

การรักษาผู้ป่วยมาเลเรียที่มีภาวะแทรกซ้อนหนัก โดยการเปลี่ยนถ่ายเลือด

อภิหัย ลีละสิริ พ.บ.*

เพียรวิทย์ ผลวิชา พ.บ.*

ธนอมศรี ศรีชัยกุล พ.บ.*

วิเชียร มงคลศรีตระกูล พ.บ.*

วิชัย ประยูรวิวัฒน์ พ.บ.*

เรื่องย่อ

ได้รายงานผู้ป่วยที่เป็นมาเลเรียฟาลซิฟารัม 9 ราย ที่มีอาการแทรกซ้อนรุนแรงและได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือดร่วมกับการรักษาอื่นอย่างเต็มที่ ผู้ป่วย 9 รายมีอาการแทรกซ้อนทางสมอง, 7 รายมีอาการไตวาย, 6 รายมีภาวะปอดล้มเหลว, 8 รายมีอาการเหลือง, 2 รายมีอาการเลือดออก และ 1 รายผลการตรวจเลือดบ่งชี้ภาวะ DIC ทั้ง 9 รายมีอัตราการติดเชื้อเฉลี่ยร้อยละ 28-30 (0.3-90%) ผู้ป่วยรอดชีวิต 8 ราย และถึงแก่กรรม 1 ราย ผู้ป่วยที่ถึงแก่กรรมมีอัตราการติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 40 ร่วมกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมากทุกระบบ สำหรับ 8 ราย ซึ่งรอดชีวิตมีอัตราการติดเชื้อสูงมากเพียง 4 ราย และมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง 1-2 ระบบ จำนวนเลือดที่ใช้ในการเปลี่ยนถ่ายตั้งแต่ 10-25 ยูนิต ปรากฏว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการติดเชื้อตั้งแต่ร้อยละ 60 ลงมาสามารถกำจัดมาเลเรียได้รวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมงจนต่ำกว่าร้อยละ 5 เมื่อใช้เลือด 10 ยูนิต จากการศึกษาี้สรุปได้ว่า การเปลี่ยนถ่ายเลือดในผู้ป่วยมาเลเรียที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงและมีอัตราการติดเชื้อสูงกว่าร้อยละ 10 ทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 89 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานที่ให้การรักษาโดยการไม่เปลี่ยนถ่ายเลือดไม่แตกต่างกันชัดเจน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางปอดอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นชัดเจนเป็นร้อยละ 83 ซึ่งมากกว่าที่มีรายงานไว้ในการรักษาโดยวิธีอื่นเพียงร้อยละ 60 สำหรับจำนวนเลือดที่ใช้ในการเปลี่ยนถ่ายแต่ละครั้งควรมิต่ำกว่า 10 ยูนิต หรือ 1.2 เท่าของปริมาตรเลือดในผู้ใหญ่ในกรณีที่มีการติดเชื้อสูงมากเกินร้อยละ 60 ร่วมกับภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลายระบบควรใช้เลือดมากถึง 2 เท่าของปริมาตรเลือดของผู้ป่วยและควรกระทำซ้ำเมื่ออาการยังรุนแรง และยังพบเชื้อมาเลเรียในเลือดเกินร้อยละ 10

*หน่วยโลหิตวิทยา อายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Abstract

Exchange Transfusion Therapy in Severe Complicated Malaria Summary of 9 Case and Review Literatures

Leelasiri A, Pholvicha P, Srichaikul T, Mongkolsritrakul V, Prayoonwiwat W.

Hematology Division, Department of Medicine, Pramongkotklao Hospital, College of Medicine, Bangkok, Thailand.

J Infect Dis Antimicrob Agents 1991; 8:95-103.

Nine case of severe complication falciparum malaria treated by exchange transfusion were studied. Eight patients survived and one patient died. Multisystemic complications were found in all cases. These were brain complications in 9, acute renal failure in 7, pulmonary insufficiency in 6, jaundice in 8, bleeding in 2, sepsis in 4 and disseminated intravascular coagulation in one. The succumbed case presented with the most severe complication namely CNS, renal, ARDS, deep jaundice and DIC together with parasitemia as high as 40 per cent. In the 8 survivors parasitemia range from 0.3 to 90 per cent with lesser severe degree of systemic complication. With the use of blood exchange 10-15 units, the parasitemia was decreased to lesser than 5 per cent with 24 hours in 7 case. Only one case who had 10 units of blood exchange had decreased parasitemia from 90 to 20 per cent. It was concluded from this as well as the previous studies that exchange transfusion is one of the most effective tool for the treatment of hyperparasitemia with severe complicated falciparum malaria. By this treatment the over all survival rate was 89; and the survival records of 25 to 83 per cent. It therefore is recommended in treatment of malaria patient who presented with parasitemia more than 10 per cent together with severe systemic complications. The amount of blood use for exchange transfusion should depend on the degree of parasitemia and severity of complications. However, at least 1.2 time of blood volume is recommended for rapid removal of parasites and toxic metabolites from the circulation.

ปัจจุบันโรคมาเลเรียยังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญมากในประเทศไทย ทั้งในแง่ของระบาดวิทยา การรักษา และอัตราการตายซึ่งสูงมากในผู้ป่วยที่หนัก สำหรับการรักษาในปัจจุบัน ยาควินิน ยังคงเป็นยาที่ดีที่สุดในการฆ่าเชื้อมาเลเรีย ฟาลซิฟารัม อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่ดื้อยาควินินนั้นมีมากขึ้นในปัจจุบันจึงทำให้เชื้อที่คงอยู่ในเลือดทวีคูณขึ้นอย่างรวดเร็ว จึงทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาและทำให้ถึงแก่กรรมได้ จากรายงานที่มีผู้ศึกษาไว้ ผู้ป่วยมาเลเรียที่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงโดยเฉพาะ คือ สมอง ไต และปอด มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 29-40^{2,3} โดยเฉพาะรายที่มีภาวะแทรกซ้อนทางปอดรุนแรงมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 67-75⁴ ต่อมาเมื่อมีการพัฒนาการรักษาให้ดีขึ้นตามลำดับ โดยการรักษาประคับประคองอย่างเต็มที่ ปรากฏว่าอัตราการตายของผู้ป่วยทั้งหมดลดลงเหลือเพียงร้อยละ 14 แต่ยังคงสูงมากถึงร้อยละ 40 เฉพาะในรายที่มีภาวะแทรกซ้อนทางปอดร่วมด้วย⁵ สำหรับการรักษามาเลเรียด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือดร่วมกับการรักษาอื่น ๆ นั้น มีรายงานไว้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2513 จนถึงปัจจุบันประมาณ 25 ราย ปรากฏว่าสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนได้มาก⁶ อย่างไรก็ตามจากรายงานดังกล่าวนี้ยังไม่สามารถจะสรุปได้ถึงข้อบ่งชี้ที่แน่นอน และจำนวนเลือดที่ใช้ใน

การเปลี่ยนถ่ายเลือดว่าควรจะเป็นอย่างไร ข้อสรุปดังกล่าวมีความสำคัญเพราะจะเป็นแนวทางการพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยมาเลเรียด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือดได้อย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นต่อไป

ในระยะเวลา 2 ปีที่ผ่านมาหน่วยโลหิตวิทยาของอายุรกรรมโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าได้ทำการเปลี่ยนถ่ายเลือด เพื่อการรักษาผู้ป่วยมาเลเรียที่มีอาการหนักร่วมกับการรักษาอื่นอย่างเต็มที่ที่เป็นจำนวน 9 ราย จุดประสงค์ของการรายงานนี้เพื่อวิเคราะห์ผลการรักษา และข้อมูลที่เกี่ยวข้องในการถ่ายเลือดเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วย ข้อมูลดังกล่าวได้แก่ การศึกษา จำนวนมาเลเรียในเลือด ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกของผู้ป่วยและจำนวนเลือดที่ใช้ในการถ่ายเลือดว่ามีบทบาทเกี่ยวข้องกับอัตราการรอดชีวิตหรือไม่

ผู้ป่วยและวิธีการศึกษา**ผู้ป่วยที่ศึกษา**

ในระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2527 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2533 หน่วยโลหิตวิทยาของอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้ทำการรักษาผู้ป่วยมาเลเรีย ฟาลซิฟารัม ที่มีอาการหนักจากภาวะแทรกซ้อนเป็นจำนวน 24 ราย ผู้ป่วย

ทุกรายอยู่ในโปรแกรมการศึกษาทางเลือดในมาเลเซีย จากจำนวน 24 รายดังกล่าว มีผู้ป่วย 9 ราย ซึ่งได้รับการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายเลือด ในระหว่างปี 2531 ถึง 2533 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วย ICU กองอายุรกรรม โดยมีแพทย์ อย่างน้อย 1 คน ในคณะของผู้รายงานให้การรักษาดูแลอย่างใกล้ชิดจนจบการรักษา

ผู้ป่วย 9 ราย ซึ่งได้รับการรักษาโดยการถ่ายเลือด เป็นชาย 8 ราย หญิง 1 ราย อายุเฉลี่ย 22.6 ปี (14-32ปี) มีอาชีพรับจ้าง 6 ราย พลทหารเกณฑ์ 2 รายและทหารพราน 1 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับเชื้อจากต่างจังหวัดคือ กาญจนบุรี 2 ราย จันทบุรี 2 ราย ปราจีนบุรี 2 ราย ฉะเชิงเทราและอุตรดิตถ์แห่งละ 1 ราย อีก 1 รายไม่ทราบ ผู้ป่วย 4 รายมีภูมิลำเนาอยู่ใน กทม. และอีก 5 ราย อยู่ต่างจังหวัด ผู้ป่วย 8 รายมีประวัติทำงานอยู่ในถิ่นที่มีมาเลเซียชุกชุม (รายที่ 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9)

วิธีการศึกษา

การตรวจทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ

เมื่อรับไว้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกาย ทำการถ่ายภาพรังสีปอด, ตรวจ electrocardiogram และตรวจทางเลือดประกอบด้วย complete blood count ตรวจเชื้อมาเลเซียโดยการวัดจำนวนเปอร์เซ็นต์เม็ดเลือดแดง และกระทำซ้ำทุกวันจนกระทั่งผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

การตรวจอื่นๆ ได้แก่การตรวจทาง coagulogram: partial thromboplastin time (PTT)¹⁶, prothrombin time (PT)¹⁷, thrombin time (TT)¹⁸, fibrinogen¹⁹, fibrin degradation product (FDP)²⁰, fibrin monomer (FM)²¹ และ euglobulin clot lysis (ELC)²², การตรวจทางชีวเคมีได้แก่ blood urea nitrogen (BUN), creatinine, transaminase enzyme (SGOT และ SGPT), bilirubin, albumin และ globulin และการตรวจ arterial blood gas การตรวจดังกล่าวข้างต้นนี้กระทำเมื่อแรกรับ และกระทำซ้ำตามข้อบ่งชี้ในระหว่างการดำเนินของโรค

การวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อน

โดยดัดแปลงจากเกณฑ์ของ WHO²³ กล่าวคือ ภาวะแทรกซ้อนของสมอง: ชีม, กระวนกระวาย, stuporous (+); ชัก (++) ภาวะแทรกซ้อนทางไตระดับ creatinine สูงกว่า 265 mol/L (+); ร่วมกับภาวะ oliguria (urine < 20 ml/hr)(++) ภาวะแทรกซ้อนทางปอด: อาการหอบ, เขียว, ตรวจฟังเสียงหายใจผิดปกติ ร่วมกับความผิดปกติจากภาพถ่ายทางรังสี ได้แก่ pulmonary infiltration จนถึงภาพปอดทึบ (+); ร่วมกับภาวะ se-

vere hypoxia $PO_2 < 60$ (++) , อาการเหลือง: bilirubin 50-150 mol/L (+); เกิน 150 mol/ลิตร (++) การวินิจฉัย DIC โดยมีข้อบ่งชี้คืออาการ ischemia ของ end organ, มีความผิดปกติทาง hemostasis เกิดขึ้นพร้อมกันคือ เกร็ดเลือดต่ำ, FDP เกินกว่า 20 g/ml ผลทดสอบ PTT หรือ PT หรือ TT ยาวกว่าปกติ หรือ fibrinogen ต่ำหรือปฏิกิริยา FM ให้ผลบวก

การรักษา

ทุกรายได้รับยาควินินไฮโดรคลอไรด์ ขนาด 600 มิลลิกรัม หยดทางหลอดเลือดดำทุก ๆ 8 ชั่วโมง ในรายที่มีการแทรกซ้อนทางไตจะลดขนาดยาลงเป็น 600 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จะเปลี่ยนยาควินินเป็นทางปากเมื่อตรวจไม่พบเชื้อและผู้ป่วยปลอดภัยจากภาวะแทรกซ้อนแล้ว ระยะเวลาที่ใช้ยาทั้งหมด 7 วัน ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาควินินไปแล้วยังคงพบเชื้อเกินร้อยละ 5 ภายหลัง 24 ชั่วโมง จะให้ doxycycline ร่วมด้วย

ทุกรายจะได้รับ oxygen ทางสายยางหรือ endotracheal tube ในรายที่มี hypoxia มากจะใช้ positive end expiratory pressure ปรับตาม arterial PO_2

ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตรุนแรงจะได้รับการรักษาด้วย peritoneal dialysis การรักษาประคับประคองอื่นๆ ได้แก่ การให้สารน้ำและเกลือแร่ที่พอเพียง และให้ยาปฏิชีวนะเมื่อมีข้อบ่งชี้ภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน

การเปลี่ยนถ่ายเลือด

ให้ทาง venesection โดยใส่ catheter เข้าถึง superior vena cava เพื่อวัด central venous pressure เลือดที่ใช้ถ่ายเปลี่ยนใช้เลือดเจาะไม่เกิน 24 ชั่วโมง หรือเม็ดเลือดแดงเข้มข้นไม่เกิน 5 วัน ร่วมกับพลาสมาแช่แข็ง จำนวนที่ใช้ครั้งละ 10-15 ยูนิต (ประมาณ 1.2-2 เท่าของปริมาณเลือด) การเปลี่ยนถ่ายเลือดครั้งละ 20 ลบ.ซม. ทำสลับกันไปจนครบจำนวน ในรายที่มีน้ำเกินจะลดจำนวนพลาสมาที่ใช้ลงเพื่อให้ได้สมดุลย์ตามต้องการ ผู้ป่วยจะได้รับ calcium gluconate ร้อยละ 10-12 ซีซีต่อเลือด 1 ยูนิต เมื่อจบการเปลี่ยนถ่ายเลือดแล้วจะให้เกร็ดเลือด 4-6 ยูนิตแก่ผู้ป่วยทุกราย การพิจารณาทำ exchange ครั้งต่อไปโดยดูจากจำนวนมาเลเซียในเลือดสูงกว่า ร้อยละ 10 ร่วมกับภาวะแทรกซ้อนที่ยังรุนแรงมาก

ผลการศึกษา

ภาวะแทรกซ้อนตามระบบต่างๆ

ตารางที่ 1 แสดงภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกในผู้ป่วย 9 ราย

ตารางที่ 1 ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยมาเลเรีย 9 ราย

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบ	ผู้ป่วย									ทั้งหมด/รอด	ร้อยละ
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
	RU	SK	WC	TD	UP	DD	SS	PO	AL		
สมอง	+	++	++	++	++	+	+	+	++	9/8	89
ไตวาย	++	-	-	++	++	++	++	+	++	7/6	86
ปอด	++	-	-	L	+	-	+	+	++	6/5	83
อาการเหลือง	++	++	+	+	+	++	-	+	++	8/7	88
อาการเลือดออก	+	-	-	-	-	+	-	-	-	2/2	100
ติดเชื้อ	+	-	-	+	+	-	+	-	-	4/4	100
DIC	-	-	-	-	-	-	-	-	+	1/0	0
จำนวนมาเลเรียในเลือดสูงสุด	8	2	0.3	1.5	90	15	60	40	40	-	-
ภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด-ระบบ	6	2	2	5	5	4	4	4	4	-	-
ภาวะแทรกซ้อนหนักมาก-ระบบ	3	1	1	2	2	2	1	0	4	-	-
ผลการรักษา	S	S	S	S	S	S	S	S	D	9/8	89

+ = ปานกลาง-หนัก ++ = หนักมาก L = เกิดภายหลัง S = Survive

เมื่อแรกเริ่มภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ ทางสมอง รองลงมาคือ อาการเหลือง ไตวาย และภาวะแทรกซ้อนทางปอด อาการเลือดออก และภาวะ DIC พบน้อยที่สุด ระหว่างการดำเนินของโรคปรากฏว่าผู้ป่วยรายที่ 1 มีอาการทางปอดรุนแรงขึ้นและรายที่ 5 เกิดภาวะแทรกซ้อนทางปอดใน 24 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษา, รายที่ 9 มี shock ก่อนถึงแก่กรรม ส่วน 4 ราย มีการติดเชื้อโดยเกิดจาก peritoneal dialysis 2 ราย จากระบบปัสสาวะและปอดอย่างละ 1 ราย เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจำนวนมากจะมีภาวะแทรกซ้อนหลายระบบ และรุนแรงกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจำนวนน้อย อย่างไรก็ตาม อาการเหลืองจัดรวมทั้งภาวะแทรกซ้อนรุนแรงทางสมอง และทางปอดเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อน้อยกว่า ร้อยละ 10 ถึง 4 ราย (รายที่ 1,2,3,4)

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แรกเริ่มผู้ป่วยทุกรายมีเกร็ดเลือดต่ำ ระดับ BUN, creatinine มีความสัมพันธ์กับการเกิด oliguria, สำหรับระดับ enzyme transaminase ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนและไม่มีความสัมพันธ์กับอาการเหลืองหรือภาวะแทรกซ้อนระบบอื่น

ผลการรักษาด้วยการเปลี่ยนเลือด

จากผู้ป่วยทั้งหมด 9 รายได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือด

ปรากฏว่า 8 รายรอดชีวิต ส่วน 1 รายถึงแก่กรรมเพียง 10 ชั่วโมงหลังรับไว้, ผู้ป่วย 8 รายที่รอดชีวิตนั้น 5 รายได้รับการรักษาด้วยยาควินินมาก่อน และ 3 รายพบเชื้อมาเลเรียในเลือดต่ำมากเพียงร้อยละ 0.3-2 สำหรับวันที่ทำการเปลี่ยนเลือดนั้นมีจำนวน 7 รายที่กระทำในวันแรก ส่วนอีก 2 รายกระทำในวันที่ 2 จำนวน เลือดที่ทำการเปลี่ยนถ่ายในรายที่ถึงแก่กรรม 10 ยูนิต ส่วนอีก 8 รายที่รอดชีวิตใช้เลือด 10-25 ยูนิต

ความสัมพันธ์ระหว่างการรอดกับภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและจำนวนมาเลเรียในเลือดที่ตรวจพบก่อนการเปลี่ยนถ่ายเลือดนั้นเห็นได้ชัดเจน ผู้ป่วยที่ 9 ซึ่งถึงแก่กรรม มีมาเลเรียในเลือดสูงถึงร้อยละ 40 ร่วมกับภาวะแทรกซ้อนถึง 5 ระบบคือ สมอง ไต ปอด เหลืองและ DIC สำหรับผู้ป่วยที่รอดชีวิต 8 ราย มี 3 รายที่มีภาวะแทรกซ้อนที่หนักมากเพียง 1 ระบบ (รายที่ 2,3,7) และอีก 4 รายมี 2 ระบบ (รายที่ 1,4,5,6) ส่วน 1 รายไม่มีเลย (รายที่ 8) ส่วนจำนวนมาเลเรียในเลือดที่สูงมากมีเพียง 4 รายเท่านั้นคือร้อยละ 15-90 (รายที่ 5,6,7,8)

การเปลี่ยนแปลงของภาวะแทรกซ้อนภายหลังการเปลี่ยนถ่ายเลือด

ในผู้ป่วย 8 รายที่รอดชีวิตนั้น มีอาการทางสมองดีขึ้นชัดเจนหลังจากทำการเปลี่ยนถ่ายเลือด 1-4 วัน ผู้ป่วย 5

ตารางที่ 2 ผลการตรวจห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยมาเลเรีย 9 ราย

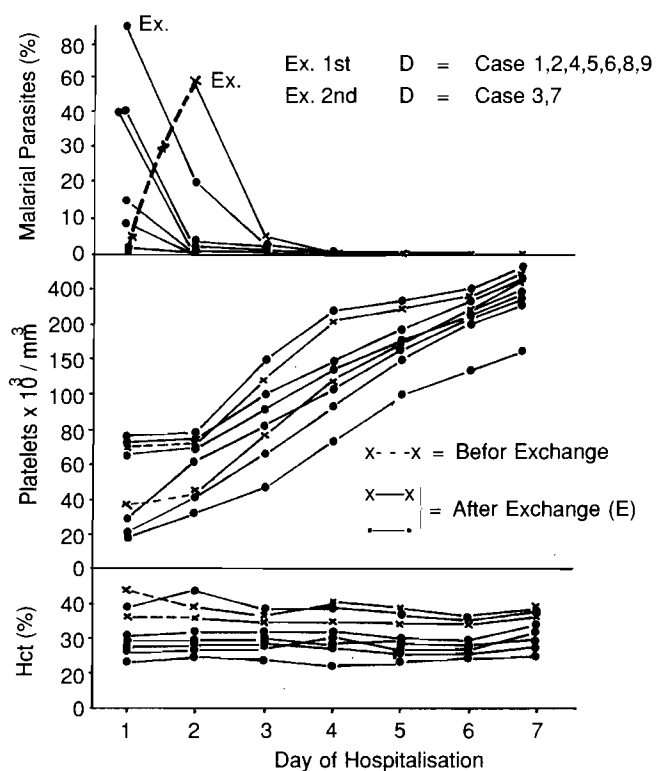
ผู้ป่วย สิ่งแวดลอม	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	RU	SK	WC	TD	UP	DD	SS	PO	AL
Hemoglobin gm%	<u>9</u>	12	14.8	<u>10.3</u>	<u>9.2</u>	<u>8.5</u>	12	14	<u>9.5</u>
Platelet 10 ³ /mm ³	<u>65</u>	<u>75</u>	<u>70</u>	<u>20</u>	<u>20</u>	<u>28</u>	<u>36</u>	<u>62</u>	<u>25</u>
PTT (35-45 Sec)	37	40	30	43	39	31	35	34	66
FDP (5 ug/ml)	<u>48</u>	<u>96</u>	<u>48</u>	<u>24</u>	6	<u>24</u>	<u>12</u>	<u>12</u>	<u>30</u>
Fibrinogen (257-515 mg%)	620	598	758	1,472	528	394	750	1,462	569
BUN (3.6-9.2 MMoL/L)	<u>51</u>	6	8.6	<u>36</u>	<u>51</u>	<u>57</u>	<u>27</u>	<u>13</u>	<u>52</u>
Creatinine (62-124MMoL/L)	<u>1,250</u>	106	110	<u>950</u>	<u>660</u>	<u>610</u>	<u>306</u>	<u>390</u>	<u>713</u>
SGOT (7-40 U/L)	<u>6</u>	<u>131</u>	35	<u>1,350</u>	<u>95</u>	<u>164</u>	<u>221</u>	<u>122</u>	<u>106</u>
SGPT (7-40 U/L)	36	<u>79</u>	27	<u>510</u>	45	<u>93</u>	<u>86</u>	32	43
Bilirubin (3-21 UMoL/L)	<u>380</u>	<u>114</u>	<u>28</u>	<u>91</u>	<u>45</u>	<u>640</u>	<u>45</u>	<u>118</u>	<u>1,495</u>
Film Chest Abnormality	+	N	N	+	+	N	+	+	+
PO ₂	<u>38</u>	96	117.9	45	86	118	<u>53</u>	88	97
PCO ₂	47	37	31	37	31	20.5	31	42	24
PH	7.45	7.44	7.4	7.33	7.49	7.39	7.16	7.42	<u>7.2</u>
O ₂	80%	6LMP	5LMP	10LMP	40	5 LMP	40	100%	100%
Respirator	yes	no	no	<u>yes</u>	<u>yes</u>	no	<u>yes</u>	<u>yes</u>	<u>yes</u>

—, = = Abnormal

รายดีขึ้นภายใน 1 วัน, 2 รายดีขึ้นภายใน 3 วัน (รายที่ 1,3) และ 1 ราย ดีขึ้นภายใน 4 วัน (รายที่ 2) เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วย 2 รายที่มีการฟื้นตัวช้ามากถึง 3 วันขึ้นไปนี้ ตรวจพบมาเลเรียในเลือดน้อยมากเพียงร้อยละ 0.3-2 เท่านั้นและทั้ง 2 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาควินินมาก่อนที่จะรับตัวไว้ในโรงพยาบาล(รายที่ 2,3) สำหรับระดับ creatinine ในเลือดเริ่มลดลงตั้งแต่วันที่ 1-5 หลังการเปลี่ยนถ่ายเลือดคือ 3 ราย (รายที่ 6-8) ดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง, 2 ราย (รายที่ 4,5) ดีขึ้นในวันที่ 4 และ 1 รายดีขึ้นในวันที่ 5 (รายที่ 1) ส่วนอาการหอบนั้นดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง แต่การเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีนั้นจะเห็นชัดเจนในวันที่ 2-3 หลังจากให้การรักษา ระดับ bilirubin ในเลือดจะลดลงประมาณ 2-4 วัน หลังจากการรักษา ส่วนอาการไข้จะมีอยู่นานถึง 3-4 วัน ถึงแม้ว่าตัวมาเลเรียจะตรวจไม่พบก็ตาม เมื่อพิจารณาดูจำนวนมาเลเรียในเลือดและระยะเวลาที่ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เริ่มดีขึ้นแล้วปรากฏว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน

การเปลี่ยนแปลงทางเลือดหลังการเปลี่ยนถ่ายเลือด (รูปที่ 1)

ปรากฏว่าจำนวนมาเลเรียในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว ภาย



รูปที่ 1 Parasitemia, Platelets and Hematocrit in 9 Falciparum Patients Treated by Exchange Transfusion

ตารางที่ 3 ผลการรักษาผู้ป่วยมาเลเรีย 9 ราย

ข้อมูล	ผู้ป่วย	1	2	3	4	5	6	7	8	9
		RU	SK	WC	TD	UP	DD	SS	PO	AL
Fever-days before exchange		10	2	3	5	20	7	3	10	8
Previous antimalarial drugs		Q (O)	Q (V)	Q(O)	Q (V)	ch-O	Q(V)	-	-	NR
day		F (O)				Prim-O				
Parasitemia before 1 st EXT		6	1	1	2	14	1			
2 nd EXT		8	2	0.3	1.5	90+	15	60+	40	40+
Exchange:hospital day/Units		1/12	1/10	2/15	1/15	1/10	1/15	2/10	1/15	1/10
Peritoneal Dialysis			4/15			2/12				
Antibiotics		+	-	-	+	+	+	+	-	+
Outcome		+	+	+	+	+	+	+	-	+
		S	S	S	S	S	S	S	S	D

NR = not record, O = oral, V = intravenous, Ext = exchange transfusion + ตรวจพบ Schizont ในเลือด

ตารางที่ 4 ผลการรักษาผู้ป่วยมาเลเรีย 20 ราย โดยการเปลี่ยนเลือด

Case no	Refer-ence No	Systemic complicaiton						Infected rate%		Results	
		Cere-bral	ARF	ARDS	DIC	bleed-ing	sepsis	Exchange units	Pre-ex change		Post-ex change
1	8	++	+	+	+	+	-	20	75	3	S
2	9	++	++	+	-	-	-	25	20	1	S
3	10	+	++	-	-	-	-	10	55	1.7	S
4	11	+	++	-	-	-	-	20	72	0.7	S
5	12	-	-	++	+	-	-	8x3	70	<1	S
6	13	+	+	-	-	-	-	7	70	5	S
7	14	+	-	-	-	-	-	12	30	<1	S
8	7	+	-	-	-	-	-	4	60	30	S
9	7	-	++	-	+	-	-	6	26	8	S
10	7	++	++	++	+	-	-	16	43	0.2	S
11	7	++	++	++	+	++	+	4	54	35	D
12	7	-	++	++	+	-	+	11	38	0.2	D
13	7	++	-	++	-	-	+	8	30	0.5	D
14	7	++	-	-	-	-	-	10	13	0.1	S
15	7	++	++	-	-	-	-	9	22	0.1	S
16	7	+	++	++	+	-	-	6	14	0.1	S
17	7	-	++	-	-	-	-	12	10	0.3	S
18	7	+	++	++	-	-	+	8	11	1.0	S
19	6	+	++	++	-	-	-	8	80	3	S
20	6	+	++	++	-	-	-	8	80	4	S
Total cases		16	15	11	7	2	4	-	-	-	20
Survive cases		14	12	8	5	1	1	-	-	-	17
Survive %		87	80	73	70	50	25	-	-	-	85

ใน 24 ชั่วโมงหลังการเปลี่ยนถ่ายเลือดและผู้ป่วย 7 รายตรวจพบ parasitemia น้อยกว่าร้อยละ 5 มีเพียง 1 ราย (รายที่ 5) ซึ่งมีมาเลเรียสูงมากถึงร้อยละ 90 ก่อนถ่ายเลือด, ผู้ป่วยรายนี้เมื่อได้รับการเปลี่ยนเลือด 10 ยูนิทแล้วปรากฏว่าจำนวนมาเลเรียในเลือดในวันต่อมาเหลือร้อยละ 20 ต่อมาเมื่อทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดซ้ำในวันที่ 2 จำนวนมาเลเรียจึงลดเหลือเพียงร้อยละ 3 สำหรับระดับของเกร็ดเลือดซึ่งต่ำทุกรายก่อนให้การรักษาปรากฏว่า 7 รายเริ่มมีระดับสูงขึ้นชัดเจน 2 วันภายหลังการเปลี่ยนถ่ายเลือดและกลับมาสู่ระดับปกติในวันที่ 4 สำหรับระดับฮีมาโตคริตนั้นปรากฏว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงชัดเจนแม้ว่าจะมีแนวโน้มว่าจะต่ำลงเล็กน้อยก็ตาม ($31.5 \pm 10\%$ VS $30 \pm 6\%$)

วิจารณ์

จากการศึกษานี้ปรากฏว่าผู้ป่วยมาเลเรีย 9 รายซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือดรอดชีวิต 8 ราย และถึงแก่กรรมเพียง 1 ราย เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยสำคัญที่มีการเกี่ยวข้องแล้วกล่าวได้ว่า ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงร่วมกับจำนวนมาเลเรียในเลือดขณะที่เกิดภาวะแทรกซ้อนนั้น เป็นปัจจัยที่สำคัญในการกำหนดการรอดชีวิตของผู้ป่วย ผู้ป่วยซึ่งมีมาเลเรียในเลือดจำนวนสูงร่วมกับภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลายระบบจะมีโอกาสรอดชีวิตได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ 2 ประการดังกล่าวพร้อมกัน

จากรายงานนี้มีผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งถือต่อการใช้ยาควินินคือผู้ป่วยรายที่ 1 ซึ่งได้รับยาควินินอย่างกินมาก่อนรับไว้รักษาในโรงพยาบาลถึง 6 วัน แต่ยังคงพบมาเลเรียสูงถึงร้อยละ 8 ส่วนรายที่ 7 เป็นผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลและได้รับยาควินินเข้าหลอดเลือดดำ ในวันแรกรับปรากฏว่าเชื้อมาเลเรียเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 2 สูงถึง ร้อยละ 60 ในวันรุ่งขึ้นเมื่อได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือดแล้วจึงลดเหลือเพียงร้อยละ 5 และต่อมาก็ตรวจไม่พบเพราะได้ให้ doxycycline ร่วมด้วย ปรากฏการณ์ที่เชื้อมาเลเรียต่อต้านนี้เป็นข้อบ่งชี้ให้เห็นประโยชน์ในการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายเลือดเพื่อกำจัดเชื้อมาเลเรียอย่างเฉียบพลัน ซึ่งจะช่วยลดความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดตามมาอย่างรวดเร็วจนทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรมได้

ประโยชน์ในการเปลี่ยนถ่ายเลือดในผู้ป่วยมาเลเรียที่มีอาการหนักรุนแรงนั้นมี 2 ประการ ประการแรกคือการกำจัดเชื้อมาเลเรียอย่างรวดเร็ว จากที่มีผู้รายงานไว้ (ตารางที่ 4) ปรากฏว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือดตั้งแต่ 10 ยูนิทขึ้นไปสามารถลดจำนวนมาเลเรียในเลือดลงได้ถึงร้อยละ 80 ของจำนวนก่อนทำการเปลี่ยนเลือด⁷⁻¹⁵ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ

การเปลี่ยนเลือดเพียง 4-6 ยูนิท (ประมาณ 1/2 ถึง 3/4 ของปริมาตรเลือดในผู้ใหญ่) จะไม่สามารถลดจำนวนมาเลเรียลงได้ต่ำกว่าร้อยละ 5 ถ้าอัตราการติดเชื้อในเลือดสูงเกินร้อยละ 20⁷ สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยทุกรายได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือดอย่างน้อย 10 ยูนิทของแต่ละครั้ง พบว่าสามารถลดจำนวนมาเลเรียในเลือดให้เหลือต่ำกว่าร้อยละ 5 ภายใน 24 ชั่วโมง ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 5 ซึ่งมีอัตราการติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 90 ก่อนทำการถ่ายเลือดและเมื่อทำการถ่ายเลือดแล้วปรากฏว่ายังพบมาเลเรียถึงร้อยละ 20, การศึกษานี้จึงบ่งชี้ว่า จำนวนเลือดที่เปลี่ยนถ่ายแต่ละครั้งมีความสำคัญในการกำจัดเชื้อมาเลเรียในเลือดให้หมดไปได้รวดเร็ว

สำหรับประโยชน์ที่สำคัญอีกประการหนึ่งของการเปลี่ยนถ่ายเลือดในผู้ป่วยมาเลเรียที่มีอาการหนัก คือการกำจัดสารพิษ (toxic metabolites) ที่เกิดขึ้นในร่างกายขณะที่มีการติดเชื้อ มาเลเรียรุนแรง จากที่มีผู้ศึกษาและรายงานไว้ในคนและสัตว์ทดลอง ปรากฏว่าในขณะที่ติดเชื้อมาเลเรียรุนแรงนั้นมีการผลิตอยู่หลายชนิดในกระแสเลือดได้แก่ สารพวก kinin,²⁴ histamine²⁵ circulating immune complex²⁶ และ C_{3d} ซึ่งเกิดขึ้นในกรณีที่มีปฏิกิริยา complement ถูกเร่ง^{26,27} fibrin degradation product,²⁸ platelet factor และ beta thromboglobulin²⁹⁻³⁰ และ tumor necrosis factor^{31,33} สารดังกล่าวนี้ทำงานเกี่ยวข้องกันเป็นลูกโซ่ โดยมีฤทธิ์ทำลาย endothelial cells ของผนังหลอดเลือดเล็กๆ, นอกจากนี้ยังกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือดนำไปสู่ภาวะ DIC และ bleeding, สำหรับสาร tumor necrosis factor เท่าที่มีผู้ศึกษาไว้ปรากฏว่าทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดจนมีการเกาะติดของเม็ดเลือดแดงซึ่งมีมาเลเรียอยู่ภายใน ทำให้มีการเกาะกลุ่มของเม็ดเลือดแดงเป็นก้อนอุดตันในหลอดเลือดในสมองขึ้น³² นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดซึ่งนำไปสู่ภาวะการเกิด thrombin ได้³⁴ การเกิด DIC ก็ดี การเกิดภาวะกลุ่มเม็ดเลือดแดงที่มีมาเลเรียในหลอดเลือดก็ดี นำไปสู่พยาธิสภาพที่สำคัญคือ anoxia ของอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงตามมา ซึ่งส่วนใหญ่มักจะเกิดในผู้ป่วยที่ตรวจพบมาเลเรียในกระแสเลือดเป็นจำนวนมาก, อย่างไรก็ตามในบางรายอาจมีอาการทางสมอง, ไตหรือปอดรุนแรงมาก ทั้งที่ตรวจพบเชื้อในกระแสเลือดเพียงเล็กน้อย เช่นที่ปรากฏในผู้ป่วยในรายงานนี้ก็ได้อีก การเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงหลังจากเชื้อมีจำนวนน้อยลง ยังไม่สามารถจะอธิบายสาเหตุได้ อาจเป็นผลจากพยาธิสภาพที่เกิดจากภาวะ anoxia เป็นเวลานานหรือจาก toxic metabolites ซึ่งอาจจะยังมีอยู่ในขณะนั้นก็ได้ ซึ่งยังมีได้มีการศึกษาไว้ชัด

เจน ในปัจจุบันนี้การเปลี่ยนถ่ายเลือดในผู้ป่วยที่มีมาเลเรียและมีอาการหนัก จึงต้องคำนึงถึงประโยชน์ทั้ง 2 ประการคือ การกำจัดเชื้อมาเลเรียร่วมกับการกำจัดสารพิษที่เกิดขึ้นในร่างกายในขณะนั้น ดังนั้นจำนวนเลือดที่ใช้ในการเปลี่ยนถ่ายจึงควรจะเป็นพอในการกำจัดตัวมาเลเรียและสารพิษที่มีอยู่ในขณะนั้นด้วย

สำหรับอัตราการรอดของผู้ป่วยที่เป็นมาเลเรียที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงนั้น มีผู้รายงานไว้เดิมมีประมาณร้อยละ 60-86^{2,4,5} อย่างไรก็ตามรายงานดังกล่าวได้รวมผู้ป่วยทั้งที่มีอัตราติดเชื้อต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 10) และสูงมากเข้าด้วยกัน สำหรับผลการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือดร่วมด้วยในผู้ป่วยที่มีอัตราการติดเชื้อเกินร้อยละ 10 นั้นปรากฏว่ามีอัตราการรอดสูงถึงร้อยละ 87 (ตารางที่ 4) และเมื่อวิเคราะห์ถึงอัตราการรอดตามภาวะแทรกซ้อนที่เกิดกับระบบต่างๆ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางสมองร้อยละ 87 ทางไตร้อยละ 71 ทางปอด (ARDS) ร้อยละ 70 DIC ร้อยละ 70 ซึ่งนับว่าสูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานของ Warrell และคณะ³⁵ ที่ทำการรักษาโดยไม่ได้เปลี่ยนถ่ายเลือดปรากฏว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางสมองร้อยละ 80 และจากรายงานของ Stone² ปรากฏว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 61 และทางปอดร้อยละ 33 จากรายงานของ นายแพทย์ สมพันธ์ บุญคุปต์ ศึกษาไว้ในผู้ป่วยมาเลเรียที่มี ARDS ซึ่งให้การรักษาเต็มร่วมกับ heparin และ dextran รอดเพียงร้อยละ 25 และจากที่ แพทย์หญิงถนอมศรี ศรีชัยกุล⁵ ศึกษาไว้ในผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางปอด ปรากฏว่ามีอัตราการรอดเพียงร้อยละ 60 จากรายงานที่มีผู้ศึกษาไว้ ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางปอดรุนแรง เช่น ARDS และรอดชีวิตได้นั้นมักมีอัตราการติดเชื้อในเลือดต่ำในขณะที่เกิดภาวะแทรกซ้อน^{36,37} สำหรับการศึกษาของเราซึ่งได้ให้การรักษาดังกล่าวด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือด ร่วมด้วย และอัตราการรอดทั้งหมดสูงถึงร้อยละ 89 และเมื่อพิจารณาเฉพาะรายที่มีการติดเชื้อมากกว่าร้อยละ 5 พบว่าอัตราการรอดร้อยละ 83 สำหรับอัตราการรอดตามระบบภาวะแทรกซ้อนนั้นปรากฏว่าสูงมาก กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองร้อยละ 89 ทางไตร้อยละ 86 และทางปอดร้อยละ 83 ซึ่งนับว่าใกล้เคียงกับที่มีผู้รายงานไว้

สรุป

การรักษาผู้ป่วยมาเลเรียที่หนักและมีอัตราการติดเชื้อสูง โดยการเปลี่ยนถ่ายเลือดทำให้อัตราการรอดสูงขึ้นถึง ร้อยละ 83-87 จากรายงานนี้เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีได้เปลี่ยนถ่ายเลือดปรากฏว่าอัตราการรอดโดยทั่วไปไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม

ก็ตามโดยการเปลี่ยนถ่ายเลือดทำให้ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนทางปอดรอดชีวิตสูงขึ้นถึงร้อยละ 83 ซึ่งนับว่ามีความแตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือดชัดเจน จากการศึกษาที่ผู้รายงานจึงใคร่เสนอแนะให้ใช้วิธีการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายเลือดในผู้ป่วยมาเลเรียที่มีอัตราการติดเชื้อสูงมากและมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลายระบบซึ่งอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางปอดที่รุนแรงต่อไปได้ ปัจจัยดังกล่าว ได้แก่ ภาวะไตวายเฉียบพลัน, การเกิด DIC ซึ่งมีอาการเลือดออกรุนแรง และไม่สนองต่อการให้ replacement therapy.

สำหรับจำนวนเลือดที่มีการเปลี่ยนถ่ายในแต่ละครั้งควรจะใช้ไม่ต่ำกว่า 10 ยูนิต ซึ่งเท่ากับประมาณ 1.2-2 เท่า ของปริมาตรเลือดในผู้ใหญ่ ในกรณีที่มีการติดเชื้อสูงร่วมกับภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลายระบบต้องพิจารณาใช้เลือดมากขึ้นถึง 2 เท่าของปริมาตรเลือดของผู้ป่วยและควรจะทำซ้ำถ้าอาการยังรุนแรงและตรวจพบมาเลเรียในเลือดเกินร้อยละ 10 สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากแต่ตรวจพบมาเลเรียจำนวนน้อยยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการเปลี่ยนถ่ายเลือดจะสามารถ ลดอัตราการตายได้หรือไม่ อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาให้การรักษาดังกล่าว เมื่อได้ให้การรักษาอื่นอย่างเต็มที่แล้ว และผู้ป่วยยังมีอาการเลวลงจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในขณะนั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Looareesuwan S, Charoenpan P, Ho M, et al. Fatal plasmodium falciparum malaria after an inadequate response to quinine treatment. JID 1990; 161:577-80.
2. Stone W, Hanchett J, Kneppshield J. Acute renal insufficiency due to falciparum malaria. Arch Int Med 1972; 129:620-8.
3. Boonpucknavig V, Srichaikul T, Punyagupta S. Clinical pathology of malaria In: Peters W, Richards WHG, eds. Antimalarial Drugs I. 1984.
4. Punyagupta S, Srichaikul T, Nitiyanant P, Petchchai B Acute pulmonary insufficiency in falciparum malaria: summary of 12 cases with evidence of disseminated intravascular coagulation. Am J Trop Med Hyg 1974; 23:551-9.
5. Srichaikul T. Results of treatment of 15 complicated falciparum patient at Army hospital during 1984-1990. Unpublished observation.
6. Indraprasit S, Charoenpan P, Suvachittanont O, et al. Continuous peritoneal dialysis in acute renal failure from severe falciparum malaria. Clin Nephrol 1988; 29:137-43.
7. Miller K, Greenberg A, Campbell C. Treatment of severe malaria in the united states with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. N Engl J Med 1989; 321:65-70.
8. Kurathong S, Srichaikul T, Isarangkura P, Phanichphant S. Exchange transfusion in cerebral malaria complicated by disseminated intravascular coagulation. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1979; 10:389-92.
9. Roncoroni A, Martino O. Therapeutic use of exchange transfusion in malaria. Am J Trop Med Hyg 1979; 28:440-4.

10. Nielsen R, Kohler R, Chin W, et al. The use of exchange transfusion a potentially ureful adjunct in the treatment of fulminant falciparum malaria, case report. *Am J Med sci* 1979; 277:325-9.
11. Kramer S, Campbell and Moncrieff R. Fulminant plasmodium falciparum infection treated with exchange blood transfusion. *JAMA* 1983; 249:244-5.
12. Files J, Case J, Morrison F. Automated erythrocyte exchange in fulminant falciparum malaria: brief report. *Ann Intern Med* 1984; 100:396.
13. Hall A, Yardumian A, Marsh A. Exchange transfusion and quinine concentrations in falciparum malaria; short reports. *Br Med J* 1985; 291:1169-70.
14. Chiodini P, Somerville M, Salam I, et al. Exchange transfusion in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79:865-6.
15. Saddler M, Barry M, Ternonth I, Emmanuel J. Treatment of severe malaria by exchange transfusion; letters to editor. *N Engl J Med* 1990; 322:58-9.
16. Miale B. *Laboratory medicine. Hematology* 6th ed. St Louis CV Mosby Co, 1982:924-5.
17. Miale B, Wittingham R. A true micromethod for prothrombin time, using capillary blood and disposable multipurpose micropipet. *Am J Clin Pathol* 1960; 33:214-9.
18. Brodsky I, Meyes A, Kahn S, et al. Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation *Am J Clin Pathol* 1968; 50:211-20.
19. Ellis B, Stransky A. A quick and accurate method for the determination of fibrinogen in plasma. *J Lab Clin Med* 1961; 58:477-88.
20. Hawiger J, Niweiarowaki S, Gure-wich V, et al. Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping test. *J Lab Clin* 1970; 75:93-108.
21. Watanabe K, Tullis J. Precipitation of fibrin monomers and fibrin degradation products by ristocetin *Am J Med Sci* 1978; 275:337-44.
22. Sherry S, Lingde Meyer I, Fletcher R, Alk Jaersis N. Study of enhanced fibrinolytic activity in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 810-22.
23. World Health organisation Malaria Action Programme. Severe and complicated malaria. *Trans R soc Trop Med Hyg* 1980; 80:supp:3-50.
24. Desowitz R, Pavanand K. A vascular permeability increasing factors in the serum of monkeys infected with primate malaria. *Ann Trop Med Parasit* 1967; 61:128-.
25. Srichaikul T, Archararit N, Siriasawakul T, Viriyapanich T. Histamine change in plasmodium falciparum malaria. *Ann R Soc Trop Med Hyg* 1976; 70:36-8.
26. Adam C, Geniteau M, Gougerot-Pocidallo M, et al. Cryoglobulins, circulating immune complexes and complement activation in cerebral malaria. *Infection and Immunity* 1981; 31:530-5.
27. Srichaikul T, Puwasatien P, Puwasatien P, et al. Complement changes and disseminated intravascular coagulation in plasmodium falciparum malaria. *Lancet* 1975; 1:770-7.
28. Reid H, Nkrumach F. Fibrin degradation products in cerebral malaria. *Lancet* 1972; 1:218-21.
29. Essien E, Ebhota M. Platelet secretory activities in acute malaria (plasmodium falciparum) infection *Acta. Haemet* 1983; 70: 183-8.
30. Inyang A, Sodeinde O, Okpako D, Essien E. Platelet reactions after interaction with cultured plasmodium falciparum infected erythrocytes. *Br J Haematol* 1987; 66:375-8.
31. Clark I, Cowden W, Butcher GF, Hunt N. Possible role of tumor necrosis factor in the pathology of malaria. *Am J Path* 1987; 129:192-9.
32. Clark I, Chaudhri G, Cowden W. Roles of tumor necrosis factor in the illness and the pathology of malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1989; 89:436-40.
33. Graee G, Taylor T, Molyneux M, et al. Tumor necrosis factor and disease severity in children with Falciparum malaria. *N Engl J Med* 1989; 320:1586-91.
34. Poll T, Buller H, Cate H, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322:1622-6.
35. Warrell D, Looreesuwan S, Warrell M, et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A doubleblind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* 1982; 306:313-9.
36. Bergin J. Malaria and the lung. *Milit Med* 1867; 132:522-6.
37. Chettakul T, Jarujinda S, Sunthronvijarn Y, Schaya K. Adult respiratory distress syndrome (ARDS) in falciparum malaria. Report of a survived case. *Roy Thai Air Force Med Gazette* 1980; July:179-85.