คำแนะนำ

แนวทางเวชปฏิบัติ

การวินิจฉัยและการรักษาโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็กและวัยรุ่น

15 มกราคม พ.ศ. 2567

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

Draft

(ฉบับก่อนประชาพิจารณ์)

คำนำ

เชื้อไวรัสเด็งกี่เป็นสาเหตุของไข้สูงเฉียบพลันที่พบบ่อยในประเทศไทย ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ หรือมีเพียงอาการไข้และหายได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจเสียชีวิตเนื่องจากการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด (plasma leakage) ภาวะเลือดออกรุนแรง และอวัยวะล้มเหลว

แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษาโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็กและวัยรุ่น พ.ศ. 2566 มีเนื้อหากระชับและครอบคลุมหลักการที่สำคัญ ตั้งแต่การวินิจฉัย การดูแลรักษา หลักการให้สารน้ำ ชนิดของสารน้ำที่ควรใช้ในระยะไข้และในระยะวิกฤติ การดูแลภาวะแทรกซ้อน แนวทางการส่งต่อผู้ป่วย และวัคซีนป้องกันไวรัสเด็งกี่ โดยคำแนะนำต่าง ๆ จะอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็นปัจจุบัน โดยคณะผู้นิพนธ์ที่เป็นกุมารแพทย์จากหลายสถาบันที่มีประสบการณ์ และเชี่ยวชาญในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ อย่างไรก็ดี การนำหลักการจากแนวทางเวชปฏิบัตินี้ไปใช้จริง จำเป็นต้องปรับให้เหมาะสมกับบริบทและสภาวะการณ์ โดยแพทย์ต้องใช้วิจารณญาณอย่างเหมาะสม เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ดีที่สุด ต่อสถานการณ์นั้นๆ แนวทางเวชปฏิบัตินี้มิได้มีวัตถุประสงค์ให้นำไปใช้เป็นข้ออ้างในการดำเนินการทางกฎหมาย

คณะผู้นิพนธ์และบรรณาธิการหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเมื่อบุคลากรทางการแพทย์นำ ความรู้จากหนังสือเล่มนี้ไปใช้แล้ว มาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่จะเป็นไปในทิศทางที่ดี ทำให้ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ลดลง

ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์สมศักดิ์ โล่ห์เลขา
ประธานราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

DRAFT

กิตติกรรมประกาศ

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจาก Arbovorus ที่มีความสำคัญในประเทศไทยมาเป็นเวลานานจนถึงปัจจุบัน การนำเสนอแนวทางครั้งนี้มีความแตกต่างจากแนวทางที่มีมาก่อนหน้านี้บางประการ เป็นการพัฒนาแนวทางโดยการร่วมกันทบทวนประเด็นคำถามต่างๆ อย่างละเอียดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญจากสหสาขา ตามด้วยขั้นตอนของคำแนะนำโดยมีขั้นคุณภาพ (Grading recommendation) ถือเป็นคำแนะนำฉบับแรกสำหรับโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีขั้นน้ำหนักคำแนะนำ โดยยึดตามหลักของแนวทางการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ (Guide to Develop Clinical Practice Guidelines) ที่จัดทำโดยแพทยสภา ร่วมกับราชวิทยาลัยแพทย์เฉพาะทางสาขาต่าง ๆ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

การพัฒนาแนวทางนี้ เป็นภารกิจของราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยโดยดำเนินการร่วมกับอนุสาขาทางกุมารเวชศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ อนุสาขาโรคติดเชื้อในเด็ก อนุสาขาเวชบำบัดวิกฤต อนุสาขาโรคไต อนุสาขาโลหิตวิทยา อนุสาขาประสาทวิทยา อนุสาขาทางเดินอาหารและตับ ตลอดจนกองระบาดวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณะสุข เป็น แนวทางสำหรับผู้เป็นโรคเด็งกี่อายุแรกเกิดถึง 18 ปี โดยมีวัตถุประสงค์ ที่จะยับยั้งไม่ให้ผู้ติดเชื้อเด็งกี่ มีอาการก้าวสู่โรครุนแรง และการเสียชีวิต ซึ่งจากการทบทวนและสรุปโดยผู้เชี่ยวชาญ **สาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิต ตามเอกสารที่มีมาก่อนหน้า ได้แก่**

1. **การวินิจฉัยที่ผิดพลาด** ไม่นึกถึงไข้เลือดออกเด็งกี่ พบได้มากกว่าครึ่งของผู้ป่วยที่รุนแรงเสียชีวิต
2. **การวินิจฉัยช้ามาก** โดยวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วย เข้าระยะช็อก หรือมีเลือดออก ซึ่งเป็นระยะท้ายของโรค ผู้ป่วยมีอาการเลวลง มีความล้มเหลวของร่างกายหลายระบบ
3. **ภาวะน้ำเกิน** เป็นสาเหตุการตายมากกว่าครึ่ง มีภาวะ pulmonary edema และ congestive heart failure
4. **การให้เลือดช้า** ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในอวัยวะภายใน หรือในทางเดินอาหาร หรือมีภาวะเลือดประจำเดือนออกมาก หรือมีภาวะซีดจาก hemoglobinopathy หรือ G6PD deficiency

เพื่อลดความรุนแรงและการเสียชีวิต จากการติดเชื้อเด็งกี่ แนวทางปฏิบัตินี้ จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะแก้ไขปัญหาดังกล่าวข้างต้น โดยให้มีการวินิจฉัยการติดเชื้อเด็งกี่ให้ถูกต้อง รวดเร็ว ไม่ต้องรอให้มีอาการหนัก การรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละระยะเพื่อไม่ให้ก้าวสู่ภาวะที่เป็นอันตราย การ

DRAFT

หลีกเลี่ยงภาวะน้ำเกิน และการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดอย่างเหมาะสม ตลอดจนการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในระบบต่างๆ รวมทั้งส่งต่อผู้ป่วยอาการหนัก นับเป็นแนวทางเวชปฏิบัติ ที่มีความครอบคลุมอย่างละเอียด และมีความทันยุค เพื่อให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ที่ในการนำไปใช้กับผู้ติดเชื้อเด็งกี่ จะสามารถทำให้ลดการดำเนินโรคสู่ความรุนแรงและการเสียชีวิตได้

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยขอขอบคุณคณะกรรมการพัฒนาและผู้ร่วมนิพนธ์บทความแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและรักษาโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็กและวัยรุ่น ฉบับปี พ.ศ. 2566 ที่ได้สละเวลาทุ่มเทกับการจัดทำแนวทางฉบับนี้ ขอขอบคุณ พญ.ปลอบขวัญ อึ้งชูศักดิ์ และ รศ.นพ.ณัฐชัย อนันตสิทธิ์ ที่ได้รวบรวมและเรียบเรียงบทนิพนธ์ทุกบทเข้าด้วยกัน ขอบคุณ ศ.พลตรี วีระชัย วัฒนวีรเดช บรรณาธิการจัดทำรูปเล่ม และขอขอบคุณคณะผู้เชี่ยวชาญ ทบทวน แนวทางเวชปฏิบัตินี้ในการให้ความคิดเห็น เพื่อเป็นประโยชน์กับกุมารแพทย์และผู้ป่วยในการวินิจฉัยและรักษาไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็กและวัยรุ่น

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยจะจัดให้มีการสัมมนา เพื่อวิเคราะห์วิจารณ์ การนำแนวทางนี้ สู่ภาคปฏิบัติในการประชุมวิชาการประจำปีของราชวิทยาลัยต่อไป ตลอดจนมีการปรับปรุงต่อไปในอนาคต

รศ.พลตรีหญิง ฤดีวิไล สามโกเศศ
ประธานวิชาการ ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

DRAFT

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
กิตติกรรมประกาศ	ข
รายนามคณะทำงานเพื่อร่างแนวทางเวชปฏิบัติโรคไข้เลือดออกเด็งกี่	ฉ
คำชี้แจงคุณภาพหลักฐาน (quality of evidence) **และระดับคำแนะนำ** (strength of recommendation)	ช
บทนำ	1
ระบาดวิทยาของไข้เลือดออกเด็งกี่	2
พยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ (Pathogenesis)	4
การจำแนกผู้ป่วยติดเชื้อเด็งกี่ตามกลุ่มอาการ	5
อาการและการดำเนินโรคของไข้เลือดออกเด็งกี่	8
การแบ่งระดับความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่	10
การวินิจฉัยไข้เลือดออกเด็งกี่และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัย	13
การดูแลรักษากลุ่มโรคไข้เลือดออกเด็งกี่แบบผู้ป่วยนอก	19
การดูแลรักษากลุ่มโรคไข้เลือดออกเด็งกี่แบบผู้ป่วยใน	23
● การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็งกี่ หรือผู้ป่วยที่น่าจะเป็นเด็งกี่ในระยะไข้ (Febrile Phase)	23
● การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็งกี่ หรือผู้ป่วยที่น่าจะเป็นเด็งกี่ในระยะวิกฤต (Critical Phase)	26
● การให้สารน้ำในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ในระยะวิกฤต (Fluid Management in Critical Phase Dengue)	28
● การให้สารน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน	36
● การดูแลรักษาภาวะอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่	36
○ การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ	
○ การดูแลรักษาภาวะหายใจเหนื่อยและหายใจล้มเหลว	
● การใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่	38
● การประเมินสารน้ำและการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ระยะวิกฤต (Fluid Responsiveness in Critical Dengue)	40

DRAFT

- การใช้ยากระตุ้นหัวใจและความดันโลหิตในผู้ป่วยเด็กที่ช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่ (Vasoactive Medications in Children with Dengue Shock Syndrome) 43

ภาวะแทรกซ้อนจากไข้เลือดออกเด็งกี่และแนวทางการรักษาภาวะแทรกซ้อน 45

- ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน 45
- ภาวะสารน้ำเกินในหลอดเลือด (Intravascular volume overload) 48
- ภาวะเลือดออก (Dengue with bleeding) 49
- ภาวะ Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) 55
- ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันในกระแสเลือด (acute intravascular hemolysis) 57
- ภาวะความดันในช่องท้องสูง (Intra-Abdominal Hypertension, IAH) 59
- ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (Neurological Complications) 62
- ภาวะตับอักเสบและตับวายเฉียบพลัน (Acute Hepatitis and Paediatric Acute Liver Failure) 66
- ภาวะ Cytokine Storm 71
- การติดเชื้อเด็งกี่ร่วมกับการติดเชื้ออื่น (Dengue with Co-infection) 74

แนวทางในการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ (Indications for Rerferral of Children with Dengue) 79

การเฝ้าระวังและการรายงานไข้เลือดออกเด็งกี่ต่อกระทรวงสาธารณสุข 80

การป้องกันควบคุมโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในประเทศไทย 82

วัคซีนป้องกันไวรัสเด็งกี่หรือวัคซีนไข้เลือดออกเด็งกี่ 84

เอกสารอ้างอิง 86

DRAFT

รายนามคณะทำงานเพื่อร่างแนวทางเวชปฏิบัติโรคไข้เลือดออกเด็งกี่

ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์สมศักดิ์	โล่ห์เลขา
รองศาสตราจารย์พลตรีหญิงฤดีวิไล	สามโกเศศ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงกุลกัญญา	โชคไพบูลย์กิจ
ศาสตราจารย์คลินิกแพทย์หญิงกาญจนา	ตั้งนรารัชชกิจ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงกมลวิช	เลาประสพวัฒนา
ศาสตราจารย์นายแพทย์รุจิภัตต์	สำราญสำรวจกิจ
ศาสตราจารย์พลตรีวีระชัย	วัฒนวีรเดช
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอรุณวรรณ	พฤทธิพันธุ์
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงดารินทร์	ซอโสตถิกุล
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ณัฐชัย	อนันตสิทธิ์
รองศาสตราจารย์(พิเศษ)แพทย์หญิงวารุณี	พรรณพานิช วานเดอพิทท์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐพล	อุปลา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์บันดาล	ซื่อตรง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์พันเอกเดชวิจิตร์	สุวรรณภักดี
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงปวรี	ศรัยสวัสดิ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงฟ้าใส	ประเสริฐสรรพ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ดร.สุวพร	อนุกูลเรืองกิตติ์
อาจารย์นายแพทย์สุวิกรม	ลอร์
นายแพทย์เฉลิมไทย	เอกศิลป์
นายแพทย์ศิรวุฒ	ตรีภัทราชยากร
นายแพทย์ธีรพล	จริยะสกุลโรจน์
แพทย์หญิงประอร	สุประดิษฐ์ ณ อยุธยา
แพทย์หญิงปลอบขวัญ	อึ้งชูศักดิ์
แพทย์หญิงโรจนี	เลิศบุญเหรียญ
แพทย์หญิงพัดชา	เย็นจะบก
แพทย์หญิงกัญฑิมาศ	สิทธิกูล

DRAFT

คำชี้แจงคุณภาพหลักฐาน (quality of evidence) และ ระดับคำแนะนำ (strength of recommendation)

การให้ระดับของคุณภาพหลักฐาน (quality of evidence) และระดับคำแนะนำ (strength of recommendation) ตามหลักของแนวทางการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ (Guide to Develop Clinical Practice Guidelines) ที่จัดทำโดยแพทยสภา ร่วมกับราชวิทยาลัยแพทย์เฉพาะทางสาขาต่าง ๆ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

<u>การให้ระดับของคุณภาพหลักฐาน</u> <u>(quality of evidence)</u>

ระดับ A หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

A1 การทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์แปรฐาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomize-controlled clinical trials) หรือ

A2 การศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุมที่มีคุณภาพดีเยี่ยม อย่างน้อย 1 ฉบับ (a well-designed, randomize-controlled, clinical trial)

ระดับ B หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

B1 การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุม แต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized, controlled, clinical trials) หรือ

B2 การศึกษาควบคุม แต่ไม่สุ่มตัวอย่าง ที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non-randomized, controlled clinical trial) หรือ

B3 หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี มาจากสถาบัน หรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม หรือ

B4 หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการ หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่น หรือทดลองแบบไม่มีการควบคุม ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติมาตรการที่เด่นชัดมาก เช่น ผลของการนำยาเพ็นนิซิลินมาใช้ในราว พ.ศ. 2480 จะได้รับการจัดอยู่ในหลักฐานประเภทนี้

ระดับ C หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

C1 การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) หรือ

C2 การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)

ระดับ D หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

DRAFT

D1 รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ บนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ

D2 รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่ม และคณะผู้ศึกษาต่างคณะอย่างน้อย 2 ฉบับ

<u>การให้น้ำหนักคำแนะนำ (strength of recommendation)</u>

กำหนดขึ้นโดยคำนึงถึงประสิทธิผล (effectiveness) ที่เป็นเป้าหมายสุดท้ายของเวชบริการ ได้แก่ การมีชีวิตที่ยืนยาว (prolonged life) การลดการเจ็บป่วย (decreased morbidity) และการสร้างเสริมคุณภาพชีวิต (improved quality of life) รวมทั้งคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ดูแลผู้ป่วยด้วย การกำหนดน้ำหนักคำแนะนำ ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการทบทวนหลักฐานเท่าที่ค้นคว้ามาได้ในปัจจุบัน ประกอบกับฉันทามติ (systematic review and consensus of peer reviewers)

น้ำหนัก ++ หมายถึง "แนะนำอย่างยิ่ง" (strongly recommend)

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost effective) (ควรทำ)

น้ำหนัก + หมายถึง "แนะนำ" (recommend)

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ (อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม: น่าทำ)

น้ำหนัก +/- หมายถึง "ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน" (neither recommend nor against)

คือ ความมั่นใจยังก้ำกึ่งในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำ ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)

น้ำหนัก - หมายถึง "ไม่แนะนำ" (not recommend)

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำ ไม่ให้ทำอยู่ใน ระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่า หากไม่จำเป็น (อาจทำก็ได้กรณีมีความจำเป็น แต่โดยทั่วไป "ไม่น่าทำ")

น้ำหนัก - - หมายถึง "ไม่แนะนำอย่างยิ่ง/คัดค้าน" (strongly not recommend/against)

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษ หรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)

DRAFT

บทนำ

ไข้เลือดออกเด็งกี่ เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี (Dengue) ซึ่งเป็น RNA virus ใน family Flaviviridae ตะกูล Flavivirus เช่นเดียวกับ yellow fever, Zika, JE โดยมีพาหะเป็นยุงลายทั้งยุงลายบ้านและยุงลายสวน องค์การอนามัยโลก รายงานว่ามากกว่า 100 ประเทศมีการระบาดของไข้เลือดออกเด็งกี่ โดยมีประชากรมากกว่า 3,900 ล้านคนทั่วโลกเสี่ยงต่อการเป็นไข้เลือดออกเด็งกี่ ในแต่ละปีมีผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ประมาณ 390 ล้านคนทั่วโลก โดยในจำนวนนี้มีการเสียชีวิตมากกว่า 500,000 คน แม้ว่าจะมีความพยายามและมาตรการต่างๆในการควบคุมและกำจัดยุงลายในหลายประเทศ แต่ยังไม่มีความสำเร็จในการควบคุมไข้เลือดออกเด็งกี่ได้ ในทางตรงกันข้ามกลับพบว่า อุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่เพิ่มขึ้น 30 เท่าในช่วง 50 ปีผ่านมา ในขณะที่ประชากรยุงแพร่ไปสู่ในหลายท้องถิ่นและดินแดนที่ไม่เคยมียุงลายมาก่อน ปัญหาเรื่องโรคร้อนอาจเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ประชากรยุงเพิ่มขึ้นมาก อีกปัจจัยที่สำคัญคือ เพียงประมาณร้อยละ 20 ของผู้ที่ติดเชื้อเท่านั้นที่มีอาการ อีกร้อยละ 80 ไม่มีอาการสามารถทำกิจกรรมนอกบ้านได้ตามปรกติและไม่ได้ระวังยุงกัด แต่มีไวรัสในตัวซึ่งเป็นแหล่งโรคซึ่งหากมียุงที่เป็นพาหะที่มากัด ก็จะสามารถนำเชื้อไปแพร่ต่อได้

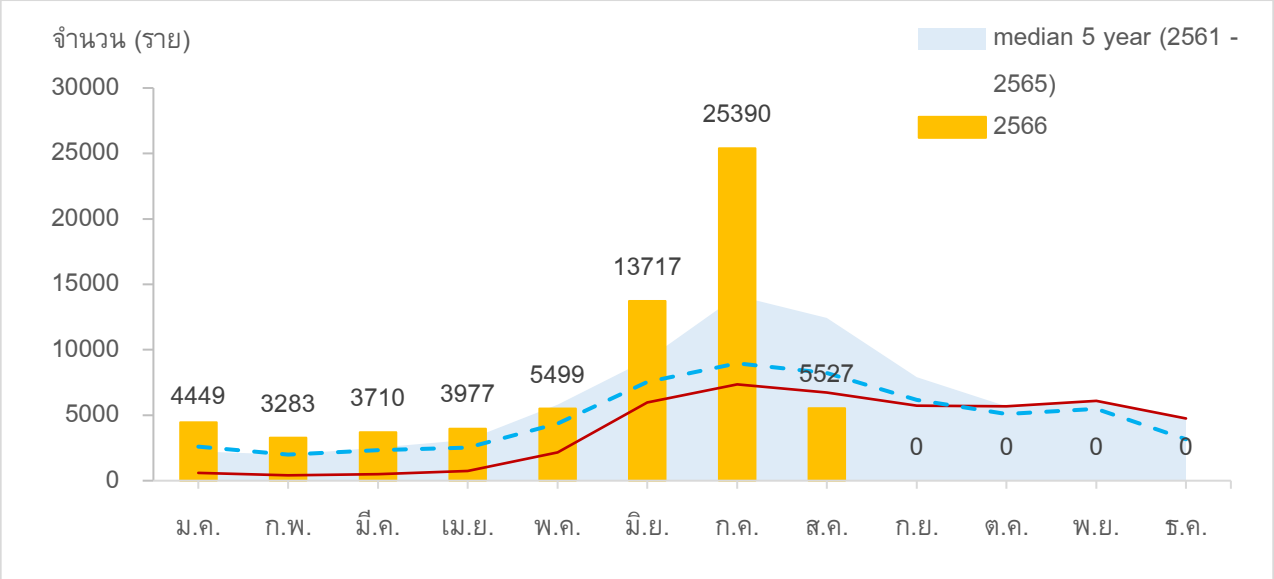
แม้ว่าการวินิจฉัยและแนวทางการรักษาได้มีการพัฒนาขึ้นมาโดยตลอด ซึ่งทำให้อัตราการตายในประเทศไทยอยู่ในระดับต่ำ คือร้อยละ 0.13 ซึ่งเป็นอัตราที่ต่ำกว่าหลายๆประเทศ แต่เมื่อมีจำนวน ผู้ติดเชื้อมากมาย ย่อมทำให้เกิดความสูญเสียจากความเจ็บป่วยและเสียชีวิตได้สูงมาก ที่น่ากังวลก็คือไข้เลือดออกเด็งกี่เป็นโรคที่เกิดในเด็กและวัยรุ่น รวมทั้งผู้ใหญ่วัยทำงานที่แข็งแรงดี และไม่มีโรคประจำตัวใดๆเลย และยังไม่มีวิธีพยากรณ์ได้ว่า ผู้ป่วยคนไหนจะมีอาการหนัก การที่มีสุขภาพดีแข็งแรง ไม่ได้ทำให้มั่นใจได้ว่าจะไม่เป็นโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ที่รุนแรง

การรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่เป็นการรักษาแบบประคับประคองและให้สารน้ำอย่างเหมาะสม รวมทั้งรักษาภาวะช็อกและภาวะแทรกซ้อนอย่างเหมาะสม ทันการณ์ ซึ่งการรักษาที่เหมาะสมนี้จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตายไปได้ส่วนหนึ่ง ในขณะเดียวกันมาตรการการป้องกันต่างๆ ตั้งแต่การควบคุมประชากรยุง การป้องกันไม่ให้ยุงกัด และการฉีดวัคซีน ล้วนเป็นสิ่งที่ต้องทำควบคู่ไป

DRAFT

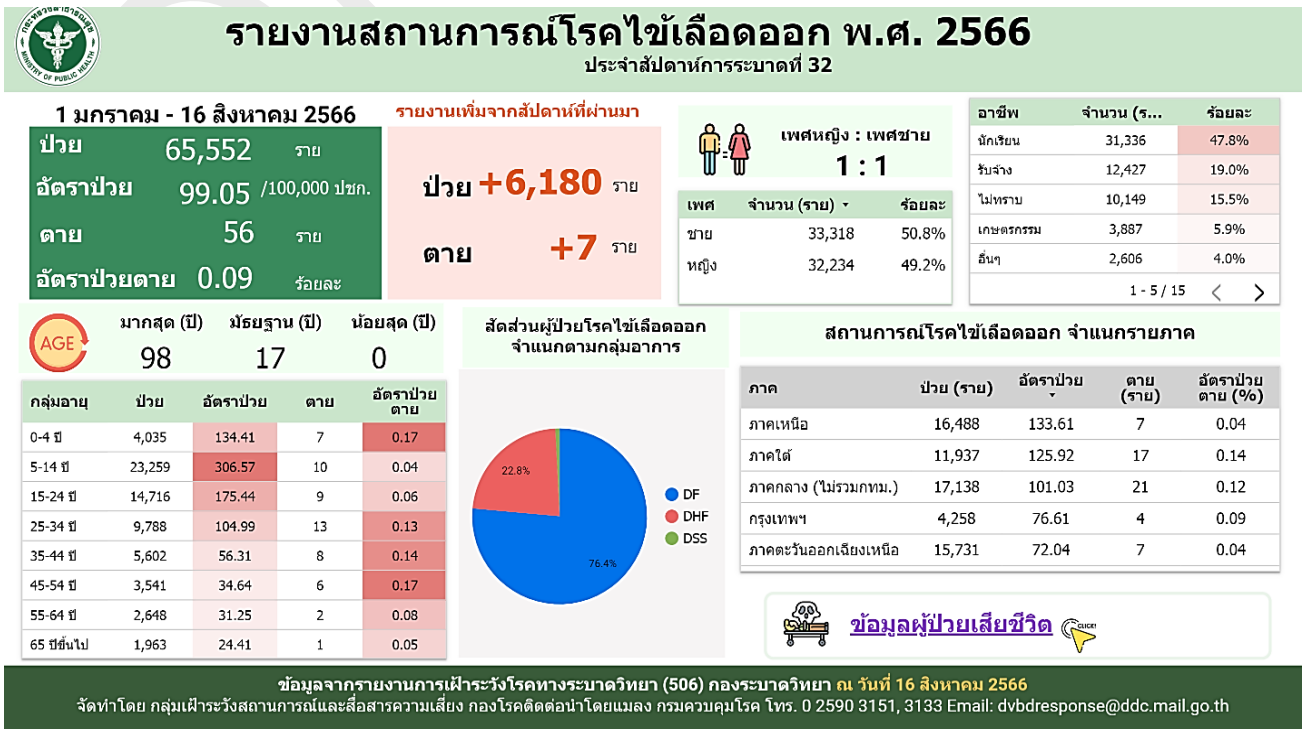
ระบาดวิทยาของไข้เลือดออกเด็งกี่

ไข้เลือดออกเด็งกี่เป็นโรคประจำถิ่นในประเทศไทย ข้อมูลการเฝ้าระวังโรคจากระบบรายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา (รง. 506) โดยกองระบาดวิทยาร่วมกับโรงพยาบาลเครือข่ายทุกจังหวัด ระหว่างปี 2554 - 2565 มีรายงานผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ระหว่าง 10,617 - 154,773 ราย ต่อปี หรือเฉลี่ยกว่า 100,000 รายทุกปี โดยในปี 2563 – 2565 ซึ่งเป็นช่วงที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 พบจำนวนผู้ป่วยลดลงอย่างมาก โดยมีผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ จำนวน 72,519 รายในปี 2563 จำนวน 10,617 รายในปี 2564 และจำนวน 46,679 รายในปี 2565 (รูปที่ 1) โดยมีอัตราป่วยตาย ระหว่างร้อยละ 0.06-0.13 โดยมีรายงานผู้ป่วยตลอดทั้งปี และพบผู้ป่วยสูงสุดในช่วงฤดูฝน ระหว่างเดือนพฤษภาคม ถึงกรกฎาคม ของทุกปี อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 1:1 กลุ่มอายุที่พบอัตราป่วยสูงสุดมีความแตกต่างกันไปแต่ละปี แต่มักจะพบในผู้ป่วยเด็กวัยเรียนเป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ กลุ่มอายุ 10-14 ปี, 5-9 ปี และวัยทำงาน, 15-24 ปีรองลงมาจะเป็นกลุ่มเด็กเล็ก 0-4 ปีและผู้ใหญ่ โดยกลุ่มอาชีพที่พบส่วนใหญ่มีความสอดคล้องกับกลุ่มอายุของผู้ป่วยคือ มีรายงานในกลุ่มนักเรียนสูงที่สุด รองลงมา ได้แก่ อาชีพรับจ้าง และไม่ทราบอาชีพ ไข้เลือดออกเด็งกี่มีการรายงานในทุกจังหวัดของประเทศไทย พื้นที่ในเขตเทศบาลเล็กน้อย[1-2]



รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่จำแนกตามเดือน ปี 2565 ถึงเดือนสิงหาคม ปี 2566 และค่ามัธยฐาน 5 ปี (ข้อมูลจากฐานข้อมูลเฝ้าระวังโรค รง. 506 กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ณ วันที่ 16 สิงหาคม 2566 จัดทำโดยกลุ่มพัฒนาระบบเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาโรคติดต่อ กรมควบคุมโรค)

สำหรับปี 2566 พบว่าจำนวนผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่มีแนวโน้มสูงขึ้นกว่าค่ามัธยฐาน 5 ปีย้อนหลัง และสูงกว่าปี 2565 โดยข้อมูลจาก รง. 506 กองระบาดวิทยา ณ วันที่ 16 สิงหาคม 2566 สถานการณ์โรคพบผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเด็งกี่สะสม 65,552 ราย อัตราป่วย 99.05 ต่อประชากรแสนคน มีรายงานผู้เสียชีวิต 56 ราย อัตราป่วยตาย คิดเป็นร้อยละ 0.08 กลุ่มอายุที่พบมากที่สุด 3 อันดับ คือ กลุ่มอายุ 5-14 ปี มีอัตราป่วยต่อประชากรแสนคนคิดเป็น 306.57 รองลงมา คือ 15-24 ปี (อัตราป่วยต่อประชากรแสนคน 175.44) และ 0-4 ปี (อัตราป่วยต่อประชากรแสนคน 134.41) การรายงานพบได้ในทุกภูมิภาคของประเทศไทย (รูปที่ 2) จังหวัดที่มีอัตราป่วยต่อแสนประชากรสูง 5 จังหวัดแรก ได้แก่ ตราด (574.29) น่าน (391.14) จันทบุรี (367.82) เชียงราย (324.12) และระยอง (290.98) ตามลำดับ แต่ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2566 เป็นต้นมา พบว่าแนวโน้มผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่สูงขึ้นในทุกภาค พบผู้ป่วยสูงสุดในเดือนกรกฎาคม โดยมีรายงานผู้ป่วย 25,000 กว่าราย ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการสำรวจลูกน้ำยุงลายจากฐานข้อมูลระบาด ของกองโรคติดต่อ นำโดยแมลงพบว่าสถานที่ที่พบสัดส่วนของลูกน้ำยุงลายสูง ได้แก่ วัด โรงเรียน โรงเรือน โรงแรม สถานที่ราชการตามลำดับ ผู้เสียชีวิตส่วนใหญ่เป็นกลุ่มเสี่ยง เช่น มีภาวะอ้วน (BMI >23 กก./ม^2) มีโรคประจำตัวเช่น โลหิตจาง เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไตวายเรื้อรัง มีภาวะติดสุรา เป็นเด็กเล็กต่ำกว่า 1 ปี หรือผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป นอกจากนี้ประวัติเสี่ยงที่พบคือผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลช้า (>4 วัน หลังจากวันเริ่มป่วย) และบางรายได้รับยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ในระยะไข้[2-3]



DRAFT

รูปที่ 2 สถานการณ์ไข้เลือดออกเด็งกี่ระหว่างวันที่ 1 มกราคม-16 สิงหาคม 2566 จำนวนผู้ป่วย อัตราป่วย และอัตราป่วยตายจำแนกตามกลุ่มอายุและภูมิภาค สัดส่วนของอาชีพ และการวินิจฉัย

(ข้อมูลจากฐานข้อมูลเฝ้าระวังโรค รง. 506 กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ณ วันที่ 16 สิงหาคม 2566 จัดทำโดยกลุ่มเฝ้าระวังสถานการณ์และสื่อสารความเสี่ยง กองโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค)

พยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ (Pathogenesis)

พยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ยังไม่ชัดเจนจนปัจจุบันนี้ แต่พบว่ากลไกหลักในการเกิดโรคมาจากการเพิ่มขึ้นของการซึมผ่านผนังหลอดเลือด (vascular permeability) การมีปริมาณเกล็ดเลือดที่ต่ำลง (thrombocytopenia) และความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy) โดยทั้งสายพันธุ์ของไวรัส ภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีผลต่อความรุนแรงของโรค

เชื่อว่า non-structural protein-1 (NS-1 Ag) กระตุ้นให้เซลล์ macrophage ของผู้ป่วยมีการหลั่ง cytokine และกระตุ้นระบบ complement ทำให้เกิดการทำลายการยึดเกาะกันของ endothelial layer ที่ผนังหลอดเลือด[4] ทำให้เกิด **การเพิ่มขึ้นของ** vascular permeability และมีการรั่วไหลของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดตามมา จึงเกิดอาการแสดงของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ (dengue hemorrhagic fever) ได้แก่ การมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) การเกิดน้ำคั่งในช่องท้อง (ascites) ตรวจพบความเข้มข้นของเลือดเพิ่มมากขึ้น (hemoconcentration) หากการรั่วของพลาสมาเพิ่มมากขึ้น จนสารน้ำในหลอดเลือดไม่เพียงพอ ก็สามารถทำให้เกิดอาการช็อกได้

สำหรับอาการแสดงที่มีเลือดออก เชื่อว่าเกิดจากเชื้อไวรัสที่เข้าสู่ไขกระดูก และยับยั้งการสร้างเกล็ดเลือด ทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำลง และพบว่ามีการทำลายเกล็ดเลือดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายเองด้วย (immune mediated platelet dysfunction)[5] นอกจากนี้การเกิดการอักเสบของตับ และผลจาก endothelial injury ทำให้เกิดการกระตุ้นกลไกการแข็งตัวของเลือด และเกิดความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy) ตามมา โดยจะพบลักษณะ prolong activated partial thromboplastin time (APTT) ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่

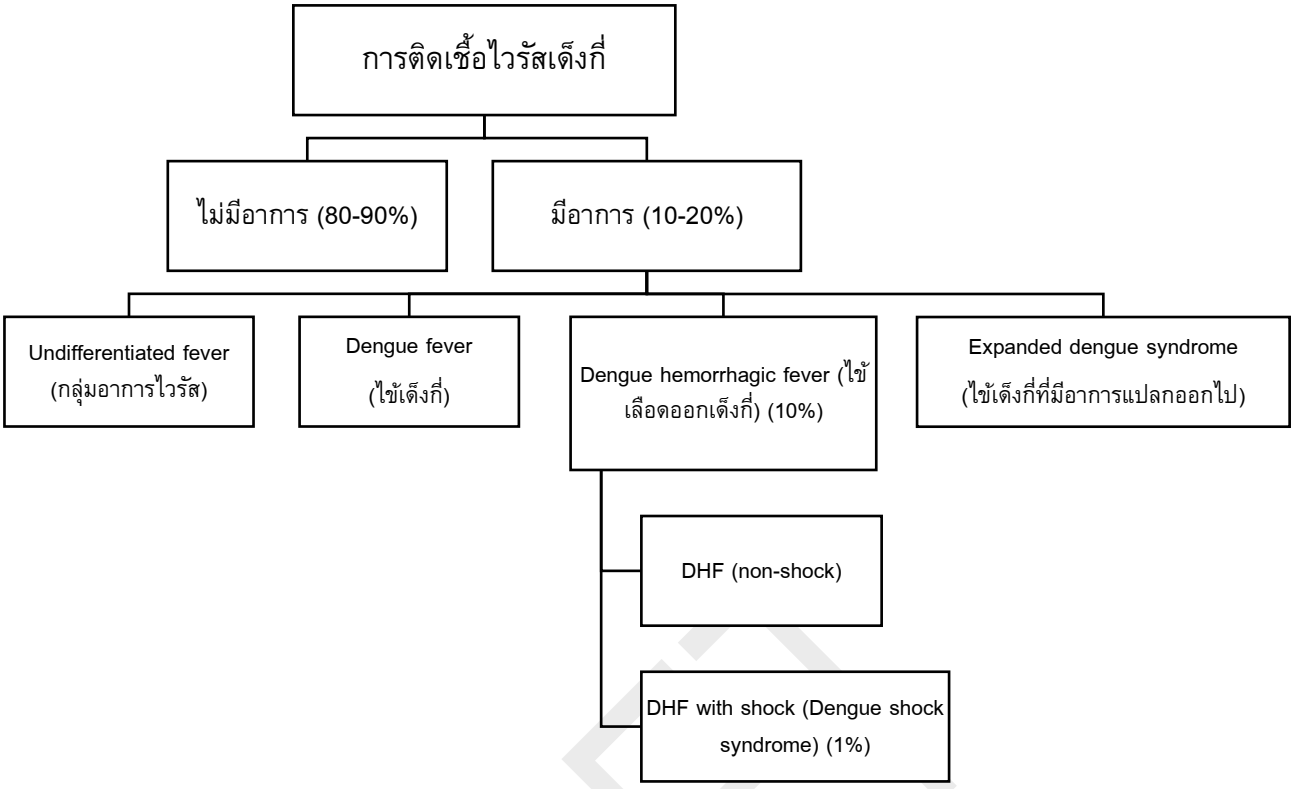
DRAFT

การจำแนกผู้ป่วยติดเชื้อเด็งกี่ตามกลุ่มอาการ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อสามารถมีลักษณะโรคและความรุนแรงได้หลายระดับ โดยผู้ป่วยร้อยละ 80-90 ไม่แสดงอาการ องค์การอนามัยโลกได้จำแนกกลุ่มอาการที่เกิดจากการติดเชื้อเด็งกี่ (WHO 1997 และ WHO 2011) ตามลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้ (รูปที่ 3)

1. **Undifferentiated fever (UF)** หรือกลุ่มอาการไวรัส มีอาการไข้คล้ายการติดเชื้อไวรัสทั่วไป บางครั้งมีผื่น maculopapular rash ได้ UF ไม่สามารถแยกจากการติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ ได้ด้วยอาการทางคลินิก
2. **Dengue fever (DF)** หรือไข้เด็งกี่ มักเกิดในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ อาการไม่รุนแรง โดยมีอาการไข้สูงเฉียบพลัน และอาจมีอาการอื่น ๆ ดังต่อไปนี้ร่วมด้วย ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดรอบกระบอกตา ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก หน้าแดง (flush face) คลื่นไส้อาเจียน มีผื่นตามตัวได้ ในบางรายอาจมีภาวะเลือดออกตามเยื่อบุได้ เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล โดยทั่วไปไม่สามารถวินิจฉัยไข้เด็งกี่ได้จากอาการทางคลินิกอย่างเดียว ต้องอาศัยการส่งตรวจ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) และการตรวจ antigen, serology มาช่วยในการวินิจฉัยที่แน่นอน
3. **Dengue hemorrhagic fever (DHF)** หรือไข้เลือดออกเด็งกี่ คือผู้ป่วยที่มีอาการของไข้เด็งกี่นำมาก่อน จากนั้นเมื่อเข้าสู่ระยะวิกฤต (critical phase) มีอาการของการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด ได้แก่ ความเข้มข้นเลือดเพิ่มมากขึ้น ตับโตกดเจ็บ มีน้ำรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) หรือในช่องท้อง (ascites) มีเลือดออก ในรายที่อาการรุนแรงมากผู้ป่วยอาจมีภาวะช็อกเกิดขึ้น เรียกว่า dengue shock syndrome (DSS) ผู้ป่วยที่แสดงอาการส่วนใหญ่มักไม่รุนแรง พบว่าผู้ป่วยส่วนน้อยเพียงร้อยละ 10 ที่เป็นไข้เลือดออกเด็งกี่
4. **Expanded dengue syndrome** หรือไข้เด็งกี่ที่มีอาการแปลกออกไป นอกเหนือจากอาการดังกล่าวข้างต้น ยังพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่บางรายมีอาการแสดงในระบบอื่น ๆ อาการที่พบได้เช่น สมองอักเสบ (encephalitis) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (aseptic meningitis) ไข้ชักในเด็กเล็ก Guillain-Barré Syndrome อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการตับอักเสบรุนแรง (fulminant hepatitis) ตับวาย (hepatic failure) ไตวาย ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจมีอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะหัวใจผิดจังหวะ (arrhythmia)

DRAFT



รูปที่ 3 แผนภูมิแสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเด็งกี่ ตามกลุ่มอาการและความรุนแรง

โรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในหญิงตั้งครรภ์

หญิงตั้งครรภ์เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ จะมีอาการคล้ายคลึงกับผู้ป่วยทั่วไป แต่ที่ต้องระวังคือ พบว่าการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในระหว่างตั้งครรภ์ มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่า โดยเฉพาะเมื่อเกิดโรคในช่วงท้ายๆ ของการตั้งครรภ์ หรือใกล้คลอด โดยพบว่าประมาณร้อยละ 40 เป็นไข้เลือดออกเด็งกี่ (DHF)[6] หญิงตั้งครรภ์มีความเสี่ยงต่อโรครุนแรงเพิ่มขึ้น 5 เท่า[7] ทำให้มารดาเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 4 เท่า ทารกมีตายคลอดเพิ่มขึ้น 2.7 เท่า และเสียชีวิตแรกเกิดเพิ่มขึ้น 3 เท่า เทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ติดเชื้อ[8]

การติดเชื้อเด็งกี่จากแม่สู่ลูก (Congenital dengue infection, neonatal dengue infection)

การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ส่วนใหญ่ติดต่อผ่านทางการถูกยุงลายที่มีเชื้อกัด แต่มีรายงานว่ามีการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกได้ (vertical transmission) โดยหากมารดาติดเชื้อตั้งแต่การตั้งครรภ์ช่วงแรก อาจทำให้เกิดการแท้ง แต่ไม่พบรายงานว่าทำให้ทารกมีการสร้างอวัยวะที่ผิดปกติ หากมารดามีการติดเชื้อในช่วง

DRAFT

ใกล้คลอด (ประมาณ 7-10 วันก่อนคลอด) มีรายงานว่าสามารถถ่ายทอดเชื้อสู่ทารกได้[9] โดยการติดเชื้อในทารกนั้นแตกต่างกับเด็กโตหรือผู้ใหญ่เนื่องจากมีทารกส่วนน้อยเพียงร้อยละ 15 ที่ไม่แสดงอาการ[10] ส่วนใหญ่ที่มีอาการ มักมีอาการไข้ มีผื่นขึ้น เกล็ดเลือดต่ำ บางรายมีตับโต มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยทารกที่แสดงอาการมีอาการหลังจากที่มารดามีไข้เฉลี่ยประมาณ 7 วัน (5-13 วัน)[9]

DRAFT

อาการและการดำเนินโรคของไข้เลือดออกเด็งกี่

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่จะมีการดำเนินโรคแบ่งเป็น 3 ระยะ ดังนี้ (รูปที่ 4)

1. **ระยะไข้** (febrile phase)

เป็นระยะแรกของการติดเชื้อเด็งกี่ โดยผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูงเฉียบพลันประมาณ 2-7 วัน ไข้มักสูงลอยทั้งวัน ส่วนใหญ่ไข้มักสูงมากกว่า 38.5 องศาเซลเซียส จึงทำให้ในเด็กเล็กมีไข้ชักเกิดขึ้นได้ อาการอื่นๆ ได้แก่ หน้าแดง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก ปวดศีรษะ ปวดรอบกระบอกตา อาเจียน เบื่ออาหาร จนทำให้บางรายมีอาการแสดงของการขาดน้ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจ แต่พบว่าบางรายอาจมีอาการไอ เจ็บคอได้ ในระยะนี้สามารถตรวจพบผื่นแบบ maculopapular ได้ (ไม่ใช่ convalescent rash)

ผู้ป่วยบางรายมีอาการเลือดออกตั้งแต่ระยะไข้ได้ แต่มักเลือดออกเล็กๆ น้อยๆ บริเวณเยื่อบุ ได้แก่ เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน และหากทำ tourniquet test อาจให้ผลบวก

โดยในระยะไข้นี้จะ **ยังไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยจะเป็น dengue fever หรือ dengue hemorrhagic fever** ต้องอาศัยการติดตามอาการต่อไป

2. **ระยะวิกฤต/ช็อก** (critical phase)

เป็นระยะที่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงโดยแนวโน้มไข้จะเริ่มลดลง โดยระยะนี้ **เริ่มตั้งแต่ช่วงที่ยังมีไข้หลงเหลืออยู่ต่ำๆ 37.5-38 องศาเซลเซียส จะพบว่าปริมาณเกล็ดเลือดลดต่ำลงน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม.** ซึ่งส่วนใหญ่จะเข้าระยะนี้ประมาณวันที่ 3-8 ของไข้ ระยะวิกฤตกินเวลาประมาณ 24-48 ชั่วโมง ระยะนี้หากผู้ป่วยไม่มีอาการของการรั่วของพลาสมา ผู้ป่วยจะมีไข้ลดลงและอาการทางคลินิกอื่นๆ ค่อยๆ ดีขึ้นและหาย ซึ่งจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเพียง dengue fever

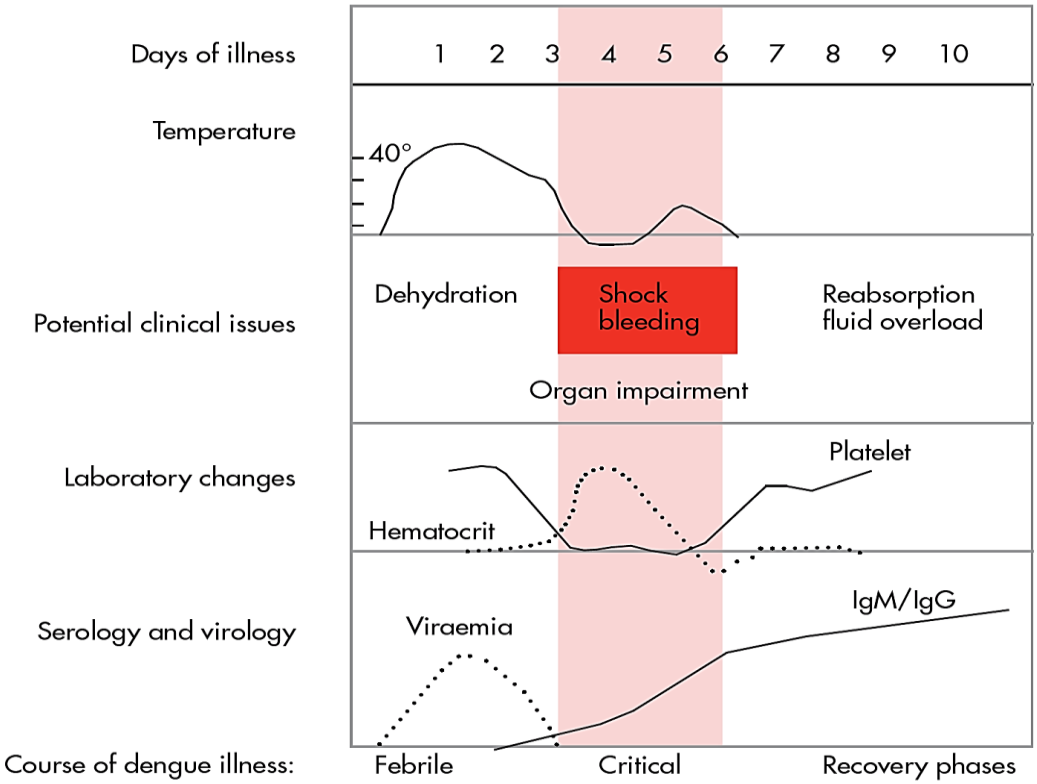
สำหรับผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ (DHF) ในระยะวิกฤตจะเริ่มมีการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด โดยความรุนแรงอาจแตกต่างกันไปในแต่ละราย การรั่วของพลาสมาทำให้เกิดสารน้ำรั่วไปอยู่ในช่องปอด/ช่องท้อง เกิด pleural effusion, ascites พบความเข้มข้นของเลือด (hematocrit; Hct) เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 มีระดับซีรั่มอัลบูมินต่ำลง หากมีการรั่วมากอาจเกิด hypovolemic shock โดยผู้ป่วยจะมีอาการกระสับกระส่าย มือเท้าเย็น ชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง เริ่มจากการมี diastolic blood pressure ที่สูงขึ้น จนทำให้มี pulse pressure แคบกว่า 20 มม. ปรอท (compensated shock) ในระยะนี้ผู้ป่วยจะยังมีสติรู้ตัวดี แต่หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมด้วยการให้สารน้ำ ผู้ป่วยจะมีอาการแย่ลง วัดความดันโลหิตไม่ได้ จับชีพจรไม่ได้ (profound shock) และสามารถเสียชีวิตได้

DRAFT

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในระยะนี้นอกจากภาวะช็อก คือการมีเลือดออกตามอวัยวะต่าง ๆ ในรายที่รุนแรงอาจพบเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือปัสสาวะเป็นเลือด ซึ่งบางครั้งเลือดออกในอวัยวะภายในทำให้แพทย์ไม่สามารถวินิจฉัยได้ อาจพบว่า Hct ลดต่ำลงร่วมกับค่าสัญญาณชีพผิดปกติ เช่น tachycardia, hypotension

3. **ระยะฟื้นตัว** (recovery phase)

ระยะนี้เป็นระยะที่การรั่วไหลของพลาสมาหยุดลง สารน้ำเริ่มกลับเข้าสู่หลอดเลือด ทำให้ค่า Hct จะลดลงกลับสู่ค่า baseline ชีพจรช้าลงและแรงขึ้น ความดันโลหิตปกติ ผู้ป่วยจะมีปริมาณปัสสาวะมากขึ้น (diuresis) และมีความอยากรับประทานอาหารมากขึ้น ระยะฟื้นตัวนี้ใช้เวลาประมาณ 2-3 วัน ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน น้ำในช่องปอดและช่องท้องจะค่อย ๆ กลับเข้าสู่หลอดเลือด ในระยะนี้สามารถตรวจพบ confluent petechiae rash ที่มีลักษณะเฉพาะได้ โดยผื่นมีลักษณะเป็นจุดวงกลมเล็ก ๆ สีขาวท่ามกลางพื้นสีแดง (convalescent rash) และมีอาการคัน ระยะนี้จะพบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดจะค่อย ๆ ขึ้นกลับมาสู่ค่าปกติ หากมีการรักษาด้วยสารน้ำที่มากเกินไปในระยะวิกฤตอาจพบอาการเหนื่อยจากภาวะน้ำเกินได้



รูปที่ 4 แสดงการดำเนินโรคของไข้เลือดออกเด็งกี่[11] และระยะเวลาของระยะโรคและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การแบ่งระดับความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่

ในปัจจุบันมีเกณฑ์ที่ใช้ในการแบ่งระดับความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ 2 แบบ ได้แก่การแบ่งตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2540 (1997 WHO classification) ซึ่งต่อมามีการปรับปรุงในปี 2544 (WHO SEARO 2011) (ตารางที่ 1) และแบ่งความรุนแรงตามเกณฑ์ที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2552 (2009 WHO classification)[11] (รูปที่ 5)

การแบ่งระดับความรุนแรงแบบ WHO 2011 นั้น ได้แก่การจำแนกโรคเป็น DF, DHF และ Expanded dengue syndrome ซึ่งเป็นการจำแนกที่ใช้มานาน และคุ้นชิน รวมทั้งใช้เป็นการจำแนกในระบบรายงานของกระทรวงฯ มาโดยตลอด มีข้อดีคือประยุกต์ตามพยาธิกำเนิดของโรค โดยใช้การมีหรือไม่มีการรั่วซึมของสารน้ำ (plasma leakage) มาแบ่งระดับ ซึ่งทำให้ผู้นำไปใช้เข้าใจกลไกการเกิดโรค และยังสามารถใช้สื่อสารระหว่างแพทย์ให้เห็นภาพความรุนแรงของโรค (มีช็อกหรือไม่มีช็อก) แต่ข้อจำกัดคือการแบ่งด้วยวิธีนี้กว่าจะวินิจฉัยชัดเจนว่าเป็น DF, DHF หรือ DSS ต้องเข้าสู่ระยะวิกฤตเสียก่อน ไม่สามารถจำแนกกลุ่มได้อย่างแม่นยำในช่วงระยะไข้ เพราะผู้ป่วยอาจมีความรุนแรงที่เปลี่ยนไปเมื่อโรคดำเนินไป ทำให้อาจไม่ช่วยในการรักษาในระยะต้นๆ และมีการใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างเป็นเกณฑ์ด้วย ทำให้ในที่ที่ตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ได้ จะไม่สามารถจัดกลุ่มความรุนแรงของผู้ป่วยบางรายได้

จากเหตุผลดังกล่าวจึงมีเกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงใหม่ ได้แก่ เกณฑ์ตาม WHO 2009 โดยเน้นการนำไปใช้เพื่อคัดกรองและให้การรักษาสอดคล้องไปตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ เกณฑ์ใหม่นี้แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีหรือไม่มีสัญญาณอันตราย (warning signs) และกลุ่มที่เป็นไข้เลือดออกเด็งกี่ที่อาการรุนแรงเป็นหลัก โดยอาศัยอาการแสดงของผู้ป่วยในขณะที่กำลังป่วยอยู่ และให้คำแนะนำในการรักษาตามกลุ่มความรุนแรง ได้แก่ การแนะนำให้สารน้ำและนอนโรงพยาบาลในกลุ่มที่มี warning signs หรือมีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตามเมื่อนำเกณฑ์ใหม่นี้มาใช้จริงพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่มี warning signs โดยอาการไม่หนักมาก แต่ทำให้ต้องรับไว้สังเกตอาการในโรงพยาบาล มีการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำเกินความจำเป็น ทำให้พบผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกินมากขึ้น และเพิ่มภาระงานให้กับแพทย์ผู้ดูแลการรักษา ดังนั้นปัจจุบันแนะนำให้ใช้เกณฑ์ตาม WHO 2009 เป็นแนวทางในการเฝ้าระวังความรุนแรงและใช้เกณฑ์ตาม WHO 2011 มาเป็นหลักในการรายงานผู้ป่วย เพื่อให้ใช้เกณฑ์เดียวกันเปรียบเทียบกัน และสามารถเปรียบเทียบกับการรายงานในอดีตด้วย แต่ข้อบ่งชี้ของการนอนโรงพยาบาลและการให้สารน้ำควรพิจารณาตามความเหมาะสม มีข้อสังเกตว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่แม้ช่วงแรกไม่พบ warning signs ชัดเจน ก็ยังสามารถเกิดภาวะช็อกและรุนแรงได้เช่นกัน จึงควรมีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติ และนัดติดตามอาการของผู้ป่วยเสมอ

DRAFT

ตารางที่ 1 นิยามการแบ่งความรุนแรงตามแนวทางองค์การอนามัยโลกในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในปี ค.ศ. 2011 (WHO SEARO[12] classification)

การวินิจฉัย	อาการและอาการแสดง	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
Dengue fever (DF)	ไข้ร่วมกับอย่างน้อย 2 อาการ คือ ปวดศีรษะ ปวดกระบอกตา ปวดเมื่อยตามตัว ปวดข้อหรือ ปวดกระดูก ผื่น และภาวะเลือดออก ไม่มีหลักฐานการรั่วของพลาสมา	- เม็ดเลือดขาว (WB) ≤5,000 เซลล์/ลบ.มม. - เกล็ดเลือด ≤150,000 เซลล์/ลบ.มม. - ค่า hematocrit เพิ่มขึ้นร้อยละ 5-10
Dengue hemorrhagic fever (DHF) grade I	ไข้ และพบภาวะเลือดออก (positive tourniquet test) และมีหลักฐานการรั่วของพลาสมา	- เกล็ดเลือด ≤100,000 เซลล์/ลบ.มม. - ค่า hematocrit เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 ขึ้นไป
DHF grade II	เกรด I และเลือดออกชัดเจน	
DHF grade III*	เกรด I หรือ II และความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต (ชีพจรเบา pulse pressure แคบ ความดันโลหิตต่ำ กระสับกระส่าย)	
DHF grade IV*	เกรด III และช็อกโดยไม่สามารถวัดความดันได้	
Expanded dengue syndrome (EDS)	มีความผิดปกติของอวัยวะระบบอื่น ๆ ที่รุนแรง เช่น ไต ตับ หัวใจ สมอง	ผลการตรวจที่แสดงถึงการทำงานผิดปกติอย่างมาก หรือล้มเหลวของแต่ละอวัยวะ

*โดยใน DHF grade III และ IV คือไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีภาวะช็อก (dengue shock syndrome; DSS)

DRAFT

สงสัยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่

- อาศัย หริอเดินทางไปยังพื้นที่ระบาด
- มีไข้ ร่วมกับอาการ 2 ข้อต่อไปนี้
  - คลื่นไส้ อาเจียน
  - มีผื่น
  - ปวดเมื่อย
  - Tourniquet test ให้ผลบวก
  - เม็ดเลือดขาวต่ำ
  - มี warning signs

ไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีสัญญาณอันตราย (dengue with warning signs)

- อาการปวดท้องรุนแรง
- อาเจียนมาก กินไม่ได้
- มีอาการของพลาสมารั่วไหลไปที่ช่องปอด/ช่องท้อง
- มีเลือดออกตามเยื่อบุต่าง ๆ
- มีอาการกระสับกระส่าย
- ตรวจได้ตับโตมากกว่า 2 ซม.
- Hct แนวโน้มเพิ่มมากขึ้น ร่วมกับพบเกล็ดเลือดต่ำ
- ไม่ปัสสาวะใน 4-6 ชั่วโมง
- มือเท้าเย็น

ไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีอาการรุนแรง (severe dengue)

1. มีการรั่วของพลาสมาอย่างรุนแรงจนเกิดอาการช็อก หรือภาวะหายใจลำบาก
2. มีอาการของการเลือดออกในอวัยวะต่าง ๆ อย่างรุนแรง
3. มีการทำงานของระบบอื่น ๆ ผิดปกติอย่างรุนแรง เช่น
   - AST หรือ ALT ≥1000 U/L
   - ระดับความรู้ตัวผิดปกติ
   - มีผลต่อระบบหัวใจหรือระบบอวัยวะอื่น ๆ

รูปที่ 5 แผนภูมิแสดงการแบ่งระดับความรุนแรงของโรค ตามคำนิยามโดยองค์การอนามัยโลก ในปี ค.ศ. 2009[11]

การวินิจฉัยไข้เลือดออกเด็งกี่และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ต้องอาศัยอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ ไข้สูงลอย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดท้อง อาเจียน อาการเลือดออก อาการทางคลินิกของผู้ป่วยอาจมีความแตกต่างกันไปตามอายุของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามอาการอาจไม่จำเพาะจนไม่สามารถแยกโรคจากโรคติดเชื้ออื่น ๆ ได้ จึงต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อมาช่วยในการวินิจฉัยด้วย

วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่มีหลายวิธี ดังแสดงในตารางที่ 2 เนื่องจากความไวและความจำเพาะของแต่ละวิธีแตกต่างกันตามระยะเวลาที่มีไข้ (ตารางที่ 3) แนวทางการส่งตรวจจึงควรพิจารณาตามวันที่เริ่มมีไข้ เช่น ในระยะไข้ 3 วันแรก โอกาสที่ส่งตรวจ non-structural protein 1 antigen (NS1 Ag) ให้ผลบวกถึงร้อยละ 70-80 จึงควรพิจารณาส่งตรวจ NS1 Ag หากผู้ป่วยเป็นไข้มาน้อยกว่า 3 วัน ขณะที่หลัง 3 วัน โอกาสที่ IgM จะให้ผลบวกเพิ่มขึ้นเป็นประมาณร้อยละ 30 และ NS1Ag ยังให้ผลบวกประมาณร้อยละ 50-60 ดังนั้นหากผู้ป่วยมาพบแพทย์ในระยะที่เป็นไข้มา 3-5 วัน ควรให้ส่งตรวจทั้ง NS1 Ag และ serology testing เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ มีดังนี้

1. **การตรวจหาเชื้อไวรัสเด็งกี่**

การตรวจหาเชื้อไวรัสเด็งกี่ ควรส่งตรวจในระยะมีไข้ หรือห่างจากวันที่เริ่มเป็นไข้ไม่เกิน 5 วัน เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสแล้วจะทำให้เชื้อไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้

1.1 **การตรวจแอนติเจนของไวรัสเด็งกี่** (non-structural protein 1 antigen: NS1Ag)

เป็นวิธีการตรวจที่ได้รับความนิยมมากในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ได้ในระยะแรกที่ผู้ป่วยมีไข้ โดยอาศัยการตรวจ NS1Ag ซึ่งเป็นโปรตีนที่จำเพาะของไวรัสเด็งกี่ ระดับ NS1Ag ในเลือดสัมพันธ์กับปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viremia) โดยสามารถตรวจพบ NS1Ag ในเลือดของผู้ป่วยในช่วงไม่เกิน 5-7 วันหลังเริ่มมีไข้ และจะให้ผลบวกมากที่สุดในวันแรก ๆ ของการมีไข้ การตรวจ NS1Ag มีความจำเพาะสูงมากกว่าร้อยละ 95 แต่มีความไวต่ำ ร้อยละ 70-80 ดังนั้นในผู้ป่วยที่อาการสงสัยเข้าได้กับไข้เลือดออกเด็งกี่ แต่ผล NS1Ag เป็นลบ อาจยังไม่

DRAFT

สามารถวินิจฉัยแยกโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ออกไปได้ ข้อจำกัดอื่น ๆ คือการตรวจนี้ไม่ได้บอกความรุนแรงของโรค

1.2 **การตรวจสารพันธุกรรมเชื้อไวรัสเด็งกี่ด้วยเทคนิค** reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)

การตรวจสารพันธุกรรมไวรัสเด็งกี่เป็นวิธีที่นิยมใช้เพื่อยืนยันการติดเชื้อ เนื่องจากเป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะสูง ตรวจพบผลบวกได้ในช่วง viremia ประมาณ 5 วันแรกหลังเริ่มมีไข้ การตรวจสารพันธุกรรมใช้เทคนิค RT-PCR หรือ real time RT-PCR ทำได้หลายรูปแบบ เช่น การตรวจแบบ pan-dengue ซึ่งไม่จำแนกซีโรทัยป์ หรือแบบจำเพาะต่อไวรัสเด็งกี่ 4 ซีโรทัยป์เพื่อให้ทราบชนิดซีโรทัยป์ของไวรัสเด็งกี่ ซึ่งเป็นประโยชน์ทางระบาดวิทยา ในเวชปฏิบัติการตรวจหาซีโรทัยป์ไม่มีความจำเป็น

1.3 **การแยกเชื้อไวรัสเด็งกี่** (viral isolation) **ด้วยการใช้ตัวยุงหรือเซลล์เพาะเลี้ยง** แต่ไม่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป จำไม่นำมาใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป

2. **การตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสเด็งกี่**

ร่างกายจะเริ่มสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่หลังจากติดเชื้อไปแล้ว 5-7 วัน ดังนั้นการตรวจแอนติบอดี ควรตรวจหลังวันที่ 5 ของไข้เป็นต้นไป หรือตรวจหลังไข้ลง 1 วัน จึงจะได้ผลบวก โดยในการติดเชื้อชนิดปฐมภูมิ (primary infection) จะตรวจพบแอนติบอดีชนิด IgM ได้ในระดับสูงก่อนพบ IgG ในขณะที่การติดเชื้อชนิดทุติยภูมิ (secondary infection) จะตรวจพบแอนติบอดีชนิด IgG ในระดับสูงมากก่อน หลังจากนั้นจึงพบ IgM ในระดับต่ำหรืออาจตรวจไม่พบ (รูปที่ 6)

ปัจจุบันมี rapid test ที่เป็นชุดตรวจรวมการตรวจ NS1Ag และ dengue IgM/IgG ไว้ด้วยกัน (duo test, combo test) เพิ่มความสะดวกและความไวในการวินิจฉัย เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะมีการตรวจพบ NS1Ag และ IgM/G ได้ในวันที่แตกต่างกันบ้าง โดยเฉพาะช่วงที่เป็นระยะไข้วันที่ 3-5 บางรายอาจจะตรวจไม่พบ NS1Ag แล้ว และเริ่มตรวจพบ IgM แล้ว ในขณะที่บางคนอาจยังตรวจพบ Ns1Ag ได้ การตรวจทั้งสองอย่างจะเพิ่มความสามารถในการวินิจฉัยได้มากขึ้น แต่จะมีค่าใช้จ่ายในการตรวจที่เพิ่มขึ้น บางคนจึงอาจจะตรวจไปทีละอย่าง โดยเริ่มตรวจ NS1Ag ก่อน หากเป็นลบแต่อาการเหมือนไข้เลือดออกเด็งกี่ ค่อยส่งตรวจ IgM/G ต่อไป

DRAFT

ตารางที่ 2 วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่และชนิดสิ่งส่งตรวจ[13]

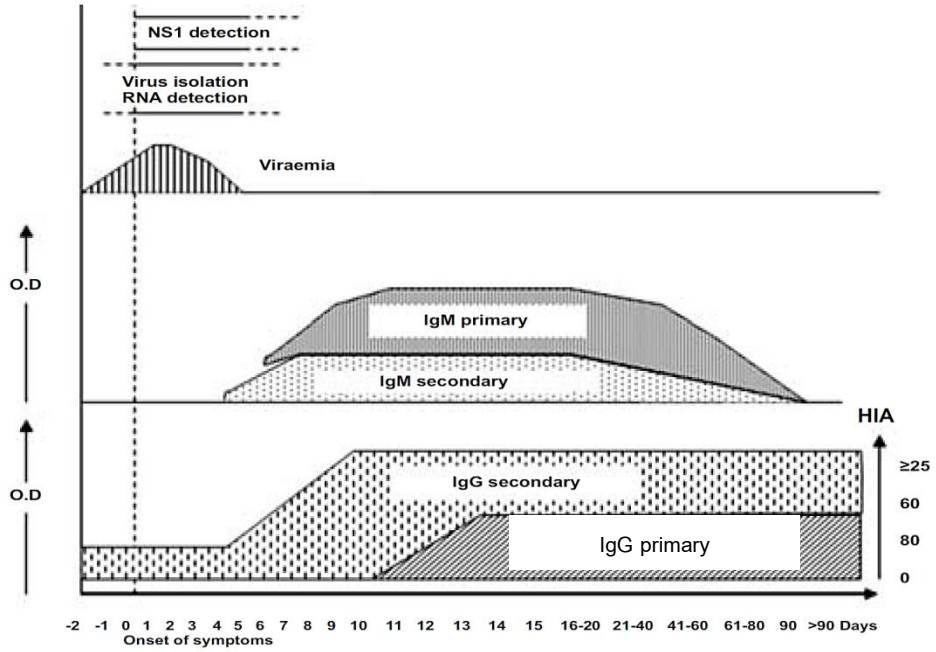
หลักการตรวจ	สิ่งส่งตรวจ	วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ระยะเวลาทราบผลตรวจ	การแปลผล
การตรวจหาไวรัส	Acute serum ช่วง 1-5 วันแรกที่มีไข้	NS1 antigen	NS1Ag rapid test	10 นาที	Confirmed dengue infection
			NS1Ag ELISA	1 วัน	
		ตรวจสารพันธุกรรมเชื้อไวรัสเด็งกี่ (nucleic acid detection)	RT-PCR Real time RT-PCR	1-2 วัน	
		การแยกเชื้อไวรัสเด็งกี่ (viral isolation)	การเพาะเชื้อด้วยตัวยุงหรือเซลล์เพาะเลี้ยง	สัปดาห์	
การตรวจแอนติบอดี	Paired sera (acute serum วันที่ 1-5 และ second serum ที่ 15-21 วันถัดไป)	IgM หรือ IgG seroconversion*	ELISA HIA	1-2 วัน	Confirmed dengue infection
			Plaque reduction neutralization test (PRNT)	อย่างน้อย 7 วัน	
	Serum หลังวันที่ 5 ของไข้	IgM detection (recent infection)	Rapid test	นาที	Probable dengue infection**
			ELISA	1-2 วัน	
		IgG detection	IgG ELISA HIA	1-2 วัน	

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; HIA: hemagglutination inhibition assay; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; NS1Ag: non-structural protein 1 antigen; RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction

* IgM seroconversion หมายถึง IgM จากผลลบเป็นบวกจากตัวอย่างซีรั่มคู่ (paired sera); IgG seroconversion หมายถึง IgG จากผลลบเป็นบวกจากตัวอย่างซีรั่มคู่ (paired sera) หรือเพิ่มขึ้น 4 เท่า (4-fold increase) จากตัวอย่างซีรั่มคู่ (paired sera)

** การแปลผล IgG detection ที่เข้าได้กับ probable dengue infection คือเมื่อตรวจพบ high IgG detection หมายถึง high IgG levels by ELISA or HIA (> 1:1,280)

DRAFT



รูปที่ 6 แผนภูมิแสดงการตรวจพบ IgM และ IgG ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิตามระยะเวลาหลังเริ่มมีไข้[11]

ตารางที่ 3 ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของการตรวจ NS1 Ag, anti-dengue IgM และ RT-PCR ตามวันของไข้[14]

จำนวนวันของไข้	NS1 Ag		Anti-dengue IgM Acute sera		RT-PCR	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
วันที่ 1	68.8	100.0	12.5	100.0	37.5	87.5
วันที่ 2	81.0	100.0	9.5	100.0	38.1	100.0
วันที่ 3	70.0	95.7	16.7	100.0	33.3	91.3
วันที่ 4	64.7	100.0	37.3	100.0	27.4	100.0
วันที่ 5	49.1	100.0	77.4	100.0	15.1	93.3
ค่าเฉลี่ยโดยรวม	63.2	98.4	40.4	100.0	26.9	93.8

DRAFT

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่มีความสำคัญ

นอกจากการตรวจยืนยันการติดเชื้อแล้ว การตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อไปนี้ มีความจำเป็นเพื่อช่วยประเมินความรุนแรง ระยะโรค และสนับสนุนการวินิจฉัยด้วย ได้แก่

1. การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงตามระยะของโรค ในช่วงแรกของระยะไข้ จำนวนเม็ดเลือดขาวอาจปกติหรือสูงเล็กน้อย และอาจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลสูงได้ ต่อมาในช่วงปลายของระยะไข้ จำนวนเม็ดเลือดขาวจะต่ำลง (leukopenia) จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte และชนิด atypical lymphocyte สูงขึ้น (lymphocytosis, atypical lymphocytosis) ถ้าพบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาว WBC น้อยกว่า 5,000 เซลล์/ลบ.มม.มี lymphocyte, atypical lymphocyte เพิ่มขึ้น จำนวนเกล็ดเลือดต่ำลง ส่วนใหญ่มักต่ำกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม. เป็นสิ่งที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอยู่ในระยะที่ไข้กำลังจะลงหรือกำลังจะเข้าสู่ระยะวิกฤตของโรคภายในระยะ 24 ชั่วโมงข้างหน้า ต่อมาเมื่อเข้าสู่ระยะที่มีการรั่วของพลาสมาจะพบ hematocrit สูงขึ้น (hemoconcentration)
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อพิสูจน์ว่ามีการรั่วของพลาสมา ได้แก่ ค่า hematocrit เพิ่มขึ้น ค่าโปรตีนอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia, albumin < กรัม/ดล.) การตรวจเอกซเรย์ปอด 3 (CXR) พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) โดยมักพบที่ปอดข้างขวามากกว่าข้างซ้าย ควรพิจารณาสั่งตรวจ CXR ในท่า right lateral decubitus ร่วมด้วย
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ในโรคไข้เลือดออกเด็งกี่
    a. การตรวจการทำงานของตับ (liver function test, LFT) พบระดับเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะรั่วของพลาสมาและผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก โดยพบค่า aspartate transaminase (AST) สูงขึ้นมากกว่าค่า alanine transaminase (ALT)
    b. ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่เป็นเด็กเล็กหรือผู้ที่มีอาการรุนแรง
    c. ค่า blood urea nitrogen (BUN) และ creatinine (Cr) อาจเพิ่มขึ้นจากภาวะขาดน้ำ อาจพบความเป็นกรดในเลือด (metabolic acidosis)
    d. ความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy)

DRAFT

การทดสอบทูร์นิเกต์ (tourniquet test)

เป็นการทดสอบที่สามารถทำได้ง่ายข้างเตียงผู้ป่วยเพื่อช่วยสนับสนุนว่า อาการความเจ็บป่วยของผู้ป่วยนี้เข้าได้กับไข้เลือดออกเด็งกี่หรือไม่ อาจจะทำในที่ที่ไม่สามารถส่งตรวจยืนยันการติดเชื้อได้ โดยการรัดต้นแขนของผู้ป่วยเหมือนกับการวัดความดันโลหิต แล้วให้ cuff บีบแขนในช่วงความดันระหว่าง systolic และ diastolic เป็นเวลา 5 นาที ถ้าพบจุดเลือดออกบริเวณข้อพับแขนมากกว่าหรือเท่ากับ 10 จุดต่อตารางนิ้ว ถือว่าให้ผลบวก อย่างไรก็ดี การทำ tourniquet test เป็นการทดสอบ vascular fragility จึงมีความไม่ความจำเพาะกับโรค และผลการตรวจขึ้นกับระยะของโรค รวมทั้งมีผลลบลวงได้ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ความไว ความจำเพาะ และผลลบลวงของการทำ tourniquet test[15]

ความไว	ความจำเพาะ	ผลลบลวง
53.3% ในวันที่ 1 ของโรค 90.6% ในวันที่ 2 ของโรค 98.7% ในวันที่ 3 ของโรค	75.8% ในวันที่ 1 ของโรค 77.8% ในวันที่ 2 ของโรค 74.2% ในวันที่ 3 ของโรค	- อยู่ในภาวะช็อก หรือกำลังจะช็อก - ผู้ป่วยอ้วนมาก หรือผอมมาก

DRAFT

การดูแลรักษากลุ่มโรคไข้เลือดออกเด็งกี่แบบผู้ป่วยนอก

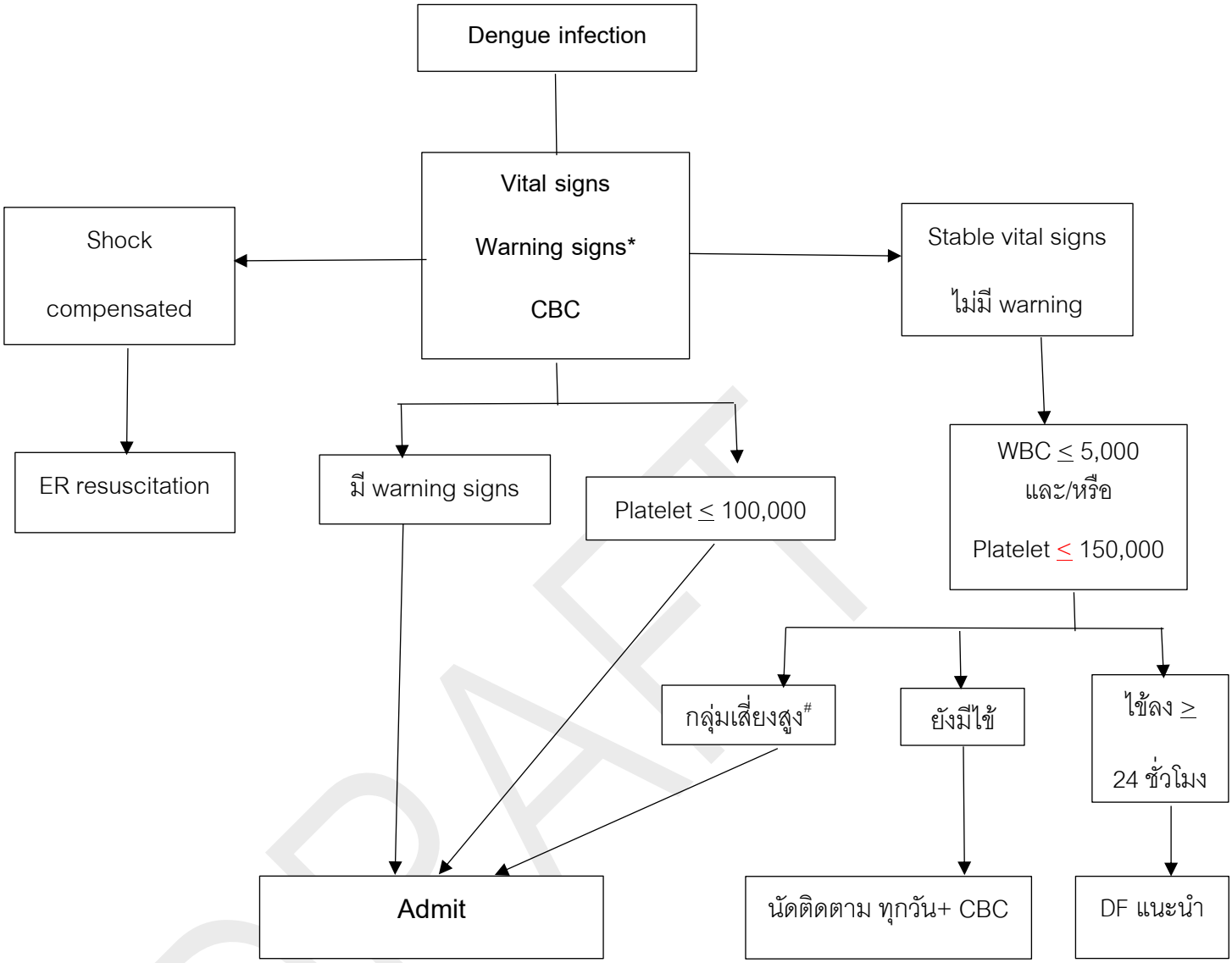
ควรมีการคัดแยก (triage) ผู้ป่วยกลุ่มโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ที่แผนกผู้ป่วยนอก และวางแผนการรักษาดังแผนภูมิในรูปที่ 7

การดูแลรักษาแบบผู้ป่วยนอก (OPD)[11,12,15]

การดูแลรักษาโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในกรณีที่อาการไม่หนัก และยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการนอนโรงพยาบาล ซึ่งมักจะเป็นระยะไข้ มีดังนี้

1. ให้ยารักษาตามอาการ
2. กรณีไข้สูง ให้ยาลดไข้ paracetamol 10-15 มก./กก./ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง (ไม่ควรเกิน 4 ครั้ง ต่อวัน)[16] **[คุณภาพหลักฐาน A2, ระดับคำแนะนำ +]** และควรให้เมื่อไข้สูง $\geq$ 39 องศาเซลเซียส
3. หลีกเลี่ยงการให้ NSAIDs เช่น ibuprofen หรือ aspirin **[คุณภาพหลักฐาน B3, ระดับคำแนะนำ - -]** เนื่องจากอาจทำให้เกิด gastritis และเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (upper GI bleeding) รวมทั้ง aspirin อาจทำให้เกิด Reye's syndrome ได้
4. เน้นการเช็ดตัวลดไข้ ด้วยน้ำอุณหภูมิปกติ
5. กระตุ้นให้ดื่มน้ำ นม น้ำผลไม้ และ ORS โดยเฉพาะถ้ามีท้องเสียหรืออาเจียนร่วมด้วย หากมีอาการอาเจียน พิจารณาให้ยา domperidone
6. แนะนำสัญญาณอันตราย (warning signs*) ที่ต้องนำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลทันที
7. ตรวจ CBC เมื่อมีไข้วันที่ 3-4 ในรายที่ WBC $\leq$ 5,000 เซลล์/ลบ.มม.และ/หรือ platelet < 100,000-150,000 เซลล์/ลบ.มม. นัดติดตามอาการ พร้อม CBC ทุกวัน[17] เฝ้าระวังข้อบ่งชี้ในการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล
8. กรณีที่ไข้ลง $\geq$ 24 ชั่วโมง แล้วอาการดีขึ้น และ platelet >100,000 เซลล์/ลบ.มม. และ/หรือ มี convalescent rash ให้การวินิจฉัยได้ว่าเป็น dengue fever (DF) หรือ อยู่ในระยะพักฟื้น ไม่จำเป็นต้องนัดติดตามต่อ
9. ป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยถูกยุงกัด เพื่อลดการแพร่เชื้อ
10. แนะนำให้กำจัดยุง และแหล่งเพาะพันธุ์ยุงในบ้าน

DRAFT



รูปที่ 7 แผนภูมิแสดงการคัดแยก (triage) ผู้ป่วยกลุ่มโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ ที่แผนกผู้ป่วยนอก

***สัญญาณอันตราย (Dengue warning signs)** ได้แก่

1. ไข้ลง อาการเลวลง
2. ปวดท้องรุนแรง
3. อาเจียนมาก และกินไม่ได้ หรือมีภาวะขาดน้ำ หรืออ่อนเพลียมาก
4. กระสับกระส่าย/พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง
5. มีเลือดออก เช่น เลือดกำเดา อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายดำ รวมถึง ประจำเดือนที่ปริมาณมากกว่าปกติ hematuria และ hemoglobinuria
6. ไม่ปัสสาวะใน 4-6 ชั่วโมง

DRAFT

7. ตับโต (> 2 เซนติเมตรวัดจากใต้ชายโครง)
8. ผิวหนังเย็นชืด (cold clammy skin)
9. พบ signs ของ plasma leakage (Hct สูงขึ้น หรือมี pleural effusion หรือ ascites)
10. Platelets ต่ำกว่า 100,000/ลบ.มม. +/- Hct สูงขึ้น

[#]**กลุ่มเสี่ยงสูง** ได้แก่

- ผู้ป่วยเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 1 ปี
- ผู้สูงอายุ
- หญิงตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน
- ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคเลือด เช่น G-6-PD deficiency, Thalassemia หรือ hemoglobinopathy อื่นๆ
- โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด
- โรคประจำตัวเรื้อรัง เช่น เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, หอบหืด, โรคหัวใจขาดเลือด, โรคไตเรื้อรังระยะรุนแรง, ตับแข็ง
- ผู้ที่รับประทานยา corticosteroids หรือ non-steroidal anti-inflammatory drugs

แนะนำให้รีบนำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาลทันที หากมีอาการ/อาการแสดงดังต่อไปนี้

- ไข้ลดลงแต่อาการไม่ดีขึ้น ยังคงมีอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง หรือกระสับกระส่าย
- ปวดท้องหรืออาเจียนมากกว่า 3 ครั้งต่อวัน
- หน้ามืด จะเป็นลม เวียนศีรษะ หรือมีมือและเท้าเย็น ซึมลง
- ปัสสาวะลดลงหรือไม่มีปัสสาวะใน 4-6 ชั่วโมงที่ผ่านมา
- เลือดออกผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะเลือดออกในบริเวณเยื่อบุต่าง ๆ เช่น เลือดกำเดาไหล ถ่ายอุจจาระสีดำ อาเจียนเป็นเลือด ประจำเดือนมานอกรอบหรือมามากผิดปกติ เป็นต้น หรือมีภาวะ intravascular hemolysis เกิดขึ้นโดยสังเกตจากปัสสาวะมีสีน้ำตาลเข้ม หรือสีดำ

เกณฑ์การรับผู้ป่วยเด็งกี่ เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

โดยหากพบอาการ/อาการแสดง/สิ่งตรวจพบเพียงข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. รับประทานอาหารและดื่มน้ำไม่ได้ อาเจียนมาก ปวดท้อง อ่อนเพลีย ไม่มีแรง หน้ามืด หรือจะเป็นลม

DRAFT

2. ภาวะเลือดออกผิดปกติมาก เช่น อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายเป็นเลือด ผู้หญิงที่มีประจำเดือนมามากกว่าปกติหรือมีประจำเดือนมานอกรอบ
3. ความดันเลือดต่ำ มี pulse pressure แคบกว่า 20 มม.ปรอท หรือได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเด็งกี่ช็อก
4. ค่าฮีมาโตคริตมากกว่าร้อยละ 42 ในเด็กผู้หญิง หรือมากกว่าร้อยละ 45 ในเด็กผู้ชาย หรือเพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไป เมื่อเทียบกับค่าฮีมาโตคริทเดิม
5. ปริมาณเกล็ดเลือด <100,000 เซลล์/ลบ.มม.
6. ค่า AST หรือ ALT >500 ยูนิต/ลิตร
7. มีการทำงานบกพร่องของไต หัวใจ หรือระบบประสาท เช่น ปัสสาวะลดลง หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือซึมลง เป็นต้น
8. ผู้ป่วยต่อไปนี้ให้พิจารณารับผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลตามความเหมาะสม ได้แก่ อายุน้อยกว่า 1 ปี ผู้ป่วยโรคอ้วน (BMI > 30 กก./ตร.ม) ผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง (เช่น โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต โรคเลือด โรคธาลัสซีเมีย ภาวะ G6PD deficiency เป็นต้น) รวมทั้งผู้ที่กินยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) หรือยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets)
9. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถมาติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้

หมายเหตุ การรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษาตามความเหมาะสม

DRAFT

การดูแลรักษากลุ่มโรคไข้เลือดออกเด็งกี่แบบผู้ป่วยใน

คำแนะนำทั่วไปสำหรับดูแลผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ในระยะไข้ในโรงพยาบาล[18-19]

1. การพักผ่อนให้เพียงพอ
2. การลดไข้ โดยใช้ยา Acetaminophen ควรใช้เท่าที่จำเป็น (ในขนาด 10-15 มก./กก./ครั้งทุก 4-6 ชม.) และจำนวนรวมไม่เกิน 4 ครั้งใน 24 ชั่วโมง) ร่วมกับการเช็ดตัวลดไข้ ควรหลีกเลี่ยงยาลดไข้ที่มีส่วนผสมของ Acetylsalicylic acid หรือยา Aspirin ยา NSAIDs และยาสเตอรอยด์ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ เนื่องจากยาเหล่านี้อาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในทางเดินอาหาร ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน และภาวะไตวายเฉียบพลัน
3. ควรรับประทานอาหารอ่อน ย่อยง่าย และหลีกเลี่ยงอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีสีดำ แดง หรือน้ำตาล รวมทั้งหลีกเลี่ยงการรับประทานยาที่ไม่จำเป็น
4. การให้สารน้ำทดแทนในปริมาณที่เพียงพอและชนิดที่เหมาะสมโดยการดื่มน้ำเกลือแร่หรือน้ำผลไม้แทนน้ำเปล่า ส่วนการให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำ ควรให้เมื่อมีข้อบ่งชี้

การให้สารน้ำในระยะไข้

การให้สารน้ำในระยะไข้ในผู้ป่วยที่สงสัยหรือวินิจฉัยว่าติดเชื้อเด็งกี่ มีข้อบ่งชี้ดังนี้

- ผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe dehydration)
- ผู้ป่วยที่เริ่มเข้าสู่ระยะวิกฤตที่มีการรั่วของพลาสมาโดยสังเกตจากค่าเกล็ดเลือด < 100,000 ตัว/ลบ.มม. และ / หรือค่าฮีมาโตคริตที่เพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 10 (ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกอาจตรวจไม่พบภาวะเลือดข้นขึ้น)

- **คำแนะนำ : ชนิดของสารน้ำ** แนะนำให้ใช้ 5%D/NSS [**คุณภาพหลักฐาน A2, ระดับคำแนะนำ ++**] ทั้งนี้เพราะ

1. มีข้อมูลสนับสนุนแน่ชัดว่าการใช้สารน้ำ hypotonic solution ในผู้ป่วยเด็กที่มี acute illness มีผลเสียเกิด significant hyponatremia[20]
2. มีรายงานจาก รพ.พระมงกุฎเกล้า (2010)[21] และรพ.สงขลานครินทร์ (2016)[22] พบอุบัติการณ์ของ hyponatremia ในผู้ป่วยเด็ก DF, DHF ร้อยละ 61-72 และ DF, DHF, DSS ร้อยละ 20 ตามลำดับ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้สารน้ำ hypotonic solution เช่น 5%D/N/2

DRAFT

3. **มีข้อมูลชัดเจนว่าการรั่วของ plasma เกิดตั้งแต่ระยะไข้** และอัตราการรั่วจะมากช่วงก่อนไข้ใกล้ๆ ลงซึ่งจะเข้าสู่ระยะวิกฤต จนถึงช่วงต้นของระยะวิกฤต จากนั้นการรั่วจะลดลงอย่างรวดเร็วหลังไข้ลง 4-6 ชม. และรั่วน้อย ๆ ต่อเนื่อง 24-48 ชม. (รูปที่ 8) การให้สารน้ำ isotonic crystalloid จะคงอยู่ในหลอดเลือดได้ดี ตั้งแต่ระยะไข้ที่อาจเริ่มมีการรั่วของ plasma แล้ว จึงแนะนำ 5%D/NSS เพราะหาได้ทั่วไป และการให้อัตราเร็ว (rate) ไม่มาก มีความเสี่ยงต่อการเกิด hyperchloremic metabolic acidosis น้อย

- **คำแนะนำ**: ปริมาตรสารน้ำทางหลอดเลือดดำ [**คุณภาพหลักฐาน** B3, **ระดับคำแนะนำ** +] แนะนำให้ปรับตามปริมาณปัสสาวะ และ Urine sp. gr. ดังนี้

1. ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำปานกลางถึงรุนแรงในระยะไข้ : ดูจากปริมาตรปัสสาวะน้อยกว่า 0.5-1 มล./กก./ชม. หรือความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ (urine specific gravity, sp.gr.) >1.020

   ควรให้สารน้ำแก้ไขปริมาตรน้ำที่ขาดอย่างรวดเร็ว (Rapid rehydration) ในระยะแรก โดยให้ 5 มล./กก./ชม. ของน้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น (Ideal body weight) เป็นเวลานาน 4-6 ชั่วโมง (แก้ deficit ประมาณร้อยละ 2-3) ภายหลังได้รับสารน้ำช่วงแรกแล้ว ให้พิจารณาดังนี้

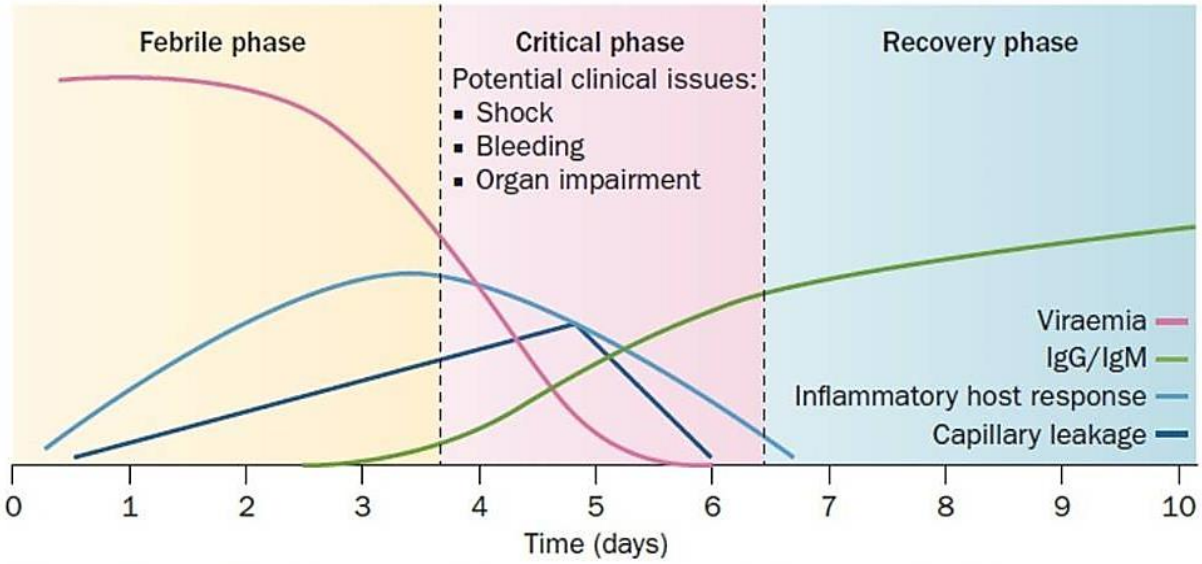
   1.1 หากมีปริมาตรปัสสาวะ 0.5-1 มล./กก./ชม. แนะนำให้ลดสารน้ำลงเป็นปริมาตรที่ต้องการต่อวัน (maintenance fluid volume) โดยคำนวณจากสูตร Holiday-Segar

   1.2 หากมีปริมาตรปัสสาวะมากกว่า 1 มล./กก./ชม. แนะนำให้ลดสารน้ำลงเป็นร้อยละ 50 ของปริมาตรที่ต้องการต่อวัน (50% maintenance)

   เมื่อผู้ป่วยเริ่มรับประทานอาหารอ่อนและน้ำได้ดีขึ้น ร่วมกับปริมาตรปัสสาวะมากกว่า 1 มล./กก./ชม. พิจารณาลดปริมาตรสารน้ำทางหลอดเลือดดำ และสามารถหยุดได้เมื่อผู้ป่วยรับประทานอาหารและน้ำได้ดีขึ้นและเพียงพอ

2. ผู้ป่วยที่อ่อนเพลียมากแต่ไม่มีภาวะขาดน้ำรุนแรงในระยะไข้ หรือมีข้อบ่งชี้อื่น ๆ ในการนอนโรงพยาบาล ปริมาตรปัสสาวะมากกว่า 1 มล./กก./ชม. หรือ urine specific gravity, sp.gr. <1.020 ให้ปริมาตรสารน้ำทางหลอดเลือดดำไม่เกินร้อยละ 50 ของปริมาตรที่ต้องการต่อวัน (50% maintenance) และปรับลดจนสามารถหยุดสารน้ำทางหลอดเลือดดำ ตามอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น

DRAFT



รูปที่ 8 แสดงอัตราการรั่วของพลาสมาในระยะโรคแต่ละระยะ ร่วมกับการเกิดปฏิกิริยาอักเสบ

DRAFT

การดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ในระยะวิกฤต

การเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ระยะวิกฤต[12]

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ DHF ในระยะวิกฤตจะมีการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือด โดยผู้ป่วยมักจะเข้าสู่ระยะวิกฤตในช่วงที่แนวโน้มไข้เริ่มลงและมีเกล็ดเลือดลดลงต่ำกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.ม ม. รวมถึงมีความเข้มข้นเลือด (hematocrit) ขึ้นจากค่าระดับพื้นฐานมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อมีการเริ่มรักษาโดยการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยแล้ว ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามอาการของผู้ป่วย ดังต่อไปนี้

1. อาการโดยทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ความรู้สึกตัว ความอยากอาหาร อาการคลื่นไส้หรืออาเจียน มีเลือดออกผิดปกติ
2. Peripheral perfusion ได้แก่ การคลำชีพจร (quality of pulse) บริเวณ radial หรือ dorsalis pedis และการตรวจ capillary refill time
3. การตรวจวัดสัญญาณชีพ
    - ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะช็อก แนะนำให้ทำการตรวจทุก 2 ชั่วโมง
    - ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก แนะนำให้ทำการตรวจทุก 1–2 ชั่วโมง
4. การตรวจติดตามความเข้มข้นเลือด (serial haematocrit)
    - ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะช็อก แนะนำให้ทำการตรวจทุก 4–6 ชั่วโมง
    - ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกหรือมีเลือดออก แนะนำให้ทำการตรวจถี่ขึ้นได้
5. ปริมาณปัสสาวะ (urine output)
    - ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะช็อก แนะนำให้ทำการตรวจทุก 8–12 ชั่วโมง
    - ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก แนะนำให้ทำการตรวจทุก 1-2 ชั่วโมง โดยต้องการให้มีปริมาณ >0.5 มล./กก./ชม. ของน้ำหนัก ideal body weight (IBW)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีอาการรุนแรงในเบื้องต้นพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

- Complete blood count
- Blood glucose
- Serum electrolytes และ calcium
- Blood urea nitrogen, serum creatinine
- Liver function tests

DRAFT

- Coagulation profile: aPTT, PT โดยเฉพาะในรายที่มีภาวะเลือดออก
- อาจพิจารณาส่งเลือดเพื่อเตรียมจองเลือดแดงและส่วนประกอบต่าง ๆ ของเลือดในกรณี profound shock หรือมีภาวะเลือดออก (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมในบทภาวะเลือดออก)

การส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่

ในผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่อาจพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1. การถ่ายภาพเอกซเรย์ปอด (chest radiograph) เพื่อดูขนาดของหัวใจ จากอัตราส่วนของของหัวใจเทียบกับความกว้างของช่องอก (cardiothoracic ratio) โดยขนาดของหัวใจที่โตอาจบอกถึงการทำงานของหัวใจที่แย่ลงหรือผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกิน โดยอาจดูประกอบกับลักษณะของปอดที่อาจแสดงถึงภาวะน้ำเกิน ได้แก่ prominent pulmonary vascular marking, fluid in minor fissure และ pleural effusion ซึ่งอาจพบเป็นข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้
2. การตรวจด้วยคลื่นเสียงอัลตราซาวด์ (ultrasound) ประกอบไปด้วย
    - Echocardiogram เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจ เนื่องจากในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อไข้เลือดออกเด็งกี่ อาจพบการบีบตัวที่ลดลงของหัวใจ (systolic dysfunction) ได้มากถึง 42% ส่วนลักษณะอื่น ๆ ที่อาจพบได้ คือ การคลายตัวของหัวใจที่แย่ลง (diastolic dysfunction) หรือ การมีน้ำอยู่ในชั้นเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)[23-24]
    - Lung ultrasound เพื่อประเมินภาวะน้ำท่วมปอด โดยลักษณะที่พบ ได้แก่ การพบ B-line จำนวนมาก หรือ pleural effusion[25]
    - Abdominal ultrasound ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องอืด เพื่อหาสาเหตุว่าเป็นจากอวัยวะภายในช่องท้องที่บวมโต (organomegaly) หรือ มีน้ำในช่องท้อง (ascites)[26-27] และในผู้ป่วยมี abdominal compartment syndrome จาก ascites ปริมาณมาก สามารถทำ ultrasound-guided abdominal paracentesis ซึ่งจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนเรื่องมีเลือดออกจากการทำหัตถการ
3. การตรวจ blood gas analysis แนะนำให้เจาะเฉพาะในกรณีที่มีผู้ป่วยภาวะ profound shock หรือ acute respiratory failure โดยต้องเฝ้าระวังภาวะเลือดออกขณะทำหัตถการ โดยถ้าต้องการประเมินภาวะ metabolic acidosis อาจพิจารณาโดยดูจากค่า electrolytes ก็เพียงพอ เพื่อหลีกเลี่ยงการเจาะ blood gas โดยไม่จำเป็น **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ** +]
4. blood culture ในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย

DRAFT

การให้สารน้ำในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ในระยะวิกฤต (Fluid Management in Critical Phase Dengue)

การให้สารน้ำผู้ป่วยในระยะวิกฤตมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยมีการหมุนเวียนโลหิตที่เพียงพอต่ออวัยวะที่สำคัญของร่างกาย โดยการใช้สารน้ำแต่ละชนิดตามข้อบ่งชี้ และใช้ในอัตราที่เหมาะสม โดยพยายามใช้สารน้ำในอัตราที่ต่ำที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาน้ำเกิน (fluid overload) น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจำนวนมาก (massive pleural effusion) ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะระบบหายใจล้มเหลว และน้ำในช่องท้อง (ascites) ที่มีปริมาณมากจะส่งผลทำให้มีความดันในช่องท้องสูง (intra-abdominal hypertension/ abdominal compartment syndrome) และทำให้เกิดภาวะตับและไตวายได้

ชนิดของสารน้ำในผู้ป่วยเด็งกี่ในระยะวิกฤต

สารน้ำในผู้ป่วยเด็งกี่ในระยะวิกฤตแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. Isotonic crystalloids แบ่งออกเป็น 2 ชนิดได้แก่
   1.1 0.9% NaCl solution (Normal saline solution, NSS) ที่มีหรือไม่มี 5% dextrose **[คุณภาพหลักฐาน A2, ระดับคำแนะนำ ++]**
   1.2 Balanced crystalloid เช่น Sterofundin or Plasma-Lyte **[คุณภาพหลักฐาน A2, ระดับคำแนะนำ +]** ไม่แนะนำให้ Ringer's acetar or Ringer's lactate (LR) ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก **[คุณภาพหลักฐาน A2, ระดับคำแนะนำ -]** เนื่องจาก osmolarity น้อยกว่า NSS และจะอยู่ใน intravascular space ได้น้อยกว่า และทำให้ cardiac index, resolution of shock และ hemoconcentration ได้ผลดีน้อยกว่าการใช้ NSS ในปริมาณที่เท่ากัน[29-28]

2. Colloids แบ่งออกเป็น 2 ชนิดได้แก่
   2.1 Natural colloids เช่น Human albumin และ Fresh frozen plasma (FFP)
   2.2 Synthetic colloids ได้แก่ Hydroxyl Ethyl Starch (HES), Gelatins และ Dextran

DRAFT

สารน้ำในกลุ่ม crystalloids มีข้อดีคือมีราคาถูก มีใช้ในทุกโรงพยาบาล สามารถเพิ่มปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดของผู้ป่วยได้ดีพอสมควร ซึ่งถ้าใช้ในปริมาณที่เท่ากัน การใช้ NSS จะเพิ่ม cardiac output และลด hemoconcentration ได้ดีกว่าการใช้ Acetar หรือ LR จึงควรใช้ NSS ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่ โดยถ้าใช้ในอัตราตั้งแต่ 10 มล./กก. ขึ้นไป หรือผู้ป่วยมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ควรใช้ NSS ชนิดที่ไม่มี 5% dextrose แต่ในกรณีที่ใช้ในอัตราที่ต่ำกว่า 10 มล./กก. และผู้ป่วยไม่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ควรใช้ NSS ชนิดที่มี 5% dextrose และมีการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดเป็นระยะ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาในอัตราที่สูงมาก หรือมีภาวะช็อกที่รุนแรง การใช้สารน้ำชนิด colloids จะทำให้ผู้ป่วยพ้นจากระยะช็อกได้ดีกว่า ร่วมกับมี cardiac output และ hemoconcentration ที่ดีขึ้นมากกว่าการใช้ crystalloids ในปริมาณที่เท่ากัน จึงควรเลือกใช้สารน้ำในกลุ่ม colloids เมื่อมีข้อบ่งชี้ที่จำเป็น

ข้อบ่งชี้ในการใช้สารน้ำในกลุ่ม Colloids ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกที่รุนแรง (hypotensive shock) เช่น วัดความดันโลหิตแทบไม่ได้ ชีพจรเบามาก หรือ systolic blood pressure ต่ำกว่าปกติ หรือ pulse pressure ต่ำกว่า 10 มม.ปรอท [29]
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก ที่ไม่ดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วยสารน้ำชนิด isotonic crystalloids ไปแล้ว 20 มล./กก.
3. ผู้ป่วยที่ต้องใช้สารน้ำชนิด isotonic crystalloids ในปริมาณที่มาก และไม่สามารถลดอัตราการให้สารน้ำได้ เช่น ต้องใช้ปริมาณสารน้ำ ตั้งแต่ 30 มล./กก. ขึ้นไปในระยะเวลา 3 ชั่วโมง[30]
4. ผู้ป่วยที่มีปัญหาการรั่วของพลาสมาไปในช่องเยื่อหุ้มปอด และในช่องท้องในปริมาณมากจนเกิดปัญหาต่อการทำงานของระบบหายใจ และ/หรือมีภาวะความดันในช่องท้องสูง
5. ผู้ป่วยที่เกิดปัญหาช็อกซ้ำหลังจากเปลี่ยนชนิดการให้สารน้ำจาก colloids กลับมาเป็น isotonic crystalloids

ชนิดของสารน้ำ Colloids ที่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่

สารน้ำ colloids ที่มีความปลอดภัยสูงสุดคือ สารน้ำ colloids ในกลุ่มที่เป็น natural colloids ได้แก่ Human albumin ซึ่งการใช้ 5% Human albumin จะเป็น iso-oncotic colloid (volume expansion เท่ากับเลือด) ที่เพิ่มปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดได้เท่ากับปริมาณที่ให้ โดยที่ไม่มีผลเสียต่อการทำงานของไต หรือระบบการแข็งตัวของเลือด จึงเป็นสารน้ำในกลุ่ม colloids ที่มีความปลอดภัยสูงสุด[18,31] ส่วน FFP จะมีข้อเสียในเรื่องความเสี่ยงจากการให้ส่วนประกอบของเลือด จึงควรพิจารณาใช้ในกรณีที่มีปัญหา

เลือดออกและมีความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy) ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม Human albumin มีราคาค่อนข้างแพง และยังไม่มีในทุกโรงพยาบาล จึงสามารถใช้สารน้ำในกลุ่ม colloids ชนิดอื่น ได้แก่ 10% Dextran-40 ได้ ซึ่งมีประสิทธิภาพในการเพิ่มปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดได้มากกว่าปริมาณที่ให้ได้ (hyper-oncotic colloid) โดยมี volume expansion ประมาณร้อยละ 170-180 เมื่อเทียบกับเลือด และมีการใช้ในประเทศไทยมานานโดยมีความปลอดภัย ถ้าให้ในปริมาณไม่เกิน 15-20 มล./กก. ใน 24 ชั่วโมงแรก เนื่องจากการใช้ Dextran อาจจะส่งผลเสียต่อการทำงานของไต และระบบการแข็งตัวของเลือดได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ Dextran ในผู้ที่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน หรือมีภาวะเลือดออกเนื่องจากอาจทำให้ภาวะดังกล่าวแย่ลงได้ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ synthetic colloids ชนิดอื่น ๆ เช่น HES และ Gelatins เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าการใช้สารน้ำในกลุ่ม synthetic colloids ทุกชนิด ทำให้เกิดปัญหาไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI) เพิ่มมากขึ้น

มีการศึกษาในผู้ป่วยช็อกจากการติดเชื้อเด็งกี่พบว่าในผู้ป่วยที่มีอัตราการรั่วของพลาสมาสูง คือต้องใช้สารน้ำในกลุ่ม crystalloids ในอัตราที่มากกว่า 30 มล./กก.ในระยะเวลา 3 ชั่วโมง พบว่าการรักษาโดยการให้ 20% human albumin ในขนาด 1 กรัม/กก. ให้ต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำในระยะเวลา 6 ชั่วโมง ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตลดลง อัตราการใช้เครื่องช่วยหายใจลดลง มีภาวะไตวายลดลง มีภาวะเลือดออกที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยช็อกจากการติดเชื้อเด็งกี่ที่มีอัตราการรั่วของพลาสมาสูง[30]

ข้อควรพิจารณาเมื่อต้องใช้ Dextran-40

- ผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือดและการทำงานของเกล็ดเลือด

  การให้ Dextran-40 ในขนาดตั้งแต่ 15 มล./กก. ขึ้นไป จะทำให้มีการลดลงของ Factor VIII, V, IX และลดการเกาะตัวของเกล็ดเลือด[32]

- ผลต่อการทำงานของไต

  มีรายงานว่าการให้ Dextran-40 ทำให้เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (AKI) แบบ osmotic nephrosis ในหลายการศึกษา โดยขนาดที่ให้ตั้งแต่ 15 มล./กก. ขึ้นไป จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้มากขึ้น [33-45] และในคำแนะนำของสมาคมแพทย์เวชบำบัดวิกฤตแห่งยุโรปแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ Dextran ในการเป็น volume expander เพื่อลดการเกิด AKI[31]

ข้อห้ามใช้ (contraindications) ของ Dextran-40

1. ผู้ที่แพ้ Dextran และองค์ประกอบ

2. ผู้ที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด เช่น เกล็ดเลือดต่ำ, coagulopathy, hypofibrinogenemia และผู้ป่วยที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือเกร็ดเลือด
3. ผู้ป่วยที่มีปัญหา cardiac output ต่ำมาก
4. ผู้ป่วยที่มี AKI หรือ มีปัสสาวะออกน้อย

หมายเหตุ

แม้ว่าข้อห้ามเหล่านี้อาจจะพบในผู้ป่วยไข้เลือดออกแต่หากแพทย์ผู้ทำการรักษาพิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการใช้ colloid เพื่อรักษาภาวะสมดุลของน้ำในหลอดเลือดซึ่งจะทำให้เกิดผลดีต่อการรักษาในภาพรวม ก็สามารถพิจารณาใช้ dextran ได้

การปรับการให้สารน้ำในผู้ป่วยเด็งกี่ระยะวิกฤต

ให้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ไม่มีภาวะช็อก และมีภาวะช็อกโดยให้การดูแลดังต่อไปนี้

- **ผู้ป่วยที่<u>ไม่มี</u>ภาวะช็อก**

ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะช็อก แต่มีการรั่วของพลาสมา เช่น มี hemoconcentration มากกว่าร้อยละ 15-20 มี pleural effusion และ/ หรือ ascites

ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการช็อก ควรตรวจ vital signs, pulse pressure, pulse volume, capillary refill time, ความเย็นของมือและเท้า รวมทั้งปริมาณปัสสาวะในระยะวิกฤตทุก 2-4 ชั่วโมง (โดยไม่จำเป็นต้องใส่สายสวนปัสสาวะ) ตรวจติดตามระดับฮีมาโตคริตทุก 4-6 ชั่วโมง พร้อมทั้งจดบันทึกลงในแบบฟอร์มไข้เลือดออกเด็งกี่ และปรับอัตราการให้สารน้ำตามรูปที่ 9

- **ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก**

ผู้ป่วยที่มีอาการช็อก (dengue shock syndrome; DSS) ควรเฝ้าติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ดังนี้

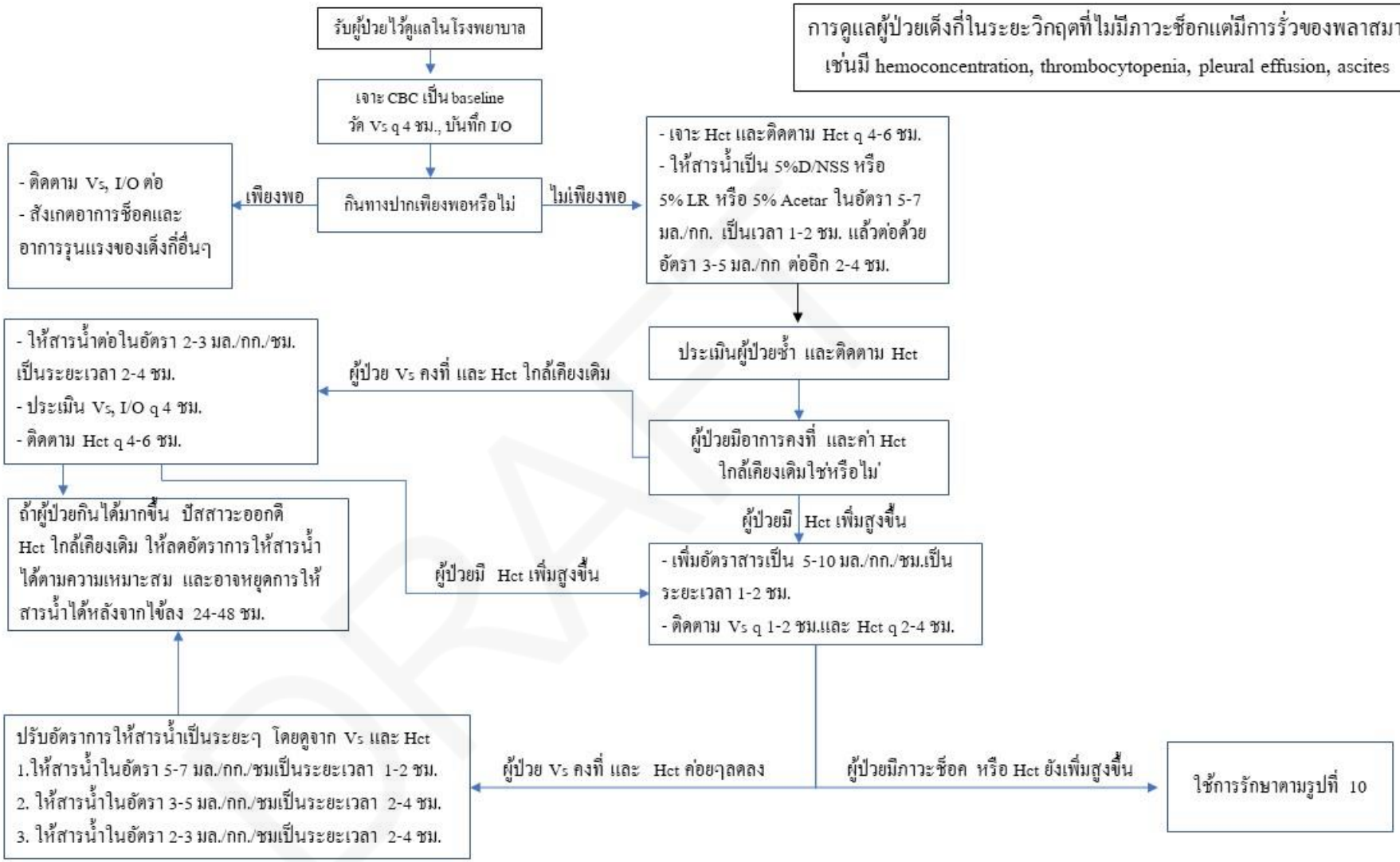
- ตรวจ vital signs, pulse pressure, pulse volume, capillary refill time, ความเย็นของมือและเท้า ทุก 5-15 นาที จนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการคงที่ หลังจากนั้นควรติดตามทุก 1-2 ชั่วโมง
- ตรวจปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับทั้งทางปากและทางหลอดเลือดดำ รวมทั้งปริมาณปัสสาวะทุก 1 ชั่วโมง จนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการคงที่ หลังจากนั้นควรติดตามทุก 1-4 ชั่วโมง ผู้ป่วยควรมีปริมาณปัสสาวะ 0.5-1 มล./กก./ชม.

DRAFT

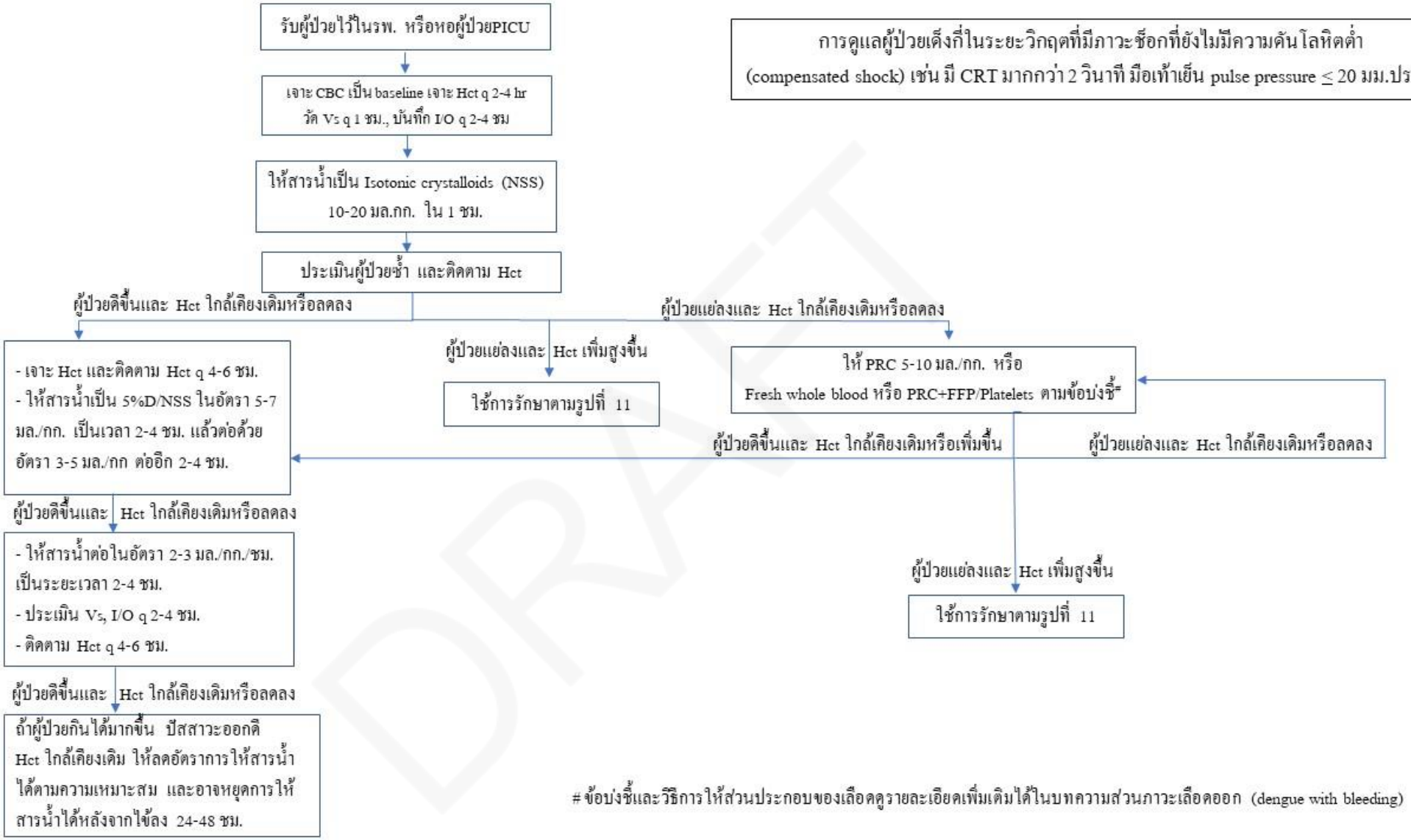
- ตรวจค่าฮีมาโตคริตทุก 1-2 ชั่วโมง จากนั้นเมื่อผู้ป่วยมีอาการคงที่ ให้ตรวจค่าฮีมาโตคริตอย่างน้อยทุก 4-6 ชั่วโมงในระยะวิกฤต

การให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ ปริมาณและอัตราเร็วของสารน้ำในระยะวิกฤตซึ่งมีการรั่วของพลาสมา ผู้ป่วยที่เริ่มมีการรั่วของพลาสมาส่วนมากมักมีอัตราการรั่วของพลาสมาที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ **โดยจะถึงระยะสูงสุดของการรั่วของพลาสมาภายใน 24 ชั่วโมง หรือเวลาที่ไข้เริ่มลง** ซึ่งผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากจะมีภาวะเด็งกี่ช็อกเกิดขึ้น และหลังจากที่มีภาวะเด็งกี่ช็อกเกิดขึ้นแล้ว อัตราการรั่วของพลาสมาจะลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 6 ชั่วโมงแรกหลังช็อก และจะค่อย ๆ ลดลงไปอีกเป็นเวลาประมาณ 24 ชั่วโมงหลังช็อก ดังนั้น อัตราเร็วของสารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเหล่านี้ควรให้ด้วยความระมัดระวังและเท่าที่จำเป็น ในปริมาณเพียงเท่าที่จะรักษาระดับการไหลเวียนเลือด (effective circulatory volume) ให้เพียงพอที่จะเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญของร่างกายในช่วงที่มีการรั่วของพลาสมาอย่างมากเท่านั้น **เนื่องจากการให้สารน้ำในปริมาณที่มากเกินไปจะทำให้มีการรั่วของพลาสมาในอัตราที่สูงขึ้น** ทำให้เกิดปัญหา fluid overload และ massive pleural effusion, ascites ทำให้เกิดภาวะระบบหายใจล้มเหลว และภาวะความดันในช่องท้องสูง ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะตับและไตวายได้ การปรับสารน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก ให้ปรับอัตราการให้สารน้ำตามรูปที่ 10 และ 11

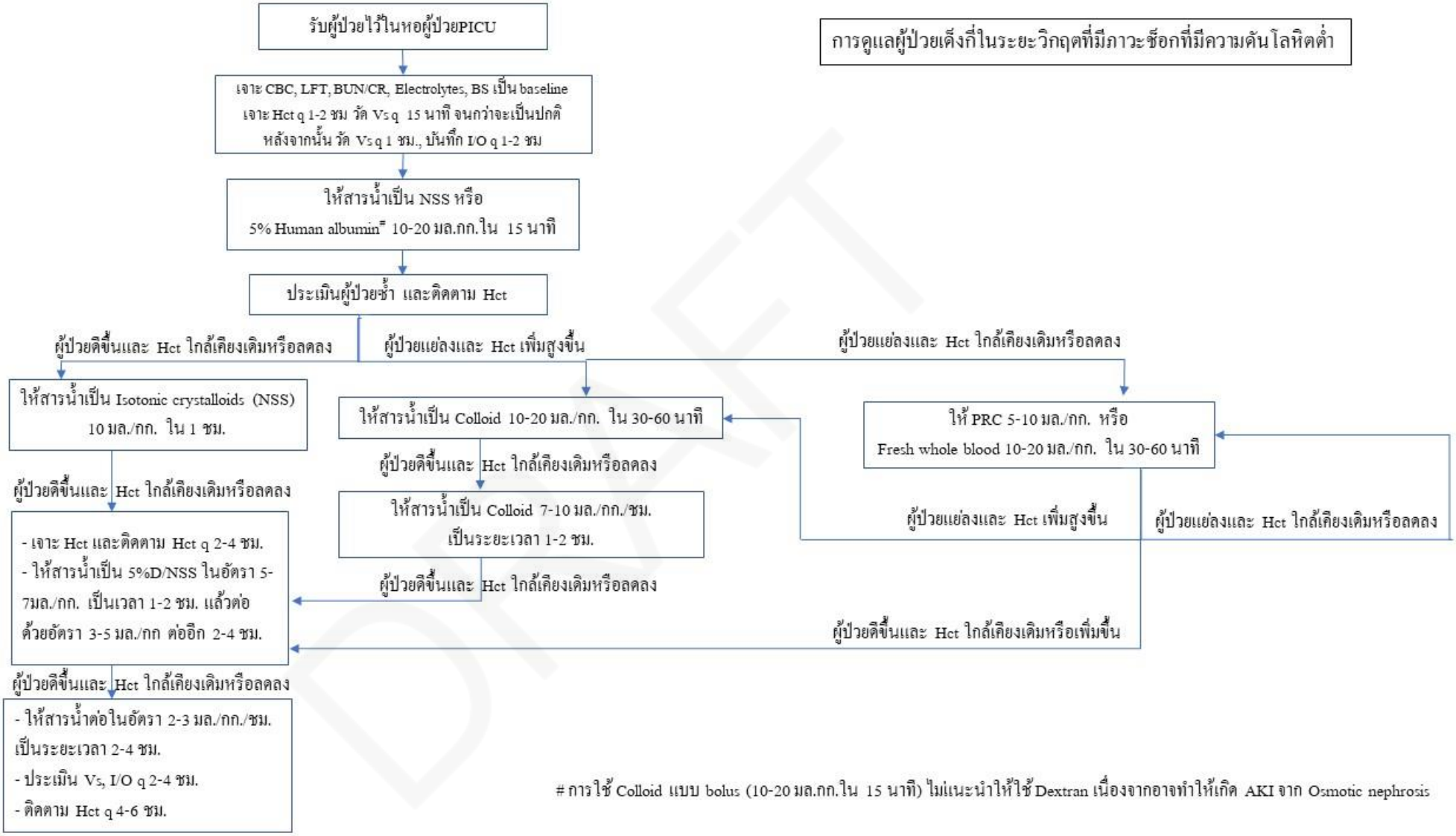
DRAFT



รูปที่ 9 **แผนภูมิแสดงการดูแลผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะช็อก แต่มีการรั่วของพลาสมาแล้ว เช่นมี** hemoconcentration **มากกว่า ร้อยละ** 15-20 **มี** pleural effusion **และ/ หรือ** ascites



รูปที่ 10 แผนภูมิแสดงการดูแลการดูแลผู้ป่วยเด็งกี่ในระยะวิกฤตที่มีภาวะช็อกที่ยังไม่มีความดันโลหิตต่ำ (compensated shock) **เช่น มี** capillary refill time (CRT) **มากกว่า** 2 **วินาที มือเท้าเย็น** pulse pressure **น้อยกว่าหรือเท่ากับ** 20 **มม.ปรอท**



รูปที่ 11 แผนภูมิแสดงการดูแลผู้ป่วยเด็งกี่ในระยะวิกฤตที่มีภาวะช็อกที่มีความดันโลหิตต่ำ

การให้สารน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน

การให้สารน้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน (BMI >30 กก./ม^2) ไม่ควรใช้น้ำหนักตัว actual body weight (ABW) ในการคำนวณเพราะอาจจะทำให้ได้รับสารน้ำที่มากเกินไป มีการศึกษาการให้ fluid resuscitation ในผู้ป่วยอ้วนที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อ พบว่าการใช้ adjusted body weight (AdBW) จะทำให้มีผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ ABW โดย adjusted body weight (AdBW) = IBW + 0.4 (ABW-IBW)[46] **จึงแนะนำให้ใช้ Adjusted body wight เสมอในผู้ป่วยอ้วน**

การดูแลรักษาภาวะต่าง ๆที่อาจเกิดขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่

1. การรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ (Fluid Non-Responders)

ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีอาการรุนแรงและยังไม่พ้นจากภาวะช็อกถึงแม้จะได้รับการรักษาด้วยสารน้ำอย่างเหมาะสมแล้ว ควรตรวจหาความผิดปกติอื่น ๆ และให้การรักษาที่เหมาะสมกับความผิดปกติที่ตรวจพบเพิ่มเติม เพราะมักเป็นสาเหตุที่ทำให้อาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงหากยังคงได้รับสารน้ำในปริมาณมากต่อไป โดยสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำที่พบได้บ่อย ได้แก่

- Myocardial dysfunction
- Abdominal compartment syndrome
- Haemophagocytic lymphohistiocytic disorder
- Superimposed bacterial infection
- Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)
- Metabolic disorders เช่น hypocalcaemia, hypoglycaemia, metabolic acidosis

2. การดูแลรักษาภาวะหายใจเหนื่อยและหายใจล้มเหลว (Respiratory Distress และ Respiratory Failure)

ในผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่อาจเกิดภาวะหายใจเหนื่อย หรือหายใจล้มเหลวฉับพลันได้ โดยมีสาเหตุมาจาก

DRAFT

1. Pulmonary interstitial oedema และ pleural effusion จากการรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือด
2. ภาวะความดันในช่องท้องสูง ซึ่งความดันที่สูงในช่องท้องจะส่งผ่านไปยังช่องอก ทำให้ chest wall compliance ลดลง เกิด compressive atelectasis และ ventilation perfusion mismatch
3. มีการติดเชื้อไวรัส หรือแบคทีเรียซ้ำซ้อนที่ปอด ทำให้เกิดภาวะปอดอักเสบ (pneumonia) หากอาการรุนแรงผู้ป่วยอาจะเกิดภาวะ pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS) ตามมาได้
4. ในผู้ป่วยที่ช็อกเป็นเวลานาน อาจมี Kussmaul's breathing จากภาวะ metabolic acidosis ได้

ในผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่ควรได้รับออกซิเจนทุกราย โดยอาจพิจารณาแนวทางการให้ออกซิเจนดังแสดงในตารางที่ 5 **[คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ +]**

ตารางที่ 5 การดูแลรักษาภาวะหายใจเหนื่อย และหายใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่ช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่

ลักษณะผู้ป่วย	Respiratory Support
ผู้ป่วยช็อกที่ไม่มีภาวะหายใจเหนื่อย	Oxygen Mask with bag 10 LPM
ผู้ป่วยช็อกที่มีภาวะหายใจเหนื่อย	Non-invasive positive pressure ventilation - HHHFNC เริ่มต้นที่ 1 ลิตร/กก./นาที (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 2 ลิตร/กก./นาที หรือ 60 ลิตร/นาที) - non-invasive ventilation (NIV)
ผู้ป่วยช็อกที่มีภาวะหายใจล้มเหลว	- พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจแบบมีคัฟ (cuffed) - ใส่ท่อช่วยหายใจด้วยวิธี rapid sequence intubation (RSI) - ทำการตั้งเครื่องช่วยหายใจด้วย optimal PEEP ซึ่งในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่แนะนำให้ตั้ง PEEP ที่สูงกว่า physiologic PEEP (มากกว่า 5 ซม.น้ำ) เนื่องจากผู้ป่วยมักมีความดันในช่องท้องสูง (IAH) หรือ ปอดได้รับความเสียหายจนเกิดภาวะ PARDS

DRAFT

การใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่

การใส่ท่อช่วยหายในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ควรปฏิบัติด้วยความระมัดระวัง เพราะอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่าการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยปกติ เนื่องจากผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินหายใจขณะใส่ท่อช่วยหายใจ และในผู้ป่วยบางรายจะมีภาวะ intra-abdominal hypertension (IAH) ร่วมด้วย ซึ่งจะทำให้ functional residual capacity (FRC) ของผู้ป่วยลดลง [47-48] ผู้ป่วยจะเกิดการพร่องออกซิเจนในขณะที่ทำการใส่ท่อช่วยหายใจได้ในเวลาอันรวดเร็ว

ยาที่ใช้ระงับความรู้สึกขณะใส่ท่อช่วยหายใจ แนะนำให้ใช้ยา ketamine เนื่องจากมีผลต่อการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต สามารถเลือกใช้เพื่อการใส่ท่อช่วยหายใจในเด็กที่มีภาวะช็อก[49-50] โดยอาจพิจารณาใช้ยา ketamine ร่วมกับ atropine ก่อนการทำหัตถการซึ่งจะช่วยลดผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ +]**

ยาอื่นที่อาจพิจารณาใช้เพื่อการใส่ท่อช่วยหายใจได้แก่ ยากลุ่ม opioids โดยพิจารณาเลือกใช้ ยา fentanyl **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ +]** มากกว่ายา morphine เพราะ morphine มีผลต่อพลศาสตร์การไหลเวียนเลือดมากกว่า พิจารณาใช้ยากลุ่ม opioids ร่วมกับยากลุ่ม benzodiazepines โดยควรเริ่มใช้ในขนาดที่น้อยก่อน เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผลข้างเคียงจากยา[51] **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ +]**

การให้ยาคลายกล้ามเนื้อ เช่น rocuronium และ succinylcholine (ถ้าไม่มีข้อห้าม) อาจช่วยให้การใส่ท่อช่วยหายใจง่ายขึ้นในบุคคลที่ชำนาญ อย่างไรก็ตามการให้ยากลุ่มนี้อาจพบความดันเลือดต่ำได้แม้จะได้รับการรักษาที่เหมาะสมมาแล้วก่อนหน้า ดังนั้นจึงควรเตรียมสารน้ำ หรือ ยากระตุ้นความดันเลือด ไว้สำหรับพร้อมใช้ตลอดเวลา[52] **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ ±]** และไม่แนะนำให้ยาคลายกล้ามเนื้อในกรณีสงสัยภาวะ difficult airway **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ -]**

การให้ยานอนหลับและยาระงับปวดทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องขณะผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจ อาจพิจารณาใช้ fentanyl ร่วมกับ midazolam และพิจารณาใช้ยาคลายกล้ามเนื้อเมื่อจำเป็น สำหรับการป้องกันการเลื่อนหลุดของท่อช่วยหายใจโดยเฉพาะช่วงการส่งต่อผู้ป่วย ทำได้ด้วยการยึดติดท่อช่วยหายใจอย่างดี การให้ยานอนหลับและยาแก้ปวดที่เหมาะสม และอาจจำเป็นต้องมีการให้ยาคลายกล้ามเนื้อและการ

DRAFT

ยึดรั้งร่างกาย (physical restraints) ในบางกรณี[53] **[คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ +]** สำหรับขนาดยา และวิธีการให้ยานอนหลับและยาแก้ปวด ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ขนาดของยาระงับความรู้สึกและยาแก้ปวดที่ใช้เพื่อการทำหัตถการในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 50,51)

ยา	ขนาดและวิธีการให้	ข้อเสนอแนะ	คุณภาพหลักฐานระดับ	น้ำหนักคำแนะนำ
Atropine	• IV 0.02 มก./กก./ครั้ง, สูงสุด 0.5 มก./ครั้ง	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อภาวะ bradycardia เช่นเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 1ปี มีภาวะช็อก หรือได้รับ Succinylcholine ในช่วงการ intubation	B3	+
Morphine	• อายุ 1-6 ปี: IV 0.05-0.1 มก./กก./ครั้ง, สูงสุด 4 มก./ครั้ง • อายุ 7-12 ปี: IV 8 มก./ครั้ง • อายุ 12 ปีขึ้นไป: 10 มก./ครั้ง IV • IVF 0.01-0.04 มก./กก./ชม.	- มีผลต่อพลศาสตร์การไหลเวียนเลือดมากกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน - สามารถให้ซ้ำได้ใน 5 นาที	D1	+
Fentanyl	• IV 1-2 มคก./กก./ครั้ง • IVF 1-3 มคก./กก./ชม. • IN 1-2 มคก./กก./ครั้ง, สูงสุด 3 มคก/กก/ครั้ง หรือ 100 มคก./ครั้ง	สามารถบริหารยาผ่านทางเยื่อบุจมูกได้กรณีไม่มี IV access	D1	+
Midazolam	• IV 0.05 – 0.2 มก./กก. ช้าๆ ประมาณ 2-3 นาที	ใช้ขนาดน้อยสุดเท่าที่จำเป็น เนื่องจากผลต่อ haemodynamics	D1	+

DRAFT

	• IVF 1-2 มคก./กก./นาที	โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม opioids		
Ketamine	• IV 0.5-2 มก./กก./ครั้ง	- อาจทำให้เกิดภาวะ laryngospasm ได้เมื่อใช้ตัวเดียว - ทำให้น้ำลายมีปริมาณมาก อาจพิจารณาใช้ร่วมกับยา Glycopyrrolate	B3	+
Rocuronium	• IV 0.6-1.2 มก./กก./ครั้ง • IVF 0.4-0.7 มก./กก./ชม.		D1	±
Succinylcholine	• IV 1 มก./กก./ครั้ง	ห้ามใช้กรณี มีประวัติหรือประวัติครอบครัวเป็น malignant hyperthermia, skeletal muscle myopathies, major burn, multiple trauma	D1	±

*IV; intravenous, IN; intranasal, IVF intravenous infusion

การประเมินสารน้ำและการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีอาการหนัก ระยะวิกฤต (Fluid Responsiveness in Critical Dengue)

การประเมินสารน้ำ (hydration status) ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ระยะช็อก แนะนำให้เริ่มด้วยการทบทวนประวัติสารน้ำสะสมที่ได้รับมาตลอดช่วงการรักษา (cumulative fluid balance) ร่วมกับการตรวจร่างกายเพื่อประเมินปริมาณสารน้ำทั้งในและนอกระบบไหลเวียนโลหิต ประกอบไปกับการตรวจเพิ่มเติมด้วยอุปกรณ์ติดตาม (monitor) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น ค่า hematocrit (Hct), ความ

DRAFT

ถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ (urine specific gravity) หรือการใช้เทคนิคของ echocardiography, bio-impedance ร่วมด้วย เป็นต้น

- ทบทวนประวัติสารน้ำสะสมที่ได้รับมาตลอดช่วงการรักษา (cumulative fluid balance)
- ตรวจร่างกายเพื่อประเมินปริมาณสารน้ำทั้งในและนอกระบบไหลเวียนโลหิต ตั้งแต่สัญญาณชีพ ความเร็วชีพจร ความแรงของชีพจรส่วนปลาย ค่า capillary refill time ระดับความรู้สึกตัว ความดันโลหิต และปริมาณปัสสาวะที่ออกรายชั่วโมงต่อน้ำหนักตัว
- ตรวจร่างกายเพื่อหาอาการแสดงของภาวะน้ำเกิน เช่น crackles / crepitations ในปอด ลักษณะเคาะทึบ (dullness on percussion) ในปอด ฟังหาเสียง 3rd heart sound / gallop ตรวจหา sunken eyeballs / sunken fontanelle ตรวจดูความตึงของผิวหนัง (skin turgor) การคลำขนาดของตับเทียบกับเมื่อเริ่มให้การรักษา และอาการบวมน้ำตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย
- หากยังไม่พบอาการหรืออาการแสดงของภาวะน้ำเกิน พิจารณาให้สารน้ำแบบ bolus therapy หรือเพิ่มอัตราการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (IV infusion rate) ได้ตามความเหมาะสม
- กรณีตรวจพบอาการหรืออาการแสดงของภาวะน้ำเกินแล้ว ให้พิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีความพร้อมมากกว่า
- ในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมเช่น ระดับ 3 ขึ้นไป ให้ทำการประเมินเพิ่มดังนี้
    - ตรวจติดตามสัญญาณชีพอย่างต่อเนื่อง
    - ตรวจประเมินภาวะน้ำเกินดังข้างต้น และพิจารณาให้ ultrasound มาช่วยวินิจฉัย pleural effusion pericardial effusion และ ascites
    - ใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางเพื่อให้การรักษาเพิ่มเติมและประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ โดยแนะนำให้ใช้เทคนิค ultrasound-guided vascular access[54-56] [**คุณภาพหลักฐาน** A1, **ระดับคำแนะนำ** +]
    - ตรวจเพิ่มเติมด้วย echocardiography[57] เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ **[คุณภาพหลักฐาน** A1, **ระดับคำแนะนำ** +]
        - กรณีผู้ป่วยไม่ใส่ท่อช่วยหายใจ พิจารณาประเมินเพิ่มเติมด้วย แนวโน้มของค่า CVP, SVI, FT_C, หรือตรวจเพิ่มเติมด้วยการทดสอบ ΔSV_{PLRT} หรือ ΔCI_{PLRT}
        - กรณีผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ พิจารณาประเมินเพิ่มเติมด้วย PPV, SVV, ΔV_{peak}, ΔVTI, หรือ ΔIVCD

- หากยังไม่พบอาการหรืออาการแสดงของภาวะน้ำเกิน หรือหากตรวจเพิ่มเติมแล้วพบว่าผู้ป่วยยังเป็นผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ (fluid responder) อยู่ พิจารณาให้สารน้ำแบบ bolus therapy หรือเพิ่มอัตราการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (IV infusion rate) หรือคงอัตราการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำไว้ตามความเหมาะสม
- หากตรวจพบอาการหรืออาการแสดงของภาวะน้ำเกิน หรือหากตรวจเพิ่มเติมแล้วพบว่าผู้ป่วยไม่เป็นผู้ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ (fluid non-responder) แล้ว ไม่ควรให้ bolus therapy เพิ่ม และควรพิจารณาลดการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (IV infusion rate) ลง รวมทั้งอาจพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะในขนาดต่ำ เช่น 0.5 มก./กก. หรือให้ขนาด 0.05-0.1 มก./กก./ชม.เมื่อความดันโลหิตคงที่เป็นระยะเวลานานพอสมควรหรือผู้ป่วยพ้นระยะช็อกแล้ว หรือส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคไตเพื่อพิจารณาให้การบำบัดรักษาทดแทนไตแบบ continuous renal replacement therapy

สำหรับค่าปกติของตัวแปรต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยเด็ก ที่แนะนำให้พิจารณาใช้ ได้รวบรวมไว้ดังแสดงใน**ตารางที่ 7**[52,57.58-65]

ตารางที่ 7 ค่าปกติของตัวแปรต่างๆ ที่ใช้ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยเด็ก

Parameters	Abbreviations	Units	Cut-off thresholds		Methods
			responders	non-responders	
Static parameters					
Central venous pressure	CVP	mmHg	< 8-12	> 8-12	Central venous catheter
Stroke volume index	SVI	mL/m^2	< 25	> 25	Echocardiogram
Corrected flow time	FT_C	msec	< 394	> 394	Echocardiogram (trans-oesophageal)
Passive leg-raising test (PLRT)					
Stroke volume change after PLRT	ΔSV_{PLRT}	%	> 10-15	< 10-15	PLRT
Cardiac index change after PLRT	ΔCI_{PLRT}	%	> 10-15	< 10-15	PLRT

DRAFT

Dynamic parameters					
Pulse pressure variation	PPV	%	> 13	< 13	Arterial waveform analysis
Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity	ΔV_{peak}	%	> 10	< 10	Echocardiogram
Stroke volume variation	SVV	%	> 9-12.5	< 9-12.5	Echocardiogram
Stroke distance variation	ΔVTI	%	> 4	< 4	Echocardiogram
Inferior vena cava diameter variation	ΔIVCD	%	> 12	< 12	Echocardiogram

การใช้ยากระตุ้นหัวใจและความดันโลหิตในผู้ป่วยเด็กที่ช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่

(Vasoactive Medications in Children with Dengue Shock Syndrome)

Cardiovascular involvement ของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่จะก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตและหลอดเลือดได้หลายแบบ เช่น hypotension, shock, arrhythmias, pericardial effusion และ pulmonary edema[66]

ในกรณีที่เกิดอาการช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่ (dengue shock syndrome; DSS) กลไกการขาดเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย (tissue hypoperfusion) ส่วนใหญ่ที่เป็นที่รู้จักกันดีโดยทั่วไปจะเกิดจากภาวะที่มีสารน้ำในระบบไหลเวียนโลหิตไม่เพียงพอ (hypovolemia) ซึ่งพยาธิสภาพหลักเกิดจากการรั่วของพลาสมาออกนอกระบบไหลเวียนโลหิตมากกว่าจะเกิดจากการดื่มน้ำไม่เพียงพอ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าประมาณร้อยละ 36 ของผู้ป่วย DSS ที่กลไกการขาดเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายเกิดจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ (myocardial dysfunction) โดยพยาธิสภาพเกิดจากกระบวนการอักเสบที่เป็นผลจากสารอักเสบต่าง ๆ ของร่างกาย (cytokine-induced myocardial oedema and injury) การทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจากไวรัสเด็งกี่โดยตรง (direct viral invasion and damage) และ ความผิดปกติของ

DRAFT

กระบวนการเมตาบอลิสมของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (derangement of calcium ions storage in myocyte)[66-67]

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติในผู้ป่วย DSS ที่ตรวจพบโดย echocardiography นั้นพบว่า มีอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค โดยลักษณะที่ผิดปกติจาก echocardiography อาจจะพบเป็นความผิดปกติของการบีบตัว (systolic dysfunction) หรืออาจจะพบเป็นความผิดปกติของการบีบตัวและการคลายตัวร่วมกัน (combined systolic และ diastolic dysfunction) ก็ได้ และลักษณะของกล้ามเนื้อหัวใจที่ทำงานผิดปกตินี้จะค่อยๆ ดีขึ้นเรื่อย ๆ เมื่ออาการของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ดีขึ้น จนถึงวันที่ผู้ป่วยสิ้นสุดการรักษาและออกจากโรงพยาบาล[23,67-69]

ความผิดปกติทางพลศาสตร์ระบบไหลเวียนโลหิตที่พบในผู้ป่วย DSS ได้แก่ mean arterial pressure ที่ต่ำลง, cardiac index ลดลง, stroke volume index ลดลง, ejection fraction ลดลง, ในขณะที่ total peripheral resistance เพิ่มสูงขึ้น, และหากยังไม่มีภาวะน้ำเกิน preload index ต่าง ๆ จะลดต่ำลง (ผู้ป่วยมีลักษณะเป็น fluid responder) และค่าทั้งหมดจะกลับสู่ปกติเมื่อผู้ป่วยพ้นจากระยะช็อก[70-71]

การใช้ยากระตุ้นหัวใจและความดันโลหิตในผู้ป่วยเด็กที่ช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่ ให้แพทย์พิจารณาใช้เมื่อ

1) **ผู้ป่วยมีลักษณะของภาวะน้ำเกิน เป็นผู้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ** (เช่น lung crepitations, pulmonary congestion และ / หรือ ขนาดของหัวใจโตขึ้นจากภาพเอกซเรย์ทรวงอก, มีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของค่า central venous pressure หลังการให้สารน้ำ ฯลฯ) หรือ

2) **มีหลักฐานว่ามีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ** จาก advanced hemodynamic monitoring (เช่น USCOM®, ICON® หรือ echocardiography) **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ +]** การเลือก ยากระตุ้นหัวใจและความดันโลหิตในผู้ป่วยเด็กที่ช็อกจากไข้เลือดออกเด็งกี่ ให้พิจารณายาที่เพิ่มความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ (inotropic effect) และ / หรือยาที่ฤทธิ์ส่งเสริมการคลายตัวของหัวใจ (lusitropic effect) ร่วมด้วย เช่น low dose adrenaline, dobutamine, milrinone หรือ levosimendan **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ +]**

DRAFT

ภาวะแทรกซ้อนจากไข้เลือดออกเด็งกี่และแนวทางการรักษา

ภาวะแทรกซ้อน

1. ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (Acute kidney injury, AKI)

อุบัติการณ์ของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0.2 -37[22] ในผู้ป่วยเด็กที่รักษาตัวในโรงพยาบาล ขึ้นกับเกณฑ์การวินิจฉัยที่อาจแตกต่างกัน อุบัติการณ์ อาจสูงขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง เช่น dengue shock syndrome อ้วน ทารก และวัยรุ่น ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และสามารถแก้ไขได้โดยการให้สารน้ำที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันรุนแรง และไม่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาประคับประคองที่เหมาะสมและเต็มที่ มักจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีที่เหมาะสม เพื่อรักษาสมดุลของเกลือแร่และสารน้ำในร่างกาย ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันมีโอกาสเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน[72]

การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ เกิดได้จากหลายกลไก[72] ได้แก่

1. กลไกทางอิมมูน ทำให้เกิดสารอิมมูนเชิงซ้อนที่เนื้อเยื่อไต เกิดภาวะไตอักเสบ (glomerulonephritis) ตรวจปัสสาวะอาจพบโปรตีน และเม็ดเลือดแดง ภาวะนี้มักไม่รุนแรง
2. ปริมาตรเลือดไปเลี้ยงไตลดลง (decreased kidney perfusion) เกิดได้จากหลายสาเหตุ ที่พบบ่อยคือ ภาวะพร่องสารน้ำในหลอดเลือดจากการรั่วของพลาสมา และหรือเลือดออกรุนแรง ทำให้เกิดภาวะช็อก ความผิดปกติของสารไซโตไคน์รุนแรง (cytokine storm) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องมากจากการได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำปริมาณมาก ทำให้เกิดภาวะความดันสูงในช่องท้อง ทำให้หลอดเลือดดำของอวัยวะต่าง ๆ แฟบลง เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ทำให้ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันรุนแรงขึ้นได้
3. ไวรัสเด็งกี่ทำลายเซลล์หลอดไตฝอยโดยตรง (direct viral invasion)
4. สารฮีโมโกลบิน หรือ ไมโอโกลบิน ในผู้ป่วยที่มีการแตกของเม็ดเลือดแดง หรือการอักเสบของกล้ามเนื้อร่วมด้วย ซึ่งก่อให้เกิดการอุดกั้นในหลอดไตฝอย หรือทำให้หลอดไตฝอยอักเสบ

การวินิจฉัยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

การวินิจฉัยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้ตั้งแต่ระยะแรก รีบค้นหาสาเหตุและแก้ไขทันท่วงที กรณีที่ยังไม่รุนแรงมาก มักดีขึ้นอย่างรวดเร็ว

DRAFT

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในเด็ก ปัจจุบันใช้เกณฑ์เดียวกันของ Kidney Disease: Improving Global Outcome ปี พ.ศ. 2555 (KDIGO 2012)[73] ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 การจำแนกความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ตามเกณฑ์ KDIGO 2012

ระดับความรุนแรง	เกณฑ์โดยใช้ค่าระดับครีแอทินีน	เกณฑ์โดยใช้ปริมาตรปัสสาวะ
ระยะ 1 (รุนแรงน้อย)	ซีรัมครีแอทินีนสูงขึ้นจากค่าพื้นฐาน 1.5-1.9 เท่า	ปริมาตรปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มล./มล./ชั่วโมง นาน 6-12 ชั่วโมง
ระยะ 2 (รุนแรงปานกลาง)	ซีรัมครีแอทินีนสูงขึ้นจากค่าพื้นฐาน 2.0-2.9 เท่า	ปริมาตรปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มล./มล./ชั่วโมง มากกว่า 12 ชั่วโมง
ระยะ 3 (รุนแรงมาก)	ซีรัมครีแอทินีนสูงขึ้นจากค่าพื้นฐาน - เท่ากับหรือมากกว่า 3.0 เท่า หรือ - ต้องรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต - eGFR น้อยกว่า 35 มล./นาที/1.73 ตร.ม. พื้นที่ผิวกาย ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี	ปริมาตรปัสสาวะน้อยกว่า 0.3 มล./มล./ชั่วโมง มากกว่า 24 ชั่วโมง หรือ ไม่มีปัสสาวะ นานกว่า 12 ชั่วโมง

eGFR; estimated glomerular filtration rate คำนวณด้วยสูตร [0.413 X ความสูง (ซม.) ÷ ค่าซีรัมครีแอทินีน]

- **คำแนะนำ : ให้การวินิจฉัยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันและจำแนกความรุนแรงโดยใช้เกณฑ์** KDIGO 2012 **[คุณภาพหลักฐาน** B1, **ระดับคำแนะนำ** ++**]**

การวินิจฉัยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันและจำแนกโดยใช้เกณฑ์ KDIGO 2012 ช่วยให้แพทย์วินิจฉัยได้เร็วขึ้น พบอุบัติการณ์ของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในระยะที่ 1 (ไม่รุนแรง) มากขึ้น[73-74] ทำให้สามารถแก้ไขสาเหตุได้เร็ว การทำงานของไตดีขึ้นและป้องกันการดำเนินโรคที่มากขึ้น รวมถึงการเตรียมพร้อมทีมสหสาขาวิชาในการร่วมดูแลผู้ป่วย ได้แก่ กุมารแพทย์โรคไต กุมารเวชบำบัดวิกฤต

DRAFT

- **คำแนะนำ**: การดูแลผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันและการปรึกษากุมารแพทย์โรคไต [**คุณภาพหลักฐาน** B1, **ระดับคำแนะนำ** ++]

1. ปรับปริมาณสารน้ำให้มีเลือดไปเลี้ยงไตได้เพียงพอ โดยติดตามปริมาตรปัสสาวะให้มากกว่า 0.5 ถึง 1 มล./กก./ชั่วโมง
2. ควบคุมสัญญาณชีพ และระบบการไหลเวียนเลือดให้คงที่
3. ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องมาก หรือท้องแข็ง ควรวัดความดันในช่องท้อง (โดยการวัดความดันในกระเพาะปัสสาวะ) หากพบว่ามีค่ามากกว่า 10 มม.ปรอท (หรือ 14 ซม.น้ำ) ร่วมกับมีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันหรือมากกว่า 20 มม.ปรอท. (หรือ 27 ซม.น้ำ) ควรทำการระบายน้ำในช่องท้องเพื่อลดความดันในช่องท้องให้น้อยกว่า 10 มม.ปรอท จะทำให้เลือดไปเลี้ยงไตดีขึ้น
4. หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีพิษต่อไต หรือแก้ไขสาเหตุอื่น ๆ ที่มีผลกระทบต่อไต
5. ติดตามปริมาตรปัสสาวะ และค่าซีรัมครีแอทินีนอย่างใกล้ชิด หากระดับความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันมากขึ้นควรปรึกษากุมารแพทย์โรคไต

- **คำแนะนำ** : การส่งต่อ และการเลือกวิธีการบำบัดทดแทนไต กรณีมีข้อบ่งชี้ [**คุณภาพหลักฐาน** B3, **ระดับคำแนะนำ** ++]

ผู้ป่วยเด็กที่มีไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ระยะ 2 หรือรุนแรงปานกลาง ควรปรึกษากุมารแพทย์โรคไต และแพทย์เวชบำบัดวิกฤต และเตรียมการย้ายผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่มีความพร้อม มีหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

รายที่มีข้อบ่งชี้ในการทำการบำบัดทดแทนไต ได้แก่ สารน้ำเกินมาก เกลือแร่และความเป็นกรดด่างในเลือดแก้ไขด้วยยาไม่ได้ผล หากผู้ป่วยยังอยู่ในระยะวิกฤตของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ หรือ สัญญาณชีพและระบบการไหลเวียนเลือดไม่คงที่ ควรย้ายผู้ป่วยไปหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต และเลือกการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง[75] (continuous renal replacement therapy, CRRT) กรณีที่ทำ CRRT ไม่ได้ อาจพิจารณาการล้างไตทางช่องท้อง อย่างไรก็ตามผลการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องได้ประสิทธิภาพต่ำกว่า กรณีผู้ป่วยพ้นระยะวิกฤตแล้ว สัญญาณชีพและระบบการไหลเวียนเลือดคงที่ สามารถเลือกการล้างไตทางช่องท้อง หรือการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้ ขึ้นกับความพร้อมของโรงพยาบาล

DRAFT

2. ภาวะสารน้ำเกินในหลอดเลือด (Intravascular volume overload)

สาเหตุของการเกิดภาวะสารน้ำเกินในหลอดเลือด (intravascular volume overload) ในผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ได้แก่

1. การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ชนิด hypotonic solution
2. การให้ปริมาตรสารน้ำทางหลอดเลือดดำที่มากอย่างไม่เหมาะสม และหรือให้สารน้ำชนิด colloid ช้าเกินไป
3. การให้สารน้ำ crystalloid ทางหลอดเลือดดำปริมาตรมากอย่างไม่เหมาะสม เนื่องจากไม่สามารถวินิจฉัยภาวะเลือดออกรุนแรงได้
4. การให้ส่วนประกอบของเลือดไม่เหมาะสม ได้แก่ fresh-frozen plasma, platelet concentrates, cryoprecipitates
5. การให้สารน้ำ crystalloid ทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องเกิน 24-48 ชั่วโมงหลังไข้ลง แม้การรั่วของ plasma หยุดแล้ว
6. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำเกิน ได้แก่ โรคหัวใจ โรคปอดเรื้อรัง และโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำ : แนวทางการรักษาภาวะน้ำเกิน ขึ้นกับระยะของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ และอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ดังนี้ [**คุณภาพหลักฐาน** C1, **ระดับคำแนะนำ** +]

1. ผู้ป่วยที่มีระบบการไหลเวียนโลหิตปกติ (stable hemodynamic status) แต่ยังอยู่ในระยะที่มีการรั่วของพลาสมา (critical phase) ปรับลดอัตราการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำลงให้เหมาะสม หลีกเลี่ยงการใช้ยาขับปัสสาวะเนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะพร่องสารน้ำในหลอดเลือดดำหรือ ช็อกได้

- ผู้ป่วยที่มีระบบการไหลเวียนโลหิตปกติ (stable hemodynamic status) และพ้นระยะวิกฤตแล้ว เข้าสู่ระยะฟื้นตัว ให้หยุดการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ หรือลดอัตราการให้สารน้ำให้น้อยสุดเพื่อรักษาทางเปิดของหลอดเลือดไว้ หากมีภาวะน้ำเกินมาก ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบ ความดันเลือดสูง หรือฟังปอดได้ยินเสียง crepitation พิจารณาให้ยาขับปัสสาวะขนาดต่ำ เช่น furosemide 0.1-0.5 มก./กก. (ไม่เกินครั้งละ 10-20 มก.) รับประทาน หรือทางหลอดเลือดดำ สามารถให้ซ้ำได้ทุก 6-8 ชั่วโมง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาขับปัสสาวะในขนาดสูง เพราะอาจทำให้เกิดภาวะพร่องสารน้ำในหลอดเลือดดำหรือช็อกได้

DRAFT

3. ภาวะเลือดออก (Dengue with bleeding)

โรคไข้เลือดออกเด็งกี่มีการเปลี่ยนแปลงทางระบบการแข็งตัวของเลือดหลายกลไก ได้แก่ เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดผิดปกติ (endothelium dysfunction) เกล็ดเลือดต่ำ การทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ และการเปลี่ยนแปลงในระบบการแข็งตัวของเลือดโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยมีเลือดออกอย่างรุนแรงจนอาจเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในรายที่ช็อกนาน จนมีภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)

ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ มีตั้งแต่ระดับไม่รุนแรง อาทิเช่น เลือดออกที่ผิวหนังหรือเยื่อบุ (mucocutaneous bleeding) เลือดออกตามไรฟัน ประจำเดือนผิดปกติในผู้ป่วยเพศหญิง จนถึงระดับที่รุนแรงจนอาจเสียชีวิตได้ (severe bleeding) เช่น เลือดออกในระบบทางเดินอาหารหรือในระบบประสาท

การประเมินผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ ควรเฝ้าระวังภาวะเลือดออกผิดปกติ

1. ภาวะช็อกนานหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา
2. ภาวะช็อกร่วมกับมีการทำงานของอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลว เช่น ตับวาย ไตวาย หรือมีภาวะเลือดเป็นกรดนาน
3. มีประวัติได้รับยาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก เช่น NSAIDs ยาต้านเกล็ดเลือด ยาต้านการแข็งตัวของเลือด
4. มีโรคประจำตัวที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก เช่น แผลในกระเพาะอาหาร โรคฮีโมฟีเลีย เป็นต้น
5. มีการติดเชื้อร่วม (co-infection)

DRAFT

ลักษณะอาการและอาการแสดงที่สงสัยภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่

1. มีภาวะช็อกต่อเนื่อง โดยที่ผู้ป่วยได้รับสารน้ำอย่างน้อย 40-60 มล./กก.
2. มีภาวะช็อกร่วมกับค่าฮีมาโตคริตปกติหรือต่ำเล็กน้อยก่อนที่จะได้รับการให้สารน้ำอย่างรวดเร็วในครั้งแรก กล่าวคือค่าฮีมาโทคริตน้อยกว่าร้อยละ 40 ในทารก และน้อยกว่าร้อยละ 35-40 ในเด็กเล็กและเด็กโต ยกเว้นในผู้ป่วยมีภาวะซีดมาก่อนหรือเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันร่วมด้วย
3. สัญญาณชีพมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง ร่วมกับค่าฮีมาโทคริตลดลง
4. มีภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตส่วนบน (systolic blood pressure) ปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาปวดท้อง ท้องตึงหรือกดเจ็บร่วมด้วย
5. อาเจียนเป็นเลือดสดหรือเลือดออกจากตำแหน่งอื่นๆ รวมกันปริมาตรมากกว่า 10 มล./กก. หรือเลือดออกผิดปกติหลายครั้งรวมกันเกิน 10 มล./กก./วัน
6. ถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสด หรือ สีดำคล้ำปนแดง (hematochezia)

แนวทางรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ [คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ +]

1. ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง (minor bleeding) ได้แก่ ภาวะเลือดออกตามผิวหนัง ไรฟัน โพรงจมูก หรือประจำเดือนผิดปกติในผู้ป่วยเพศหญิง โดยทั่วไปภาวะเลือดออกระดับนี้ สามารถหายได้เองอย่างรวดเร็วในช่วงระยะฟื้นตัว แนวทางการรักษา ได้แก่
   1.1. การรักษาโดยการกดเฉพาะที่ (local pressure) เช่น anterior nasal packing ในภาวะเลือดออกโพรงจมูก
   1.2. การใช้ยาเพื่อควบคุมเลือดออก เช่น ยา tranexamic acid ชนิดกลั้วปากสำหรับภาวะเลือดออกตามไรฟัน ยา tranexamic acid ชนิดรับประทานสำหรับภาวะเลือดออกโพรงจมูกหรือประจำเดือนผิดปกติ และยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานสำหรับภาวะประจำเดือนผิดปกติ
   1.3. พิจารณาให้เกล็ดเลือด 0.1-0.2 ยูนิต/กก. (ขนาดสูงสุด 6 ยูนิตของ platelet concentrates, 4 ยูนิตของ pediatric leukodepleted platelet concentrate หรือ 1 ยูนิตของ equivalent platelet product) ใน 1 ชม. ในกรณีที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/ลบ.มม. ร่วมกับมีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง หากรักษาด้วยการกดเฉพาะที่และการใช้ยาเพื่อควบคุมเลือดออกแล้วไม่ได้ผล หรือในกรณีที่มี

DRAFT

ระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/ลบ.มม. หากจำเป็นต้องทำหัตถการรุกล้ำร่างกาย (invasive procedure)

1.4. ไม่แนะนำให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเด็งกี่ที่มีเกล็ดเลือดต่ำที่ยังไม่มีภาวะเลือดออก[76-79] **[คุณภาพหลักฐาน** C2, **ระดับคำแนะนำ** - -]

1.5. ไม่แนะนำให้ใช้ยา recombinant activated factor VII[80], intravenous immunoglobulin (IVIG)[81], anti-D globulin[82], และ tranexamic acid เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเด็งกี่ที่มีเกล็ดเลือดต่ำที่ยังไม่มีภาวะเลือดออก **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ** ++]

2. ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง (major bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกที่กระทบต่อสัญญาณชีพหรือส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ กล่าวคือ ภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบินลดลงอย่างน้อย 2 กรัม/ดล. เลือดออกจนต้องได้รับเลือดแดงตั้งแต่ 2 ยูนิตขึ้นไป หรือเลือดออกในตำแหน่งที่อวัยวะสำคัญ ได้แก่ เลือดออกในสมอง ไขสันหลัง ตา เยื่อหุ้มหัวใจ ข้อ หลังเยื่อบุช่องท้อง (retroperitoneum) หรือในกล้ามเนื้อร่วมกับมีภาวะ compartment syndrome[83] โดยตำแหน่งที่พบว่าเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ คือ ระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยบางรายอาจมีปริมาณเลือดออกมาให้เห็นอย่างชัดเจน เช่น อาเจียนเป็นเลือด หรือถ่ายเป็นเลือด แต่ผู้ป่วยบางรายจะมีลักษณะเป็น concealed bleeding เช่น ภาวะเลือดออกในช่องท้อง ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับเลือดแดงในปริมาณ 1 เท่าของปริมาณเลือดในร่างกาย (ตารางที่ 9) ใน 24 ชม.หรือร้อยละ 50 ของปริมาณเลือดในร่างกายภายใน 3 ชม. ถือว่าเข้าข่ายภาวะเสียเลือดที่ต้องเติมเลือดปริมาณมาก (massive blood transfusion) สำหรับแนวทางในการรักษาผู้ป่วยไข้เด็งกี่ที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง ได้แก่ (รูปที่ 12)

2.1. แนะนำให้ packed red cell 5-10 มล./กก. (ขนาดสูงสุด 2ยูนิต/ครั้ง) หรือ fresh whole blood 10-20 มล./กก. (ขนาดสูงสุด (ยูนิต/ครั้ง 2 ภายใน 15-30 นาทีในกรณีสัญญาณชีพไม่คงที่หรือมีภาวะเลือดออกมากกว่าร้อยละ 10 ของปริมาณเลือดในร่างกาย หากผู้ป่วยสัญญาณชีพคงที่ พิจารณาให้ภายใน 1-2 ชม. [**คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ** ++]

2.2. แนะนำให้เกล็ดเลือด 0.1-0.2 ยูนิต/กก. (ขนาดสูงสุด 6 ยูนิตของ platelet concentrates, 4 ยูนิตของ pediatric leukodepleted platelet concentrate หรือ ยูนิตของ 1equivalent platelet product) ภายใน 1 ชม. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับของเกล็ดเลือดน้อยกว่า50 ,000 เซลล์/ลบ.มม. **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ** ++]

DRAFT

2.3. แนะนำให้พลาสมา (fresh frozen plasma) 10-20 มล./กก. (ขนาดสูงสุด 4 ยูนิต/ครั้ง) ภายใน 15-30 นาทีในกรณีสัญญาณชีพไม่คงที่ หากผู้ป่วยสัญญาณชีพคงที่ พิจารณาให้ภายใน 1-2 ชม. ในผู้ป่วยมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ จากภาวะตับวายเฉียบพลันหรือ disseminated intravascular coagulation (DIC) ร่วมกับมีภาวะเลือดออกรุนแรง อาจพิจารณาให้ FFP ในปริมาณ 40-50 มล./กก. แต่ทั้งนี้ต้องพิจารณาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำเกินร่วมด้วย[78,84]

[คุณภาพหลักฐาน C2, ระดับคำแนะนำ ++]

2.4. พิจารณาให้ cryoprecipitate 0.1-0.2 ยูนิต/กก. (ขนาดสูงสุด 10 ยูนิต/ครั้ง) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับ fibrinogen น้อยกว่า 150 มก./ดล. **[คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ +]**

2.5. แนะนำให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดแบบ massive blood transfusion protocol ในอัตราส่วนเลือดแดงต่อเกล็ดเลือดต่อพลาสมาเท่ากับ 1:1:1 หรือ 2:1:1 ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีภาวะ massive blood transfusion[85-86] [**คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ ++**]

2.6. พิจารณาให้ยา tranexamic acid ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกจากเยื่อบุ เช่น ประจำเดือนผิดปกติและเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ massive blood transfusion protocol [**คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ +/-**]

2.7. พิจารณาให้ยา recombinant activated factor VII ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา massive blood transfusion protocol ร่วมกับการให้ยา tranexamic acid โดยภายใต้คำแนะนำของกุมารแพทย์สาขาโลหิตวิทยา[80,87] หรือใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีเลือดออกรุนแรงที่คุกคามต่อชีวิต (life-threatening bleeding) และไม่สามารถหาส่วนประกอบของเลือดได้

[คุณภาพหลักฐาน A2, ระดับคำแนะนำ +/-]

2.8. แนะนำให้รักษาระดับแคลเซียมในเลือด ความเป็นกรดด่างในเลือดและอุณหภูมิกายให้ปกติเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการแข็งตัวของเลือด

2.9. แนะนำให้ยา proton pump inhibitor ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานแสดงภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร

2.10. ไม่แนะนำให้ IVIG เพื่อรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเด็งกี่[81] **[คุณภาพหลักฐาน C2, ระดับคำแนะนำ - -]**

รายละเอียดชนิดและการบริหารยาเพื่อรักษาภาวะเลือดออกแสดงในตารางที่ 10

DRAFT

เป้าหมายของการรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยเด็งกี่

1. สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ ร่วมกับปัสสาวะออกอย่างน้อย 1 มล./กก./ชม.
2. ระดับฮีมาโทคริต มากกว่า 10 กรัม/ดล.
3. ระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000 เซลล์/ลบ.มม. แต่หากมีเลือดออกในอวัยวะสำคัญ ควรรักษาระดับเกล็ดเลือดให้มากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม.
4. ระดับไฟบริโนเจนมากกว่า 150 มก./ดล

ตารางที่ 9 ปริมาณเลือดในร่างกายตามช่วงอายุ

อายุ	ปริมาณเลือด (มล./กก.)
0-1 เดือน	85-90
1-12 เดือน	75-80
เด็กเล็ก	70-75
วัยรุ่น	65-70

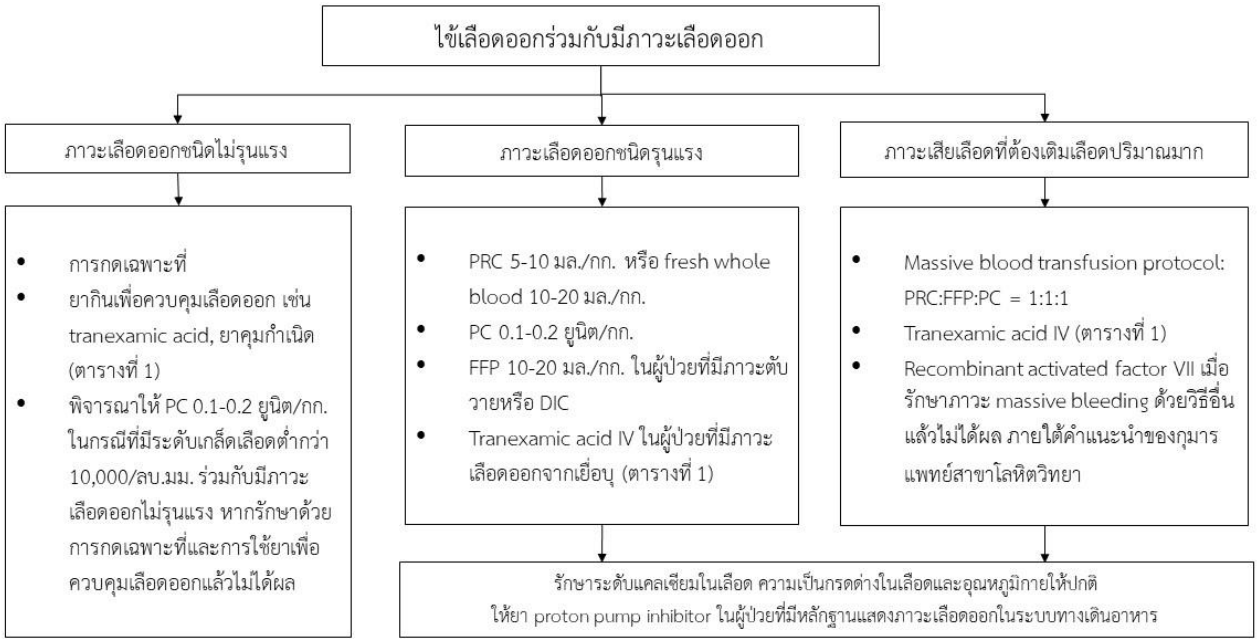
ตารางที่ 10 แสดงชนิดและการบริหารยาเพื่อรักษาภาวะเลือดออก

ชนิดของยา	ขนาดและการบริหารยา
Progesterone (Primalut-N)	2.5-10 มก./วัน ต่อเนื่องจนกว่าประจำเดือนจะหยุดและผู้ป่วยเข้าสู่ระยะฟื้นตัว
Tranexamic acid ชนิดกลั้วปาก	Tranexamic acid 500 มก. ละลายน้ำ 10 มล. อมในปากค้างไว้ 2-3 นาที วันละ 4 ครั้ง สำหรับภาวะเลือดออกตามไรฟัน
Tranexamic acid ชนิดรับประทาน	Tranexamic acid ขนาด 25 มก./กก./ครั้ง (สูงสุด 1,500 มก.) กินวันละ 3-4 ครั้ง สำหรับภาวะเลือดออกจากเยื่อบุผิวหนัง
Tranexamic acid ชนิดฉีดทางหลอดเลือด	10 มก./กก./ครั้ง หยดทางหลอดเลือดดำ ทุก 6-8 ชม. (ขนาดสูงสุด ไม่เกิน 1,000 มก./ครั้ง) สำหรับภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง หรือหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ 2-10 มก./กก./ชม. กรณี massive blood transfusion

DRAFT

	ควรระวังการให้ยา tranexamic acid ในผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) หรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
Pantoprazole หรือ omeprazole	loading 1 มก./กก./ครั้ง (ขนาดสูงสุด 80 มก./ครั้ง) หลังจากนั้นให้หยดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง 0.1 มก./กก./ชม. (ขนาดสูงสุด 8 มก./ชม.) หรือ omeprazole 0.5-1.5 มก./กก./ครั้ง (ขนาดสูงสุด 40 มก./ครั้ง) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง
Recombinant factor VIIa	90-120 มคก./กก. หากเลือดออกไม่ลดลง สามารถให้ซ้ำ ทุก 30-60 นาที ต่ออีกไม่เกิน 2 ครั้ง (สูงสุดไม่เกิน 3 ครั้ง ต่อวัน) หากเลือดออกลดลง สามารถให้ซ้ำได้อีก 1 ครั้งที่ 1-4 ชั่วโมง หมายเหตุ โดยพิจารณาให้เมื่อรักษาภาวะ massive bleeding ด้วยวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผล หากเลือดออกในตำแหน่งที่สามารถควบคุมได้ด้วยวิธี local หรือเลือดออกจากหลอดเลือดแดง ควรพิจารณาการรักษาวิธีอื่นร่วมด้วย

หมานเหตุ ไม่มีหลักฐานการใช้ยา Activated prothrombin complex concentrates (APCC) ในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่



DIC: Disseminated intravascular coagulation; FFP: Fresh frozen plasma; PC: Platelet concentration; PRC: packed red cell

รูปที่ 12 สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีภาวะเลือดออก

4. ภาวะ Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไข้เลือดออกเด็งกี่รุนแรง เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยแต่เป็นอันตรายถึงชีวิต[88] โดยมีลักษณะจำเพาะคือการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ ส่งผลให้มีการกระตุ้นของ macrophages หรือ histiocytes มากเกินไป HLH สามารถถูกกระตุ้นจากการติดเชื้อได้ โดยพบว่า การติดเชื้อไข้เลือดออกเด็งกี่รุนแรงเป็นสาเหตุหนึ่งในการเกิด HLH ซึ่งนำไปสู่ความท้าทายที่เพิ่มขึ้นในการวินิจฉัยและการรักษา[89]

การวินิจฉัยภาวะ Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไข้เลือดออกเด็งกี่รุนแรง

แพทย์ที่ดูแลต้องมีความตระหนักถึงภาวะนี้ หากอาการของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ไม่เป็นไปตามการดำเนินโรคที่ควรจะเป็น เช่น มีไข้นานกว่าปกติ ร่วมกับมีตับม้ามโตหรือ/และต่อมน้ำเหลืองโต ร่วมกับมีความผิดปกติของ complete blood count เช่น bicytopenia หรือ pancytopenia หรือมีภาวะช็อกที่นานหรือรุนแรงกว่าปกติ หากผู้ป่วยมีอาการที่ผิดปกติดังกล่าว แพทย์ที่ดูแลควรทำการส่งตรวจเพิ่มเติมร่วมกับการตรวจไขกระดูกเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว และให้การรักษาได้อย่างทันท่วงที อาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น เกณฑ์การวินิจฉัย HLH ในปัจจุบันประกอบด้วยการตรวจพบอย่างน้อย 5 ข้อ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้[90] **[คุณภาพหลักฐาน A1, ระดับคำแนะนำ ++]**

1. มีไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียล
2. ม้ามโต
3. Cytopenia: เซลล์อย่างน้อยสอง lineage ที่ได้รับผลกระทบ (ฮีโมโกลบิน □9 กรัม/เดซิลิตร, เกล็ดเลือด □100,000/μL, นิวโทรฟิล □1,000/μL)
4. ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง □265 มก./เดซิลิตร และ/หรือ ภาวะไฟบริโนเจนในเลือดต่ำ □150 มก./เดซิลิตร
5. ระดับเฟอร์ริตินในเลือด □500 ไมโครกรัม/ลิตร
6. Hemophagocytosis: การตรวจพบการกลืนเซลล์เม็ดเลือดของ histiocyte ในไขกระดูก ม้าม หรือต่อมน้ำเหลือง
7. Natural killer-cell (NK) activity ต่ำ: □ 10% ของลิมโฟไซต์ใน peripheral blood

DRAFT

8. ตรวจพบระดับ IL-2 receptor alpha chain (sIL-2Rα หรือ sCD ในเลือด (25 2400U/L

การรักษาภาวะ HLH ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่

ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่รุนแรงที่ตรวจพบภาวะ HLH มีโอกาสเสียชีวิตร้อยละ 26 และพบว่าระดับเฟอร์ริตินในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต[91] การรักษาภาวะ HLH ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่รุนแรงประกอบด้วย

1. การดูแลแบบประคับประคอง ต้องมีการติดตามสัญญาณชีพและภาวะ hemodynamic อย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต การรักษาสมดุลของสารน้ำ และการให้โภชนาการอย่างเหมาะสม การรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่สามารถเกิดร่วมกันได้ การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด การดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ ทีมผู้ดูแลควรประกอบด้วยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ กุมารแพทย์โรคโลหิตวิทยา และกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลผู้ป่วยในภาวะวิกฤติ
2. การให้ยากดภูมิคุ้มกัน การรักษา HLH ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่รุนแรงเกี่ยวข้องกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกันสูตรมาตรฐาน[90] และควรอยู่ภายใต้การร่วมดูแลโดยกุมารแพทย์โรคโลหิตวิทยา ประกอบด้วยการให้ corticosteroid ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ methylprednisolone ขนาด 30 มก./กก./วัน IV (สูงสุดไม่เกิน 1 กรัม/วัน) นาน 3-5 วัน[92] หรือ dexamethasone 10 มก./ม.^{2}/วัน IV ตามสูตรการรักษา HLH 2004 [**คุณภาพหลักฐาน** B3, **ระดับคำแนะนำ** **++**] และอาจพิจารณาให้ IVIG ขนาด 1 ก./กก./วัน นาน 1-2 วัน ร่วมด้วย [**คุณภาพหลักฐาน** C1, **ระดับคำแนะนำ** **+**] นอกจากนี้พบว่าการให้ etoposide ขนาด 150 มก./ม.^{2} IV ตามสูตรการรักษา HLH 2004 อาจช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการให้ etoposide เนื่องจากอาจทำให้มีเม็ดเลือดขาวต่ำลง ทำให้มีความเสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น ซึ่งภาวะดังกล่าวพบได้บ่อยหลังการติดเชื้อไข้เลือดออกเด็งกี่ที่รุนแรง นอกจากนี้ยายังมีผลต่อการทำงานของตับด้วย

DRAFT

5. ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันในกระแสเลือด (acute intravascular hemolysis)

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี และผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดแดงแตกง่ายทางพันธุกรรมอื่น ๆ เช่น โรคเม็ดเลือดแดงป่องพันธุกรรม (hereditary spherocytosis) เมื่อมีอาการไข้สูง จะทำให้ผู้ป่วยมีภาวะซีดลง ตัวเหลืองขึ้น และอาจพบภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันในหลอดเลือด (acute intravascular hemolysis) โดยเฉพาะในผู้ป่วยธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินเอช (hemoglobin H disease) และภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี ส่งผลให้เกิดการรั่วของฮีโมโกลบินในปัสสาวะ (hemoglobinuria) และปัสสาวะมีสีแดงหรือน้ำตาลเข้มขึ้น ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (AKI) ตามมาหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมอย่างทันท่วงที[93-95]

ในการดูแลผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ซึ่งมักมีไข้สูงและภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันร่วมด้วยดังกล่าว จึงมีข้อควรระวังในการรักษา ดังนี้

1. ให้พิจารณารับผู้ป่วยที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี และผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดแดงแตกง่ายทางพันธุกรรมอื่น ๆ และเป็นโรคไข้เลือดออกเด็งกี่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลทุกราย แม้ว่าจะยังอยู่ในช่วงมีไข้ (febrile phase) เนื่องจากผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด เพราะอาจมีภาวะแทรกซ้อนหรืออาการของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยเด็กทั่วไป
2. ในช่วงมีไข้ (febrile phase) ผู้ป่วยอาจตรวจไม่พบว่ามีภาวะความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงสูงขึ้น (hemoconcentration) ทั้งที่ผู้ป่วยอาจกำลังมีภาวะขาดน้ำ (dehydration) เนื่องจากไข้อาจ ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน ทำให้ผู้ป่วยซีดลง[95-93] ซึ่งส่งผลให้แพทย์ผู้ดูแล อาจวินิจฉัยโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ได้ช้า
3. ในการส่งตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ (urine analysis) ให้ตรวจ urine blood ร่วมด้วยเพื่อหาการรั่วของฮีโมโกลบินในปัสสาวะ ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันในหลอดเลือด ซึ่งต้องมีการพิจารณาให้สารน้ำ หากตรวจพบ urine blood ให้ผลบวก[95-93]
4. พิจารณาให้ packed red cell ครั้งละ 10-15 มล./กก.[96] หากค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงต่ำกว่า 7 กรัม/เดซิลิตรในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี หรือโรคเม็ดเลือดแดง

DRAFT

แตกง่ายทางพันธุกรรมอื่น ๆ หรือให้ packed red cell เมื่อค่าฮีโมโกลบินต่ำกว่า 9 กรัมต่อเดซิลิตร และ urine blood ยังให้ผลบวกในผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี[97] ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียให้พิจารณาใช้ค่าฮีโมโกลบินร่วมกับค่าฮีมาโทคริต (hematocrit) ในการประเมินการพิจารณาให้เลือด เนื่องจากการใช้ค่าฮีมาโทคริตอาจจะประเมินความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงสูงกว่าความเป็นจริง (ฮีมาโทคริต มากกว่า ฮีโมโกลบิน X 3)[98] ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียให้หลีกเลี่ยงการให้ packed red cell ซ้ำภายในช่วง 24 ชั่วโมง เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ hypertension, convulsion and cerebral hemorrhage syndrome[99] ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะเลือดออกสามารถให้ packed red cell ซ้ำได้ภายใน 24 ชั่วโมง

5. ในช่วงวิกฤต (critical phase) อาจไม่สามารถวินิจฉัยการรั่วของพลาสมา (plasma leakage) จากค่าฮีมาโทคริตที่สูงขึ้นร้อยละ 20 ดังนั้นต้องอาศัยการตรวจร่างกายเพื่อหาน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวา (right pleural effusion) หรือน้ำในช่องท้อง (ascites) และพิจารณาส่งตรวจภาพรังสีทรวงอก (chest radiograph) ในท่า PA upright และ right lateral decubitus เพื่อช่วยวินิจฉัยน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาได้ดีขึ้น[94-95]
6. หากผู้ป่วยได้รับยาขับธาตุเหล็ก ให้หยุดการให้ยาขับธาตุเหล็กทุกชนิดจนกว่าจะหายจากไข้เลือดออกเด็งกี่[100]
7. ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียหรือโรคเม็ดเลือดแดงแตกง่ายทางพันธุกรรมอื่น ๆ ที่ตัดม้ามแล้ว (splenectomy) หรือมีภาวะ splenic dysfunction เช่น เคยมีประวัติติดเชื้อแบคทีเรียที่มีแคปซูล (encapsulated bacteria) ก่อนหน้านี้ หรือมีอาการของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ที่รุนแรง ต้องคิดถึงการติดเชื้อไข้เลือดออกเด็งกี่ร่วมกับเชื้อแบคทีเรีย (co-infection) กลุ่มดังกล่าวด้วย[94] และให้พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำที่ครอบคลุมเชื้อดังกล่าว (intravenous empirical antibiotic) ร่วมกับการรักษาโรคไข้เลือดออกเด็งกี่

DRAFT

6. ภาวะความดันในช่องท้องสูง (Intra-Abdominal Hypertension, IAH)

ภาวะความดันในช่องท้องสูงในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ อาจมีสาเหตุมาจาก[26-27]

1. มีน้ำในช่องท้องปริมาณมาก (ascites) จากพลาสมาที่รั่วออกจากเส้นเลือดในไข้เลือดออกเด็งกี่ระยะวิกฤต หรือมีภาวะน้ำเกิน
2. มีอวัยวะในช่องท้องบวมโต (organomegaly) โดยผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่มักมีตับโตกว่าปกติ และในกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อนเรื่อง Infectious-associated haemophagocytosis ผู้ป่วยจะมีม้ามโตร่วมด้วย มีลำไส้บวม

หากต้องการทราบถึงสาเหตุของภาวะความดันในช่องท้องสูง การตรวจด้วยอัลตร้าซาวด์ช่องท้องจะช่วยแยกสาเหตุทั้ง 2 ภาวะได้

ข้อบ่งชี้ในการวัดความดันช่องท้องในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่[101-102]

- แนะนำให้ความดันช่องท้องในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีท้องอืดหรือท้องโตขึ้น หรือที่มีเส้นรอบท้อง (abdominal circumferences) กว้างขึ้นกว่า baseline เดิมของผู้ป่วย **[คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ +]**
- ควรวัดความดันช่องท้องในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีท้องอืดหรือท้องโตขึ้น ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ **[คุณภาพหลักฐาน B1, ระดับคำแนะนำ ++]**
  1. มีภาวะหายใจเหนื่อยหรือหายใจล้มเหลว
  2. ผู้ป่วยยังไม่พ้นจากภาวะช็อกแม้ได้รับการรักษาด้วยสารน้ำอย่างเหมาะสมแล้ว
  3. มีปัสสาวะออกน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. เป็นเวลานานติดต่อกัน 6 ชั่วโมง
  4. มีค่า Serum creatinine สูงขึ้นจาก baseline □ 0.3 มก./ดล.

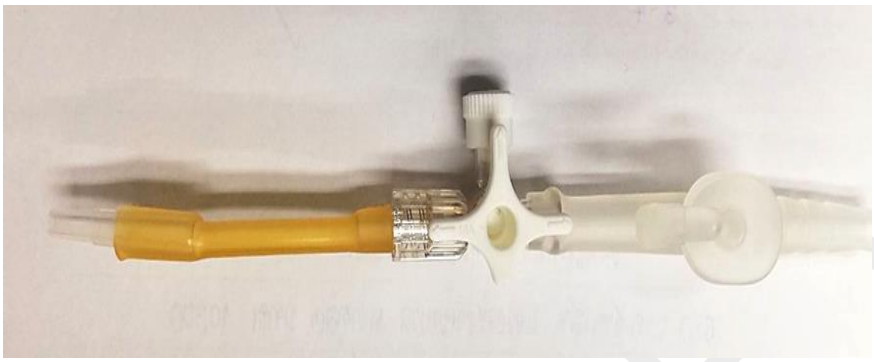
วิธีการวัดความดันในช่องท้องโดยการวัดค่าแรงดันภายในกระเพาะปัสสาวะ (รูปที่ 13-15)

1. ทำการใส่สาย Foley's catheter
2. ทำการต่อ set ที่ใช้วัดความดันในช่องท้องเข้ากับ Foley's catheter ด้วย sterile technique
3. จัดท่านอนหงายราบเพื่อวัดความดันในช่องท้อง
4. ตำแหน่งที่วัดเทียบกับ iliac crest ที่ตรงกับระดับ mid-axillary line
5. ใส่น้ำเกลือ normal saline เข้าไปในสาย Foley's catheter ปริมาณ 1 มล./กก. (ถ้าน้ำหนักเกิน 25 กิโลกรัม ให้ใส่ได้มากสุด 25 มิลลิลิตร) เริ่มวัดความดันในช่องท้องหลังจากที่ใส่

DRAFT

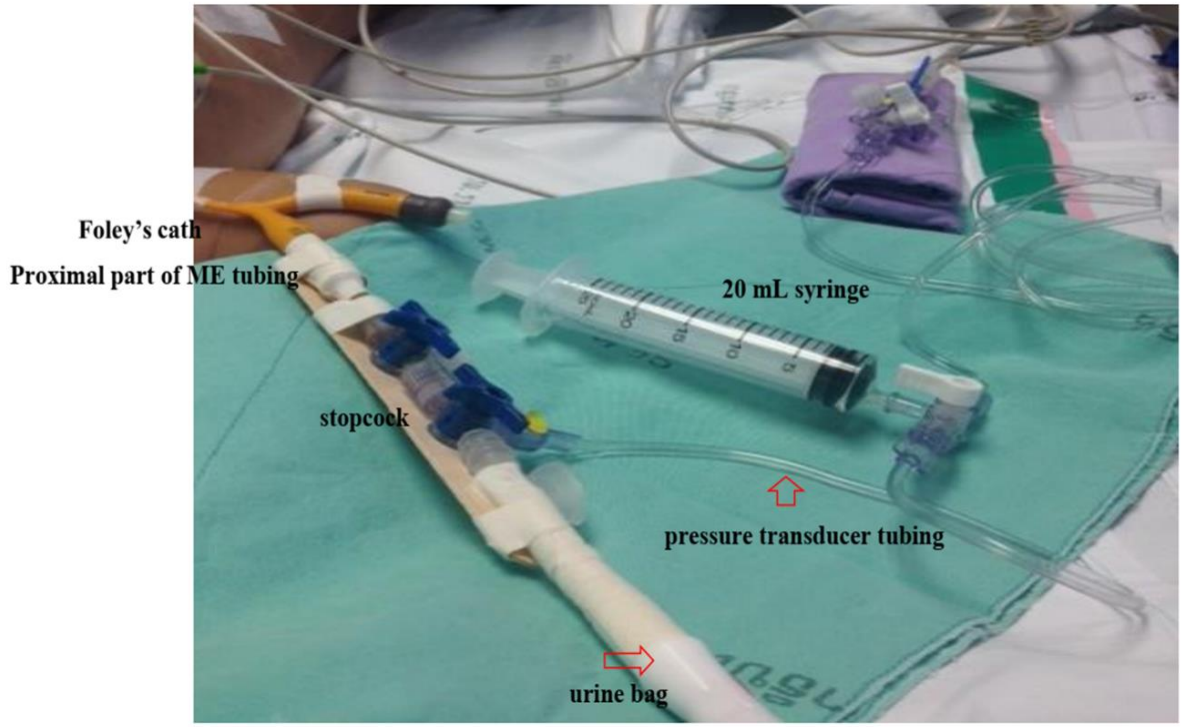
น้ำเกลือไปประมาน 30-60 วินาที เพื่อให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะ

6. วัดความดันในขณะที่ไม่มีการเกร็งของกล้ามเนื้อหน้าท้องและขณะที่ผู้ป่วยหายใจออกสุด



รูปที่ 13: **การประยุกต์ใช้อุปกรณ์เพื่อทำการต่อวัดความดันในช่องท้อง**

รูปที่ 14 **การนำอุปกรณ์ต่อกับสาย** Foley's catheter **เพื่อทำการวัดความดันในช่องท้อง**



รูปที่ 15 การวัดความดันในช่องท้องโดยต่อวงจรเข้ากับ Pressure Transducer เพื่อการติดตามแบบต่อเนื่อง

การวินิจฉัยภาวะความดันในช่องท้องสูง

- Intra-abdominal hypertension (IAH) ให้การวินิจฉัยเมื่อความดันในช่องท้องสูง □ 10 มิลลิเมตรปรอท (14 ซม.น้ำ)
- Abdominal compartment syndrome (ACS) ให้การวินิจฉัยเมื่อความดันในช่องท้องสูง □ 20 มม.ปรอท (27 ซม.น้ำ) หรือความดันในช่องท้องสูง □ 10 มม.ปรอท (14 ซม.น้ำ) ร่วมกับมีการทำงานที่แย่ลงของอวัยวะต่าง ๆ หรือมีอวัยวะล้มเหลว เช่น การหายใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ ไตวาย ตับวาย หรือลำไส้ขาดเลือดไปเลี้ยง เป็นต้น

แนวทางการลดความดันในช่องท้อง

เนื่องจากผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเด็งกี่มีความเสี่ยงเรื่องเลือดออกจากการทำหัตถการที่รุกล้ำ จึงแนะนำให้ลดความดันในช่องท้องจากการรักษาด้วยยาหรือวิธีที่ไม่รุกล้ำก่อนเสมอ โดยมีแนวทางดังนี้

1. Improve abdominal wall compliance โดยการให้ยานอนหลับ ยาแก้ปวด และยาคลายกล้ามเนื้อในกรณีผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ รวมถึงหลีกเลี่ยงการยกหัวเตียงสูง โดยจัดท่าผู้ป่วยให้อยู่ใน reverse Trendelenburg position
2. Evacuate intra-luminal content ในสถานที่พร้อมและสามารถการแก้ไขภาวะเลือดออก อาจพิจารณาใส่ nasogastric tube ที่เป็นซิลิโคน หรือแบบนิ่ม หรือ rectal tube decompression โดยต้องใส่ด้วยความนุ่มนวลและระมัดระวังไม่ให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยไม่ควรใส่เป็น routine อาจพิจารณาให้ยา prokinetic เพื่อกระตุ้น anterograde bowel movement ร่วมด้วย
3. Correct positive fluid balance โดยการหลีกเลี่ยงการให้น้ำที่มากเกินไป ใช้สารน้ำกลุ่ม colloids แทน crystalloid เมื่อมีข้อบ่งชี้ การให้ยาขับปัสสาวะ และการบำบัดรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy)

ในกรณีที่ให้การรักษาแบบไม่รุกล้ำแล้วอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ความดันภายในช่องท้องยังไม่ลดลง อาจต้องพิจารณาการเจาะระบายน้ำออกจากช่องท้อง (abdominal paracentesis) ซึ่งถือเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเสียเลือดมาก ควรปฏิบัติอย่างระมัดระวังโดยผู้ชำนาญการและควรทำโดยใช้ ultrasound-guided technique เพื่อลดความเสียหายแก่อวัยวะอื่น ๆ ภายในช่องท้อง โดยต้องแก้ไขแก้ไขภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติก่อนการทำหัตถการเสมอ เมื่อทำการเจาะระบายน้ำออกจากช่องท้องแล้วอาจพิจารณาใส่สาย catheter คาไว้ในช่องท้อง (percutaneous drainage) โดยต่อสายกับ three-way stopcock เพื่อให้สามารถควบคุมการเปิด-ปิดเพื่อระบายน้ำออกจากช่องท้องได้ในเวลาที่ต้องการ อีกทั้งยังสามารถต่อวัดความดันในช่องท้องโดยตรง (direct measurement) จากสายดังกล่าวได้ด้วย **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ +]**

7. ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (Neurological Complication)

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท จากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในผู้ป่วยเด็ก มีการรายงานเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก อุบัติการณ์ที่แตกต่างกันจากแต่ละการศึกษาขึ้นกับระบาดวิทยาของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในแต่ละภูมิภาค ข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย หรือ ติดเชื้อ serotype 2 (DEN-2) หรือ serotype 3 (DEN-3) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท[103] โดยผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มี

DRAFT

อาการทางระบบประสาทส่วนกลางถือว่าเป็นผู้ป่วยเด็งกี่แบบรุนแรง (severe dengue) ที่ต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วน

การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่สามารถก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ทั้งระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS) และระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system; PNS) โดย dengue encephalopathy หมายถึง dengue fever ที่ผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวที่ลดลง ซึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากภาวะช็อก ภาวะตับหรือไตวาย หรือมีความผิดปกติทางเมตาบอลิก โดยผลการตรวจน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ส่วนภาวะสมองอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ (dengue encephalitis) หมายถึง dengue fever ที่มีอาการแสดงของ cerebral involvement เช่น altered consciousness, seizures และ focal neurological signs เป็นต้น โดยไม่ได้มีสาเหตุมาจากภาวะช็อก ภาวะตับหรือไตวาย หรือความผิดปกติทางเมตาบอลิก **ร่วมกับ**พบหลักฐานของการติดเชื้อไวรัส (IgM dengue antibody, NS1 antigen or dengue PCR) ใน serum และ / หรือ CSF[104-105]

กลไกของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่

ยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด แต่มีกลไกที่เป็นไปได้ดังต่อไปนี้[103-104]

1. Direct invasion จากเชื้อไวรัสเข้าสู่ CNS โดยตรงผ่านทาง blood brain barrier ที่ถูกทำลายจากเชื้อไวรัส เช่น encephalitis, meningitis, myositis และ myelitis เป็นต้น
2. Complication จากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ที่เป็น systemic infection ทำให้เกิด encephalopathy, cerebral vasculitis, stroke รวมไปถึง metabolic disturbance จากภาวะ hepatic failure และ/หรือ renal failure
3. Autoimmune reactions ขณะที่มีการติดเชื้อ หรือเกิดตามมาภายหลัง (post-dengue immune-mediated syndromes) ได้แก่ acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), neuromyelitis optica, optic neuritis, myelitis, Guillain-Barré syndrome (GBS)

จากข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับ neurological complication ที่มีรายงานในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ พบว่ามีความหลากหลายของภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่นอกเหนือไปจาก dengue encephalopathy และ dengue encephalitis เช่น ADEM, acute childhood

DRAFT

myositis, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy, ischaemic stroke, sub-arachnoid haemorrhage และ transverse myelitis เป็นต้น[106-108]

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

1. การตรวจน้ำไขสันหลัง (CSF examination) อาจพิจารณาตรวจหากไม่มีข้อห้าม แต่ต้องทำอย่างระมัดระวัง และติดตามตรวจระบบประสาทอย่างใกล้ชิด ถึงแม้ว่าระดับเกร็ดเลือดจะเพิ่มขึ้น เนื่องจากอาจมีเลือดออกที่ช่องน้ำไขสันหลังได้ โดยน้ำไขสันหลังมีประโยชน์ในการช่วยให้การวินิจฉัย dengue encephalitis **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ +]** หากพบมี CSF profile ที่เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัส หรือพบมีหลักฐานของการของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ (IgM dengue antibody, NS1 antigen or dengue PCR) แต่จากการรายงานในผู้ป่วยบางรายอาจมี CSF profile ที่ปกติทั้งระดับของโปรตีน น้ำตาล และจำนวนเม็ดเลือดขาว ดังนั้นแม้ผลตรวจจะปกติก็อาจไม่สามารถบ่งชี้ได้ว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะสมองอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่[109]
2. การตรวจภาพรังสีวินิจฉัย ได้แก่ CT (computed tomography) หรือ MRI (magnetic resonance imaging) ของสมอง โดยพิจารณาส่งตรวจเมื่อสงสัยว่ามีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากไวรัสเด็งกี่หรือเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ +]** ภาพรังสีวินิจฉัยของสมองอักเสบจากไวรัสเด็งกี่ไม่มีความเฉพาะเจาะจงเป็นพิเศษ มีรายงานถึงความผิดปกติที่พบได้ในหลายลักษณะ เช่น bithalamic / pontine / cerebellar involvement, cortical/subcortical involvement หรือ meningo-encephalitic pattern เป็นต้น ทั้งนี้อาจตรวจไม่พบความผิดปกติจากภาพรังสีวินิจฉัยได้ในผู้ป่วยบางราย[103]
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ antigen detection, serology test, PCR (และ viral culture (ดังที่กล่าวในบทของการส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่)

การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท

เนื่องด้วยในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะต่อการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ ดังนั้นแนวทางการดูแลรักษาจึงเน้นการรักษาตามอาการ โดยทั่วไปมีหลักการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทดังนี้[103,106,109]

1. เมื่อสงสัยภาวะนี้ควรเฝ้าติดตามดูอาการอย่างใกล้ชิดในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต ร่วมกับการปรึกษากุมารแพทย์ระบบประสาทร่วมดูแล **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ ++]**

DRAFT

2. จัดผู้ป่วยให้อยู่ในสภาพแวดล้อมที่สงบ มีการรบกวนผู้ป่วยให้น้อยที่สุด
3. ตรวจติดตาม vital signs และ neurological signs อย่างใกล้ชิด หากพบมีความผิดปกติให้พิจารณาส่งตรวจ brain imaging ตามความเหมาะสม และหากพบมีภาวะสมองบวม (brain oedema) ควรให้การรักษาอย่างเร่งด่วนดังต่อไปนี้
   - จัด position ให้คอและศีรษะตั้งตรง ไม่มีสิ่งกดทับบริเวณคอ
   - นอนยกศีรษะสูง 30 องศาจากแนวราบ
   - ในรายที่ซึมลง หรือมีการหายใจผิดปกติ พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจโดยใช้วิธี rapid sequence intubation หากไม่มีข้อห้าม **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ +]**
   - หลีกเลี่ยงและรักษาภาวะที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อสมองเพิ่มขึ้น ได้แก่ hypoxia, hyperthermia, hypotension, hypercapnia, hyponatraemia, hypo- / hyperglycaemia **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ ++]**
   - พิจารณาให้ยา sedation เพื่อให้ผู้ป่วยสงบ และควบคุมอาการเจ็บปวดด้วยยา analgesia
   - หากมีอาการชัก ให้การรักษาด้วยยากันชัก เช่น Phenytoin, Phenobarbital หรือ Levetiracetam ตามความเหมาะสม และในรายที่สงสัยอาการชักแบบไม่แสดงอาการ (subclinical seizure) ควรพิจารณาทำ video-EEG monitoring โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยได้รับยา neuromuscular blocking agent **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ +]**
   - รักษาและควบคุมปริมาณสารน้ำและเกลือแร่ให้สมดุล โดยหลีกเลี่ยงการให้ hypotonic solution **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ +]**
   - ในรายที่มีอาการรุนแรง หรือพบมี Cushing phenomenon พิจารณาทำ hyperventilation โดยลดระดับ $PaCO_2$ ให้อยู่ในระดับ 30-35 mmHg ร่วมกับพิจารณาให้ hypertonic saline หรือ mannitol ตามความเหมาะสม **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ +]**
4. ให้การรักษาภาวะแทรกซ้อนอื่นๆที่ส่งผลให้ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทแย่ลง เช่น hepatic encephalopathy, renal failure และ metabolic disturbance อื่นๆ เป็นต้น

DRAFT

8. ภาวะตับอักเสบและตับวายเฉียบพลัน (Acute Hepatitis and Paediatric Acute Liver Failure)

ภาวะตับอักเสบและตับวายเฉียบพลัน เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ โดยเฉพาะในประชากรเด็กพบบ่อยกว่าผู้ใหญ่ มีการศึกษาที่รายงานอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็ก[110-112] ซึ่งพบว่าเกิดภาวะนี้ได้สูงถึงประมาณร้อยละ 80 และพบอุบัติการณ์ของภาวะตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้สูงถึงประมาณร้อยละ 15 นอกจากนี้ยังพบว่า ภาวะตับวายเฉียบพลันจากไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็กมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 50[112] โดยภาวะทั้งสองนี้เกิดขึ้นได้จากกลไกหลายอย่างร่วมกัน[113] เช่น การบาดเจ็บของเซลล์ตับโดยตรงจากผลของการติดเชื้อไวรัส, การตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติของร่างกาย, เซลล์ตับได้รับบาดเจ็บเนื่องจากภาวะช็อก, การติดเชื้อในกระแสโลหิต หรือเกิดจากการใช้ยาบางอย่างที่ทำให้เกิดการอักเสบของตับร่วมด้วย

การวินิจฉัยภาวะตับอักเสบและตับวายเฉียบพลัน

การวินิจฉัย**ภาวะตับอักเสบ** (acute hepatitis) **จากไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็ก** ให้ใช้ผลตรวจเลือดหาค่าระดับเอนไซม์การทำงานของตับ aspartate transaminase (AST) และระดับเอนไซม์ alanine transaminase (ALT) สูงขึ้นเมื่อเทียบกับระดับค่าปกติตามช่วงอายุ ดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11: ค่าปกติของระดับเอนไซม์การทำงานของตับ ตามช่วงอายุ[114]

ช่วงอายุ	ค่าปกติ (ยูนิต/ลิตร)
Aspartate aminotransferase (AST)	
0-14 วัน	32-162
15 วัน-1 ปี	20-67
1-7 ปี	21-44
7-12 ปี	18-36
12-19 ปี (เด็กชาย)	14-35
12-19 ปี (เด็กหญิง)	13-26
Alanine aminotransferase (ALT)	
0-1 ปี	5-33
1-13 ปี	9-25

DRAFT

13-19 ปี (เด็กชาย)	9-24
13-19 ปี (เด็กหญิง)	8-22

สำหรับการวินิจฉัยภาวะ**ตับวายเฉียบพลัน (paediatric acute liver failure; PALF) จากไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็ก** ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย The Pediatric Acute Liver Failure Study Group (PALFSG)[115] และ American Academy of Paediatrics 2022[116] คือ

- เป็นผู้ป่วยเด็ก อายุ 0-18 ปี
- ไม่มีโรคตับเรื้อรังนำมาก่อน
- ความผิดปกติที่เกิดขึ้นนี้เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันในเวลาไม่มากกว่า 8 สัปดาห์
- มีผลตรวจเลือดพบว่าค่าเอนไซม์การทำงานของตับผิดปกติรุนแรง ได้แก่ ค่า AST สูงกว่า 100 ยูนิต/ลิตร, ค่า ALT สูงกว่า 100 ยูนิต/ลิตร, ค่า γ-glutamyl transpeptidase (γ-GT) สูงกว่า 100 ยูนิต/ลิตร, ค่า total bilirubin สูงกว่า 5 มก/ดล. และค่า direct bilirubin สูงกว่า 2 มก./ดล.
- มีผลตรวจการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้วิตามิน K (ขนาดยาที่ให้ คือ 1 มก. ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กทารก หรือ 5-10 มก. ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 1 ปี)
    - ค่า international normalised ratio (INR) □ 2.0 หรือค่า prothrombin time (PT) □ 20 วินาที
    - ค่า international normalised ratio (INR) 1.5-1.9 หรือค่า prothrombin time (PT) □ 15 วินาที ร่วมกับมีอาการของ hepatic encephalopathy (HE) (ตามตารางที่ 12 และตารางที่ 13)

ตารางที่ 12 อาการของ hepatic encephalopathy (HE) ในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี[116]

ระยะของ HE	อาการทั่วไป	ปฏิกิริยารีเฟลกซ์	อาการทางประสาท
Early (I & II)	การนอนหลับผิดปกติ, ร้องกวนมากผิดปกติ, เสียสมาธิ	ปกติ หรือไวเล็กน้อย	ตรวจไม่ได้
Mid (III)	ง่วงซึม หรือกระสับกระส่ายมากผิดปกติ	ไวผิดปกติ	มักตรวจไม่ได้

DRAFT

Late (IV)	IV_a: ซึมมาก, ปลุกให้ตื่นได้เฉพาะเมื่อเจ็บ	หายไป	Decorticate หรือ decerebrate posturing
	IV_b: ซึมมาก ปลุกไม่ตื่น		

ตารางที่ 13 อาการของ hepatic encephalopathy (HE) **ในเด็กอายุ** 3-18 **ปี**[116]

ระยะของ HE	อาการทั่วไป	ปฏิกิริยารีเฟลกซ์	อาการทางประสาท	คลื่นไฟฟ้าสมอง
I	การนอนผิดปกติ, สับสน, อารมณ์ผิดปกติ, หลงลืมผิดปกติ, ไม่เข้าใจเวลา / สถานที่ / ผู้คน	ปกติ	มือสั่น, ลายมือบกพร่อง	ปกติ หรือพบ diffuse slowing to θ rhythm, triphasic waves
II	ง่วงซึม หรือเสียความสามารถในการยับยั้งตนเอง	ไวผิดปกติ	พูดไม่ชัด, เดินเซ	Abnormal generalised slowing, triphasic waves
III	ซึมมาก, พอทำตามคำสั่งง่าย ๆ ได้บ้าง	ไวผิดปกติ, Babinski +	กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง	Abnormal generalised slowing, triphasic waves
IV	IV_a: ซึมมาก, ปลุกให้ตื่นได้เฉพาะเมื่อเจ็บ	หายไป	Decorticate หรือ decerebrate posturing	Abnormal, very slow δ activity
	IV_b: ซึมมาก ปลุกไม่ตื่น			

DRAFT

คำแนะนำในการดูแลรักษา[15,117-121]

- ให้การดูแลรักษาทั่วไป ได้แก่ เปิดเส้นเพื่อให้น้ำเกลือร่วมกับสารละลายกลูโคสทางหลอดเลือดดำ ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ (ให้ระดับน้ำตาลในเลือด 90-120 มก/ดล), ตรวจระดับเกลือแร่ในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ, ให้สารอาหารผ่านทางเดินอาหารตามความต้องการปกติของเด็ก โดยระมัดระวังการสำลักหากผู้ป่วยซึมและยังไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ อาจพิจารณาลดปริมาณโปรตีนลงเหลือ 1 กรัม/กก./วัน ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง หรือมีอาการ hepatic encephalopathy ร่วมด้วย **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ ++]**
- เมื่อสงสัยภาวะตับวาย หรือ hepatic encephalopathy ในสถานพยาบาลระดับ 1 หรือ 2 ควรรีบส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลระดับ 3 ขึ้นไป ที่มีความพร้อมในการดูแลผู้ป่วยหนักโดยเร็ว
- พิจารณารับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์วิกฤต ปรึกษากุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาต่าง ๆ เพื่อให้การดูแลร่วมกัน ได้แก่ กุมารแพทย์โรคติดเชื้อ กุมารแพทย์โรคไต กุมารแพทย์ระบบทางเดินอาหารและโรคตับ กุมารแพทย์เวชบำบัดวิกฤต กุมารแพทย์ประสาทวิทยา และ กุมารแพทย์โภชนาการ เป็นต้น
- พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจเมื่อผู้ป่วยซึมลงหรือมีอาการของ hepatic encephalopathy **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ ++]**
- ให้การดูแลเหมือนผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง (increased intracranial pressure) ได้แก่ ให้สารน้ำในปริมาณที่เหมาะสมโดยระมัดระวังไม่ให้เกิดภาวะน้ำเกิน จัดท่าให้ผู้ป่วยนอนศีรษะสูง 30 องศา ใบหน้าหันตรง ปรับตั้งเครื่องช่วยหายใจอย่างเหมาะสม หลีกเลี่ยงการทำหัตถการหรือเปิดเส้นเลือดบริเวณคอ, ลดไข้ด้วยการเช็ดตัวหรือประคบเย็น หลีกเลี่ยงการใช้ยาพาราเซตามอล ดูแลประคับประคองระบบไหลเวียนโลหิตและความดันโลหิต โดยใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตถ้าจำเป็น โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ได้ค่า mean arterial pressure มากกว่า 60 มม.ปรอท ในเด็กเล็ก และมากกว่า 70 มม.ปรอท ในเด็กโต เพื่อรักษาระดับความดันโลหิตที่ไปเลี้ยงสมอง (cerebral perfusion pressure) ให้เพียงพอ **[คุณภาพหลักฐาน** B2, **ระดับคำแนะนำ ++]**
- ให้ยารักษาภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร (ถ้ามี) เช่น Sucralfate หรือยากลุ่ม proton-pump inhibitor
- พิจารณาให้ยาระบาย Lactulose รับประทาน **[คุณภาพหลักฐาน** A1, **ระดับคำแนะนำ ++]** หากผู้ป่วยมีภาวะท้องผูก เพื่อให้ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระนุ่มวันละ 2-3 ครั้ง โดยขนาดยาที่แนะนำคือ 0.5 มล./กก./ครั้ง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 50 มล./กก./ครั้ง[122]

DRAFT

- เนื่องจากมีรายงานในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กถึงการให้ N-acetylcysteine (NAC) เพื่อรักษาภาวะตับวายเฉียบพลันจากไข้เลือดออกเด็งกี่ที่พบว่า[123-124] การให้ NAC อาจลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการให้ยา แนะนำให้แพทย์พิจารณาให้ยา N-acetylcysteine **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ ±]** ทางหลอดเลือดดำด้วยสูตรใดสูตรหนึ่งต่อไปนี้
    - NAC 150 มก./กก. ใน 1 ชั่วโมง จากนั้นต่อด้วย 12.5 มก./กก./ชั่วโมง เป็นเวลา 4 ชั่วโมง จากนั้นต่อด้วย 6.25 มก./กก./ชั่วโมง เป็นเวลาทั้งหมด 72 ชั่วโมง *หรือ*
    - NAC 100 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6 วัน
- เมื่อวินิจฉัยเป็นตับวายแล้ว ให้ส่งตัวผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีความพร้อม**ในการปลูกถ่ายตับ**โดยเร็ว
- ในสถานพยาบาลที่สามารถปลูกถ่ายตับได้ หรือสถานพยาบาลที่มีความพร้อม ให้พิจารณาให้การรักษาพยุงการทำงานของตับด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งที่สามารถทำได้[117,119,120,121,125,126] **[คุณภาพหลักฐาน A1, ระดับคำแนะนำ ++]** เช่น
    - **Single pass albumin dialysis (SPAD):** ทำการรักษาพยุงการทำงานของตับด้วยอุปกรณ์ที่ใช้ทำ continuous renal replacement therapy (CRRT) โดยใช้สารละลาย 4% albumin เป็น dialysate
    - **High volume therapeutic plasma exchange ร่วมกับการบำบัดทดแทนไตแบบ high volume continuous renal replacement therapy (HV-TPE + HV-CRRT):** ทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดแบบ therapeutic plasma exchange ด้วยปริมาตร 1.5-2 เท่าของปริมาตรเลือดของผู้ป่วย ปริมาตรสูงสุดไม่เกิน 8-12 ลิตร วันละครั้ง หลังเสร็จสิ้น TPE ในแต่ละวันแล้ว ให้ทำการรักษาต่อด้วยการบำบัดทดแทนไตแบบ HV-CRRT โดยพิจารณาให้การรักษาแบบ HV-TPE + HV-CRRT เป็นจำนวนอย่างน้อย 3 ครั้ง (sessions)
    - **Haemoperfusion / adsorptive therapies:** ใช้การรักษาด้วยการดูดซับ (adsorption) ของเสียหรือสารเคมีที่ไม่ต้องการต่าง ๆ ออกจากพลาสมาของผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายในผู้ป่วย PALF เพื่อลดระดับ bilirubin, endotoxins, inflammatory cytokines และ vasoplegic substances โดยส่วนมากมักนิยมให้การรักษาแบบ haemoperfusion ต่อวงจรแบบอนุกรมร่วมไปกับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (CRRT) โดยแพทย์พิจารณาเลือกสารสำคัญในตัวกรองที่มีใช้อยู่ในประเทศไทยตัวใดตัวหนึ่งที่สามารถหาได้ ได้แก่

DRAFT

- Polystyrene divinylbenzene: เป็นสาร adsorber ที่บรรจุในตัวกรอง **CytoSorb®** (CytoSorbents, New Jersey, USA) และ **HA330** & **HA330-II** (Jafron Biomedical, Guangdong, China)
- Acrylonitrile and sodium methallyl sulfonate-polyethyleneimine-heparin (AN69-PEI-heparin): เป็นสาร adsorber ที่บรรจุในตัวกรอง **Oxiris®** (Baxter International, Illinois, USA)
- Immobilised Polymyxin B: เป็นยาปฏิชีวนะที่เคลือบอยู่ในตัวกรอง **Toraymyxin™** (Toray Medical, Tokyo, Japan)

○ **Molecular adsorbent recirculating system (MARS):** [127] เป็นการรักษาพยุงการทำงานของตับอีกวิธีหนึ่ง แต่มีราคาแพงและยังไม่มีรายงานการใช้ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะตับวายจากไข้เลือดออกเด็งกี่

ทั้งนี้ การรักษาพยุงการทำงานของตับ เป็นเพียงการรักษาแบบประคับประคองเพื่อรอให้ผู้ป่วยฟื้นตัวด้วยตัวเอง หรือระหว่างรอประเมินเพื่อทำการปลูกถ่ายตับในรายที่เซลล์ตับไม่ฟื้นตัวเท่านั้น ไม่ได้เป็นการรักษาเซลล์ของตับให้ดีขึ้นได้ และเป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง ให้แพทย์ผู้ดูแลประเมินและให้คำแนะนำแก่ครอบครัวตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาและระหว่างรักษาเป็นระยะให้เหมาะสมกับการฟื้นตัวของผู้ป่วย รวมทั้งให้คำแนะนำกรณีที่ผู้ป่วยไม่ฟื้นตัวและจำเป็นต้องรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับต่อไป หรือกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องยุติการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยเข้าสู่ end of life care ด้วย

9. ภาวะ Cytokine Storm

มีรายงานการศึกษาหลายฉบับที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง cytokines ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ในเด็ก พบว่า[128-131] ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีอาการในระดับรุนแรง (severe dengue) ตาม WHO 2009 definition มีระดับ cytokines ต่าง ๆ ในเลือดสูงกว่าเด็กปกติที่ไม่ติดเชื้อเด็งกี่ และสูงกว่าผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีอาการในระดับไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย cytokines ที่มีการรายงานไว้ในการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องได้แก่ interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), interleukin -12 (IL-12), interleukin-18 (IL-18), interferon-γ (IFN-γ), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), chemokine ligand-5 (CCL5 / RANTES),

hepatocyte growth factor (HGF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), epidermal growth factor (EGF), vascular-cell adhesion molecule 1 (SVCAM-1) และ serum ferritin นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ cytokines ในเลือดที่สูงนี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับความรุนแรงของอาการของผู้ป่วยอีกด้วย

ภาวะ cytokine storm ในผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเด็งกี่ เป็นภาวะที่พบได้น้อยแต่มีอันตรายมาก และอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ในเวลาที่รวดเร็ว ภาวะนี้พบมากขึ้นในประเทศไทยโดยเฉพาะหลังช่วงการระบาดของโรคโควิด-19 ยังไม่พบการศึกษาที่รายงานถึงระบาดวิทยาของโรคที่ชัดเจน ภาวะนี้มีลักษณะอาการที่คล้ายคลึงกับ cytokine storm ที่พบแทรกซ้อนในโรคอื่น ๆ และแยกจากการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ได้ยากหรืออาจแยกไม่ได้หากไม่ได้ตรวจหาระดับ cytokines ในเลือด กล่าวคือ มีลักษณะทางพลศาสตร์ของระบบไหลเวียนโลหิต (haemodynamics) เป็นแบบหลอดเลือดขยายตัวร่วมกับกล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวมากขึ้นหรือลดลง ที่เรียกว่า hyperdynamic state ซึ่งจะเกิดขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเด็งกี่ยังอยู่ในระยะไข้ โดยลักษณะการช็อคจาก cytokine storm นี้จะตรวจพบอาการทางคลินิกซึ่งบ่งชี้ถึงการกระตุ้นของ potent inflammatory cytokines ต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยมีไข้สูง มีความดัน diastolic ที่ต่ำ อัตราการเต้นของหัวใจที่สูง ความดันชีพจรกว้าง (wide pulse pressure) การตรวจร่างกายสงสัยมีการรั่วของพลาสมาในปริมาณมาก เช่น มีน้ำในช่องปอด ภาวะปอดบวมน้ำ หอบเหนื่อยหายใจเร็ว บวมตามตัว โดยอาการทั้งหมดที่กล่าวมานี้ สามารถเกิดขึ้นในวัน (day of illness) ใดก็ได้หลังการติดเชื้อเด็งกี่ แตกต่างจากผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ช็อคที่มีพลศาสตร์ของระบบไหลเวียนโลหิตเป็นแบบหลอดเลือดหดตัวอย่างชัดเจน และอาการของเด็งกี่ช็อคจะเกิดขึ้นในระยะวิกฤตหรือวันที่ผู้ป่วยไข้ลด ส่วนการตรวจไขกระดูกใน cytokine storm อาจพบหรือไม่พบการกลืนเม็ดเลือดของ histiocytes ก็ได้ ซึ่งจะแตกต่างจากภาวะ haemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (HLH) ที่มักเกิดขึ้นหลังผู้ป่วยมีไข้สูงอยู่เป็นเวลานานและผลตรวจไขกระดูกพบการกลืนเม็ดเลือดอย่างชัดเจน และเมื่อเกิด cytokine storm ขึ้นแล้ว จะมีผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาความดันโลหิตเพื่อหล่อเลี้ยงการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายได้ ต้องใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตในขนาดที่สูง อาจเกิดอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ (multiple organ dysfunction syndrome; MODS) ตามมาและเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

DRAFT

คำแนะนำในการดูแลรักษา

- วินิจฉัยภาวะ cytokine storm ในผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเด็งกี่ให้ได้โดยเร็ว จากอาการทางคลินิกซึ่งบ่งชี้ถึงการกระตุ้นของ inflammatory cytokines ต่าง ๆ คือ ผู้ป่วยมีไข้สูง มีความดัน diastolic ที่ต่ำ อัตราการเต้นของหัวใจที่สูง ความดันชีพจรกว้าง (wide pulse pressure) การตรวจร่างกายสงสัยมีการรั่วของพลาสมาในปริมาณมาก เช่น มีน้ำในช่องปอด ภาวะปอดบวมน้ำ หอบเหนื่อยหายใจเร็ว บวมตามตัว
- ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม เนื่องจากภาวะนี้แยกได้ยากจากการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน **[คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ +]**
- แนะนำให้ตรวจวัดค่าต่าง ๆ ทางพลศาสตร์ของระบบไหลเวียนโลหิต เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกให้การรักษาได้อย่างเหมาะสม เช่น echocardiography หรือ ultrasonic cardiac output monitoring (USCOM) **[คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ ++]**
- เลือกให้ยากระตุ้นหัวใจและยาเพิ่มความดันโลหิตในขนาดที่เหมาะสม ตามขนาดของยาในเด็กดังแสดงด้านล่าง[132-138]
    - Noradrenaline 0.05-0.3 มคก/กก/นาที ทางหลอดเลือดดำ
    - Adrenaline 0.05-0.3 มคก/กก/นาที ทางหลอดเลือดดำ
    - Terlipressin 2-20 มคก/กก/ชม. ทางหลอดเลือดดำ
    - Methylene blue 0.15-0.25 มก/กก/ชม. ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลาไม่เกิน 24 ชม.
- หากให้ยากระตุ้นหัวใจและความดันโลหิตในขนาดที่เหมาะสมแล้วผู้ป่วยยังอาการไม่ดีขึ้น แนะนำให้เลือกให้การรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างร่วมกัน จากการรักษาดังต่อไปนี้ ตามประสบการณ์ของแต่ละสถานพยาบาล
    - Intravenous immunoglobulin (IVIg) เนื่องจากมีการศึกษาแบบ RCT ที่ไม่ได้ตีพิมพ์ 1 การศึกษา[139] ที่ศึกษาการให้ IVIg ในผู้ป่วยเด็กเด็งกี่พบว่า การให้ IVIg ในผู้ป่วยเด็กเด็งกี่ระดับรุนแรงสามารถลดอัตราการตายลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยขนาดของยาที่แนะนำคือ 1-2 ก./กก. แบ่งให้ใน 1-2 วัน **[คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ ++]** หรือ 400 มก./กก./ครั้ง วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน **[คุณภาพหลักฐาน C2, ระดับคำแนะนำ +]**

DRAFT

- Systemic corticosteroids โดยเลือกให้ยาสเตียรอยด์ตัวที่มีการรายงานในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่คือ[131,140] Methylprednisolone ขนาดยาที่แนะนำคือ 10-30 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลาไม่นานกว่า 3 วัน **[คุณภาพหลักฐาน D1, ระดับคำแนะนำ ±]** หรือให้ 10 มก./กก. (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1 กรัม) ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ใน 20 นาที เพียงครั้งเดียว **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ ±]**
- หากให้การรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ อย่างเหมาะสมแล้วยังไม่สามารถรักษาอาการทางระบบไหลเวียนโลหิตให้คงที่ได้ ในสถาบันที่มีประสบการณ์ แนะนำให้พิจารณาให้การรักษาด้วย extracorporeal blood purification (haemoperfusion / adsorptive therapy) [141-152] **[คุณภาพหลักฐาน C1, ระดับคำแนะนำ ++]**

10. การติดเชื้อเด็งกี่ร่วมกับการติดเชื้ออื่น (Dengue with co-infections)

การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่เป็นโรคติดเชื้อที่สามารถพบร่วมกับการติดเชื้ออื่นๆทั้งแบคทีเรีย ไวรัส ปรสิต และเชื้อรา ปัจจุบันพบอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ร่วมกับการติดเชื้ออื่นๆประมาณร้อยละ 10[153] โดยพบการติดเชื้อร่วมกับติดเชื้อแบคทีเรียมากที่สุดถึงร้อยละ 50 และการติดเชื้อร่วมกับการติดเชื้อไวรัสรองลงมาคิดเป็นร้อยละ 25[154] อย่างไรก็ดีการติดเชื้อที่พบร่วมกับการติดเชื้อเด็งกี่จะแตกต่างไปในแต่ละภูมิภาค ลักษณะภูมิประเทศ และการระบาดของโรคติดเชื้ออื่นๆในหว่างที่มีการระบาดของไวรัสเด็งกี่ โรคติดเชื้อที่พบร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ ได้แก่ โรคไข้เอนเทอริค (enteric fever) ไข้สครับไทฟัส (scrub typus) โรคมาลาเรีย (malaria) โรคเลปโตสไปโรสิส (leptospirosis) โรคไวรัสตับอักเสบ (viral hepatitis) ร่วมถึงโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ต่างๆ เช่น โรคไข้ชิคุนกุนยา (chikungunya) โรคไข้ซิกา (zika) รวมถึงโรคโควิด-19 (covid-19)[155-157]เป็นต้น

การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ร่วมกับการติดเชื้ออื่นๆ เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ทำให้ความรุนแรงและอัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่เพิ่มสูงขึ้น[158] การใช้อาการและอาการแสดงทางคลินิกเพียงอย่างเดียวเพื่อแยกการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ออกจากการติดเชื้ออื่นๆที่เกิดร่วมด้วยบางครั้งทำได้ยากเนื่องจากอาการของโรคอาจคล้ายคลึงกัน แต่ให้คิดถึงการติดเชื้ออื่นๆร่วมด้วยเสมอหากพบว่าการดำเนินโรคไม่เป็นไปตามปกติ

DRAFT

หรือพบว่าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรือมีอาการแทรกซ้อนที่ผิดปกติหรือมีความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่[159]

DRAFT

ตารางเปรียบเทียบโรคติดเชื้อที่เกิดร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ [159-160]

การติดเชื้อร่วม (co-infections)	การติดต่อ	อาการและอาการแสดงที่เหมือนการติดเชื้อไวรัสเดงกี่	ข้อบ่งชี้การค้นหาการติดเชื้อร่วม	การรักษาจำเพาะ	การวินิจฉัยเพื่อยืนยันการติดเชื้อร่วม	การพยากรณ์โรคของการติดเชื้อร่วม
มาลาเรีย (malaria)	ยุงก้นปล่อง (Anopheles spp.)	ไข้ อ่อนเพลีย เกร็ดเลือดต่ำ	- อาศัยหรือเดินทางไปพื้นที่ระบาด - ไข้ มากกว่า 5-7 วัน - เหลือง - ไตวายเฉียบพลัน - ชัก โคม่า	- artemisinin-based - chloroquine	- thick film - thin film - antigen test (RDT)	เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมาลาเรียชนิดรุนแรง
ไข้เอนเทอริค (enteric fever)	Feco-oral route	ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว	- อาศัยหรือเดินทางไปพื้นที่ระบาด - ระบาดหน้าฝน - ไข้ มากกว่า 5-7 วัน - ท้องเสีย/ท้องผูก	- ceftriaxone - fluoroquinolone - azithromycin	- เพาะเชื้อจากเลือด - เพาะเชื้อจากอุจจาระ - เพาะเชื้อจากไขกระดูก	อาการแทรกซ้อนมากขึ้น
ไข้สครับไทฟัส (scrub typus)	ไรอ่อน (chigger mite)	ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว เกร็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวปกติหรือต่ำเล็กน้อย	- อาศัยหรือเดินทางไปพื้นที่ระบาด - ไข้ มากกว่า 5-7 วัน - eschar - ต่อมน้ำเหลืองโต - ตับ ม้ามโต	- doxycycline	-indirect immunofluorescent antibody (IFA) for scrub typhus	เพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล

DRAFT

ตารางเปรียบเทียบโรคติดเชื้อที่เกิดร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่[159-160]

การติดเชื้อร่วม (co-infections)	การติดต่อ	อาการและอาการแสดงที่เหมือนการติดเชื้อไวรัสเดงกี่	ข้อบ่งชี้การค้นหาการติดเชื้อร่วม	การรักษาจำเพาะ	การวินิจฉัยเพื่อยืนยันการติดเชื้อร่วม	การพยากรณ์โรคของการติดเชื้อร่วม
เลปโตสไปโรสิส (leptospirosis)	เชื้อจากปัสสาวะของสัตว์พาหะ เช่น หนู ปนเปื้อนในน้ำ เข้าสู่ร่างกายผ่านผิวหนังที่มีแผล หรือทางเยื่อบุตา จมูก ปาก	ไข้ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว	- มักพบบ่อยในช่วงหน้าฝน มีน้ำท่วมขัง มีประวัติเดินลุยน้ำหรือเล่นในแหล่งน้ำธรรมชาติ เช่น น้ำตก บึง - ไข้ มากกว่า 5-7 วัน - ปวดกล้ามเนื้อน่องมาก - เลือดออกในเยื่อบุตาขาว - เหลือง - ไตวายเฉียบพลัน - เลือดออกจากปอด - กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) - ช็อกระหว่างมีไข้	- PGS - ceftriaxone - doxycycline	- Microscopic agglutination test (MAT) for leptospirosis	เพิ่มภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิต
ไวรัสตับอักเสบ (viral hepatitis A)	Feco-oral route	ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย ปวดท้อง	- เหลือง, ปัสสาวะสีเข้ม - มีการระบาดในชุมชน - ค่าเอนไซม์ตับ ALT สูง - coagulogram ผิดปกติ	- ไม่มี	- Hepatitis A IgM antibody	มักหายได้เอง

DRAFT

ตารางเปรียบเทียบโรคติดเชื้อที่เกิดร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ [159-160]

การติดเชื้อร่วม (co-infections)	การติดต่อ	อาการและอาการแสดงที่เหมือนการติดเชื้อไวรัสเดงกี่	ข้อบ่งชี้การค้นหาการติดเชื้อร่วม	การรักษาจำเพาะ	การวินิจฉัยเพื่อยืนยันการติดเชื้อร่วม	การพยากรณ์โรคของการติดเชื้อร่วม
ไข้ชิคุนกุนยา (chikungunya)	ยุงลายสวน (Aedes albopictus)	ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว	- อาศัยหรือเดินทางไปแหล่งระบาด - ปวดข้อ ข้อบวม	- ให้ยาแก้ปวดหลีกเลี่ยงยากลุ่ม NSAIDs - อาจให้สเตียรอยด์หรือยา กลุ่ม DMARDs กรณีปวดข้อเรื้อรัง	- PCR for CHIKV - IgM IgG for CHIKV antibodies	เพิ่มภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิต
โรคไข้ซิกา (zika)	ยุงลาย (Aedes aegypti) ยุงลายสวน (Aedes albopictus)	ไข้ ปวดเมื่อยตามตัว	- อาศัยหรือเดินทางไปแหล่งระบาด - ตาแดง - ผื่นแดง - ข้อบวม	- ไม่มี	- PCR for zika - IgM for zika antibodies	อาการรุนแรงน้อยและผลลัพธ์ดี
โรคโควิด-19 (covid-19)	ละอองฝอยของสารคัดหลั่งระบบทางเดินหายใจ	ไข้ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว ปวดศีรษะ	- สัมผัสผู้ป่วยโควิด-19 - ลิ้นไม่รับรส - เจ็บคอ ไอ น้ำมูก - หอบเหนื่อย - ออกซิเจนในเลือดต่ำ	- ยาต้านไวรัส favipiravir remdesivir, nirmatrevir-ritonavir - สเตียรอยด์ - tocilizumab	- PCR for SARS-CoV2 - SARS-CoV2 Ag test	เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากการวินิจฉัยผิดหรือล่าช้า

DRAFT

แนวทางในการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ (Indications for Rerferral of Children with Dengue)

แนะนำให้ติดต่อส่งผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเด็งกี่ไปยังสถานพยาบาลที่มีความพร้อมมากกว่า ในกรณีต่าง ๆ ต่อไปนี้

Level 1 **รพ.สต.**

- ผู้ป่วยเด็กทุกรายที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อเด็งกี่ (dengue infection)

Level 2 **รพช.**

- ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น dengue haemorrhagic fever (DHF) grade III หรือ expanded dengue syndrome
- กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการรุนแรง เช่น ผู้ป่วยโรคอ้วน (BMI > 30 กก/ตร.ม.), G6PD deficiency, thalassemia, ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปีและผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- กรณีสถานพยาบาลไม่มีส่วนประกอบของเลือดและผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออก เช่น ระดับเกร็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 ตัว/ลบ.มม. เคยมีประวัติเลือดออกผิดปกติ มีโรคประจำตัวหรือได้รับยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (ได้แก่ ตับวาย ไตวายเรื้อรัง โรคเลือด ได้รับยาต้านลิ่มเลือดหรือยาต้านการทำงานของเกร็ดเลือด)

Level 3 **รพ.ทั่วไป**

- ผู้ป่วยช็อกที่จำเป็นต้องได้รับยากระตุ้นหัวใจและความดันโลหิต และไม่สามารถประเมิน advanced haemodynamic monitoring เช่น echocardiogram ได้
- ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนของอวัยวะต่าง ๆ ที่รุนแรง (severe organ involvement) หรือมีภาวะอวัยวะล้มเหลว (organ failure) เช่น ภาวะ haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ภาวะตับวายเฉียบพลัน (paediatric acute liver failure) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury)
- severe leakage ที่มีความจำเป็นต้องใช้สารน้ำ colloids ชนิด human albumin หลังจากได้รับ dextran-40 มากกว่า 15-20 มล./กก. (ภายใน 6 ชั่วโมงแรกหลังจากช็อก)

DRAFT

การเฝ้าระวังและการรายงานไข้เลือดออกเด็งกี่ต่อกระทรวงสาธารณสุข

ไข้เลือดออกเด็งกี่เป็นโรคที่ต้องรายงานเพื่อการเฝ้าระวังภายใต้พระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558 โดยมีการกำหนดนิยามและช่องทางการรายงานตามแนวทางของกองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค [161] ดังนี้

1. นิยามในการเฝ้าระวังโรค (Case definition for surveillance)

เกณฑ์ทางคลินิก (Clinical criteria) แบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่ ไข้เด็งกี่ ไข้เลือดออกเด็งกี่ และไข้เลือดออกเด็งกี่ช็อก ดังนี้

1. **ไข้เด็งกี่** (Dengue fever, DF)

1.1 ผู้ป่วยสงสัย หมายถึง ผู้ที่มีอาการไข้อย่างเฉียบพลัน ร่วมกับมีอาการอย่างน้อย 2 อาการ ได้แก่ ปวดศีรษะรุนแรง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อหรือกระดูก ปวดกระบอกตา หรือมีผื่น

1.2 ผู้ป่วยเข้าข่าย หมายถึง ผู้ป่วยสงสัย ร่วมกับพบลักษณะอย่างน้อย 1 ข้อ ดังนี้

- ผลการทดสอบทูร์นิเกต์ (tourniquet test) ให้ผลบวก (ตรวจพบจุดเลือดออกเท่ากับหรือมากกว่า 10 จุดต่อตารางนิ้ว) โดยโอกาสที่ผล tourniquet test จะเป็นบวกขึ้นกับระยะเวลาของไข้ คือ ไข้ 1 วัน ให้ผลบวกร้อยละ 50 ไข้ 2 วัน ให้ผลบวกร้อยละ 70 และ ไข้ > 3 วัน ให้ผลบวกร้อยละ 90
- มีผลการตรวจเลือดทั่วไปของไข้เด็งกี่ คือ ผลการตรวจ Complete Blood Count (CBC) พบมีจำนวนเม็ดเลือดขาว □ 5,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) และพบสัดส่วน lymphocyte สูง
- ผลการสอบสวนโรคพบมีความเชื่อมโยงทางระบาดวิทยากับผู้ป่วยรายอื่น ๆ ที่มีผลการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการจำเพาะ

1.3 ผู้ป่วยยืนยัน หมายถึง ผู้ป่วยสงสัย ร่วมกับมีผลบวกทางปฏิบัติการจำเพาะข้อใดข้อหนึ่ง

2. **ไข้เลือดออกเด็งกี่** (Dengue hemorrhagic fever, DHF)

2.1 ผู้ป่วยสงสัย หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการไข้อย่างเฉียบพลัน ร่วมกับมีอาการอย่างน้อย 2 อาการ ได้แก่ ปวดศีรษะรุนแรง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อหรือกระดูก ปวดกระบอกตา หรือมีผื่น และร่วมกับมีอาการเลือดออก (hemorrhagic manifestation) เช่น จุดเลือดออก

DRAFT

(petechiae) เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน มีจ้ำเลือด อาเจียนเป็นเลือด ปัสสาวะเป็นเลือด ถ่ายเป็นสีดำ เลือดออกทางช่องคลอดผิดปกติ หรือตับโต

2.2 **ผู้ป่วยเข้าข่าย** หมายถึง ผู้ป่วยสงสัย และพบลักษณะอย่างน้อย 1 ข้อ ดังนี้

- เลือดข้นขึ้น ดูจากมีการเพิ่มขึ้นของ Hct □ ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับ Hct เดิม (hemoconcentration) หรือมีเกล็ดเลือด □ 100,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และมีหลักฐานการรั่วของพลาสมา เช่น มี pleural effusion หรือ ascites หรือมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ □ 3.5 กรัมเปอร์เซ็นต์ (ในผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการปกติ)
- มีผลการเชื่อมโยงทางระบาดวิทยากับผู้ป่วยรายอื่น ๆ ที่มีผลการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการจำเพาะ

2.3 **ผู้ป่วยยืนยัน** หมายถึง ผู้ป่วยสงสัยไข้เลือดออกเด็งกี่ ร่วมกับมีผลบวกทางห้องปฏิบัติการจำเพาะข้อใดข้อหนึ่ง

3. **ไข้เลือดออกเด็งกี่ช็อก** (Dengue shock syndrome, DSS)

ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีการเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิตหรือมีภาวะความดันโลหิตลดต่ำลงอยู่ในภาวะช็อก หรือผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกี่ที่มีภาวะผลต่างของความดันเลือดซิสโตลิกและความดันไดแอสโตลิก □20 มิลลิเมตรปรอท

หมายเหตุ : ผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการแปลกออกไป (expanded dengue syndrome, EDS) โดยกลุ่มอาการที่พบบ่อย ได้แก่ กลุ่มอาการไข้สมองอักเสบ (encephalitis/encephalopathy) หรือภาวะตับวาย เป็นต้น โดยสามารถพบลักษณะอาการดังกล่าวได้ในผู้ป่วยโรคไข้เด็งกี่ ไข้เลือดออกเด็งกี่ และไข้เลือดออกเด็งกี่ช็อก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการจำเพาะ (specific diagnosis) **หมายถึง**

- **การตรวจหาเชื้อ/แอนติเจน/สารพันธุกรรมของเชื้อ** (pathogen identification)
- **การตรวจหาภูมิคุ้มกันของเชื้อ** (serology)
  - วิธี Hemagglutination Inhibition (HI) จากตัวอย่างซีรั่มคู่ (paired sera) พบระดับภูมิคุ้มกัน ≥4 เท่า หรือถ้าซีรั่มเดี่ยว (Single serum) พบระดับภูมิคุ้มกัน >1:1,280
  - วิธี Enzyme Immuno Assay (EIA) ตรวจพบระดับภูมิคุ้มกันชนิด IgM ≥40 ยูนิต หรือการเพิ่มขึ้นของ IgG อย่างมีนัยสำคัญ กรณีตรวจ paired sera ต้องตรวจห่างกันอย่างน้อย สัปดาห์ 2
  - ตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันด้วย commercial test kits ให้ผลบวกต่อ dengue IgM หรือ ทั้ง dengue IgM และ IgG

DRAFT

2. การรายงานผู้ป่วยตามระบบเฝ้าระวังโรค (Reporting criteria)

2.1 ให้รายงานผู้ป่วย ในระบบเฝ้าระวังโรค (รง. 506) จำแนกตามประเภทผู้ป่วย ดังนี้

- ไข้เด็งกี่ (Dengue fever) ให้รายงานตั้งแต่ผู้ป่วยเข้าข่ายขึ้นไป รหัสโรค 66 ตามรหัส ICD-10: A97.9
- ไข้เลือดออกเด็งกี่ (DHF) ให้รายงานตั้งแต่ผู้ป่วยสงสัยขึ้นไป รหัสโรค 26 ตามรหัส ICD-10: A97.0, A97.1
- ไข้เลือดออกเด็งกี่ช็อก (DSS) ให้รายงานทุกราย รหัสโรค 27 ICD-10: A97.2

กรณีมีการตรวจซีโรไทป์ให้รายงานผลในตัวแปรของระบบ รง. 506 ด้วยตัวแปร Organism type ดังนี้ 1. DENV 1 2. DENV 2 3. DENV 3 4. DENV 4 9. Unknown

กรณีที่พบอาการแปลกออกไป (Expanded dengue syndrome: EDS) ให้รายงานผลในตัวแปร Complication type ด้วยรหัส 1

2.2 กรณีเสียชีวิต หรือการระบาดเป็นกลุ่มก้อน ให้รายงานการสอบสวนผู้ป่วยเสียชีวิตเฉพาะรายและการระบาด ในระบบเฝ้าระวังเหตุการณ์ (Event-based Surveillance System)

การป้องกันควบคุมโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในประเทศไทย[162-163]

ไข้เลือดออกเด็งกี่เป็นโรคประจำถิ่นของประเทศไทย โดยมียุงลายเป็นพาหะที่พบได้ตลอดทั้งปี ในทุกพื้นที่ของประเทศ จึงต้องอาศัยความร่วมมือจากทุกภาคส่วนและประชาชน ในการดำเนินมาตรการอย่างต่อเนื่อง ทุกบ้าน ทุกชุมชน ทุกพื้นที่ ตลอดทั้งปี จึงจะสามารถควบคุมโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ได้ โดยแบ่งเป็นการป้องกันโรคในระดับบุคคล และมาตรการทางสาธารณสุขเมื่อพบผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ ดังนี้

1. การป้องกันโรคในระดับบุคคล

เนื่องจากโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ติดต่อได้โดยการถูกยุงลายกัด ดังนั้นการป้องกันโรคในระดับบุคคลจึงเริ่มกระทำได้ง่ายที่สุดโดยการป้องกันไม่ให้ถูกยุงลายกัด และลดปริมาณยุงในบริเวณบ้านและสถานที่ต่าง ๆ เช่น โรงเรียน ที่ทำงาน ซึ่งในปัจจุบันการลดปริมาณยุงและลดโอกาสการถูกยุงกัด สามารถทำได้หลายวิธี ที่มีประสิทธิภาพสูงและทำได้ง่าย ได้แก่ การทายากันยุง การใช้ยาจุดกันยุงชนิดต่าง ๆ หรือสเปรย์กำจัดยุงที่สามารถหาได้ตามท้องตลาด และประชาชนสามารถนำมาใช้ได้เองตามคำแนะนำของผลิตภัณฑ์เหล่านั้น โดยไม่ต้องรอให้มีเจ้าหน้าที่สาธารณสุขเข้าไปดำเนินการควบคุมยุงให้ นอกจากนี้ ประชาชนผู้อยู่อาศัยในครัวเรือนและเจ้าของสถานที่ต่าง ๆ ควรกำจัดแหล่งน้ำขังที่อาจเป็นแหล่งเพาะพันธุ์ยุงอย่างสม่ำเสมอ สัปดาห์ละครั้ง โดยการกำจัดขยะบริเวณรอบบ้านและภาชนะน้ำขังที่ไม่ได้ใช้

งาน ปิดฝาภาชนะเก็บกักน้ำใช้เพื่อป้องกันไม่ให้ยุงลายลงไปวางไข่ หรือใส่ทรายกำจัดลูกน้ำในปริมาณที่เหมาะสม

2. **มาตรการทางสาธารณสุขเมื่อพบผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเด็งกี่**

กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดมาตรการเมื่อพบผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ โดยหน่วยงานในท้องถิ่นและเจ้าหน้าที่สาธารณสุข จะร่วมกันดำเนินการควบคุมโรค เมื่อมีรายงานผู้ป่วย โรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในชุมชน ตามกำหนดเป็นรายวัน ดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 มาตรการควบคุมโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ 0 - 3 - 7 - 14 - 21 - 28

วันที่พบผู้ป่วย	มาตรการควบคุมโรค
Day 0 วันที่พบผู้ป่วย	- แพทย์ พยาบาล หรือ อสม. แจ้งผู้ป่วยให้สถานบริการสาธารณสุขในพื้นที่ทราบภายใน 3 ชั่วโมง - สอบสวนและทำลายแหล่งเพาะพันธุ์ยุงในบ้านผู้ป่วยภายใน 3 ชั่วโมงหลังได้รับแจ้ง - สำรวจและกำจัดลูกน้ำยุงลาย พ่นสารเคมีกำจัดยุงตัวเต็มวัย ในรัศมี 100 เมตร ของบ้านผู้ป่วยและจุดที่สงสัยเป็นแหล่งโรคภายใน 1 วัน
Day 3	- สำรวจและกำจัดลูกน้ำยุงลาย พ่นสารเคมีกำจัดยุงตัวเต็มวัย ในรัศมี 100 เมตร ของบ้านผู้ป่วยและจุดที่สงสัยเป็นแหล่งโรค - ทำประชาคมชุมชน เพื่อชี้แจงสถานการณ์ ให้สุขศึกษาถึงการป้องกันตนเองและอาการที่ต้องเฝ้าระวัง พร้อมทั้งกำหนดมาตรการร่วมกันในชุมชน
Day 7	- สำรวจและกำจัดลูกน้ำยุงลาย พ่นสารเคมีกำจัดยุงตัวเต็มวัย ในรัศมี 100 เมตร ของบ้านผู้ป่วยและจุดที่สงสัยเป็นแหล่งโรค <u>เป้าหมาย</u> HI และ CI ในรัศมี 100 เมตรจากบ้านผู้ป่วยเป็นศูนย์
Day 14	- สำรวจและกำจัดลูกน้ำยุงลายในหมู่บ้านที่เกิดโรค - ตำบลที่พบผู้ป่วยหลายหมู่บ้าน ให้ดำเนินการทั้งตำบล <u>เป้าหมาย</u> HI ในหมู่บ้านที่พบผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 5
Day 21	- สำรวจและกำจัดลูกน้ำยุงลายในหมู่บ้านที่เกิดโรค - สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดประเมินพื้นที่ที่ระบาดต่อเนื่องมากกว่า 2 รุ่น <u>เป้าหมาย</u> HI ในหมู่บ้านที่พบผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 5
Day 28 เป็นต้นไป	- คงมาตรการสำรวจและกำจัดลูกน้ำยุงลายในชุมชนทุก 7 วัน โดยให้ชุมชนมีส่วนร่วม - คงมาตรการพ่นสารเคมีเสริมทุก 7 วันหากยังมีผู้ป่วยต่อเนื่อง - กรณีที่พบผู้ป่วยตั้งแต่ 3 รายขึ้นไปใน 28 วัน ในกลุ่มบ้านหรือหมู่บ้านเดียวกัน ให้พ่นสารเคมีทั้งกลุ่มบ้าน หรือหมู่บ้านนั้นๆ เพิ่มเติมจากรัศมี 100 เมตร
หมายเหตุ	*ดัชนีลูกน้ำยุงลายในสถานพยาบาลทุกแห่งต้องเป็นศูนย์อยู่เสมอ*

DRAFT

HI; house index หมายถึง ร้อยละของบ้านสำรวจที่พบลูกน้ำยุงลาย, CI; container index หมายถึง ร้อยละของภาชนะสำรวจที่พบลูกน้ำยุงลาย

วัคซีนป้องกันไวรัสเด็งกี่หรือวัคซีนไข้เลือดออกเด็งกี่

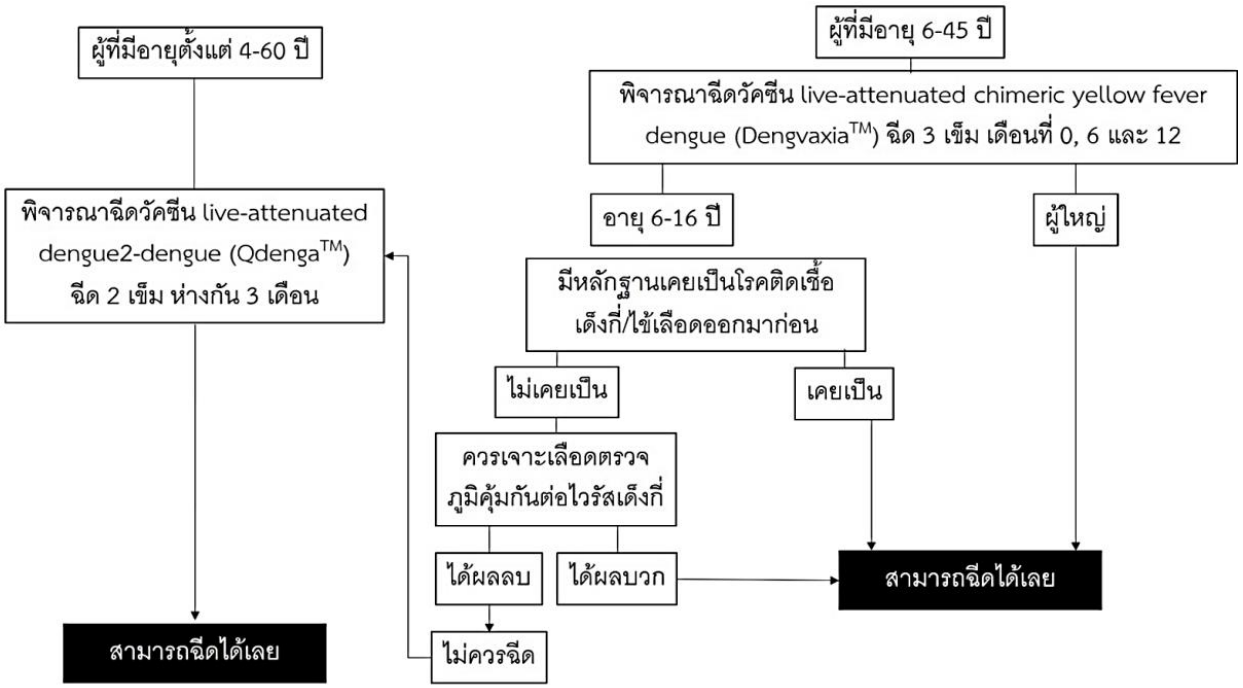
วัคซีนป้องกันไวรัสเด็งกี่ (dengue vaccine) ที่กำลังพัฒนาอยู่มี 4 ประเภท คือ live attenuated viruses, chimeric live attenuated viruses, inactivated หรือ sub-unit vaccines และ nucleic acid-based vaccines วัคซีนที่มีความก้าวหน้าจนกระทั่งสามารถจำหน่ายแล้วในขณะนี้มี 2 ชนิด ได้แก่

1) วัคซีน live-attenuated chimeric yellow fever dengue (Dengvaxia™) ฉีดได้ในผู้ที่มีอายุ 6-45 ปี ฉีด 3 เข็ม เดือนที่ 0, 6 และ 12 วัคซีนมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ (เมื่อวิเคราะห์ที่ 25 เดือนหลังเข็มแรก) ในการป้องกันโรคได้ร้อยละ 66 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 61-70) ป้องกันไข้เลือดออกเด็งกี่รุนแรงได้ร้อยละ 93 (77-98) โดยป้องกันการติดเชื้อสายพันธุ์ที่ 1 ได้ร้อยละ 58 (48-70), สายพันธุ์ที่ 2 ร้อยละ 47 (31-59), สายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 73 (64-80) และสายพันธุ์ที่ 4 ร้อยละ 83 (76-88) วัคซีนนี้จะได้ผลดีในผู้ที่เคยติดเชื้อเด็งกีมาก่อน และเมื่อติดตามไป 5-6 ปี จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่ายังป้องกันโรครุนแรงได้ร้อยละ 84 (63-93) ในผู้ที่เคยติดเชื้อมาก่อน

ในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อเด็งกี่มาก่อน ประสิทธิภาพของวัคซีนจะหายไป หลังจากไปได้ประมาณ 2 ปี และอาจเสี่ยงต่อไข้เลือดออกเด็งกี่รุนแรงได้เมื่อได้รับเชื้อหลังจากนั้น จึงไม่แนะนำให้ฉีดในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน ก่อนการฉีดวัคซีนนี้ต้องซักประวัติการป่วยด้วยไข้เลือดออกมาก่อน หรือตรวจเลือดเพื่อให้แน่ใจว่าเคยมีการติดเชื้อมาก่อน[164-165] **[คุณภาพหลักฐาน A2, ระดับคำแนะนำ ++]**

2) วัคซีน live-attenuated dengue2-dengue (Qdenga™) ฉีดได้ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 4-60 ปี ฉีด 2 เข็ม ห่างกัน 3 เดือน วัคซีนปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดี เมื่อวิเคราะห์ที่ 18 เดือนหลังเข็มที่สอง พบว่าป้องกันการติดเชื้อได้ร้อยละ 80 (73-85) และป้องกันรุนแรงได้ร้อยละ 86 (83-95) วัคซีนนี้ได้ผลดีมากในการป้องกันสายพันธุ์ที่ 2 ซึ่งเป็นสายพันธุ์เด่นในประเทศไทย โดยมีประสิทธิภาพต่อสายพันธุ์ 2 ถึงร้อยละ 95 (90-98) รองมาเป็นสายพันธุ์ที่ 1 ร้อยละ 70 (55-80) ส่วนประสิทธิภาพต่อสายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 49 (27-64) และ สายพันธุ์ที่ 4 ร้อยละ 51 (-69-84) ซึ่งต่ำกว่ามาก และยังไม่ชัดเจน เพราะเป็นสายพันธุ์ที่พบน้อย วัคซีนนี้ได้ผลดีทั้งในผู้ที่เคย และไม่เคยติดเชื้อมาก่อน จึงสามารถฉีดได้ทั้งในผู้ที่เคยและไม่เคยเป็นไข้เลือดออกเด็งกี่มาก่อนโดยไม่จำเป็นต้องตรวจภูมิคุ้มกันก่อนการฉีดวัคซีน[165-166] **[คุณภาพหลักฐาน A2, ระดับคำแนะนำ ++]**

คำแนะนำการใช้วัคซีนป้องกันไข้เลือดออกเด็งกี่ แสดงในรูปที่ 16



รูปที่ 16 แผนภูมิแสดงคำแนะนำการใช้วัคซีนป้องกันไข้เลือดออกเด็งกี่

ผู้ที่เคยป่วยเป็นไข้เลือดออก ควรฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันการเป็นซ้ำ โดยแนะนำให้ฉีดหลังจากหายแล้วอย่างน้อย 6 เดือน และเลือกฉีดได้ทั้งสองวัคซีน **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ +]** ส่วนผู้ที่เคยฉีดชนิดใดชนิดหนึ่งมาก่อนแต่ยังฉีดไม่ครบ โดยทั่วไปแนะนำให้ฉีดวัคซีนชนิดเดิมให้ครบ แต่หากหาวัคซีนชนิดเดิมไม่ได้ หรือมีข้อห้าม อาจพิจารณาให้ใช้อีกชนิดหนึ่งฉีดแทนให้ครบได้ ทั้งนี้ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันว่า การฉีดสลับชนิดจะได้ผลดีหรือด้อยกว่า แต่เนื่องจากวัคซีนทั้งสองมีความปลอดภัยสูง จึงคาดว่าการฉีดสลับหากจำเป็นจะมีความปลอดภัย**[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ +]** สำหรับผู้ที่เคยฉีดวัคซีนชนิดหนึ่งครบแล้ว ยังไม่มีคำแนะนำให้ต้องฉีดเพิ่มด้วยวัคซีนอีกชนิดหนึ่ง **[คุณภาพหลักฐาน** D1, **ระดับคำแนะนำ** +/-]

DRAFT

เอกสารอ้างอิง

1. โรคติดเชื้อเด็งกี่ (ไข้เด็งกี่ ไข้เลือดออกเด็งกี่ ไข้เลือดออกช็อกเด็งกี่) Dengue diseases (Dengue fever, Dengue hemorrhagic fever, Dengue shock syndrome) สรุปรายงานเฝ้าระวังโรคประจำปี 2563. https://apps-doe.moph.go.th/boeeng/download/AW_AESR_2563_MIX.pdf

2. สรุปสถานการณ์ไข้เลือดออก กองระบาดวิทยา. http://doe.moph.go.th/surdata/disease.php?ds=26

3. สถานการณ์โรคไข้เลือดออก กองโรคติดต่อนำโดยแมลง. https://lookerstudio.google.com/reporting/dfa7d4e2-b7f5-48ed-b40a-54f1cd4cbdfb/page/cFWgC?s=uJijraAskGk

4. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. Curr Microbiol 2021;78:17-32.

5. Sellahewa KH. Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever and Its Impact on Case Management. ISRN Infect Dis 2013;2013:1–6.

6. Brar R, Sikka P, Suri V, et al. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. Arch Gynecol Obstet 2021;304: 91–100.

7. Martin BM, Evans AA, de Carvalho DS et al. Clinical outcomes of dengue virus infection in pregnant and non-pregnant women of reproductive age: a retrospective cohort study from 2016 to 2019 in Paraná, Brazil. BMC Infect Dis 2022;22:5.

8. Rathore SS, Oberoi S, Hilliard J, et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. Trop Med Int Health 2022;27:619-29.

9. Gupta S, Choudhury V, Gupta NP, Gupta V, Pandita A. Congenital dengue in neonate. Clin Case Rep 2021;9:704–6.

10. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2010;65:107–18.

DRAFT

11. World Health Organization. (2009). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188

12. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2011). Comprehensive Guideline for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Revised and expanded edition. WHO Regional Office for South-East Asia. https://apps.who.int/iris/handle/10665/204894https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204894/B4751.pdf?sequence=1&isAllowed=y

13. World Health Organization. Handbook for clinical management of dengue. WHO and Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) report. file:///C:/Users/miniPC-003/Downloads/9789241504713_eng%20(1).pdf

14. Lapphra K, Sangcharaswichai A, Chokephaibulkit K, et al. Evaluation of an NS1 antigen detection for diagnosis of acute dengue infection in patients with acute febrile illness. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;60:387-91.

15. ศิริเพ็ญ กัลยาณรุจ, มุกดา หวังวีรวงศ์, วารุณี วัชรเสวี บรรณาธิการ. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ ฉบับเฉลิมพระเกียรติ ๘๐ พรรษามหาราชินี. กรุงเทพฯ: กระทรวงสาธารณสุข; 2559. https://tph.go.th/download/CPG%20DENGUE-2559.pdf

16. Vasikasin V, Rojdumrongrattana T , Chuerboonchai W, et al. Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. Lancet Global Health 2019;7:e664-e670.

17. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J Infect Dis 1997;176:313-21.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue Case Management for Clinicians. US-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). https://www.cdc.gov/dengue/resources/dengue-clinician-guide_508.pdf

DRAFT

19. Srikiatkhachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. Pediatr Infect Dis J 2007;26:283-90; discussion 91-2.

20. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. Pediatrics. 2018;142:e20183083.

21. Lumpaopong A, Kaewplang P, Watanaveeradej V, et al. Electrolyte disturbances and abnormal urine analysis in children with dengue infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2010;41:72–6.

22. Vachvanichsanong P, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. Arch Virol 2016;161:771-8.

23. Nerella S, Sarkar UK, Namdeo H. Electrocardiographic and echocardiographic findings in children with dengue infection. J Family Med Prim Care 2022;11:2334-9.

24. Rahim A, Hameed A, Ishaq U, et al. Cardiovascular sequelae of dengue fever: a systematic review. Expert Rev Cardiovasc Ther 2022;20:465-79.

25. Koyama H, Chierakul W, Charunwatthana P, et al. Lung Ultrasound Findings of Patients with Dengue Infection: A Prospective Observational Study. Am J Trop Med Hyg 2021;105:766-70.

26. Dewan N, Zuluaga D, Osorio L, Krienke ME, Bakker C, Kirsch J. Ultrasound in Dengue: A Scoping Review. Am J Trop Med Hyg 2021;104:826-35.

27. Santhosh VR, Patil PG, Srinath MG, Kumar A, Jain A, Archana M. Sonography in the diagnosis and assessment of dengue Fever. J Clin Imaging Sci 2014;4:14.

28. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. Clin Infect Dis 1999;29:787-94.

DRAFT

29. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin Infect Dis 2001;32:204-13.

30. Ranjit S, Ramanathan G, Ramakrishnan B, Kissoon N. Targeted Interventions in Critically Ill Children with Severe Dengue. Indian J Crit Care Med 2018;22:154-61.

31. Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. Intensive Care Med 2017;43:730-49.

32. Messmer KF. The use of plasma substitutes with special attention to their side effects. World J Surg 1987;11:69-74.

33. Lorenz F, Konrad M, Biesenbach G. Acute oligoanuric renal failure in dextran 40 treated patients. Renal Failure 1998;20:543-5.

34. Mailloux L, Swartz CD, Capizzi R, et al. Acute renal failure after administration of low-molecular weight dextran. N Engl J Med 1967;277:1113-8.

35. Moran M, Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. N Engl J Med 1987;317:150-3.

36. Vos SC, Hage JJ, Woerdeman LA, Noordanus R. Acute renal failure during dextran-40 antithrombotic prophylaxis: report of two microsurgical cases. Ann Plast Surg 2002;48:193-6.

37. Tsang RK, Mok JS, Poon YS, van Hasselt A. Acute renal failure in a healthy young adult after dextran 40 infusion for external-ear reattachment surgery. Br J Plast Surg 2000;53:701-3.

38. Ferraboli R, Malheiro PS, Abdulkader RC, Yu L, Sabbaga E, Burdmann EA. Anuric acute renal failure caused by dextran 40 administration. Ren Fail 1997;19:303-6.

DRAFT

39. Priyacharana M, Sumanadasa M, Thiranagama P, Marasinghe A, Shyamali, N. Dextran induced acute kidney injury in a patient with dengue haemorrhagic fever. Journal of the Ceylon College of Physicians 2019;50:41-3.

40. Dextran-40, acute renal failure, and elevated plasma oncotic pressure. N Engl J Med 1988;318:252-4.

41. Brooks D, Okeefe P, Buncke HJ. Dextran-induced acute renal failure after microvascular muscle transplantation. Plast Reconstr Surg 2001;108:2057-60.

42. Diomi P, Ericsson JL, Matheson NA. Effects of dextran 40 on urine flow and composition during renal hypoperfusion in dogs with osmotic nephrosis. Ann Surg 1970;172:813-24.

43. Biesenbach G, Kaiser W, Zazgornik J. Incidence of acute oligoanuric renal failure in dextran 40 treated patients with acute ischemic stroke stage III or IV. Ren Fail 1997;19:69-75.

44. Feest TG. Low molecular weight dextran: a continuing cause of acute renal failure. Br Med J 1976;2:1300.

45. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. Am J Kidney Dis 2008;51:491-503.

46. Taylor SP, Karvetski CH, Templin MA, Heffner AC, Taylor BT. Initial fluid resuscitation following adjusted body weight dosing is associated with improved mortality in obese patients with suspected septic shock. J Crit Care 2018;43:7-12.

47. Regli A, Pelosi P, Malbrain ML. Ventilation in patients with intra-abdominal hypertension: what every critical care physician needs to know. Annals of intensive care 2019;9:1-19.

48. Pelosi P, Quintel M, Malbrain M. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. Acta Clinica Belgica 2007;62:78-88.

DRAFT

49. Amigoni A, Conti G, Conio A, et al. Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit. J Anesth Analg Crit Care 2022;2:9.

50. Nasr VG, DiNardo JA. Sedation and Analgesia in Pediatric Cardiac Critical Care. Pediatr Crit Care Med 2016;17:S225-31.

51. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. Intensive Care Med 2006;32:1125-36.

52. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med 2017;45:1061-93.

53. Sinha R, Nadel S, Kissoon N, Ranjit S. Recognition and Initial Management of Shock. In: Shaffner DH, Nichols DG, editors. Rogers Textbook of Pediatric Intensive Care. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016. p. 380-93.

54. Wang TKM, Wang MTM, Martin A. Meta-analysis of ultrasound-guided vs conventional vascular access for cardiac electrophysiology procedures. J Arrhythm 2019;35:858-62.

55. Bruzoni M, Slater BJ, Wall J, St Peter SD, Dutta S. A prospective randomized trial of ultrasound- vs landmark-guided central venous access in the pediatric population. J Am Coll Surg 2013;216:939-43.

56. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. Crit Care 2006;10:R162.

57. Gan H, Cannesson M, Chandler JR, Ansermino JM. Predicting Fluid Responsiveness in Children: A Systematic Review. Anesth Analg 2013;117:1380-92.

58. Raux O, Spencer A, Fesseau R, et al. Intraoperative use of transoesophageal Doppler to predict response to volume expansion in infants and neonates. Br J Anaesth 2012;108:100-7.

DRAFT

59. Tibby SM, Hatherill M, Durward A, Murdoch IA. Are transoesophageal Doppler parameters a reliable guide to paediatric haemodynamic status and fluid management? Intensive Care Med 2001;27:201-5.

60. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:134-8.

61. Pereira de Souza Neto E, Grousson S, Duflo F, et al. Predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated children under general anaesthesia using dynamic parameters and transthoracic echocardiography. Br J Anaesth 2011;106:856-64.

62. Renner J, Broch O, Gruenewald M, et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness in infants using pleth variability index. Anaesthesia 2011;66:582-9.

63. Feissel M, Michard F, Faller J-P, Teboul J-L. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. Intensive Care Med 2004;30:1834-7.

64. Luo D, Dai W, Lei L, Cai X. The clinical value of passive leg raising plus ultrasound to predict fluid responsiveness in children after cardiac surgery. BMC Pediatr 2021;21:243.

65. Lukito V, Djer MM, Pudjiadi AH, Munasir Z. The role of passive leg raising to predict fluid responsiveness in pediatric intensive care unit patients. Pediatr Crit Care Med 2012;13:e155-60.

66. Mallhi TH, Khan YH, Adnan AS, Tanveer N, Aftab RA. Expanded Dengue Syndrome. 1st ed. Singapore: Springer Nature; 2021.

67. Shivanthan MC, Navinan MR, Constantine GR, Rajapakse S. Cardiac involvement in dengue infection. J Infect Dev Ctries 2015;9:338-46.

68. Khongphatthanayothin A, Lertsapcharoen P, Supachokchaiwattana P, et al. Myocardial depression in dengue hemorrhagic fever: prevalence and clinical description. Pediatr Crit Care Med 2007;8:524-9.

DRAFT

69. Abhinayaa J, James S, Jebaraj R, Vinoth PN. Incidence of Cardiac Manifestations in Children with Dengue Fever: A Cross-sectional Study. Rambam Maimonides Med J 2021;12:e0014.

70. Khongphatthanayothin A, Suesaowalak M, Muangmingsook S, Bhattarakosol P, Pancharoen C. Hemodynamic profiles of patients with dengue hemorrhagic fever during toxic stage: an echocardiographic study. Intensive Care Med 2003;29:570-4.

71. 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;11:e0156135.

72. Diptyanusa A, Phumratanaprapin W. Predictors and Outcomes of Dengue-Associated Acute Kidney Injury. Am J Trop Med Hyg 2021;105:24-30.

73. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) work groups: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. KI Suppl. 2012:2; doi:10.1038/kisup.2012.1. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf

74. Mekangkul E, Siripen N, Rianthavorn P. Prevalence and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Hospitalized Children with Dengue Infection Using Kidney Disease Improving Global Outcomes Criteria. Indian J Pediatr 2023;90:525.

75. de Galasso L, Picca S, Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. Pediatr Nephrol 2020;35:753-65.

76. Khan Assir MZ, Kamran U, Ahmad HI, et al. Effectiveness of platelet transfusion in dengue Fever: a randomized controlled trial. Transfus Med Hemother 2013;40:362-8.

77. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial. Lancet 2017;389:1611-8.

DRAFT

78. Lum LC, Abdel-Latif Mel A, Goh AY, Chan PW, Lam SK. Preventive transfusion in Dengue shock syndrome-is it necessary? J Pediatr 2003;143:682-4.

79. Prashantha B, Varun S, Sharat D, et al. Prophyactic platelet transfusion in stable dengue Fever patients: is it really necessary? Indian J Hematol Blood Transfus 2014;30:126-9.

80. Chuansumrit A, Wangruangsatid S, Lektrakul Y, Chua MN, Zeta Capeding MR, Bech OM. Control of bleeding in children with Dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Blood Coagul Fibrinolysis 2005;16:549-55.

81. Dimaano EM, Saito M, Honda S, et al. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. Am J Trop Med Hyg 2007;77:1135-8.

82. Pannu AK, Bhalla A, Singhal M, et al. Safety and efficacy of a single dose of anti-D (WinRho®) in severe thrombocytopenia secondary to dengue virus infection. Indian J Crit Care Med 2017;21:80-4.

83. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005;3:692-4.

84. Sellahewa KH, Samaraweera N, Thusita KP, Fernando JL. Is fresh frozen plasma effective for thrombocytopenia in adults with dengue fever? A prospective randomised double blind controlled study. Ceylon Med J 2008;53:36-40.

85. Doctor A, Cholette JM, Remy KE, et al. Recommendations on RBC Transfusion in General Critically Ill Children Based on Hemoglobin and/or Physiologic Thresholds From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. Pediatr Crit Care Med 2018;19:S98-s113.

86. Nellis ME, Karam O, Valentine SL, et al. Executive Summary of Recommendations and Expert Consensus for Plasma and Platelet Transfusion Practice in Critically Ill Children:

DRAFT

From the Transfusion and Anemia EXpertise Initiative-Control/Avoidance of Bleeding (TAXI-CAB). Pediatr Crit Care Med 2022;23:34-51.

87. Chuansumrit A, Tangnararatchakit K, Lektakul Y, et al. The use of recombinant activated factor VII for controlling life-threatening bleeding in Dengue Shock Syndrome. Blood Coagul Fibrinolysis 2004;15:335-42.

88. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Annu Rev Pathol 2018;13:27–49.

89. Giang HTN, Banno K, Minh LHN, et al. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. Rev Med Virol 2018;28:e2005.

90. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124–31.

91. Restrepo Arias VC, Salgado García DM, Merchán-Galvis AM, Narváez CF. Clinical and Laboratory Characteristics of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children With Severe Dengue During the 2019–2020 Outbreak in Southern Colombia. The Pediatric Infectious Disease Journal 2023;42:e204.

92. Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, Iyer R, Jayashree M. Severe Dengue and Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in PICU. Indian J Pediatr 2019;86:1094–8.

93. Pongtanakul B, Narkbunnam N, Veerakul G, et al. Dengue hemorrhagic fever in patients with thalassemia. J Med Assoc Thai 2005;88 Suppl 8:S80-5.

94. Natesirinilkul R, Tantiworawit A, Charoenkwan P. Clinical course of dengue in patients with thalassaemia. Paediatr Int Child Health 2013;33:32-6.

95. Chuansumrit A, Natesirinilkul R, Pongtanakul B, et al. Dengue infection in pediatric patients with thalassemia: aggravation of anemia. J Hematol Transfus Med 2015;25:209-19.

DRAFT

96. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, et al; Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Consensus Recommendations for RBC transfusion practice in critically ill children from the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. Pediatr Crit Care Med 2018;19:884-98.

97. Blanc L, Wolfe LC. General considerations of hemolytic diseases, red cell membrane and enzyme defects. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6th ed. Academic Press: London; p.134-58.

98. Insiripong S, Supattarobol T, Jetsrisuparb A. Comparison of hematocrit/hemoglobin ratios in subjects with alpha-thalassemia, with subjects having chronic kidney disease and normal subjects. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2013;44:707-11.

99. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a011734.

100. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia. 3rd ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2014.

101. Rajasurya V, Surani S. Abdominal compartment syndrome: Often overlooked conditions in medical intensive care units. World J Gastroenterol 2020;26:266-78.

102. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med 2013;39:1190-206.

103. Kulkarni R, Pujari S, Gupta D. Neurological Manifestations of Dengue Fever. Ann Indian Acad Neurol 2021;24:693-702.

DRAFT

104. Li GH, Ning ZJ, Liu YM, Li XH. Neurological Manifestations of Dengue Infection. Front Cell Infect Microbiol 2017;7:449.

105. Cristiane S, Marzia PS. Diagnosis criteria of dengue encephalitis. Arq Neuropsiquiatr 2014;72:263.

106. Arora SK, Aggarwal A, Mittal H. Dengue encephalitis in children. J Neurosci Rural Pract 2012;3:228-9.

107. Yoganathan S, Sudhakar SV, Priyambada L, Thomas M. Stroke in a Child with Dengue Encephalopathy. Ann Indian Acad Neurol 2017;20:329-31.

108. Fong CY, Hlaing CS, Tay CG, Ong LC. Post-dengue encephalopathy and Parkinsonism. Pediatr Infect Dis J 2014;33:1092-4.

109. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. Neurol India 2010;58:585-91.

110. Prasad D, Bhriguvanshi A. Clinical Profile, Liver Dysfunction and Outcome of Dengue Infection in Children: A Prospective Observational Study. Pediatr Infect Dis J 2020;39:97-101.

111. Sriphongphankul H, Liabsuetrakul T, Osatakul S. Clinical Outcomes of Children Diagnosed Dengue-Associated Acute Liver Failure with or without N-Acetylcysteine Treatment: A Retrospective Cohort Study. J Trop Pediatr 2021;67.

112. Dogra S, Kumar K, Malhotra S, Jerath N, Sibal A. Acute Liver Failure in Dengue: A Common but Overlooked Entity in Pediatric Patients in Tropical Countries. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023;76:149-53.

113. Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. World J Hepatol 2021;13:1968-76.

DRAFT

114. McDaniel L. Blood Chemistry and Body Fluids. In: Kleinman K, McDaniel L, Molloy M, editors. The Harriet Lane Handbook. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 640-52.e2.

115. Ng VL, Li R, Loomes KM, et al. Outcomes of Children With and Without Hepatic Encephalopathy From the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63:357-64.

116. Squires JE, McKiernan PJ, Squires RH. Acute Liver Dysfunction Criteria in Critically Ill Children: The PODIUM Consensus Conference. Pediatrics 2022;149:S59-s65.

117. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;74:138-58.

118. กรมการแพทย์, กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ในผู้ใหญ่ 2563. https://www.dms.go.th/backend//Content/Content_FIle/Bandner_(Small)/Attach/20240302103903AM_CPG%20Adult%20Dengue.pdf

119. Vo LT, Do VC, Trinh TH, Vu T, Nguyen TT. Combined Therapeutic Plasma Exchange and Continuous Renal Replacement Therapy in Children With Dengue-Associated Acute Liver Failure and Shock Syndrome: Single-Center Cohort From Vietnam. Pediatr Crit Care Med 2023. Online ahead of print.

120. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher 2016;31:149-62.

121. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee

DRAFT

of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher 2023;38:77-278.

122. Debray D, Yousef N, Durand P. New management options for end-stage chronic liver disease and acute liver failure: potential for pediatric patients. Paediatr Drugs 2006;8:1-13.

123. Kumarasena RS, Senanayake SM, Sivaraman K, et al. Intravenous N-acetylcysteine in dengue-associated acute liver failure. Hepatol Int 2010;4:533-4.

124. Lim G, Lee JH. N-acetylcysteine in children with dengue-associated liver failure: a case report. J Trop Pediatr 2012;58:409-13.

125. Zoica BS, Deep A. Extracorporeal renal and liver support in pediatric acute liver failure. Pediatr Nephrol 2021;36:1119-28.

126. Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Intensive Care Med 2020;46:1-16.

127. Penafiel A, Devanand A, Tan HK, Eng P. Use of molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure attributable to dengue hemorrhagic fever. J Intensive Care Med 2006;21:369–71.

128. Valero N, Mosquera J, Torres M, et al. Increased serum ferritin and interleukin-18 levels in children with dengue. Braz J Microbiol 2019;50:649-56.

129. van de Weg CA, Pannuti CS, de Araújo ES, et al. Microbial translocation is associated with extensive immune activation in dengue virus infected patients with severe disease. PLoS Negl Trop Dis 2013;7:e2236.

130. Patra G, Saha B, Mukhopadhyay S. The relationship between changes in IL-2 / IL-18 and liver enzyme with dengue severity. Cytokine 2021;148:155713.

DRAFT

131. Premaratna R, Rodrigo KM, Anuratha A, de Alwis VK, Perera UD, de Silva HJ. Repeated dengue shock syndrome and 'dengue myocarditis' responding dramatically to a single dose of methyl prednisolone. Int J Infect Dis 2012;16:e565-9.

132. Lu Z, Wang X, Yang J, Li S, Yan J. Vasopressin in Vasodilatory Shock for Both Left and Right Heart Anomalous Pediatric Patients After Cardiac Surgery. Shock 2018;50:173-7.

133. Khare C, Adhisivam B, Bhat BV, Vaishnav D. Utility of Low Dose Vasopressin for Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn with Catecholamine Refractory Shock. Indian J Pediatr 2021;88:450-4.

134. Ismail R, Awad H, Allam R, Youssef O, Ibrahim M, Shehata B. Methylene blue versus vasopressin analog for refractory septic shock in the preterm neonate: A randomized controlled trial. J Neonatal Perinatal Med 2022;15:265-73.

135. Agrawal A, Singh VK, Varma A, Sharma R. Therapeutic applications of vasopressin in pediatric patients. Indian Pediatr 2012;49:297-305.

136. Meyer S, Gortner L, McGuire W, Baghai A, Gottschling S. Vasopressin in catecholamine-refractory shock in children. Anaesthesia 2008;63:228-34.

137. Rodríguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, Pérez-Caballero C, López-Herce J, Gaboli M, Milano G. Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. Ann Pharmacother 2010;44:1545-53.

138. Rutledge C, Brown B, Benner K, Prabhakaran P, Hayes L. A Novel Use of Methylene Blue in the Pediatric ICU. Pediatrics 2015;136:e1030-4.

139. Alejandria MM. Dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome in children. BMJ Clin Evid 2015; 2015: 0917.

140. Premaratna R, Jayasinghe KG, Liyanaarachchi EW, Weerasinghe OM, Pathmeswaran A, de Silva HJ. Effect of a single dose of methyl prednisolone as rescue medication for patients who develop hypotensive dengue shock syndrome during the febrile phase: a retrospective observational study. Int J Infect Dis 2011;15:e433-4.

DRAFT

141. Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood Purification Techniques for Sepsis and Septic AKI. Semin Nephrol 2019;39:505-14.

142. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med 2020;21:e52-e106.

143. Saetang P, Samransamruajkit R, Singjam K, Deekajorndech T. Polymyxin B Hemoperfusion in Pediatric Septic Shock: Single-Center Observational Case Series. Pediatr Crit Care Med 2022;23:e386-e91.

144. Becker S, Lang H, Vollmer Barbosa C, Tian Z, Melk A, Schmidt BMW. Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2023;27:215.

145. Chen JJ, Lai PC, Lee TH, Huang YT. Blood Purification for Adult Patients With Severe Infection or Sepsis/Septic Shock: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Crit Care Med 2023.

146. Siripanadorn T, Samransamruajkit R. The Role of Blood Purification by HA330 as Adjunctive Treatment in Children with Septic Shock. Blood Purif 2023;52:549-55.

147. Wang G, He Y, Guo Q, et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorptive oXiris filter may be associated with the lower 28-day mortality in sepsis: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2023;27:275.

148. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD008075.

149. Li P, Qu LP, Qi D, et al. High-dose versus low-dose haemofiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury: an updated systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2017;7:e014171.

150. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care. Annals of Intensive Care 2015;5:58.

DRAFT

151. John JC, Taha S, Bunchman TE. Basics of continuous renal replacement therapy in pediatrics. Kidney Res Clin Pract 2019;38:455-61.

152. Fong VK, Ruslinda M, Lydia K, Yusuf AS, Theepa N, Rozita M. Haemoperfusion in Severe Dengue with Multiple Organ Failure. Kidney International Reports 2021;6:S72.

153. Ghosh UK, Sultana A, Ghosh NK, Iman K, Khanam M, Baidya M. Pattern of co-infectionwith dengue fever: an observational study. Bangladesh j child health 2020; 44:157-160.

154. Panda PK, Mohta S, Wig N, Soneja M. Dengue co-infection-an Emerging entity during the outbreak. J Clin Diagn Res. 2018; 12:1-4.

155. Salam N, Mustafa S, Hafiz A, Chaudhary A, Deepa F, Parveen S. Global prevalence and distribution of co-infection of malaria, dengue and chikungunya: a systematic review. BMC Public Health 2018; 18:710.

156. Bhat YR, Varma C, Bhatt C. Dengue fever with co-infections: a case series in children. JMID.2014; 1:62-4.

157. Tsheten T, Clements AC, Gray DJ, Adhikary RK, Wangdi K. Clinical features and dengue co-infection: a systematic review. BMC Infect Dis.2021; 21:729.

158. Lee CC, Hsu HC, Chang CM, Hong MY, Co WC, Atypical presentations of dengue disease in elderly visiting the ED. Am J Emerg Med.2013; 31:783-7.

159. Begum NN, Kumar A, Sahu M, Soneja M, Bhatt MB, Vishwakarma VK, et all. Management of dengue with co-infections: an updated narrative review. Drug discoveries & Therapeutics 2021; 15. 130-8.

160. Pattar S, Santhosh SC, Panda PK, Rijal P. Dengue as an emerging infection and co-infections: an update. Biomed Res 2023; 34:88-102.

161. นิยามโรคและแนวทางการรายงานโรคติดต่ออันตรายและโรคติดต่อที่ต้องเฝ้าระวังในประเทศไทย. https://ddc.moph.go.th/doe/publishbooksub.php?5

162. กองโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค. วิธีปราบยุงลาย. สืบค้นจากเวบไซต์กอง 100 .โรคติดต่อนำโดยแมลง https://ddc.moph.go.th/dvb/pagecontent.php?page=17&dept=dvb

DRAFT

163. กองโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค. แนวทางการดำเนินงานเฝ้าระวัง ป้องกัน ควบคุมโรคติดต่อนำโดยยุงลาย สำหรับเจ้าหน้าที่สาธารณสุข พ.ศ. .2564 .สิงหาคม พ.ศ .2564 http://utoapp.moph.go.th/e_doc/views/uploads/644b3ffaa73ec-b3e5eaf25e5abb5b193565c837cbbdf.1450-4pdf

164. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April -2018conclusions and recommendations Weekly Epidemiological Record 2018; .44-329:93

165. คำแนะนำเพื่อเป็นแนวทางในเวชปฏิบัติการใช้วัคซีนไข้เลือดออก DengvaxiaTM โดยสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย วันที่ 2561 สิงหาคม 1 .(สำหรับแพทย์)https://www.pidst.or.th/A.655html

166. Rivera L, Biswal S, Sแez-Llorens X, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK- .(003Clin Infect Dis 2022;.17-107:75

DRAFT