มีภาวะแทรกซ้อนของอวัยวะต่าง ๆ ที่รุนแรง (severe organ involvement) เช่น ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) ภาวะ

ไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) และภาวะสมองอักเสบ (encephalitis) เป็นต้น ซึ่งส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเด็กที่มีอาการ แปรลออกไปมักมี co-infection หรือมีโรคประจำตัวอยู่ การติดเชื้อชนิดอื่นร่วมด้วย (dual infection) สามารถพบได้ทั้งการติดเชื้อที่เกิดร่วมกันตั้งแต่ระยะแรก หรืออาจ เป็นการติดเชื้อที่เกิดขึ้นภายหลังโดยเฉพาะการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection)

การดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในระยะฟื้นตัว (recovery phase)

ผู้ป่วยไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกีที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนมักมีอาการดีขึ้น อย่างรวดเร็วภายในระยะเวลา 24-48 ชม.หลังซ็อก ซ้ำป้องกันสำหรับผู้ป่วยได้เข้าสู่ระยะ ฟื้นตัว ประกอบด้วย

- อาการทั่วไปดีขึ้นและเริ่มอยากรับประทานอาหาร ควรหยุดสารน้ำ ทดแทนทางหลอดเลือดดำ
- vital signs ดีและอัตราหัวใจเต้นช้าลง ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีจะมี ค่าฮีมาโตคริตลดลงจนเป็นปกติ ปัสสาวะออกมากขึ้น
- มี convalescence rash พบได้ร้อยละ 20-25 เป็นลักษณะผื่นแดง ร่วมกับมีวงกลมสีขาว กระจายตามขา แขน โดยไม่พบที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า บางราย อาจมีอาการคัน

ข้อควรพิจารณาก่อนส่งผู้ป่วยกลับบ้าน

- อาการทั่วไปดีขึ้นอย่างชัดเจน ไข้ลงอย่างน้อย 24 ชั่วโมง รับประทานอาหารได้ดี
- มีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 1 มิลลิลิตร/น้ำหนักกิโลกรัม/ชั่วโมง

- ค่าฮีมาโตคริตเป็นปกติ

- ปริมาณเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. ($\geq 50 \times 10^9/L$) และควร

แนะนำผู้ป่วยไม่ให้มีการกระทบกระแทกในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ เช่น ออกกำลังกาย ชี้อวัยวะและถอนฟัน เป็นต้น ในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ โดยปกติปริมาณเกล็ดเลือดมักเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนเป็นปกติ ภายใน 7 วัน

ปัญหาในการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กในผู้ใหญ่

จากการศึกษาในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา พบว่า อายุของผู้ป่วยที่มีอาการจากการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ และผู้ป่วยเดงกีที่เสียชีวิตในประเทศไทยนั้น ส่วนใหญ่เป็นผู้ใหญ่ (ร้อยละ 70-90) และพบว่าครึ่งหนึ่งของผู้เสียชีวิตได้รับการวินิจฉัยโรคซ้ำ สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เสียชีวิตนั้น เกิดจากภาวะ DSS (ร้อยละ 73) รองลงมา คือ ภาวะแทรกซ้อนของอวัยวะต่าง ๆ ที่รุนแรง (ร้อยละ 69) และภาวะเลือดออกที่รุนแรง (ร้อยละ 30) ภาวะน้ำเกิน (fluid overload) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เสียชีวิต สาเหตุต่าง ๆ เหล่านี้ สามารถพบร่วมกันได้ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่เสียชีวิต โดยไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่

ส่วนปัญหาในการดูแลรักษาผู้ป่วยเดงกี มีดังนี้

- ปัญหาในการให้วินิจัยการติดเชื้อไวรัสเดงกี ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 25-45 อาจมีอาการเจ็บคอ ไอ น้ำมูก หรือท้องเสียร่วมกับอาการไข้เฉียบพลัน จึงทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่การติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่า ร้อยละ 14 ของผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลด้วยภาวะ sepsis เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีร่วมด้วย การที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีารติดเชื้อไวรัสเดงกี ทำให้ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ล่าช้าและมักมาถึงโรงพยาบาลเมื่อมีอาการมาก

มีภาวะช็อคคนาน และตามมาด้วยการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว (multiple organ failure) ตั้งแต่แรกครับ

- ปัญหาในการวินิจฉัยการรั่วของพลาสมา (plasma leakage) ผู้ป่วยแดงที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือมีภาวะ intravascular hemolysis มักไม่พบภาวะเลือดข้น (hemoconcentration) ในระยะวิกฤต (critical phase) ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน มักมีไข้สูงตลอด แม้ในระยะวิกฤต จึงทำให้ไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้เข้าสู่ระยะวิกฤตแล้ว เป็นผลให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเฝ้าระวังภาวะแดงที่ช็อค ทำให้ผู้ป่วยได้รับสารน้ำและ/หรือเลือดทดแทนล่าช้าและในปริมาณที่ไม่เหมาะสม

- ปัญหาในการวินิจฉัยภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติภายในที่เรียกว่า “concealed bleeding” ภาวะ intravascular hemolysis หลังจากการติดเชื้อไวรัสแดงกึ่ง ในผู้ป่วยที่มีโรคธาลัสซีเมียหรือผู้ป่วยที่มีโรคพร่องเอนไซม์ G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) ซึ่งเป็นภาวะที่วินิจฉัยได้ยาก เนื่องจากค่าฮีมาโตคริตมักคงเดิมหรือไม่เพิ่มขึ้นในขณะที่มีการรั่วของพลาสมา

- ปัญหาในการวินิจฉัยภาวะแดงที่ช็อค (DSS) พบว่า ผู้ป่วยผู้ใหญ่ DHF ที่มีภาวะ DSS และตรวจพบ pulse pressure น้อยกว่า 20 มม.ปรอท มีเพียงร้อยละ 25 ข้อจำกัดเหล่านี้ ทำให้ไม่ทราบว่าผู้ป่วยมีภาวะ DSS เกิดขึ้น เพราะมีค่าความดันเลือดและอัตราหัวใจเต้นที่ปกติ เป็นผลให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยภาวะแดงที่ช็อคที่ล่าช้า

บทที่ 3

การรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเด็ก

อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเด็ก

ภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยเด็กสามารถพบได้บ่อยตั้งแต่ช่วงวันที่ 4 หลังจากมีไข้ โดยระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกทั้งระดับที่ไม่รุนแรง อาทิเช่น เลือดออกที่ผิวหนัง ภาวะเลือดออกจากช่องคลอด ไปจนถึงภาวะเลือดออกที่มีผลต่อกระเพาะต่อสัญญาณชีพ อาทิเช่น เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร เลือดออกในระบบประสาท เป็นต้น โดยพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกผิดปกติพบได้ตั้งแต่วัยละ 6 ตำแหน่งที่มีเลือดออกผิดปกติ ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ เลือดออกที่ผิวหนัง (petechiae) แต่ตำแหน่งดังกล่าวไม่ถือว่ามีความสำคัญต่อการพิจารณาข้อบ่งชี้สำหรับการให้โลหิตหรือส่วนประกอบของโลหิต สำหรับตำแหน่งมีความสำคัญทางคลินิกที่พบได้บ่อย ได้แก่ เลือดออกตำแหน่งเยื่อหูทางเดินอาหาร ตั้งแต่เลือดออกตามไรฟัน ถึงเลือดออกในกระเพาะอาหารทั้งส่วนต้นหรือส่วนปลาย รวมถึงการถ่ายอุจจาระเป็นเลือด และเป็นที่น่าสังเกตสำหรับกลุ่มผู้ป่วยผู้หญิงที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี มีแนวโน้มที่จะพบประจำเดือนผิดปกติ ทั้งจำนวนวันที่มีประจำเดือนมานานขึ้น หรือปริมาณเลือดประจำเดือนมากขึ้น พบได้ตั้งแต่วัยละ 11

สำหรับผู้ป่วยเด็กที่จำเป็นต้องมีการทำหัตถการทางการแพทย์ อาทิเช่น การเจาะหรือการใส่ท่อ หรือ หัตถการผ่าตัด จะพบว่าอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกผิดปกติเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 2.0 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทำหัตถการ

การประเมินผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออก

เมื่อผู้ป่วยเองก็ที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำน้อยกว่า 20,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 20 \times 10^9/L$), รวมกับมีปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่ง อาจทำให้ที่มีภาวะเลือดออกมากขึ้นได้แก่

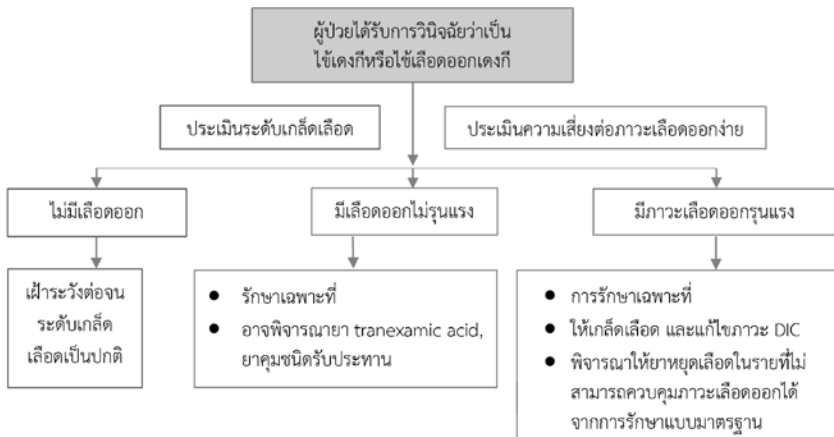
1. ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกผิดปกติ
2. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหรือได้รับยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก เช่น โรคตับ ไตวายเรื้อรัง โรคเลือด ได้รับยาต้านลิ่มเลือด หรือยาต้านการทำงานของเกล็ดเลือด เป็นต้น
3. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีแผลในระบบทางเดินอาหาร เช่น peptic ulcer
4. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย (co-infection)
5. ผู้ป่วยอยู่ในระยะวิกฤต (critical illness)

แพทย์ควรพิจารณาหาตำแหน่งที่มีเลือดออกได้บ่อย เช่น ระบบทางเดินอาหาร ไอบ์เป็นเลือด ปัสสาวะเป็นเลือด หรือประจำเดือนมาผิดปกติ และควรหาตำแหน่งอวัยวะอื่นๆที่ปรากฏเลือดออกไม่ชัดเจน เช่น เลือดออกในช่องท้อง โดยเมื่อพบภาวะเลือดออก มีข้อแนะนำสำหรับการรักษาภาวะเลือดออก ดังแผนภูมิที่ 3.1

การรักษาภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (non-severe hemorrhagic manifestations)

คำแนะนำ : ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อภาวะเลือดออกและมีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง แนะนำให้การรักษาแบบประคับประคองหรือการใช้การควบคุมเลือดออกเฉพาะที่ เช่น การใช้ยา tranexamic acid (ระดับคำแนะนำ IIIC) ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (ระดับคำแนะนำ IIC)

แผนภูมิที่ 3.1 แนวทางการพิจารณาให้การรักษาสำหรับภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเด็ก



1. เลือดออกในเยื่อช่องปากและจมูก (mucocutaneous bleeding) เลือดกำเดา เลือดออกตามไรฟัน ที่มีปริมาณไม่มากจนกระทบทำให้ระดับฮีมาโตคริตลดลง พิจารณาใช้การกดเฉพาะที่ การประคบเย็น เป็นต้น ในกรณีที่มีเลือดออกตามไรฟัน อาจพิจารณาใช้ยา tranexamic acid ในขนาด 500 มิลลิกรัม (2 แคปซูล) ผสมน้ำ 10 มิลลิลิตร อมกลั้วปากทุก 6 ถึง 8 ชั่วโมง

2. ภาวะเลือดประจำเดือนออกมาก (menorrhagia) พบได้ร้อยละ 29 มีการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยจำนวน 34 ราย พบว่าการใช้ยาฮอร์โมนชนิดรับประทานสามารถลดปริมาณเลือดซึ่งประเมินจาก pictorial blood loss assessment chart (PBAC) score และจำนวนวันที่มีเลือดออก (น้อยกว่าเป็นเวลา 2 วัน) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้แสดงดังตารางที่ 3.1 นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาใช้ tranexamic acid ในการรักษาาร่วมด้วย หากมีภาวะเลือดออกมาก ควรพิจารณาปรึกษาสูตินรีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

ตารางที่ 3.1 แสดงชนิดและขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกนอกช่องคลอดเฉียบพลันและมีปริมาณมาก

ชนิดของยา	ขนาดยา	การบริหารยา
Combined oral contraceptives	ยาคุมเม็ดรวมที่มีปริมาณฮอร์โมนเท่ากันในทุกเม็ด(monophasic combined oral contraceptive pills) ซึ่งมีตัวยา ethinyl estradiol ในขนาด 30 ไมโครกรัม	ทุก 6–8 ชั่วโมงจนกว่าเลือดจะหยุด
Medroxyprogesterone acetate	รับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม	วันละ 3 ครั้ง นาน 7 วัน
Tranexamic acid	รับประทานครั้งละ 1.3 กรัมหรือให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 600 มิลลิกรัม)	ทุก 8 ชั่วโมงเป็นเวลา 5 วัน

การรักษาภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (severe hemorrhagic manifestations)

ให้การรักษาโดยการหยุดหรือลดตำแหน่งที่มีเลือดออก ร่วมกับการให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือด การให้ยาหรือสารที่มีฤทธิ์ห้ามเลือด ข้อควรระวังคือในบางครั้งผู้ป่วยอาจมีภาวะเลือดออกรุนแรงในร่างกายโดยตรวจไม่พบอาการและอาการแสดงของเลือดออกชัดเจน (conceal bleeding) ควรสงสัยในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกแย่งลง เช่น กระวนกระวาย การรับรู้สติลดลง ความดันโลหิตต่ำลง ชีพจรเร็วร่วมกับระดับฮีมาโตคริตในเลือดลดลง

1. การให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion)

คำแนะนำ: ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงหรือไม่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (ปัจจัยเสี่ยงที่ได้กล่าวข้างต้น) ไม่แนะนำการให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 20 \times 10^9/L$) (ระดับคำแนะนำ IE) แต่ควรพิจารณาให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกที่

รุนแรง ร่วมกับมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ระดับคำแนะนำ IIIB) หรือในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 20 \times 10^9/L$) และมีปัจจัยเสี่ยงที่ได้กล่าวไปข้างต้น ส่วนการให้ส่วนประกอบของเลือดชนิดอื่น ๆ ควรพิจารณาตามภาวะเลือดออกผิดปกติ ร่วมกับระดับผลตรวจการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ แต่ควรระวังภาวะน้ำเกิน (volume overload)

คำอธิบาย: การให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออก (prophylactic platelet transfusion) มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 2 การศึกษา การศึกษาแรกทำในผู้ใหญ่จำนวน 85 ราย ที่มีระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 30 \times 10^9/L$) และไม่มีภาวะเลือดออกหรือมีเลือดออกไม่รุนแรง (พบร้อยละ 45) พบว่าการให้เกล็ดเลือดสามารถเพิ่มระดับเกล็ดเลือดได้ภายใน 1 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับเกล็ดเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง แต่พบว่าจะไม่มีความแตกต่างกันในการลดภาวะเลือดออกรุนแรงหรือเวลาที่ใช้ในการหยุดเลือดออก การศึกษาที่สองทำในผู้ใหญ่จำนวน 372 รายที่มีระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 20 \times 10^9/L$) ที่ไม่มีเลือดออกรุนแรง (ภาวะเลือดออกรุนแรงจะต้องได้รับเลือด หรือมีภาวะเลือดออกในอวัยวะสำคัญ) พบว่าการให้เกล็ดเลือดไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะเลือดออกที่เหนือกว่าการรักษาแบบประคับประคอง และทั้งสองการศึกษายังพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับเกล็ดเลือด มีภาวะแทรกซ้อนจากการให้ส่วนประกอบของเลือดที่เพิ่มขึ้นอีกด้วย ดังนั้นแนะนำให้เกล็ดเลือดเฉพาะในกรณี que ผู้ป่วยมีเลือดออกรุนแรงร่วมกับมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

2. การใช้ยาที่มีผลหยุดเลือด (hemostatic agents)

2.1 การใช้ยา recombinant factor VIIa (rFVIIa)

คำแนะนำ: ไม่มีหลักฐานการศึกษาแบบควบคุมของการใช้ rFVIIa ในผู้ใหญ่ที่

มีภาวะเลือดออกรุนแรงในโรคไข้เลือดออก แต่อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ แล้วยังไม่ได้ผล (ระดับคำแนะนำ IIC)

คำอธิบาย: มีการศึกษาควบคุมแบบสุ่มในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี จำนวน 25 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น dengue hemorrhagic fever grade III – IV ที่มีภาวะเลือดออกร่วมด้วย โดยให้ยาในขนาด 100 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัม พบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา rFVIIa สามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้ใน 2 ชั่วโมงแรก (เปรียบเทียบกับร้อยละ 44.4 ในกลุ่มควบคุม) แต่ไม่แตกต่างกันที่เวลา 12 ชั่วโมงเป็นต้นไป อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในผู้ใหญ่ ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย และความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ใหญ่ก็สูงกว่าเด็ก ดังนั้นจึงควรพิจารณาการใช้ยาดังกล่าวอย่างระมัดระวัง

3. การใช้ยาอื่น ๆ (non-hemostatic agents)

3.1 Intravenous immunoglobulin (IVIg)

คำแนะนำ: ไม่แนะนำการใช้ IVIg เพื่อเพิ่มระดับเกล็ดเลือดในผู้ป่วยไข้เลือดออก (ระดับคำแนะนำ IIE)

คำอธิบาย: มีการศึกษาควบคุมแบบสุ่มในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกซึ่งระดับเกล็ดเลือด 20,000-80,000 ตัว/ลบ.มม. ($20 - 80 \times 10^9/L$) และไม่มีอาการแสดงของเลือดออก เปรียบเทียบประสิทธิผลในการเพิ่มระดับเกล็ดเลือดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg และยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในระดับของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

3.2 Corticosteroid

คำแนะนำ: ยังไม่มีหลักฐานที่มีน้ำหนักเพียงพอในการใช้ corticosteroid เพื่อลดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเดงกี และการใช้ยา dexamethasone ไม่มีผลเพิ่ม

ระดับของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยเด็กที่มีระดับของเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 50 \times 10^9/L$)

คำอธิบาย: มีการศึกษาการใช้ corticosteroid ในผู้ป่วยเด็กเพื่อดูผลต่อภาวะเลือดออกดังนี้

3.2.1 มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุมในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่จำนวน 189 ราย โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยา methylprednisolone ในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว ภายใน 120 ชั่วโมงนับจากเวลาที่มีไข้ พบว่าการให้ยา methylprednisolone สามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกโดยไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

3.2.2 การให้ยา dexamethasone ในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 50 \times 10^9/L$) ไม่พบว่าได้ประโยชน์ในการเพิ่มระดับของเกล็ดเลือด

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ปัจจุบันมีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (antithrombotic agents) เพื่อป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดจำนวนมาก ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากยา ซึ่งความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นหากผู้ป่วยมีความผิดปกติในการเกิดลิ่มเลือดอื่น ๆ ร่วมด้วย

ผู้ป่วยใช้เลือดออกเป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการเกิดลิ่มเลือดได้หลายกลไก เช่น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น ซึ่งหากผู้ป่วยใช้เลือดออกได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดจึงมีโอกาสดังกล่าวในการเกิดภาวะเลือดออกมาก

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet agents)

1.1 ผู้ป่วยที่ได้รับยา ticagrelor ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็น aspirin หรือ clopidogrel เนื่องจากยา ticagrelor ไม่สามารถแก้ฤทธิ์ได้ด้วยทำให้เกล็ดเลือด

1.2 หากเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือดอยู่ สามารถแก้ฤทธิ์ของยาได้โดยการให้เกล็ดเลือด (ยกเว้น ticagrelor)

1.3 ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดพร้อมกัน (dual antiplatelet therapy: DAPT) สามารถลดเหลือ clopidogrel เพียงขนานเดียวได้อย่างปลอดภัยในกรณีต่อไปนี้

- ผู้ป่วย acute coronary syndrome ที่ได้รับการใส่ drug eluting stent และได้รับ DAPT มานานกว่า 1 ปี หรือในกรณีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสูงควรได้รับ DAPT มานานกว่า 6 เดือน

- ผู้ป่วย stable coronary artery disease ที่ได้รับการใส่ drug eluting stent และได้รับ DAPT มานานกว่า 6 เดือน หรือในกรณีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสูงควรได้รับ DAPT มานานกว่า 3 เดือน

- ผู้ป่วยเส้นเลือดในสมองอุดตันที่ได้รับ DAPT มานานกว่า 21 วัน

- ปริษาผู้เชี่ยวชาญสำหรับการปรับลดยาต้านเกล็ดเลือด

1.4 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังอยู่ในช่วงเวลาที่ไม่สามารถหยุด DAPT ได้ให้พิจารณาดังนี้

- ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกไม่รุนแรงหรือไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ให้รับประทาน DAPT ต่อและปรึกษาผู้เชี่ยวชาญร่วมประเมิน

- ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในระดับรุนแรงปานกลางคือ hemoglobin ลดลงมากกว่า 3 กรัม/มิลลิลิตร หรือต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะเลือดออกให้ลดยาลงเหลือเพียง clopidogrel และปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

- ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในระดับรุนแรงมาก คือ hemoglobin ลดลงมากกว่า 5 กรัม/มิลลิลิตร หรือมีโอกาเสียชีวิตให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านลิ่มเลือด (anticoagulants)

2.1 ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านลิ่มเลือดชนิดรับประทาน (warfarin หรือ direct oral anticoagulants) ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็น unfractionated heparin

2.2 อาจพิจารณาหยุดยาต้านลิ่มเลือดในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มี CHA2DS2-VASc score 1 คะแนน

2.3 ในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 25,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 25 \times 10^9/L$) ให้พิจารณาหยุดยาต้านลิ่มเลือด (ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ มาก่อน อาจพิจารณาหยุดยาได้ 10 - 14 วัน)

บทที่ 4

การดูแลรักษาผู้ป่วยเดงกีช็อคในหอผู้ป่วยวิกฤต

การรักษาผู้ป่วยเดงกีช็อคที่ดีที่สุด คือ การป้องกันไม่ให้อาการผู้ป่วยเกิดภาวะช็อค เนื่องจากในกรณีที่ผู้ป่วยเดงกีที่มีภาวะช็อคนานและมีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลวเกิดขึ้น (multi-organ failure) จะมีอัตราป่วยตายที่สูงมากกว่าร้อยละ 90 การพิจารณาให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเดงกีช็อคในหอผู้ป่วยวิกฤตมีความสำคัญดังตารางที่ 4.1 พบว่าปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์ต่อการตายของผู้ป่วยภาวะเดงกีช็อคในหอผู้ป่วยวิกฤตประกอบด้วย

- การตรวจพบภาวะความรับรู้สติลดลง
- ปริมาณเกล็ดเลือดที่ต่ำที่สุดในหอผู้ป่วยวิกฤต
- จำนวนของอวัยวะที่ล้มเหลว

ผู้ป่วยเดงกีช็อคที่ได้รับสารน้ำและ/หรือเลือด รวมทั้งได้แก้ไขภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในเบื้องต้นแล้วยังมีภาวะช็อคเกิดขึ้น แพทย์ควรพิจารณาว่าอาจเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ดังนี้

- ผู้ป่วยอยู่ในภาวะช็อคจากขาดสารน้ำจากที่มีการรั่วของพลาสมาและ/หรือมีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงเป็นเวลานานโดยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม จนเกิดการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว (multi-organ failure)
- มีภาวะช็อคจากการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย (co-infection)
- มีภาวะการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจเสียไปร่วมด้วย (myocardial dysfunction)

ตารางที่ 4.1 แนวทางการพิจารณาผู้ป่วยแดงที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต

ตรวจพบอาการหรืออาการแสดงของการรั่วของพลาสมาอย่างรุนแรง (plasma leakage) หรือภาวะช็อค เช่น - ระดับความรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลงไป โดยอาจซึมลง หรือสับสน วุ่นวาย - ปลายมือ ปลายเท้า เย็น ชืด หรือ capillary refill time มากกว่า 2 วินาที - คลำชีพจรบริเวณยางค์เบาหรือไม่ได้ หรือคลำชีพจรบริเวณ central ได้เบา แม้ว่าค่าความดันซิสโตลิกจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ - ค่าความดันซิสโตลิกต่ำกว่า 90 mmHg หรือค่า mean arterial pressure ต่ำกว่า 70 mmHg (ค่าความดันซิสโตลิกลดต่ำกว่า 50 mmHg จาก baseline ในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง) - ปัสสาวะออกน้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/น้ำหนักกิโลกรัม/ชั่วโมง
ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย หายใจเร็วหรือหอบสีก หรือผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ
ตรวจพบเลือดออกปริมาณมากที่กระทบต่อความดันโลหิต หรือไม่สามารถหยุดเลือดโดยการกด หรือการรักษาด้วยยา
ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือผู้ป่วยที่มี BMI มากกว่า 35 ซึ่งทำให้การประเมินสารน้ำทำได้ยากและอาจหาเส้นเลือดเพื่อให้สารน้ำยากเมื่อช็อค
ผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 60 ปี หรือ ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง เช่น โรคหัวใจ โรคตับหรือไตวายเรื้อรัง หรือ ผู้ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษา)

การใส่สายสวนหลอดเลือด เช่น central line และ/หรือ arterial line อาจพิจารณาทำการใส่ได้เมื่อผู้ป่วยมีอาการแย่ลง หรือภายหลังจากภาวะหัวใจหยุดเต้น โดยควรต้องมีการทำโดยแพทย์ผู้ชำนาญและทำด้วยความระมัดระวัง เช่น การทำอัลตราซาวด์เพื่อหาตำแหน่งที่เหมาะสมในการใส่สายสวนหลอดเลือดเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน รวมถึงต้องตรวจแก้ไขภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในผู้ป่วยแดงก็ก่อนการทำหัตถการเสมอ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจพิจารณาตรวจเพิ่มเติมใน หอผู้ป่วยวิกฤต

- Serial hematocrit และ blood group แนะนำให้ตรวจติดตามค่าฮีมาโตคริต โดยหากค่าฮีมาโตคริตสูงกว่า 50% หรือสูงกว่าค่าฮีมาโตคริตปกติของผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 แสดงถึงการรั่วของพลาสมา และถ้าค่าฮีมาโตคริตลดต่ำลงจากค่าฮีมาโตคริตปกติของผู้ป่วยหรือตรวจพบค่าฮีมาโตคริตปกติร่วมกับตรวจพบสัญญาณชีพผิดปกติอาจแสดงถึงภาวะเลือดออก เพื่อเป็นแนวทางในการให้ resuscitation fluid และเพื่อการเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดให้พอเพียง
- Chest radiography หัวใจที่มีขนาดโตมากขึ้น (cardiothoracic ratio > 0.55) ร่วมกับ prominent pulmonary vascular marking, bat's wings appearance ร่วมกับ Kerley B lines แสดงถึงภาวะน้ำเกิน ปริมาตรของปอดอาจดูเล็กลงจากน้ำในเยื่อหุ้มปอดร่วมกับน้ำในช่องท้องที่ดันกระบังลมขึ้นมา
- Venous blood gas with base excess เพื่อประเมินภาวะ metabolic acidosis การลดลงของ base excess สัมพันธ์กันกับอัตราการตายในผู้ป่วยเด็กที่ช็อค
- Lactate โดยแนะนำให้ติดตามค่า lactate โดยมุ่งเป้าให้ lactate clearance $[(\text{lactate}_{\text{initial}} - \text{lactate}_{\text{delay}}) / \text{lactate}_{\text{initial}}] \times 100\%$ ลดลงร้อยละ 10 ในระยะเวลา 1 ถึง 2 ชั่วโมงภายหลังให้การรักษ
- Blood culture ในกรณีที่สงสัยว่ามีภาวะช็อคจากการติดเชื้อร่วมด้วย

การให้และเลือกใช้สารน้ำเพื่อช่วยชีวิต (resuscitation fluid) ใน หอผู้ป่วยวิกฤต

แนวทางการให้สารน้ำเบื้องต้นในผู้ป่วยเด็กก็ช็อคมีกล่าวไว้ในบทแนวทางการให้สารน้ำเบื้องต้นในผู้ป่วยเด็กก็หากผู้ป่วยเด็กที่ช็อคไม่ดีขึ้นหลังภายหลังได้รับสารน้ำเบื้องต้น มีแนวทางการให้ resuscitation fluid ตามแผนภูมิที่ 4.1

Resuscitation fluid ที่อาจพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยวิกฤต

- 0.9% sodium chloride เป็น resuscitation fluid ที่เหมาะสมที่จะใช้ในการ resuscitation เดงก็ช็อคในช่วงแรก แต่การให้ 0.9% sodium chloride ในปริมาณที่มากทำให้เกิดภาวะ hyperchloremic acidosis ซึ่งภาวะนี้ส่งผลให้ภาวะ acidosis จากภาวะช็อคนานแย่งลง

- Ringer's lactate/ Ringer's acetate ควรระมัดระวังการใช้ resuscitation fluid ทั้งสองชนิดในผู้ป่วยเดงก็เนื่องจากพบอุบัติการณ์ภาวะโซเดียมต่ำในผู้ป่วยเดงก็สูงกว่าผู้ป่วยโดยทั่วไป และยิ่งต่ำมากขึ้นในผู้ป่วยเดงก็ช็อคการให้ Ringer's lactate ในปริมาณมากควรระวังภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยเดงก็ช็อค ที่มักพบภาวะไตวายหรือผู้ป่วยเดงก็ช็อคที่ได้รับยา metformin ที่มีผลลดเมตาบอลิซึมของ lactate ที่ต่ำ

- Albumin อาจพิจารณาให้ iso-oncotic albumin ได้เนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาที่บริเวณผิวของหลอดเลือดในผู้ป่วยระยะนี้คล้ายกับผู้ป่วยช็อคติดเชื้อ

- Hyper-oncotic albumin ยังไม่มีการศึกษาถึงผลดีผลเสียในผู้ป่วยเดงก็ช็อค อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาให้ hyper-oncotic albumin เพื่อเพิ่ม cardiac output ในผู้ป่วยเดงก็ช็อคที่มีภาวะ interstitial edema

- Synthetic colloids อื่น ๆ พิจารณาหลีกเลี่ยง synthetic colloids ชนิดอื่นๆ เช่น dextran, hydroxyethyl starch, gelatin-based solution ในผู้ป่วยเดงก็ช็อคที่มีภาวะช็อคนาน เนื่องจากผู้ป่วยจะได้รับผลเสียต่าง ๆ เช่น การแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ และเกิดผลเสียต่อไต

พิจารณาหยุดให้ resuscitation fluid ในผู้ป่วยเดงก็ช็อคเมื่อตรวจพบภาวะดังต่อไปนี้

1. มีการหยุดรั่วของพลาสมาจากการไม่เพิ่มขึ้นของฮีมาโตคริต ร่วมกับไม่มีภาวะเลือดออก

2. ค่าแรงดันซิสโตลิกสูงกว่า 90 mmHg หรือสูงกว่าหรือเท่ากับค่าความดันปกติของผู้ป่วย และ mean arterial pressure สูงกว่า 70 mmHg และ pulse pressure สูงกว่า 20 mmHg

3. ปัสสาวะออกมากกว่า 0.5 มิลลิลิตร/น้ำหนักกิโลกรัม/ชั่วโมง

4. ตรวจพบสัญญาณของความผิดปกติของการเกิดอวัยวะล้มเหลวดีขึ้น เช่น การรับรู้สติดีขึ้น capillary refill time น้อยกว่า 2 วินาที ปลายมือปลายเท้าอุ่น คลำชีพจรบริเวณปลายมือ ปลายเท้าได้แรง

การให้ยาตีบหลอดเลือด (vasopressor) และยากระตุ้นการทำงานของหัวใจ (inotrope)

พิจารณาให้ยาตีบหลอดเลือดในผู้ป่วยแดงที่ที่ตรวจพบค่าแรงดันซิสโตลิกต่ำกว่า 90 mmHg หรือต่ำกว่าค่าปกติเดิมของผู้ป่วยหรือค่า mean arterial pressure ต่ำกว่า 70 mmHg ที่ได้รับ resuscitation fluid จนเพียงพอแล้วโดยแสดงจากการตรวจไม่พบภาวะ fluid responsiveness จากการประเมินระบบไหลเวียนโลหิตโดยวิธี non-invasive หรืออาจพิจารณาให้ยาตีบหลอดเลือดระหว่างการให้ resuscitation fluid กรณีที่ความดันโลหิตตกที่อาจถึงแก่ชีวิต หรือตรวจพบผลข้างเคียงจากการรื้อสารน้ำหรือมีภาวะน้ำเกิน

ยาตีบหลอดเลือดตัวแรกที่พิจารณาให้ในผู้ป่วยแดงก็ช็อก คือ norepinephrine โดยเริ่มที่ขนาด 0.05-0.1 ไมโครกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/นาที และสามารถปรับขนาดยาทุก 10-15 นาที จนสามารถเพิ่ม organ perfusion pressure โดยสังเกตจาก vital signs คงที่ขึ้น pulse volume เพิ่มขึ้น capillary refill time น้อยกว่า 2 วินาที

มือและเท้าอุ่นขึ้น ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น และความรู้สึกตัวของผู้ป่วยดีขึ้น หากขนาดยาตีบหลอดเลือดที่ให้สูงถึง 1-2 ไมโครกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/นาที พิจารณาให้ยาตีบหลอดเลือดชนิดที่สอง คือ adrenaline ไม่แนะนำให้ใช้ dopamine เนื่องจากพบผลข้างเคียงในด้านการเต้นผิดจังหวะของหัวใจเพิ่มขึ้น แพทย์ผู้รักษาควรประเมินการทำงานของหัวใจโดยการตรวจ คลื่นไฟฟ้าหัวใจและ/หรือ echocardiogram ในผู้ป่วยเดงกีช็อคที่ได้รับสารน้ำเบื้องต้นแล้วอาการยังไม่ดีขึ้นทุกรายเพื่อพิจารณาให้ยากระตุ้นการทำงานของหัวใจ เช่น dobutamine โดยเริ่มที่ขนาด 0.5-1 ไมโครกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/นาที และให้ต่อเนื่องที่ 2-20 ไมโครกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/นาที เพื่อเพิ่ม cardiac output หรือใส่ pacemaker ตามชนิดของความผิดปกติที่พบ

การให้ยาปฏิชีวนะ

ผู้ป่วยเดงกีช็อคที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมได้ถึงร้อยละ 55.9 การให้การวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรกและให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมอย่างรวดเร็วเป็นสิ่งที่สำคัญ โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นร่วมกับการติดเชื้อไข้เลือดออก เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงตั้งแต่รับการรักษาในโรงพยาบาล และ ผู้ป่วยที่มีประวัติของอาการไข้ที่สูงและยาวนาน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อร่วม เช่น procalcitonin, leukocyte count และ band form โดยเชื้อแบคทีเรียที่พบการติดเชื้อร่วม (co-infection) ขึ้นกับตำแหน่งที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อและข้อมูลทางระบาดวิทยาของพื้นที่และโรงพยาบาลนั้นๆ และขึ้นกับภาวะภูมิคุ้มกันเดิมของผู้ป่วยด้วย การให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมและรวดเร็วสามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยเดงกีช็อคที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมได้

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเลวลงในหอผู้ป่วยวิกฤต ยาปฏิชีวนะที่อาจพิจารณาให้ควรได้ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียดื้อยาตามเชื้อประจำถิ่นในหอผู้ป่วยวิกฤตนั้น ๆ และหากผู้ป่วยนอนรักษาตัวโรงพยาบาลมากกว่า 5 ถึง 7 วัน มีรายงานพบการติดเชื้อราในกลุ่ม Candida ในกระแสโลหิต (candidemia) ได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยที่มีการใส่สายเพื่อล้างไต หรือผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง ตั้งแต่สัปดาห์แรกของการนอนโรงพยาบาล ทั้งนี้ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม

การช่วยระบบหายใจในผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลว

ปัญหาที่จะทำให้ผู้ป่วยเดงกิซ็อค เกิดภาวะการหายใจล้มเหลวประกอบด้วย 4 ภาวะ

1. ภาวะ Kussmaul's breathing จากภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยเดงกิซ็อค ที่มีภาวะซ็อคเป็นเวลานาน
2. ภาวะ interstitial edema และ มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากการรั่วของพลาสมา
3. การลดลงของ chest wall compliance ทำให้เกิดภาวะ ventilation perfusion mismatch และ compression atelectasis ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในช่องท้องสูง
4. ภาวะ hypoxemic respiratory failure หรือ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ซึ่งโดยส่วนมากเกิดจากการติดเชื้อร่วมในปอด เช่น เชื้อไวรัสหรือเชื้อแบคทีเรียทั้งนอกและในโรงพยาบาล

ภาวะหายใจล้มเหลวในผู้ป่วยเดงกิซ็อคอาจพิจารณาใช้ non-invasive ventilation ได้ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ invasive ventilation

เช่น ผู้ป่วยที่หัวใจหยุดเต้น ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำและไม่สามารถแก้ไขได้โดยเร็ว หรือผู้ป่วยที่ซึมเสี่ยงต่อการสำลัก ควรได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจทันที โดยมีหลักการตั้งเครื่องช่วยหายใจเบื้องต้นดังแสดงในตารางที่ 4.2 และหากพบภาวะการหายใจล้มเหลวจากสาเหตุต่างๆ ข้างต้นควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม

ตารางที่ 4.2 หลักการตั้งเครื่องช่วยหายใจเบื้องต้นในผู้ป่วยเด็กที่ช็อก

Mode	A/C (CMV)
Rate	14-20 /min or allow higher RR to maintain pH above 7.20
Volume/pressure control	Pressure or volume
Tidal volume	6-8 mL/kg to maintain pH above 7.20 and provided plateau pressure < 30 cmH ₂ O
PEEP	5-10 cmH ₂ O; lowest level to achieve SpO ₂ target
FiO ₂	Lowest level to achieve SpO ₂ target
Non-ventilator strategies	Use 7.5%NaHCO ₃ to maintain pH above 7.20

การวินิจฉัยและติดตามภาวะความดันในช่องท้องสูง

ผู้ป่วยเด็กที่มีอาการท้องอืดหรือโตตึงมากควรได้รับการวัดประเมินความดันในช่องท้อง ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4.1 จากนั้นทำการวัดค่าแรงดันภายในกระเพาะปัสสาวะโดยมีขั้นตอนการวัดแสดงในตารางที่ 4.3

โดยหากพบค่าความดันในช่องท้องสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 12 mmHg แสดงถึงภาวะ intra-abdominal hypertension และถ้าตรวจพบค่าความดันในช่องท้องสูงมากกว่า 20 mmHg ร่วมกับภาวะอวัยวะล้มเหลว เช่น การหายใจล้มเหลว หรือ

ตารางที่ 4.3 วิธีการวัดความดันในช่องท้องโดยการวัดค่าแรงดันภายในกระเพาะปัสสาวะ

วัดความดันในท่อนอนราบ
ตำแหน่งที่วัดเทียบกับ Iliac crest ที่ตรงกับระดับ mid-axillary line
ใส่ saline เข้าไปในกระเพาะปัสสาวะปริมาณไม่เกิน 25 มิลลิลิตร
เริ่มวัดความดันในช่องท้องหลังจากที่ใส่น้ำไปประมาณ 30-60 วินาที เพื่อให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะ
วัดความดันในขณะที่ไม่มีการเกร็งของกล้ามเนื้อหน้าท้อง ขณะที่ผู้ป่วยหายใจออกสุด

ความดันโลหิตต่ำ หรือภาวะไตวาย หรือภาวะลำไส้ขาดเลือดไปเลี้ยง แสดงถึงภาวะ abdominal compartment syndrome นอกจากการรักษาเบื้องต้น เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจ การล้างไต แพทย์ผู้ดูแลควรหาสาเหตุและพยายามลดความดันในช่องท้องแบบ non-invasive ก่อนเสมอ โดยควรลดความดันในช่องท้องให้เพียงพอที่เลือดบริเวณส่วนล่างของร่างกายสามารถกลับเข้าสู่หัวใจได้ดีขึ้นซึ่งสามารถสังเกตจากการเต้นของหัวใจของผู้ป่วยจะช้าลง สัญญาณชีพดีขึ้น ปริมาณ cardiac output สูงขึ้น เลือดไปเลี้ยงอวัยวะในช่องท้องรวมถึงไตดีขึ้น ผู้ป่วยควรมีปัสสาวะออกมากขึ้นกว่าเดิม การแลกเปลี่ยนก๊าซดีขึ้น แรงดันที่ใช้จากเครื่องช่วยหายใจลดลง การลดความดันในช่องท้องไม่ควรลดจนปกติเพื่อป้องกันการรั่วของพลาสมาที่จะเข้าไปในช่องท้องเพิ่มขึ้นจนผู้ป่วยมีภาวะขาดสารน้ำ

ขั้นตอนการลดความดันในช่องท้องในผู้ป่วยเด็กก็ข้อควรเริ่มจากวิธีการ non-invasive โดยอาจมีแนวทางดังนี้

1. Improve abdominal wall compliance โดยการจัดผู้ป่วยให่นอนในท่า reverse Trendelenburg position ให้ sedate และ/หรือ analgesia และ/หรือ neuromuscular blockage หลีกเลี่ยงการยกหัวเตียงขึ้นมากกว่า 30 องศา

2. หลีกเลี่ยงการให้สารน้ำที่มากเกินไป พยายาม keep negative balance เช่น การให้ยาขับปัสสาวะการทำ hemodialysis หรือ ultrafiltration

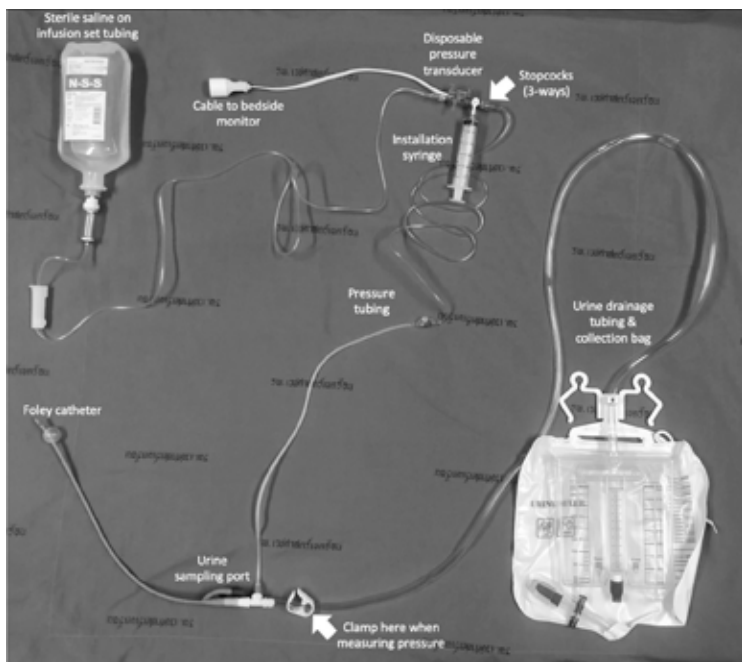
3. Evacuate intra-luminal content โดยวิธี non-invasive เช่น การหลีกเลี่ยงหรือลดปริมาณอาหารที่ให้กับผู้ป่วย การให้ prokinetic agents การทำ rectal decompression และ nasogastric decompression โดยวิธี less invasive เช่น การใส่สาย rectal tube หรือการใส่สาย nasogastric tube โดยผู้ชำนาญและ ทำด้วยความระมัดระวัง รวมถึงมีการแก้ไขภาวะเลือดออกง่ายก่อนการทำหัตถการ เสมอและสามารถใช้อัลตราซาวด์ระบุตำแหน่งที่ถูกต้องของ nasogastric tube รวมไปถึงเพื่อประเมิน gastric, large bowel contents และปริมาณน้ำในช่องท้อง

4. กรณีที่ได้ทำการลดความดันในช่องท้องโดยวิธีดังกล่าวข้างต้นแล้วผู้ป่วยยังมีความดันในช่องท้องสูงกว่า 20 mmH₂O ร่วมกับมีภาวะการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลวที่ไม่ดีขึ้นจากการรักษาเบื้องต้น เช่น พบปัญหาด้านการตั้งเครื่องช่วยหายใจ หรือภาวะไตวายที่ไม่ดีขึ้นภายหลังจากการล้างไต แนะนำให้หาสาเหตุของภาวะ refractory abdominal compartment syndrome ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการมีน้ำในช่องท้องปริมาณมาก หรือ เกิดภาวะ secondary intra-abdominal hypertension เช่น มีเลือดออกภายในช่องท้อง การรักษาภาวะการมีน้ำในช่องท้องปริมาณมากสามารถทำได้โดยการเจาะระบายน้ำออกโดยผู้ชำนาญและทำด้วยความระมัดระวัง เช่น การทำอัลตราซาวด์เพื่อหาตำแหน่งเจาะที่เหมาะสม รวมถึงก่อนทำหัตถการต้องตรวจแก้ไขภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในผู้ป่วยเดังก่อนเสมอเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในช่องท้อง และเพื่อหลีกเลี่ยงการเจาะบ่อยครั้ง สามารถใส่สายคาไว้นในช่องท้องโดยใช้ข้อต่อสามทางและสายยางที่ผ่านการฆ่าเชื้อลงในขวดปลอดเชื้อที่วางอยู่ต่ำกว่าเตียงผู้ป่วยเพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลสามารถเปิดเพื่อระบายสารน้ำในช่องท้องเป็นระยะเพื่อลดความดันในช่องท้องและ หากทำการระบายน้ำมากกว่า 5 ลิตร ควรให้อัลบูมิน 6 ถึง 8 กรัม ต่อลิตรของปริมาณ

น้ำที่ออกมาเพื่อป้องกันภาวะ paracentesis-induced circulatory dysfunction อีกด้านหนึ่งของข้อต่อสามทางสามารถใช้วัดและติดตามความดันในช่องท้องโดย ต่อเข้ากับอุปกรณ์ชนิดเดียวกันกับที่ใช้วัด central venous pressure ซึ่งอาจเป็น สาย extension หรือ pressure transducer

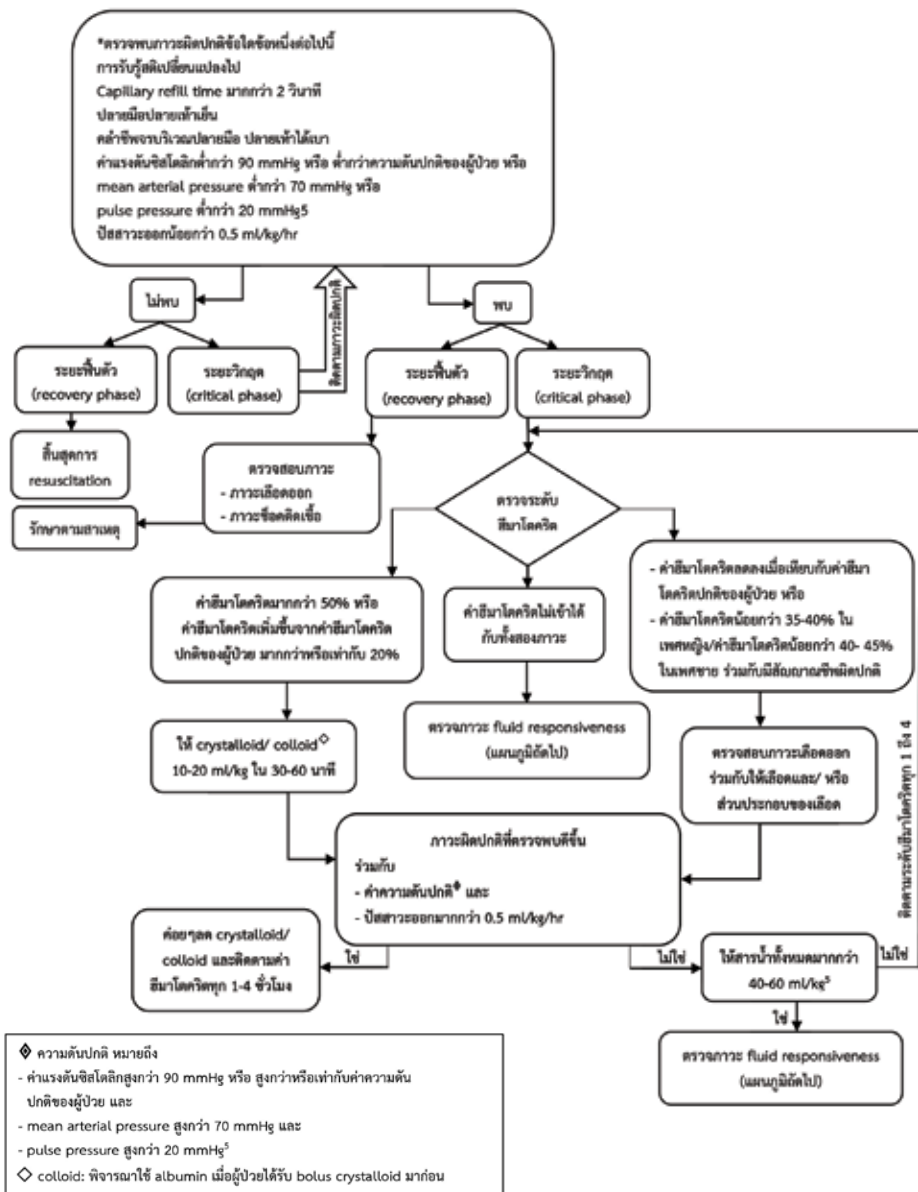
การให้ยา Corticosteroid

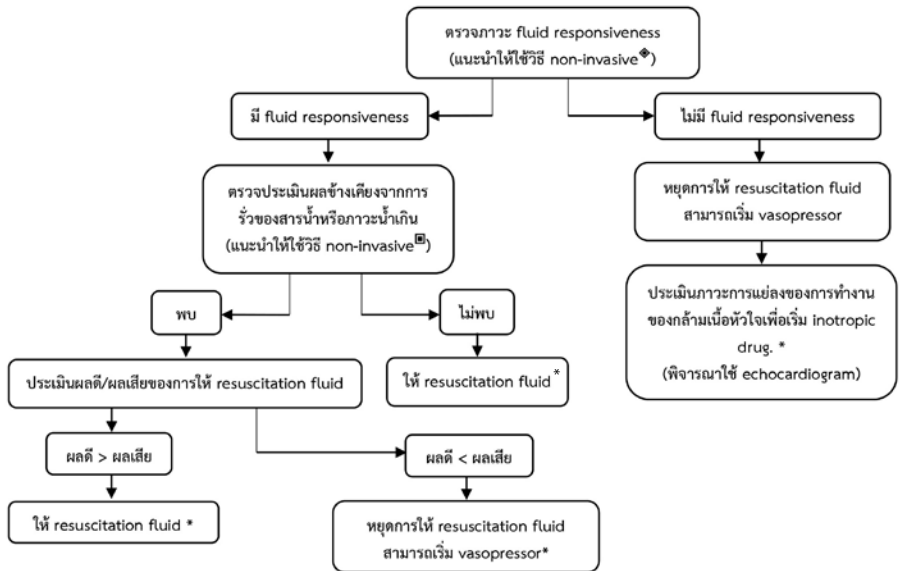
การให้ยา corticosteroid ในผู้ป่วยเดงกีช็อค ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานว่า สามารถลดอัตราการตาย การดีขึ้นของภาวะช็อค หรือ การเพิ่มขึ้นของจำนวนเกล็ดเลือด อย่างไรก็ตามหากมีภาวะช็อคติดเชื่อร่วมด้วย อาจพิจารณาให้ยา corticosteroid ตามข้อบ่งชี้ของการใช้ภาวะช็อคจากการติดเชื่อ



รูปที่ 4.1 การต่ออุปกรณ์ที่ใช้ในการวัดความดันในช่องท้องในผู้ป่วยเดงกี

แผนภูมิที่ 4.1 แนวทางการให้ resuscitation fluid ในผู้ป่วยเด็ที่ช็อคที่ไม่ดีขึ้นภายหลังจากการได้รับสารน้ำเบื้องต้น





* คอยติดตามภาวะผิดปกติเสมอ

♦ การประเมินภาวะ fluid responsive โดยวิธี non-invasive เช่น

1. อัลตราซาวด์เพื่อประเมินภาวะ fluid responsiveness และการทำงานของหัวใจ

1.1. การประเมิน inferior vena cava (IVC): โดยจะพบภาวะ fluid responsiveness เมื่อ

- เส้นผ่านศูนย์กลางของ IVC น้อยกว่า 21 มิลลิเมตร ร่วมกับ
- IVC collapsibility index $[(D_{\max} - D_{\min})/D_{\max} \times 100\%]$

มากกว่าร้อยละ 50 กรณีผู้ป่วยไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ หรือ

- IVC variation $[(D_{\max} - D_{\min})/D_{\text{mean}} \times 100\%]$ มากกว่าร้อยละ 12 หรือ IVC distensibility $[(D_{\max} - D_{\min})/D_{\min} \times 100\%]$ มากกว่าร้อยละ 18 กรณีผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ

ไม่สามารถใช้ประเมินในภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลวหรือภาวะ abdominal compartment syndrome หรือภาวะที่มีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจปริมาณมาก

($D_{\max}$ =maximum IVC diameter; $D_{\min}$ =minimum IVC diameter; D_{mean} = (maximum IVC diameter + minimum IVC diameter)/2)

1.2. การตรวจพบ collapsing of left ventricular walls at end-systolic (kissing LV wall) สามารถใช้ร่วมกันกับการประเมินอื่นๆ เพื่อแสดงถึงภาวะ fluid responsiveness

1.3. การตรวจ echocardiograms เพื่อประเมิน ejection fraction, cardiac output

2. ใช้เครื่องมือเพื่อวัดการเปลี่ยนแปลงของ cardiac output ก่อนและหลังการให้สารน้ำ โดยวิธีการ non-invasive เช่น transthoracic echocardiogram, suprasternal doppler, bioimpedance, bioreactance เป็นต้น เพื่อประเมินภาวะ fluid responsiveness

▣ ตรวจประเมินผลข้างเคียงจากการรั่วของสารน้ำหรือภาวะน้ำเกิน โดยวิธี non-invasive เช่น

1. ประวัติและตรวจร่างกาย: มีประวัติได้รับสารน้ำปริมาณมาก ตรวจพบ pink-frothy sputum, periorbital or dependent-area edema, peripheral pitting edema, crepitation both lungs, ascites

2. พบมีภาวะ interstitial edema และ/หรือ น้ำบริเวณเยื่อหุ้มปอดจากเอ็กซเรย์ปอด

บทที่ 5

การดูแลรักษาภาวะตับอักเสบรุนแรง และภาวะตับวายเฉียบพลัน

ปัญหาโรคไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกียังคงเป็นปัญหาโรคเขตร้อนที่พบบ่อย และมีการประมาณจำนวนผู้ป่วยไข้เลือดออกกระยะรุนแรงหรือ dengue hemorrhagic fever ทั่วโลก มากถึงปีละ 50,000 ราย/ ปี และมีอัตราการตายสูงถึง 134.96 ต่อแสนประชากร หรือร้อยละ 0.13 โดยมีค่าสูงกว่าปีก่อนๆ โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุ 25 ปี ขึ้นไป มีอัตราป่วยตายสูงกว่าค่าเฉลี่ยสำหรับภาวะแทรกซ้อนในไข้เลือดออกพบได้บ่อยในผู้ป่วยผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก ตามรายงานผู้ป่วยมักมีปัญหาจากการเกิดภาวะน้ำเกิน หรือ volume management ภาวะที่อวัยวะหลักๆ เสียการทำงาน เช่น bleeding risk หรือ prolonged shock เป็นต้น สำหรับตับก็เป็นอวัยวะสำคัญที่ได้รับผลกระทบจากไข้เลือดออก โดยผู้ป่วยอาจมีอาการตับโต ตับอักเสบ ตัวเหลืองตาเหลือง ไปจนถึงภาวะตับวายเฉียบพลัน ทั้งนี้เป็นผลจากทั้งภาวะความดันโลหิตที่ต่ำลง หรือ ischemic hepatitis หรือเป็นผลจากเชื้อไวรัสโดยตรง หรือเป็นจากยาลดไข้ เช่น ยาพาราเซตามอล เป็นต้น ในปัจจุบันมีแนวทางการดูแลรักษาภาวะตับอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกี ดังจะได้อธิบายต่อไป

ความชุกของภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกี ในผู้ใหญ่

ข้อมูลรายงานจาก 15 การศึกษาในช่วงปี พ.ศ. 2540-2556 พบความชุก

ของตับอักเสบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ถึงร้อยละ 75-80 สำหรับค่า AST และร้อยละ 52-54 สำหรับ ALT (รูปที่ 5.1) นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติดังกล่าวได้บ่อยในผู้ใหญ่มากกว่าเด็กประมาณ 2-2.5 เท่า ส่วนรายงานจากปากีสถานแสดงให้เห็นว่าค่าตับอักเสบที่รุนแรงโดยใช้เกณฑ์ ค่า ALT ที่สูงขึ้นเกิน 10 เท่า มักพบบ่อยในผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงที่มีอาการของช็อคหรือมีอาการของการรั่วของพลาสมา (plasma leakage) ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น จึงอาจใช้ค่า ALT ที่สูงขึ้นเกิน 10 เท่า เป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของโรคได้ (รูปที่ 5.2) รายงานในประเทศไทยพบว่าอุบัติการณ์ของผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงที่มาด้วยอาการของภาวะตับวายเฉียบพลันร้อยละ 0.31 โดยอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันถึงร้อยละ 66.7 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากอินเดียที่มีผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันจากไข้เลือดออกแดงก็มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 38 โดยข้อมูลนี้ถือว่าอัตราตายต่ำกว่าภาวะตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น

Prevalence of Liver function tests abnormality in patients with dengue infection				
AST,ALT are mandatory to monitor in Dengue esp.in 1 st week				
Study	Sample size	Abn. ALT-%	ALT>10 X ULN.	Hyperbilirubinemia -%
Kuo CH, 1992	270	82%	7.4%	7.2%
Souza LJ, 2004	1585	45%	1.8%	NA
Wong M, 2008	127	72%	9.5%	13.4%
Trung DT, 2010	644	97%	NA	1.7%
Lee LK, 2012	690	46%	1%	NA
Treeprasertsuk S, 2019	2311	NA	6.5%	*ALF=0.7%
Kittitrakul C,Treeprasertsuk S.J Med Assoc Thai.2015 Jan;98 Suppl 1:S1-8 and unpublished data* Samanta J,Sharma V. WJG 2015;3(2):125-31.				

รูปที่ 5.1 แสดงความชุกของตับอักเสบในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกแดง

Primary outcome and the severity of hepatitis (ALT< vs. > 10*UN) of DHF patients in Pakistan							
Diagnosis Categories	Severity of hepatitis	Death (n)	Death rate (Deaths/ in 10 day)	H.R (95% CI.)	P value (Difference in death rate)§	Length of stay day ±SD	P value
Dengue Fever (DF) (n=517)	Mild to Moderate Hepatitis(n=436)	3	0.019	2.97 (0.48,18.60)	0.283	3.5+1.54	<0.25
	Severe hepatitis (n=81; 16%)	3	0.093			3.96+2.27	
DHF/DSS (n=82)	Mild to Moderate Hepatitis (n=60)	3/60 (5%)	0.010	5 (1.3,16)	0.003	4.6+2.87	.212
	Severe hepatitis (n=22; 27%)	9/22 (40%)	0.073			5.6+3.85	
Parkash O, et al. BMC Gastroenterology 2010;10:43							

รูปที่ 5.2 แสดงผลการรักษาของผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีที่มาด้วยอาการของภาวะตับอักเสบรุนแรงและตับวายเฉียบพลัน

ลักษณะอาการทางคลินิก

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีที่มีตับอักเสบรุนแรง (ALT มากกว่า 10 เท่า) มักพบว่ามีควมดันโลหิตต่ำลง ทั้งนี้เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับภาวะ plasma leakage ที่รุนแรง นอกจากนี้ยังอาจมีภาวะเลือดออกผิดปกติ มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ไตวาย อาการซึมได้มากกว่ากลุ่มที่มีตับอักเสบน้อยอีกด้วย ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลต้องนึกถึงภาวะตับอักเสบที่อาจพบร่วมได้ในผู้ป่วยไข้เลือดออก อย่างไรก็ตามสาเหตุอื่นๆ ของตับอักเสบก็มีความจำเป็นต้องสืบค้น เช่น จากภาวะ ischemic hepatitis, ไวรัสอื่นๆ เช่น ไวรัสตับอักเสเบ บี อี หรือตับอักเสบจากยาโดยเฉพาะจากยาพาราเซตามอลที่อาจหามาใช้ลดไข้เองก่อนมาพบแพทย์ รายงานการศึกษาผลของการใช้ยาพาราเซตามอลในขนาดปกติ (500 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมงเมื่อมีไข้ 38 องศาเซลเซียส ขึ้นไป) ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งสองกลุ่มได้รับการเช็ดตัวลดไข้ พบว่า ยาเกิดผล

ตับอักเสบ (combination AST หรือ ALT มากกว่า 3 เท่า) ถึงร้อยละ 22 ในกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอล (ขนาดเฉลี่ยคือ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน) เทียบกับร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p=0.011$) และไม่พบผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงที่เกิดตับวายจากการศึกษา

การศึกษาจาก โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อนพบว่า ค่าการทำงานตับผิดปกติ มักตรวจพบได้ในวันที่ 4-5 ของการมีไข้ โดยมีปัจจัยทำนายการเกิดภาวะตับวายคือ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี (OR 1.5) การพบ atypical lymphocytes มากกว่าร้อยละ 10 (OR 2.3) และเกล็ดเลือดที่ต่ำกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 50 \times 10^9/L$) (OR 2.8) นอกจากนี้ยังพบปัจจัยทางห้องปฏิบัติการที่อาจใช้ทำนายผลการรักษาที่ไม่ดีได้ เช่น ค่า lactate, procalcitonin นอกจากนี้ยังมีตับอักเสบอาจเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดที่พบร่วมด้วยได้ เช่น การศึกษาที่เพาะเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยได้ใน 48 ชั่วโมง ที่พบได้คือ *Streptococcus spp.* (ร้อยละ 28.9) และ *Escherichia coli* (ร้อยละ 23.7) นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะตับอักเสบบ่งชี้ว่ามักพบร่วมกับอาการไข้ที่มีนานกว่า 1 สัปดาห์

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันร่วมด้วย มักมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาจากไข้จนถึงมีอาการของตับวายที่ 7.5 วัน โดยกลุ่มนี้มักมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 67 อาการและอาการแสดงของภาวะตับวายเฉียบพลันจากทุกสาเหตุมีความคล้ายกันกล่าวคือมีอาการหรืออาการแสดงของ severe liver injury ได้แก่ อาการตัวตาเหลือง ร่วมกับอาการซีดและผลตรวจเลือดมีค่า prolonged INR นอกจากนี้จะพบอาการอื่นที่ไม่จำเพาะเจาะจงได้แก่ อ่อนเพลีย คลื่นไส้อาเจียน คันตามตัว ปวดช่องท้องด้านขวาบนจากตับวมโต การนอนหลับผิดปกติ เป็นต้น ตรวจร่างกายอาจพบ ไข้ right upper quadrant tenderness, hepatomegaly, ascites, drowsiness, asterixis และอาการแสดงของ intravascular volume

depletion เช่น orthostatic hypotension ผู้ป่วยที่มีตับวายจากไข้เลือดออกเดงกี นั้นอาจมีอาการตับวมโตได้ถึงร้อยละ 28-72 มีค่าตับอักเสบได้ถึงร้อยละ 52-80, มักมีค่า AST หรือ ALT มากกว่า 10 เท่า ได้ถึงร้อยละ 16.5

แนวทางการดูแลรักษาภาวะตับอักเสบรุนแรงจนถึงภาวะตับวายเฉียบพลัน

โดยทั่วไปหลักการการประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบรุนแรง ประกอบด้วยแนวทาง 5 ขั้นตอน ดังนั้นหน้าที่แพทย์ผู้ดูแลต้องตอบปัญหาสำคัญ ดังนี้คือ

1. ผู้ป่วยมีตับแข็งอยู่เดิมหรือไม่ จำเป็นต้องมีข้อมูลจากการตรวจทางคลินิก และการตรวจพิเศษเพิ่มเติมเพื่อช่วยการวินิจฉัยโรคตับแข็ง เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้หากติดเชื้อไข้เลือดออกเดงกีมีรายงานพบภาวะแทรกซ้อนที่มากขึ้นได้

2. ประเมินระดับการทำงานของตับว่าเสียหายที่มากน้อยเพียงใดโดยใช้การประเมินด้วย Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score หากค่า MELD สูงเกิน 20 ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับแข็งเดิมจะช่วยทำนายโอกาสเสียชีวิตที่มากขึ้น ใช้หลักการประเมินเดียวกันกับผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน

3. หาสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการของโรคตับอักเสบเฉียบพลัน เช่น ไวรัสตับอักเสบบี หรือ ไวรัสตับอักเสบบี หรือไวรัสตับอักเสบบี หรือโรคติดเชื้อกลุ่มอื่นๆ ที่อาจพบร่วมและทำการรักษาตามสาเหตุควบคู่ไปด้วย

4. ตรวจหาภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วมกันได้บ่อย อันได้แก่ ภาวะการรั่วของพลาสมา ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะท้องมาน การติดเชื้อร่วมในกระแสเลือด ภาวะซึมจากโรคตับ ภาวะไตวาย และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของไข้เลือดออก

5. ตรวจหาปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมากระตุ้นให้การทำงานของตับทรุดลงอย่างรวดเร็ว อาจเป็นจากปัจจัยภายในตัวผู้ป่วยเอง เช่น การมีโรคประจำตัวอื่นๆ การดื่มแอลกอฮอล์

มีภาวะตับแข็งหรือการได้รับยารักษาก่อนมาโรงพยาบาล เช่น ยาพาราเซตามอล หรือ การใช้ยาสมุนไพร อาหารเสริม เป็นต้น

หมายเหตุ Model for End-stage Liver Disease: MELD score ช่วยประเมินโอกาสรอดชีวิตที่ 3 เดือน โดยใช้ตัวแปร 3 ตัวแปร ได้แก่ ค่า total bilirubin ค่า INR และค่า creatinine (ไม่เกิน 4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร กรณีที่สูงเกินค่านี้อาจมีการฟอกไตจะใช้ค่า 4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) มีคะแนนอยู่ระหว่าง 6-60 ยิ่งมีค่าสูง เช่น มากกว่า 20 เทียบได้ใกล้เคียงกับ CTP ระยะ C การกำหนด ค่า MELD score จำเป็นต้องมีการคำนวณใหม่เป็นระยะๆ ตามสภาพผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงไป

สูตรคำนวณ MELD score

$$\text{MELD score} = 3.8 (\log \text{bilirubin(mg/dl)}) + 11.2 (\log \text{INR}) + 9.6 (\log \text{creatinine (mg/dl)}) + 6.4$$

หรือคำนวณได้จากเว็บไซต์ www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98

หลักการการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีตับวายเฉียบพลันโดยทั่วไป

ผู้ป่วยที่มีตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure; ALF) ควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยวิกฤติเนื่องจากอาจจะมีอาการทางสมองที่ซึมลงมากหรือแย่งได้อย่างรวดเร็วและมีภาวะแทรกซ้อนจากการทำงานล้มเหลวของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย การวินิจฉัยสาเหตุเพื่อนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะ และพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยที่สมควรได้รับการเปลี่ยนตับอย่างเร่งด่วน แนวทางในการรักษาผู้ป่วย ALF มีดังนี้

การรักษาในเบื้องต้นในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน

1. **Hemodynamic management:** การให้สารน้ำทางเส้นเลือดดำเพื่อให้ intravascular volume กลับมาปกติโดยเร็วช่วยป้องกันการทำงานล้มเหลวของอวัยวะสำคัญ แต่จำเป็นต้องคำนึงถึงโอกาสการรั่วของพลาสมาในบทก่อนหน้านี้ รวมทั้งติดตามค่า lactate* เป็นเครื่องมือที่ช่วยทำนายโอกาสเสียชีวิต เพราะสะท้อนการเกิด anaerobic tissue metabolism จากภาวะ hypoxemia, hypoperfusion

2. **Airway management:** ประเมินการใส่ท่อช่วยหายใจในรายที่มี agitation หรือ coma

3. **ยา N-acetylcysteine (NAC):** สามารถพิจารณาให้ยา N-acetylcysteine กรณีที่สงสัยว่าอาจมีภาวะ non-acetaminophen ALF เนื่องจากมีรายงานผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์ และเพิ่ม transplant-free survival ในผู้ป่วยที่มี low-grade HE ดังจะได้กล่าวต่อไป

4. **Nutritional support:** การให้สารอาหารให้เพียงพอช่วยลดการ catabolism ของโปรตีนสะสมในร่างกายและช่วยป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร หลีกเลี่ยงการจำกัดโปรตีนที่มากเกินไป ควรให้ได้โปรตีน 60 กรัมต่อวัน แนะนำให้อาหารทาง enteral feeding ก่อนถ้าได้สารอาหารไม่เพียงพอพิจารณา parenteral feeding ระมัดระวังการใส่ nasogastric tube เนื่องจากสามารถเพิ่ม intracranial pressure ควรจะให้ยาเพื่อ sedation ก่อน

การรักษาที่จำเพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันจากไข้เด็งกีและไข้เลือดออกเด็งกี

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่เป็นมาตรฐานเพราะหลักฐานการศึกษาวิจัยมักเป็นจากกรณีศึกษาหรือรายงานผู้ป่วยที่ใช้นิยามของภาวะตับวายเฉียบพลันมีความ

Outcome and survival predictors of DHF with ALF (A case series, India 2018)			
ตัวแปร	ผู้ป่วยเสียชีวิต	ผู้ป่วยที่รอดชีวิต	P value
อายุ	35.8+/-15.9	27.5+/-5.0	0.05
Total bilirubin (มก/ดล)	5.1+/-4.6	4.9+/-3.0	0/88
ALT (Median, ยูนิต/ลิตร)	1895	937	0.74
MELD Score	26.7+/-10.3	20.0+/-7.3	0.04
Lactate*	11.5+/-4.2	6.3+/-3.7	0.001
• Lactate* เป็นเครื่องมือที่ช่วยทำนายโอกาสเสียชีวิต เพราะสะท้อนการเกิด anaerobic tissue metabolism จากภาวะ hypoxemia, hypoperfusion Devarbhavi H, et al. Hepatol 2018 Oct; 68, suppl1: abstract #290; P178A.			

รูปที่ 5.3 แสดงผลค่า lactate ที่ เป็นเครื่องมือที่ช่วยทำนายโอกาสเสียชีวิตของผู้ป่วย ไข้เลือดออกเดงกีที่มาด้วยอาการของภาวะตับอักเสบรุนแรงและตับวายเฉียบพลัน

แตกต่างกัน ไม่มีงานวิจัยที่เป็น randomized control trial ไว้อ้างอิง ซึ่งสามารถสรุปได้ 2 แนวทางหลักๆ ดังนี้

1. *N-acetylcysteine* (NAC) หลักการที่ใช้ยากลุ่มนี้เพื่อใช้เสริม hepato-cellular glutathione ช่วยในเรื่อง antioxidant defense ที่มีหน้าที่สำคัญในการต้านการอักเสบโดยกำจัด free radical ทั้งนี้ NAC มีข้อบ่งชี้ใช้ในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันจากยา acetaminophen และกลุ่ม non-acetaminophen อยู่แล้วสามารถป้องกันการทำลายตับได้ถ้าให้ภายใน 12 ชั่วโมง ใน acetaminophen-induced ALF การให้ intravenous NAC สามารถลดอัตราการตายและอาการซึมลงของอาการทางสมองหรือ hepatic encephalopathy grade III/IV โดยนิยมใช้ในรูปบยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำหรือ intravenous (iv.) ด้วยขนาดยา 150 มิลลิกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/วัน ผสมใน 5% dextrose in water ให้นาน 72 ชั่วโมงหรือ 7 วัน ในส่วนผู้ป่วยเด็ก

มีขนาดยาที่ลดลงคือให้ 100 มิลลิกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/วัน จนกว่าค่า INR จะลดลงน้อยกว่า 1.4 แต่ในผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็มีการใช้ในขนาดยาที่แตกต่างกันไปดังนี้

1.1 IV. NAC 100 มิลลิกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 5 วัน

1.2 IV. NAC ขนาดยา 150 มิลลิกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/วัน loading dose ตามด้วย iv. อย่างน้อย 15 นาที เพื่อลดโอกาสเกิด anaphylactoid reaction ต่อด้วย ขนาดยา 12.5 มิลลิกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/ชั่วโมงนาน 4 ชั่วโมงแล้วให้ต่อเนื่องไปนาน 72 ชั่วโมง ด้วยขนาดยา iv. drip 6.25 มิลลิกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม/ชั่วโมง

2. การใช้เครื่องฟอกตับเทียม (artificial liver support) เป็นเครื่องมือ ที่ช่วยพยุงทำงานแทนตับของผู้ป่วยที่รอการฟื้นตัวหรือเป็น bridging therapy เพื่อรอการปลูกถ่ายตับ แบ่งเป็น 2 ระบบ ได้แก่

2.1 Non-cell-based detoxification systems หลักการสามารถ detoxification ได้เท่านั้น เช่น

- Plasmapheresis
- Single-pass albumin dialysis system (SPAD)
- Prometheus albumin dialysis system
- Molecular absorbents recirculation system เป็นระบบที่

ใช้แพร่หลายมากที่สุด (MARS, Gambro, Sweden) อย่างไรก็ตามการใช้ MARS ในผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีตับวายพบว่ามีการทำงานตับที่ดีขึ้นและมีอาการทางสมองที่ดีขึ้นรวดเร็ว ส่วนข้อจำกัดของ MARS ก็คือค่าใช้จ่ายที่สูงและระบบการทำงานยุ่งยาก

2.2 Cell-based system (Bioartificial liver: BAL) โดยใช้ hepatocyte จากมนุษย์หรือสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเป็นองค์ประกอบใน circuit อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่เป็นที่ยอมรับเพราะมีข้อกังวลถึงผลของความปลอดภัย

สำหรับการรักษาประคับประคองทั้งโดยการใช้เครื่องฟอกตับชั่วคราว หรือ การให้ยา N-acetylcysteine (NAC) ในท้ายสุดหากอาการไม่ดีขึ้น ก็ควรพิจารณาการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับที่มีรายงานผลการรักษาที่ดีขึ้นเช่นกัน ถึงแม้จะมีข้อถกเถียงว่าใช้เลือดออกเป็นโรคติดเชื้อที่มีอาการหลายๆ ระบบ และอาจมีภาวะซึมที่อาจเป็นจากสาเหตุอื่นๆ เช่น สมองอักเสบที่จำเป็นต้องแยกโรคออกให้ชัดเจนด้วย จากภาวะซึมจากตับวาย

บทที่ 6

ภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี

ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี (dengue viral infection) ในอวัยวะต่าง ๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนทางระบบเลือด ภาวะแทรกซ้อนทางตับ ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ภาวะแทรกซ้อนทางไต ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ และภาวะแทรกซ้อนทางปอด จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนในอวัยวะต่าง ๆ เหล่านี้ มักมีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนร่วมด้วย ซึ่งพบมากขึ้นตามความรุนแรงของการทำงานผิดปกติในอวัยวะต่าง ๆ

ลักษณะอาการทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต

สำหรับภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีนั้น ประกอบด้วย ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน (proteinuria) พบได้ประมาณร้อยละ 22-43 ในวันที่ 4-7 ของการมีไข้ ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนนี้ มักพบมากขึ้นตามความรุนแรงของโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออก (dengue hemorrhagic fever) จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ผู้ป่วยไข้เลือดออกประมาณร้อยละ 74 พบภาวะปัสสาวะมีโปรตีน นอกจากนี้ยังพบอีกว่า ผู้ป่วยไข้เลือดออกประมาณร้อยละ 85 และผู้ป่วยไข้เดงกี (dengue fever) ประมาณร้อยละ 61 มีอัตราส่วนของโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein creatinine ratio หรือ UPCR) มากกว่าหรือเท่ากับ 177

มิลลิกรัมต่อกรัม (20 มิลลิกรัมต่อมิลลิโมล) ซึ่งถือว่า เป็นภาวะปัสสาวะมีโปรตีนที่มีนัยสำคัญ (significant proteinuria) จากการศึกษาถึงภาวะปัสสาวะมีโปรตีนในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยใช้แนวทางการจำแนกความรุนแรงของโรค ตามองค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2552 (World Health Organization 2009) พบว่าผู้ป่วยเดงกีที่มีอาการ/อาการแสดงที่เป็นสัญญาณอันตราย (dengue with warning signs) ร้อยละ 16 และผู้ป่วยเดงกีรุนแรง (severe dengue) ร้อยละ 50 มีอัตราส่วนของโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะ (UPCR) มากกว่าหรือเท่ากับ 398 มิลลิกรัมต่อกรัม (45 มิลลิกรัมต่อมิลลิโมล) แต่ไม่มีผู้ป่วยเดงกีที่ไม่มีอาการ/อาการแสดงที่เป็นสัญญาณอันตราย (dengue without warning signs) มีอัตราส่วนของโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะ (UPCR) มากกว่าหรือเท่ากับ 398 มิลลิกรัมต่อกรัม (45 มิลลิกรัมต่อมิลลิโมล) [7] สำหรับปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) นั้น พบได้ในผู้ป่วยไข้เลือดออกประมาณร้อยละ 13 อย่างไรก็ตาม ทั้งภาวะปัสสาวะมีโปรตีนและปัสสาวะเป็นเลือดนั้น สามารถหายเองได้ภายในระยะเวลาประมาณ 1 เดือน

สำหรับภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางไตที่สำคัญในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่และได้รับการรักษาในโรงพยาบาล พบภาวะไตวายเฉียบพลันประมาณร้อยละ 10-14 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยเด็กที่พบภาวะไตวายเฉียบพลันเพียงร้อยละ 0-2 นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่และมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย มีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 9-29 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบอัตราตายเพียงร้อยละ 0-1 พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีนั้น ประกอบด้วย เพศชาย ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานเป็นโรคประจำตัว ผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการทางคลินิกที่มีความรุนแรงของโรค ได้แก่ ไข้เลือดออกและภาวะเดงกีช็อก (dengue shock syndrome) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลว

(multiple organ failure) ผู้ป่วยได้รับยาที่อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต เช่น ยาขับปัสสาวะ (diuretics) ยาแก้ปวดในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) และ selective cox-inhibitors ยาลดความดันเลือดสูงในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin receptor blockers (ARBs) เป็นต้น นอกจากนี้ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานานกว่า 3 วันขึ้นไป และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน

การศึกษาถึงสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ ซึ่งมีการติดเชื้อไวรัสเด็งกีนั้น พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันประมาณร้อยละ 73 มีอัตราส่วนของค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดและค่าซีรีมครีเอตินิน (blood urea nitrogen to creatinine ratio หรือ BUN/SCr ratio) น้อยกว่า 20 และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 39 มีค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะน้อยกว่า 1.015 และประมาณร้อยละ 8 ตรวจพบเซลล์บุผิวท่อไต (renal tubular epithelial cells) ในปัสสาวะ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า มีการตายของเซลล์บุผิวท่อไตอย่างเฉียบพลัน (acute tubular necrosis) เกิดขึ้น นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันประมาณร้อยละ 27 พบภาวะปัสสาวะมีโปรตีน และประมาณร้อยละ 6 พบปัสสาวะเป็นเลือด ซึ่งบ่งชี้ถึงการเกิดภาวะไตอักเสบ (glomerulonephritis) ส่วนปัสสาวะมีเซลล์เม็ดเลือดขาว (pyuria) ซึ่งบ่งชี้ถึงการเกิดไตอักเสบในช่องระหว่างเซลล์ (interstitial nephritis) พบได้ประมาณร้อยละ 9 ของผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

พยาธิวิทยาและพยาธิกำเนิดในผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต

การตรวจชิ้นเนื้อของไตทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเด็งกีและมีภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดขึ้น พบว่า มีเซลล์เม็ดเลือดแดง

อยู่ในรูท่อนไต (tubular lumens) ร่วมกับมีลักษณะของไตอักเสบในช่องระหว่างเซลล์ มีการตายของเซลล์บุผิวท่อไตอย่างเฉียบพลัน และไตอักเสบจากสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (immune-complex glomerulonephritis) เช่น IgM nephropathy, IgA nephropathy และ anti-glomerular basement membrane เป็นต้น ดังนั้นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเหล่านี้ เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน สำหรับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี สามารถอธิบายได้จากปฏิกริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ไต จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตพบว่าประมาณร้อยละ 38 มีสารก่อภูมิคุ้มกันของเชื้อไวรัสเดงกีในเซลล์บุผิวท่อไต อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี ไม่พบว่ามี viral RNA ของเชื้อไวรัสเดงกีที่ไต แสดงให้เห็นว่า ไม่มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเดงกี (dengue viral replication) เกิดขึ้นที่ไต จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ยังพบอีกว่า หลังจากสัตว์ทดลองมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีแล้วประมาณ 48 ชั่วโมงนั้น จะพบขนาดของโกลเมอรูลัสโตขึ้น (glomerular enlargement) มีจำนวนเซลล์บุผนังหลอดเลือด (vascular endothelial cells) เพิ่มขึ้น มีจำนวน mesangial cells เพิ่มขึ้น ร่วมกับการพอกพูนของอิมมูโนโกลบูลิน เอ็ม (Ig M deposition) ในส่วนของโกลเมอรูลัส (glomerulus) ส่วนการพอกพูนของอิมมูนคอมเพล็กซ์ (immune-complex deposition) และการมีลักษณะ proliferative lesions เกิดขึ้นในส่วนของโกลเมอรูลัสนั้น จะพบประมาณสัปดาห์ที่ 3 หลังจากสัตว์ทดลองมีการติดเชื้อไวรัสเดงกี นอกจากนี้ ความไม่เสถียรของการไหลเวียนเลือด (hemodynamic instability) จากการรั่วซึมของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดฝอยที่รุนแรง (severe plasma leakage) เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี จากการที่มีเลือดไปเลี้ยงที่ไตน้อยลง (renal hypoperfusion) และเกิดการตายของเซลล์บุผิวท่อไตอย่าง

เฉียบพลันตามมา ส่วนภาวะ rhabdomyolysis ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อยในผู้ป่วยเดงกี แต่สามารถทำให้ผู้ป่วยเดงกีเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ จากการบีบหลอดเลือดภายในไต (intrarenal vasoconstriction) หรือจากการที่มี myoglobin สูงทั้งในเลือดและในปัสสาวะ ทำให้เกิดความเสียหายโดยตรงต่อเซลล์ของท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cells) และทำให้ท่อไตอุดตัน (tubular obstruction)

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไต ใช้การรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก สำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี ซึ่งมีภาวะปัสสาวะมีโปรตีนหรือภาวะปัสสาวะเป็นเลือด มักจะหายได้เองภายในระยะเวลาประมาณ 1 เดือน ส่วนการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกี ซึ่งมีภาวะไตวายเฉียบพลัน จะคล้ายคลึงกับการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ๆ ประกอบด้วย การเฝ้าระวังและรักษาภาวะน้ำเกิน (fluid overload) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ภาวะเลือดเป็นกรดจากการเผาผลาญ และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) รวมทั้งการเฝ้าสังเกตลักษณะอาการทางคลินิกของภาวะ uremia สำหรับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ในผู้ป่วยเดงกีที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน สามารถกระทำได้หากมีข้อบ่งชี้ ซึ่งคล้ายคลึงกับภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม การป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเดงกีนั้น เป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยเดงกีที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น จะมีอัตราการตายที่เพิ่มสูงขึ้น สำหรับการป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น ประกอบด้วย การหลีกเลี่ยงการใช้ยาต่าง ๆ ที่สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด การระวังไม่ให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ รวมทั้งการให้สารน้ำทดแทนที่เพียงพอและเหมาะสม เพื่อให้มีเลือดไปเลี้ยงตามเนื้อเยื่อ

ของอวัยวะต่าง ๆ ได้เป็นอย่างดี (good tissue perfusion) และมีการไหลเวียนเลือดปกติ (stable circulation) โดยปริมาณสารน้ำทดแทนที่ให้นี้ ต้องไม่มากเกินไปจนความจำเป็นหรือน้อยเกินไป สำหรับการให้สารน้ำทดแทนด้วยชนิดและปริมาณที่เหมาะสมนั้น ได้ระบุอย่างละเอียดในบทที่ 1

บทที่ 7

การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อน ทางระบบประสาทส่วนกลาง

อาการแสดงทางระบบประสาทจากเชื้อไวรัสเดงกีพบได้ร้อยละ 0.5-20 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี และคิดเป็นร้อยละ 3.8-10 ของโรคสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสทั้งหมด เปอร์เซ็นต์ที่แตกต่างกันจากแต่ละการศึกษา ขึ้นกับว่าได้ทำการเก็บข้อมูลในภูมิภาคที่เป็นแหล่งระบาดของไวรัสเดงกีหรือไม่ เนื่องจากจะพบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทได้มากขึ้นในพื้นที่เหล่านั้น สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบผู้ป่วยสมองอักเสบจากไวรัสเดงกีคิดเป็นร้อยละ 4 ของผู้ป่วยที่สงสัยสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสทั้งหมด โดยในปีคศ. 2009 องค์การอนามัยโลกได้ประกาศว่าผู้ป่วยเดงกีที่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางถือว่าเป็นผู้ป่วยเดงกีแบบรุนแรงที่ต้องการการรักษาอย่างรีบด่วน

กลวิธีในการรุกรานสมองของไวรัสเดงกีสันนิษฐานว่าเกิดจากการหลัง inflammatory cytokines ออกมาปริมาณมากในระหว่างที่ติดเชื้อ ทำให้ blood brain barrier ถูกทำลาย เซลล์ต่างๆ ในกระแสเลือดจึงเข้าสู่สมองได้ง่ายขึ้น โดยมีการตรวจพบการแทรกซึมของ macrophages ที่มีไวรัสเดงกีอยู่ทั่วไปในเนื้อสมองทั้ง grey และ white matter ของผู้ป่วยสมองอักเสบจากไวรัสเดงกี ซึ่งสนับสนุนทฤษฎี trojan horse คือ การที่ไวรัสแอบแฝงตัวกับ macrophages ในการเข้าสู่สมองและระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบ *in vitro* พบว่าไวรัสเดงกีมีความชอบเป็นพิเศษ (tropism) ต่อเซลล์ประสาทใน anterior horn cell, hippo-

campus, cerebral cortex, olfactory bulb และสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ apoptosis ของเซลล์ประสาทได้ โดยเฉพาะไวรัสเดงกี serotype 2 ซึ่งสามารถจับกับโปรตีนบนพื้นผิวของเซลล์ในระบบประสาทส่วนกลางของมนุษย์โดยตรง

อาการและอาการแสดงทางระบบประสาท

การติดเชื้อไวรัสเดงกีสามารถให้อาการแสดงทางระบบประสาทที่หลากหลายทำให้เกิดความผิดปกติได้ทั้งระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย โดยพยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจแบ่งได้เป็น 3 กลไก ซึ่งสามารถพบร่วมกันได้ดังนี้

1. เกิดจากการที่ไวรัสทำลายเซลล์ประสาทโดยตรง (neurotropic effect) เช่น encephalitis, thalamic lesions, cerebellitis, meningoencephalitis, meningitis และ myelitis เป็นต้น
2. เกิดจากภาวะแทรกซ้อนจาก systemic infection ของไวรัส เช่น hypoxic encephalopathy, stroke (เกิดได้ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke), cerebral vasculitis, retinal vasculopathy, hepatic failure และ myositis เป็นต้น
3. เกิดจากภาวะ post-infection เช่น acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), Guillain-Barre syndrome (GBS), brachial plexitis เป็นต้น

พบว่าอาการแสดงทางระบบประสาทจากไวรัสเดงกีเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุนอกเหนือจากการเกิดสมองอักเสบ ดังนั้นการวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นสมองอักเสบจากไวรัสเดงกีหรือไม่ ควรจะต้องไม่มีปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น เช่น ไม่มี severe vascular leakage, severe organ dysfunction หรือภาวะ cardiovascular dysfunction ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย หรือ ติดเชื้อไวรัสเดงกี

serotype 2 หรือ serotype 3 เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการแสดงทางระบบประสาทจากการติดเชื้อไวรัสแดงก็ได้บ่อยขึ้น ทั้งนี้พบว่าภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทมีโอกาสเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบปฐมภูมิ (primary infection) เท่าๆ กันกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบทุติยภูมิ (secondary infection) สำหรับอาการแสดงของสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็ ไม่ได้แตกต่างจากโรคไข้มองอักเสบจากเชื้อไวรัสอื่นๆ มากนัก คือ มีอาการไข้ ร่วมกับอาการที่สมองทำหน้าที่ผิดปกติไป อาการแสดงทางระบบประสาทที่ตรวจพบจากการตรวจร่างกาย เช่น คอแข็ง สับสน ชี้น ความจำลดลง สื่อสารได้ช้าลง รวมไปถึงอาการชัก กลุ่มอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ เติ้นเซ อาการผิดปกติจากก้านสมองและเส้นประสาทสมอง และ mild encephalitis with reversible splenic lesion ก็มีรายงานพบได้ในผู้ป่วยสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็ สำหรับกลุ่มอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ เช่น dystonia, parkinsonisms, myoclonus และ chorea ที่แม้จะพบเพียงร้อยละ 9-13 ของผู้ป่วยทั้งหมด แต่ถือเป็นลักษณะสำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็กับไวรัสชนิดอื่นได้เป็นอย่างดี

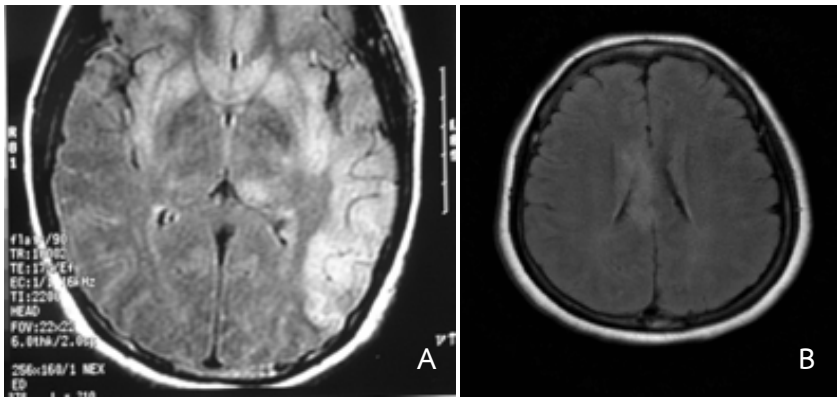
การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

1. การตรวจน้ำไขสันหลัง (CSF profile) ผลตรวจน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 90 มีระดับน้ำตาลในน้ำไขสันหลังเป็นปกติเหมือนการติดเชื้อไวรัสทั่วไป นอกจากนี้ผู้ป่วยร้อยละ 50 ยังมีระดับโปรตีนปกติ และไม่มีเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นในน้ำไขสันหลัง ดังนั้นการที่เจาะน้ำไขสันหลังแล้ว profile ปกติ ไม่สามารถใช้บ่งบอกได้ว่าผู้ป่วยไม่มีสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็ ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีข้อบ่งห้ามของการเจาะหลัง เช่น เกล็ดเลือดต่ำ ก็ไม่จำเป็นจะต้องตรวจน้ำไขสันหลังเพื่อการวินิจฉัยเสมอไป

2. การตรวจภาพรังสีวินิจฉัย ควรทำภาพรังสีวินิจฉัยของสมอง คือ CT (computed tomography) หรือ MRI (magnetic resonance imaging) ในผู้ป่วยเด็กก็เมื่อสงสัยว่ามีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากไวรัสแดงก็ หรือเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคเท่านั้น ไม่จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกราย

ภาพรังสีวินิจฉัยของสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็ไม่มีความเฉพาะเจาะจงเป็นพิเศษ และกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยตรวจไม่พบความผิดปกติจาก conventional MRI ในรายที่มีความผิดปกติอาจพบรอยโรคที่ temporal lobe ซึ่งให้ลักษณะคล้ายกับ herpes simplex encephalitis ได้ หรืออาจมีรอยโรคหลายๆ ตำแหน่งในสมอง รวมถึงบริเวณของ white matter structure เช่น corpus callosum ได้ นอกจากนี้บางรายยังให้ลักษณะภาพรังสีวินิจฉัยคล้ายคลึงกับกลุ่ม Japanese encephalitis เช่น มีรอยโรคที่ thalamus และ basal ganglia ทั้ง 2 ข้าง นอกจากนี้ ยังมีรายงานผู้ป่วยสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็ ที่มีรอยโรคกระจายไปทั่วทั้ง subcortical area, thalamus, brainstem และ cerebellum อีกด้วย ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายอาจแสดงลักษณะอาการเป็น acute hemorrhagic encephalitis ได้

สำหรับภาวะที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็ ที่สำคัญคือภาวะสมองขาดออกซิเจนและเลือด (hypoxic ischemic encephalopathy, HIE) ซึ่งมักให้อาการที่คล้ายคลึงกันคือซึมลง และมีภาพรังสีวินิจฉัยของสมองผิดปกติแต่อย่างไรก็ตาม ลักษณะรอยโรคของ HIE ในการตรวจ MRI ของสมองมักเป็นแบบสมมาตร (symmetry) ทั้งสมองซีกซ้ายและขวา โดยพบบ่อยที่บริเวณ cortical grey matter, basal ganglia, thalami และ hippocampi ในผู้ป่วยบางรายอาจพบความผิดปกติที่ subcortical white matter ร่วมด้วย นอกจากนี้ ภาวะเลือดออกในสมองก็เป็นสิ่งที่พบได้ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงก็ที่มีอาการรุนแรงและมีการเลือดออกเป็นภาวะแทรกซ้อน แต่การวินิจฉัยทำได้ไม่ยากด้วยการตรวจ CT ของสมอง ซึ่งเป็น



รูปที่ 7.1 ภาพรังสีวินิจฉัยที่ผิดปกติของผู้ป่วยโรคสมองอักเสบจากไวรัสเดงกี (Saraya et.al. unpublished data)

A ; ภาพ MRI ที่ผิดปกติบริเวณ insular cortex ทั้ง 2 ข้าง cingulated gyrus, left temporal lobe และ left thalamus คล้ายคลึงกับ herpes simplex encephalitis

B ; ภาพ MRI แสดงความผิดปกติบริเวณ corpus callosum

เทคนิคที่ดีในการดูว่ามีเลือดออกในสมองหรือไม่ แต่จะให้รายละเอียดของรอยโรคในเนื้อสมองไม่ดีเท่าการตรวจ MRI

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

- Serologic test เป็นการตรวจหา antibodies ต่อ E glycoprotein ของไวรัสเดงกีในเลือด ทั้ง IgM และ IgG ซึ่งเป็นวิธีการตรวจที่สามารถแยกการติดเชื้อแบบปฐมภูมิออกจากทุติยภูมิได้ โดยดูจากความรุนแรงของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ ระดับของ IgM จะสูงกว่าและมีความเฉพาะเจาะจงมากกว่าการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ ต่างกับระดับของ IgG ที่จะขึ้นสูงในการติดเชื้อแบบทุติยภูมิมากกว่า การทดสอบนี้มีความไวอยู่ที่ร้อยละ 90 และความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 98

โดยทั่วไป IgM จะเริ่มตรวจพบในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ในช่วง 3-5 วันแรก พบว่าร้อยละ 93 ของผู้ป่วยจะตรวจพบ IgM ภายใน 6-10 วันและผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 99) จะมี IgM หมุนเวียนในร่างกายหลังเริ่มมีอาการป่วย 10-20 วัน ระดับของ IgM จะขึ้นสูงสุดที่ประมาณ 2 สัปดาห์ และคงอยู่ในกระแสเลือดของผู้ป่วยต่อไปอีกประมาณ 2-3 เดือนหรืออาจนานกว่านั้น ดังนั้นอาศัยเพียงแค่การตรวจพบ IgM ในเลือดไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยกำลังติดเชื้อ dengue อยู่แต่อย่างใด การจะบอกถึงการติดเชื้อที่เกิดขึ้นในปัจจุบันจึงต้องใช้การดู 4-fold rising หรือ seroconversion ด้วยการตรวจ paired serum สำหรับการตรวจหา IgM เพียงอย่างเดียวใน single serum อาจใช้ในกรณีเพื่อทำ surveillance ของเชื้อไวรัสเดงกี ในบริเวณที่ไม่ใช่ endemic area เท่านั้น นอกจากนี้การตรวจ MAC-ELISA IgM ยังมีโอกาสเกิด false negative ได้จากการ cross-reaction กับ flavivirus ตัวอื่น เช่น Japanese encephalitis (JE) virus เป็นต้น

การติดเชื้อแบบปฐมภูมิจะเริ่มมี IgG ขึ้นช้าๆ ภายหลังการป่วยในสัปดาห์แรก แต่ในการติดเชื้อแบบทุติยภูมิระดับของ IgG จะเพิ่มขึ้นสูงอย่างรวดเร็วและยังเพิ่มปริมาณมากขึ้นในสัปดาห์ที่สอง จากนั้นระดับของ IgG จะลดลงช้าๆ และสามารถคงอยู่ตลอดชีวิตของผู้ป่วย โดยทั่วไป IgG ต่อ E glycoprotein มักจะมีการ cross-reaction กับ flavivirus ตัวอื่น อย่างไรก็ตามมีการทดลองพบว่า IgG ต่อ pre-M protein หรือ NS5 protein อาจสามารถแยกระหว่าง flavivirus แต่ละชนิดได้เช่นกัน

- Antigen detection การตรวจหาอนุภาคของไวรัสในเนื้อเยื่อโดยตรง ด้วยวิธีการย้อมทาง immunohistochemistry โดยใช้ monoclonal antibodies ที่ติดสี fluorescent dyes หรือ colloidal gold การตรวจนี้สามารถทำในเนื้อเยื่อที่ผ่านการแช่แข็งหรือการแช่ฟอร์มาลินได้ นอกจากนี้ การตรวจหา antigen ยังสามารถตรวจด้วยวิธีการหา NS1 antigen โดย antigen นี้จะมีระดับสูงตั้งแต่แรกจนถึง 9 วัน

หลังจากเริ่มมีอาการ จึงอาจใช้บอกภาวะ acute infection ได้ โดยมี sensitivity ร้อยละ 52-66 และ specificity ร้อยละ 90-100

- PCR (polymerase chain reaction) การตรวจหา RNA ของไวรัสเดงกี ด้วยวิธี reverse transcriptase PCR (rt-PCR) จะตรวจด้วยการใช้ primers ของไวรัสเดงกีเพื่อจับกับ conserve region ของ virus genome ก่อน และหลังจากนั้น ขั้นตอน amplification สามารถตรวจแยก serotype ได้โดยวิธี electrophoresis บน agarose gel ความไวและความจำเพาะของการตรวจวิธีนี้อยู่ที่ร้อยละ 25-79 และ 93-100 ขึ้นกับว่าตัวอย่างที่นำมาตรวจอยู่ในช่วงที่ผู้ป่วยมีเชื้อไวรัสในกระแสเลือด (viremia) หรือไม่ โดยถ้าตรวจในช่วง viremia ก็จะมี ความไวที่สูงขึ้น ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจภายใน 5 วันแรกของการติดเชื้อไวรัสเดงกี

- Viral culture โดยการใส่ตัวอย่างที่สงสัยว่ามีเชื้อไวรัสเดงกี เช่น เลือด น้ำไขสันหลัง หรือ ซีรัม ลงไปในยุง หรือทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ (ใช้ mosquitoes cell lines หรือ mammalian cell lines) หรือทำ intracerebral inoculation of suckling mice การเพาะเลี้ยงไวรัสแบบนี้สามารถตรวจหา serotype ได้โดยตรวจ immunofluorescent assays ด้วย serotype-specific monoclonal antibodies (mAbs) แต่การตรวจหาไวรัสจากเลือดในกรณีนี้จะตรวจได้ในช่วงที่ผู้ป่วยมีภาวะ viremia คือ ในช่วง 5 วันแรกหลังจากเริ่มมีอาการเท่านั้น นอกจากนี้ยังมีราคาแพง ใช้เวลารอผลเพาะเชื้อมากกว่า 1 สัปดาห์ และไม่สามารถแยกการติดเชื้อปฐมภูมิออกจากทุติยภูมิได้

การวินิจฉัยโรค

การจะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสเดงกีหรือไม่ ควรต้องประกอบไปด้วยปัจจัยต่าง ๆ ต่อไปนี้

- มีอาการและอาการแสดงของความผิดปกติในเนื้อสมอง เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้ตัว อาการชัก แขนขาอ่อนแรง
- มีผลการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมที่แสดงหลักฐานการติดเชื้อไวรัสแดงก็แบบเฉียบพลัน เช่น การตรวจ serology (IgM, IgG), viral NS1 antigen และ การตรวจไวรัสโดยวิธี PCR
- วินิจฉัยแยกโรคจากภาวะเลือดออกในสมอง ภาวะสมองขาดเลือดและออกซิเจน และภาวะอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยซึมลง เช่น hepatic encephalopathy, sepsis เป็นต้น

การรักษาและการพยากรณ์โรค

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษาที่จำเพาะเจาะจงต่อโรคติดเชื้อจากไวรัสแดงก็ ดังนั้น การรักษาดำเนินการตามอาการ การให้สารน้ำอย่างถูกต้องเหมาะสม และ การระวังภาวะแทรกซ้อนของภาวะไข้แดงก็รุนแรง จึงต้องทำให้ดีที่สุดตามแนวทางเวชปฏิบัติ

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการชักมากกว่า 1 ครั้ง พิจารณาให้ยากันชักตามความเหมาะสม โดยแนะนำให้เลือกยาที่ไม่ได้ขับทางตับ หรือเป็นพิษต่อดับ เนื่องจากผู้ป่วยไข้แดงก็อาจมีการทำงานของตับแย่ลง และมีเอนไซม์ตับขึ้นสูงกว่าปกติได้ ทั้งนี้ควรพิจารณาเลือกยากันชักที่มีการขจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก เช่น levetiracetam, topiramate หรือ vigabatrin เป็นต้น แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการชักมากขึ้นจนกลายเป็น status epilepticus ก็ควรพิจารณาให้ยารักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติต่อไป สำหรับการให้ยากันชักเพื่อป้องกันก่อนเกิดอาการชัก หรือ การให้ยากันชักในผู้ป่วยสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสที่มีอาการชักเพียง 1 ครั้ง ไม่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดอาการชักในเวลาต่อมา หรือส่งผลในทางที่ต่อการรักษาและการดำเนินโรคของโรคสมองอักเสบจากเชื้อไวรัส เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo)

การให้ยาสเตียรอยด์ไม่มีประโยชน์ที่ชัดเจนในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางจไวรัสแดงก็และไม่แนะนำให้ใช้ นอกจากนี้สเตียรอยด์ในขนาดสูงยังอาจก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนได้

ผลกระทบที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่เป็นโรคสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็แตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา โดยเฉลี่ยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 36-50 หายเป็นปกติ แต่ร้อยละ 25-50 มีภาวะความพิการทางระบบประสาทติดตัว และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 0-10 เสียชีวิต นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยบางคนอาจมีอาการของ chronic fatigue syndrome เช่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ มึนงง รู้สึกไม่มีเรี่ยวแรง และ หลงลืมง่าย ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถคงอยู่ได้นาน 6-24 เดือนหลังจากติดเชื้อไวรัสแดงก็

สรุป

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากเชื้อไวรัสแดงก็ แม้จะพบได้ไม่บ่อยนัก แต่มีความรุนแรงและยากแก่การวินิจฉัยถ้าไม่ได้คิดถึงไว้ก่อน สาเหตุของการเกิดสมองอักเสบและโรคแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากไวรัสแดงก็ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสแดงก็ serotype 2, serotype 3 โดยเชื่อว่าไวรัสเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้โดยการแฝงตัวร่วมกับ monocytes และ macrophages และผ่านเข้าทาง blood brain barrier ที่ผิดปกติ เนื่องจากโรคสมองอักเสบจากไวรัสแดงก็เป็นโรคสมองอักเสบที่อาจให้รูปแบบ CSF profile ของน้ำไขสันหลังเป็นปกติได้เกือบร้อยละ 50 ทั้งอาการแสดงของโรคก็หลากหลายไม่เฉพาะเจาะจง ภาพรังสีวินิจฉัยอาจปกติหรือคล้ายคลึงกับการติดเชื้อไวรัสอื่นๆ ได้ ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (serological test และ nucleic acid detection) จึงเป็นการตรวจที่ยืนยันผลการติดเชื้อได้ดีที่สุด โรคนี้ยังไม่มีการรักษาที่ได้ผล มีแต่การรักษาประคับประคอง แม้ขณะนี้จะมีวัคซีนป้องกันโรค แต่สิ่งสำคัญที่สุดก็ยังคงเป็นการลดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงพาหะเพื่อป้องกันการนำเชื้อไวรัสก่อโรคสู่คน

บทที่ 8

การติดเชื่อเดงกีในผู้สูงอายุ

ปัจจุบันพบผู้ติดเชื่อเดงกีเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในแถบแอฟริกา อเมริกาใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ ในสังคมปัจจุบันที่พบผู้สูงอายุเพิ่มมากขึ้นเกือบหนึ่งในหกของประชากรโลก จึงมีโอกาสดังกล่าวที่พบผู้ติดเชื่อเดงกีในผู้สูงอายุเพิ่มมากขึ้น สำหรับประเทศไทยร้อยละ 30-40 ของผู้ติดเชื่อมีอายุมากกว่า 15 ปี แม้จะพบผู้ติดเชื่อในผู้สูงอายุมากกว่า 60 ปี ไม่มาก แต่จากข้อมูลประเทศไทยที่พบผู้เสียชีวิตจากการติดเชื่อเดงกี 103 รายในปี พ.ศ. 2561 พบว่ากลุ่มอายุมากกว่า 60 ปีมีอัตราป่วยตายสูงที่สุดที่ร้อยละ 0.44 เมื่อเทียบกับอัตราป่วยตายนรวมที่ร้อยละ 0.13 ดังนั้นการทราบถึงประเด็นสำคัญทางคลินิกของผู้สูงอายุที่ติดเชื่อเดงกีที่แตกต่างจากผู้ติดเชื่ออายุน้อยจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยที่รวดเร็วและการดูแลรักษาที่เหมาะสม

อาการทางคลินิกและการวินิจฉัยเดงกีในผู้สูงอายุ

ผู้สูงอายุซึ่งหมายถึงบุคคลที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป มักมีปฏิกิริยาการอักเสบที่ลดลง และมีภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื่อลดลงจากการตอบสนองด้านเซลล์ และการสร้างแอนติบอดีที่ลดลง ดังนั้นเมื่อติดเชื่อเดงกีจึงมักมีอาการไม่เป็นไปตามแบบฉบับเหมือนผู้ป่วยเดงกีอายุน้อย วินิจฉัยได้ยาก นอกจากนั้นผู้สูงอายุมักมีโรคประจำตัวเรื้อรัง เมื่อติดเชื่อจึงอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่ายทั้งจากการติดเชื่อเดงกีเองหรือจากการกำเริบของโรคประจำตัวเรื้อรังเดิม

- พบว่าผู้สูงอายุที่ติดเชื้อมีอาการไข้เพียงอย่างเดียวได้บ่อยถึงร้อยละ 40 และเกินกว่าครึ่งหนึ่งมีไข้ได้นานกว่า 7 วัน พบอาการปวดกระดูก ปวดเมื่อยตัว ปวดศีรษะและผื่นน้อยกว่าผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่อายุน้อย แต่พบอาการอาเจียนและมีเลือดออกจากเยื่อต่างๆ ได้บ่อยกว่ามีระดับเอ็นไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้นมากกว่า มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า พบน้ำในเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ได้บ่อยกว่า และมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการร่วของพลาสมาเกิดเป็น DHF หรือการติดเชื้อเด็งกีรุนแรง (severe dengue) ได้บ่อยกว่าผู้ใหญ่อายุน้อย

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเด็งกีรุนแรงในผู้สูงอายุ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไตวายเรื้อรัง มีอาการอาเจียนต่อเนื่อง มีเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือการพบอาการที่เป็นสัญญาณเตือนนำมาก่อนร้อยละ 90 ของผู้สูงอายุที่เสียชีวิต มีโรคประจำตัวอย่างใดอย่างหนึ่ง ที่พบบ่อยได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคหัวใจ ผู้สูงอายุที่ติดเชื้อมักมีกอน รพ. นานกว่า ฟันตัวซ้ากว่า และเกิดการติดเชื้อในรพ. เช่น การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะหรือปอดอักเสบ บ่อยกว่าผู้ป่วยอายุน้อย จากการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยเด็งกี ย้อนหลัง 15 ปีจากประเทศสิงคโปร์ พบว่าราวครึ่งหนึ่งของผู้ติดเชื้อที่อายุมากกว่า 65 ปี จำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล และเป็นกลุ่มอายุที่ต้องได้รับการรักษาในไอซียูสูงที่สุด และมีอัตราการตายมากที่สุด

อย่างไรก็ตามผลการรักษาของผู้สูงอายุที่ติดเชื้อมีความแตกต่างกัน ระหว่างการศึกษา ส่วนหนึ่งจากระบบสาธารณสุขมูลฐาน และ เศรษฐฐานะของผู้ป่วย ที่ต่างกัน รวมถึงการเก็บข้อมูลในช่วงเวลาที่ต่างกัน

การดูแลรักษาเด็งกีในผู้สูงอายุ

- เนื่องจากผู้สูงอายุมักมีโรคประจำตัวเดิมและใช้ยาหลายขนาน จึงอาจทำให้มีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคเดิมหรือยาที่ใช้ประจำขณะป่วยจากเด็งกี

เช่น การไม่ทราบผู้ป่วยมีภาวะช็อคเนื่องจากมีความดันโลหิตสูงอยู่เดิม การพบเกลือแร่ในเลือดต่ำจากการกินได้น้อยขณะป่วยด้วยการติดเชื้อเด็งก็ร่วมกับการได้รับยาขับปัสสาวะ การมีเกล็ดเลือดต่ำขณะป่วยและได้รับยาต้านเกล็ดเลือด หรือ NSAIDs หรือยาละลายลิ่มเลือดอยู่เดิม การได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม beta blocker ทำให้ไม่พบภาวะหัวใจเต้นเร็วจากการขาดสารน้ำหรือมีภาวะช็อค

- การให้สารน้ำทดแทน ยังไม่มีข้อแนะนำที่จำเพาะ ยังคงใช้หลักการดูแลเหมือนผู้ป่วยอายุน้อย โดยหากพบว่ามีอาการขาดสารน้ำจากการกินได้น้อย อาเจียน ถ่ายเหลว หรือ มีการรั่วของพลาสมา พิจารณาให้สารน้ำทดแทนและติดตามเป็นรายชั่วโมง โดยติดตามความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ ปริมาณปัสสาวะและความเข้มข้นของปัสสาวะ รวมถึงระดับฮีมาโตคริต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงที่จะได้รับสารน้ำมากเกินไป (fluid overload) จากการบีบตัวของหัวใจที่ลดลงหรือการทำงานของไตที่บกพร่อง ดังนั้นในกรณีที่ไม่สามารถประเมินได้จากอาการทางคลินิก อาจพิจารณาการตรวจเพิ่มเติมที่ non-invasive procedure เช่น การทำ echocardiography หรือ การประเมินสถานะของสารน้ำในร่างกายด้วยการทำ ultrasound ของ inferior vena cava อาจช่วยในการวางแผนการให้สารน้ำได้ดีขึ้น

- ควรมีการประเมินความจำเป็นของการใส่สายสวนต่างๆ ทั้งสายสวนหลอดเลือดและสายสวนปัสสาวะอย่างสม่ำเสมอ หากไม่มีข้อบ่งชี้ ควรถอดสายสวนเพื่อลดปัญหาการติดเชื้อในรพ.

- ปัจจุบันวัคซีนเด็งกีซึ่งเป็นชนิด live-attenuated tetravalent dengue vaccine ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐให้ใช้ในผู้ที่มีอายุระหว่าง 9-16 ปี ที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันการติดเชื้อเด็งกีมาก่อน และอาศัย

ใน endemic area โดยปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้วัคซีนในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี

สรุป

ผู้สูงอายุที่ติดเชื้อเด็งก็มักมีอาการไม่ชัดเจนเหมือนผู้ใหญ่อายุน้อย ผู้สูงอายุโดยเฉพาะที่มีโรคประจำตัว มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการรื้อของพลาสมา เกิดเด็งก็รุนแรง มีอวัยวะทำงานผิดปกติ นอนโรงพยาบาลนาน เกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้บ่อยกว่าผู้ใหญ่อายุน้อย และมีอัตราการตายสูงสุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุอื่น การให้สารน้ำที่เหมาะสมและติดตามอย่างใกล้ชิด รวมถึงการประเมินการทำงานของหัวใจ จะช่วยลดความเสี่ยงการได้รับสารน้ำมากเกินไป การตรวจสอบรายการยาเดิมที่ใช้ประจำในระหว่างการป่วยด้วยการติดเชื้อเด็งก็ จะช่วยลดผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาในระหว่างการติดเชื้อเด็งก็ได้

บทที่ 9

ไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกีในสตรีตั้งครรภ์

สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกี มีแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ ควรสงสัยโรคนี้ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีไข้ระหว่างที่มีการระบาดของโรค การศึกษาในประเทศไทยพบว่าความชุกของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเดงกีในสตรีตั้งครรภ์ พบได้สูงถึงร้อยละ 94.7-97.3 และพบสตรีตั้งครรภ์ที่เคยติดเชื้อไวรัสเดงกีมากกว่า 1 serotype มากกว่าร้อยละ 90

ผลของการติดเชื้อเดงกีต่อการตั้งครรภ์

- สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีมีความเสี่ยงที่จะเกิดการคลอดก่อนกำหนด preeclampsia ทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อย การผ่าตดคลอด และการแท้งสูงขึ้น
- ความเสี่ยงของการติดเชื้อเดงกีในทารกมักเกิดในสตรีตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อในระยะใกล้คลอด (มีไข้ก่อนคลอด 1 สัปดาห์)
- อาจเกิดการเสียชีวิตหากมีการคลอดหรือการผ่าตด ในช่วง critical phase (marked thrombocytopenia with or without plasma leakage)
- ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่แสดงว่าว่าการติดเชื้อเดงกีระหว่างตั้งครรภ์ทำให้ทารกเกิดความพิการแต่กำเนิด

ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรค

- สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นไข้เลือดออกเดงกีมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการรุนแรง (severe dengue hemorrhagic fever และ dengue shock syndrome) และเสียชีวิตสูงกว่าสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรภ์
- อายุครรภ์มากขึ้น มีโอกาสที่จะมีอาการรุนแรงกว่าอายุครรภ์น้อยโดยเฉพาะในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์
- การวินิจฉัยยากขึ้นเนื่องจากผลของการเปลี่ยนแปลงจาก physiologic of pregnancy

ปัญหาเฉพาะที่ควรพิจารณาในสตรีตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อเดงกี

ปัญหาเฉพาะที่ควรพิจารณาในสตรีตั้งครรภ์ได้แก่

การวินิจฉัย

- การวินิจฉัยผิดพลาดหรือล่าช้าเนื่องจากอาการของโรคและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจคล้ายกับภาวะผิดปกติจากการตั้งครรภ์ ซึ่งอาจจำเป็นต้องให้เลือดทันที เช่น HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count) หรือภาวะที่มีเลือดออกจากช่องคลอดเนื่องจากสาเหตุทางสูติศาสตร์ ดังตารางที่ 9.1
- การเกิดภาวะเลือดข้น (hemoconcentration) อาจถูกบดบังโดย physiologic hemodilution of pregnancy ซึ่งทำให้ระดับของค่าฮีมาโทคริตต่ำกว่าผู้ที่ไม่ตั้งครรภ์
- อาการอาเจียน ซึ่งเป็น warning sign หนึ่ง อาจวินิจฉัยว่าเป็น hyperemesis

- Baseline tachycardia, lower baseline blood pressure อาจคิดว่าเป็น physiologic of pregnancy ทำให้วินิจฉัยภาวะเดงกีช็อก (dengue shock syndrome: DDS) ลำบาก

ตารางที่ 9.1 ความคล้ายคลึง และ ความแตกต่างระหว่าง ไข้เลือดออก ภาวะตั้งครรภ์ และ HELLP syndrome

	Normal Pregnancy	Dengue	HELLP
Fever	Blunted febrile response	+	-
Bleeding	Bleeding can be due to Obstetrical cause	+(mild to severe)	-(DlVC in severe disease)
Abdominal pain	+/-	+/-	+/-
Ascites, pleural effusion	-	+ in plasma leakage	-
WBC	Elevated	Leukopenia	No specific changes
Thrombocytopenia	+	+unique FBC changes	+
Haematocrit	↓ (haemodilution after the second trimester)	↑ in plasma leakage	Maybe normal/ ↓
Haemolysis	-	-	+
Liver enzymes	Mild ↑	Mild to severe ↑	Mild to moderate ↑
DlVC=disseminated intravascular coagulopathy; FBC=full blood count; HELLP = haemolysis,elevated liver enzymes and low platelet count; WBC= white blood cell			

การดูแลรักษา

1. สตรีตั้งครรภ์ทุกรายที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อเดงกี ควรรับไว้ในโรงพยาบาล และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

2. ให้การรักษาแบบประคับประคอง

- การลดไข้ ให้ acetaminophen 500-650 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมง ไม่เกิน 1.5 กรัม/24 ชั่วโมง
- ในกรณีที่ได้รับ aspirin อยู่ให้หยุดยา
- ไม่ให้ยาในกลุ่ม NSAIDs และยาต้านเกล็ดเลือดอื่นๆ
- ให้ดื่มน้ำมากๆ ถ้ามีอาการคลื่นไส้อาเจียนเนื่องจากตั้งครรภ์ ไม่สามารถดื่มน้ำได้จึงจะพิจารณาให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ
- สังเกต warning symptoms และ signs ของ capillary leak โดยเฉพาะเมื่อใช้ลดลง
- ในการวินิจฉัยภาวะการรั่วของพลาสมาสามารถใช้การตรวจ ultrasound ช่องท้อง และ chest x-ray ในกรณีที่จำเป็นโดย shield abdomen เพื่อป้องกันรังสี
- การดูแลอื่นๆ เช่นเดียวกับผู้ที่ไม่ตั้งครรภ์

3. การดูแลทางสูติศาสตร์

- ภาวะไข้เลือดออกไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการยุติการตั้งครรภ์
- การผ่าตัดคลอด ทำเฉพาะเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์เท่านั้น
- ถ้ามีการเจ็บครรภ์คลอดในช่วงวิกฤต (critical phase) อาจพิจารณาให้ยาเพื่อระงับการหดตัวของมดลูก (tocolytic drugs) เพื่อให้คลอดในช่วงเวลาที่เหมาะสม
- ตรวจสุขภาพทารกในครรภ์ (fetal monitoring) โดยเฉพาะในอายุครรภ์ปลายไตรมาสที่ 2 หรือไตรมาสที่ 3

กรณีที่จำเป็นต้องให้คลอดในช่วงวิกฤต (inevitable delivery during critical phase)

- คลอดในโรงพยาบาลที่มีความพร้อม ทั้งสูติแพทย์และกุมารแพทย์ที่มีประสบการณ์ มีเลือดและส่วนประกอบของเลือดพร้อม

- เตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดให้พร้อม

- ไม่แนะนำการให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันเลือดออก (transfusion prophylaxis) ยกเว้นในกรณีที่คลอดภายใน 6 ชั่วโมง

- การให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion) พิจารณาให้ในรายที่ระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. ($< 50 \times 10^9/L$) เริ่มให้ระหว่างหรือขณะคลอด ไม่ควรให้ก่อนคลอดนาน เพราะเกล็ดเลือดจะมีอายุอยู่เพียง 2-3 ชั่วโมงหลังให้ ในช่วงระยะวิกฤต โดยพิจารณาให้จนกระทั่งระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000 ตัว/ลบ.มม. ($> 50 \times 10^9/L$) หรือ 75,000 ตัว/ลบ.มม. ($75 \times 10^9/L$) ในกรณีผ่าตัดคลอด

- ถ้ามี significant bleeding ควรให้ fresh whole blood / fresh packed red cell ทันที ไม่ควรรอจนเสียเลือดเกิน 500 มิลลิลิตร อย่างเร่งด่วนอย่ารอจนค่าฮีมาโทคริตลดลงจนต่ำ

- พยายามลด trauma และการบาดเจ็บจากการคลอดให้น้อยที่สุด

- ระวังการเสียเลือด ควรให้การเฝ้าดูแลและ monitor อย่างใกล้ชิด

- หลังคลอดตรวจรกรวกรคลอดครบ

- ให้ oxytocin infusion เพื่อห้ามดลูกหดตัวดี ป้องกันการตกเลือดหลังคลอด อาจให้ misoprostol เพื่อป้องกันการตกเลือดหลังคลอด

- หลีกเลี่ยงการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ

- ไม่แนะนำการให้ steroid, IV immunoglobulin หรือ prophylactic antibiotics

- ทารกแรกคลอดที่มารดาเป็นไข้แดงก็ก่อนคลอดไม่นานหรือเป็นขณะคลอด ควรติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในโรงพยาบาล เพราะเสี่ยงที่จะได้รับเชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ซึ่งทารกจะมีอาการรุนแรง

สิ่งที่ควรปฏิบัติ

- ให้ส่งสัยการติดเชื้อแดงก็ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีไข้ โดยเฉพาะขณะมีการระบาดของโรค

- สตรีตั้งครรภ์ที่สงสัยภาวะติดเชื้อแดงก็ ให้รับไว้รักษาในโรงพยาบาล เพื่อติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

- วินิจฉัยแยกโรคจากภาวะผิดปกติทางสูติศาสตร์ เช่น HEELP syndrome

- การตรวจ complete blood count (CBC) มีความสำคัญในการ monitor

- ฝ้าระวัง warning signs โดยเฉพาะเมื่อไข้เริ่มลดลง

- ให้การดูแลแบบประคับประคอง (conservative) ทั้งทางอายุรกรรมและสูติกรรม

- หลีกเลี่ยงการคลอดโดยเฉพาะในช่วงที่มีเกล็ดเลือดต่ำ

- กรณีที่จำเป็นต้องให้คลอด ต้องเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดให้พร้อม

การให้การดูแลอย่างถูกต้องและในเวลาที่เหมาะสม สามารถลดการเสียชีวิตจากร้อยละ 20 เหลือเพียงร้อยละ 1

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค. รายงานพยากรณ์โรคไข้เลือดออกปี 2562. (<https://ddc.moph.go.th/uploads/ckeditor/6f4922f45568161a8cdf4ad2299f6d23/files/Dangue/Prophecy/2562.pdf>).
2. World Health Organization (WHO). Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009. (Available at: <http://www.who.int/rpc/guidelines/9789241547871/en/>).
3. World Health Organization (WHO). Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever. Revised and expanded edition. New Delhi, India: WHO, 2011. (Available at: http://www.searo.who.int/entity/vector_borne_tropical_diseases/documents/SEAROTPS60/en/).
4. World Health Organization. Handbook for Clinical Management of Dengue. Geneva: World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2012. (Available at: <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504713/en/>).
5. Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, Kroeger A, See LL, Farrar J, et al. Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: a systematic literature review. Am J Trop Med Hyg 2014; 91(3):621-34.
6. Tun-Linn Thein, Victor C. Gan, David C. Lye, Chee-Fu Yung, Yee-Sin Leo. Utilities and limitations of the World Health Organization 2009 warning signs for adult dengue severity. PLoS Negl Trop Dis 2013;7(1):e2023.
7. Thanachartwet V, Wattanathum A, Oer-areemitr N, et al. Diagnostic accuracy of peripheral venous lactate and the 2009 WHO warning signs

- for identifying severe dengue in Thai adults: a prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2016;16:46. doi: 10.1186/s12879-016-1386-5.
8. Kalayanaroj S. Clinical manifestations and management of dengue/DHF/DSS. *Trop Med Health* 2011;39:S83-7.
 9. Tantawichien T. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adolescents and adults. *Paediatr Int Child Health* 2012;32 Suppl 1:22-7.
 10. Royal College Physician of Thailand. Practical guideline for management of dengue in adults: 2014. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015;46 (Suppl 1):169-85.
 11. Kalayanaroj S, Rothman AL, Srikiatkachorn A. Case management of dengue: Lessons learned. *J Infect Dis* 2017;215(suppl 2):S79-S88.
 12. 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.
 13. Woon YL, Hor CP, Hussin N, et al. A two-year review on epidemiology and clinical characteristics of dengue deaths in Malaysia, 2013-2014. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(5):e0004575.
 14. Wongsu a. Fluid and hemodynamic management in severe dengue. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015;46:S123-7.
 15. Thanachartwet V, Wattanathum A, Sahassananda D, et al. Dynamic measurement of hemodynamic parameters and cardiac preload in adults with dengue: a prospective observational study. *PLoS one* 2016 May 19; 11(5):e0156135.
 16. Supat Chamnanchanunt, Deena Kanagaraj, Vipha Thanachartwet, et al. Early predictors of clinically significant bleeding in adults with dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;43(4):890-7.

17. Victor C. Gan. Dengue: Moving from current standard of care to State-of-the-Art treatment. *Curr Treat Options Infect Dis* 2014;6:208-26.
18. Tangnarakatchakit K, Chuansumrit A, Chaiyaratana W, et al. Excessive menstrual bleeding in adolescents with dengue infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1):92-3.
19. Khan Assir MZ, Kamran U, Ahmad HI, et al. Effectiveness of platelets transfusion in dengue fever: a randomized controlled trial. *Transfus Med Hemother* 2013;40(5):362-8.
20. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicenter, open-label, randomized, superiority trial. *Lancet* 2017;389(10079):1611-8.
21. 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(8):549-55.
22. 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(6):1135-8.
23. Trunfio M, Savoldi A, Viganò O, d'Arminio Monforte A. Bacterial coinfections in dengue virus disease: what we know and what is still obscure about an emerging concern. *Infection* 2017;45:1-10.
24. Muller DA, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis* 2017;215(Suppl 2):89-95.

25. Ayukekbong JA, Oyero OG, Nnukwu SE, Mesumbe HN, Fobisong CN. Value of routine dengue diagnosis in endemic countries. *World J Virol* 2017;6(1):9-16.
26. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, Villar LA, Parra B. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virol J* 2010;7: 361. doi: 10.1186/1743-422X-7-361.
27. Hermann LL, Thaisomboonsuk B, Poolpanichupatam Y, et al. Evaluation of a dengue NS1 antigen detection assay sensitivity and specificity for the diagnosis of acute dengue virus infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(10): e3193.
28. 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(8):1127-34.
29. Treeprasertsuk S, Kittittrakul C, Silachamroon U, et al. Liver function tests and clinical severity of dengue infection in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98:S81.
30. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, et al. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:265-70.
31. Thomson SJ, Cowan ML, Johnston I, et al. Liver function tests on the intensive care unit: a prospective, observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1406-11.
32. Sklar GE, Subramaniam M. Acetylcysteine treatment for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Ann Pharmacother* 2004;38:498-501.
33. Kumarasena RS, Mananjala Senanayake S, et al. Intravenous N-acetylcysteine in dengue-associated acute liver failure. *Hepatol Int* 2010;4: 533-4.

34. Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. *Gut* 2009;58(12):1690-702.
35. Penafiel A, Devanand A, Tan HK, et al. Use of molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure attributable to dengue hemorrhagic fever. *J Intensive Care Med* 2006; 21:369-71.
36. Vachvanichsanong P, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. *Arch Virol* 2016;161(4):771-8.
37. Lizarraga KJ, Nayer A. Dengue-associated kidney disease. *J Nephropathol* 2014;3(2):57-62.
38. 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(5):1350-6.
39. Khalil MA, Sarwar S, Chaudry MA, et al. Acute kidney injury in dengue virus infection. *Clin Kidney J* 2012;5(5):390-4.
40. Oliveira JF, Burdmann EA. Dengue-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2015;8(6):681-5.
41. 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(4):651-5.
42. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013;12(9):906-19.
43. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000;355(9209):1053-9.
44. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci* 2008;267(1-2):36-40.

45. Misra UK, Kalita J, Syam UK, Dhole TN. Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Sci* 2006;244(1-2):117-22.
46. Soares CN, Faria LC, Peralta JM, de Freitas MR, Puccioni-Sohler M. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *J Neurol Sci* 2006;249(1):19-24.
47. Yeo PS, Pinheiro L, Tong P, Lim PL, Sitoh YY. Hippocampal involvement in dengue fever. *Singapore Med J* 2005;46(11):647-50.
48. Wasay M, Channa R, Jumani M, Shabbir G, Azeemuddin M, Zafar A. Encephalitis and myelitis associated with dengue viral infection clinical and neuroimaging features. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(6):635-40.
49. Lin RJ, Lee TH, Leo YS. Dengue in the elderly: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:729-35.
50. Kuo HJ, Lee IK, Liu JW. Analyses of clinical and laboratory characteristics of dengue adults at their hospital presentations based on the World Health Organization clinical-phase framework: Emphasizing risk of severe dengue in the elderly. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:740-8.
51. Lee CC, Hsu HC, Chang CM, Hong MY, Ko WC. Atypical presentations of dengue disease in the elderly visiting the ED. *Am J Emerg Med* 2013;31:783-7.
52. Rowe EK, Leo YS, Wong JG, et al. Challenges in dengue fever in the elderly: atypical presentation and risk of severe dengue and hospital-acquired infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2777.
53. Ang LW, Thein TL, Ng Y, et al. A 15-year review of dengue hospitalizations in Singapore: Reducing admissions without adverse consequences, 2003 to 2017. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007389.

54. Gehlot H, et al. A study of dengue fever in pregnancy in pregnancy and its maternal and fetal prognosis. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2017;6(8):3414-7.
55. Guideline development Group: Meeting August 30, 2014. Dengue in pregnancy: Management protocols.-Fogsi. (Available at. <https://www.fogsi.org>> dpmp).