

โรคติดเชื้อไวรัสเดงกี: องค์ความรู้ใหม่และแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลง

ชีษณุ พันธุ์เจริญ, ดารินทร์ ซอโสติกุล, อภิชัย คงพัฒนโยธิน,
วันลา กุลวิจิต, ชีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสเดงกีจัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมทั้งประเทศไทย ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ อาการไข้สูง มีภาวะเลือดออก และอาจเกิดภาวะช็อก ซึ่งภาวะทั้งสองอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โรคนี้จัดเป็นเรื่องฉุกเฉินทางการแพทย์ที่ต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้องและรวดเร็ว ก่อนเกิดภาวะช็อกหรือเลือดออกอย่างรุนแรง ต้องติดตามเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของโรคอย่างใกล้ชิด และให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสม⁽¹⁾ ในทศวรรษที่ผ่านมา มีการเปลี่ยนแปลงขององค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้อไวรัสเดงกี ทั้งในแง่ระบาดวิทยา พยาธิกำเนิดของโรค ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ การดูแลรักษาผู้ป่วย และการควบคุมป้องกันโรค⁽²⁾

บทความนี้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้กุมารแพทย์ อายุรแพทย์ แพทย์เวชปฏิบัติ พยาบาล และนักวิจัย ได้มีความรู้ความเข้าใจในองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีซึ่งมีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงในทศวรรษที่ผ่านมา ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการวินิจฉัยโรค การดูแลรักษาผู้ป่วย และการป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีต่อไป

ระบาดวิทยา

ในประเทศไทยเริ่มมีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งแรกในปี พ.ศ. 2501 ข้อมูลจากกองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ.2520-2541 พบรายงานผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีประมาณ 50,000-170,000 รายต่อปี เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกร่วมด้วยประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยทั้งหมด และผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณปีละ 100-400 ราย⁽³⁾ การระบาดครั้งใหญ่ของโรคเกิดขึ้นในปี พ.ศ. 2530 ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 174,285 รายและมีอัตราป่วยตายร้อยละ 0.5 ในระยะหลัง ลักษณะการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีไม่มีแบบแผนที่แน่นอน พบผู้ป่วยเพิ่มขึ้นในสังคมชนบท และพบได้ตลอดปีแต่พบมากที่สุดในฤดูฝน สาเหตุของการระบาดของไวรัสเดงกีอาจเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงจากสังคมชนบทมาเป็นสังคมเมือง การคมนาคมที่สะดวกและรวดเร็ว การอพยพย้ายถิ่นของประชากร และการกักเก็บน้ำไว้ใช้ซึ่งทำให้มีแหล่งเพาะพันธุ์ยุงเพิ่มมากขึ้น⁽⁴⁾

เชื้อไวรัสเดงกีมี 4 ซีโรทัยป์ การติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์หนึ่งจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อซีโรทัยป์นั้นตลอดไป และจะสามารถป้องกันข้ามไปยังไวรัสเดงกีซีโรทัยป์อื่นได้ชั่วคราว ผู้ป่วยจึงสามารถติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์อื่น ซึ่งแตกต่างจากการติดเชื้อครั้งแรก (การติดเชื้อแบบปฐมภูมิ) ได้ เกิดการติดเชื้อครั้งที่สอง (การติดเชื้อแบบทุติยภูมิ) ซึ่งมักมีความรุนแรงของโรคมากกว่าการติดเชื้อครั้งแรก⁽⁵⁾ การระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์ต่างๆมีการเปลี่ยนแปลงไปในแต่ละปี อนันต์ นิสาลักษณ์ และคณะ⁽⁶⁾ ศึกษาพบว่าในอดีตเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์ 2 มีบทบาทสำคัญในการแพร่ระบาดของโรคในประเทศไทย แต่ในระยะหลัง (พ.ศ. 2538-2542) พบการติดเชื้อซีโรทัยป์ 3 เพิ่มขึ้น และอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้พบผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองเพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับที่

พบในช่วงที่มีการระบาดใหญ่ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2530 และการระบาดในประเทศมาเลเซียและอินโดนีเซีย⁽¹⁾

ยุงลายที่เป็นพาหะนำโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีในประเทศไทยมี 2 ชนิดคือ *Aedes aegypti* ซึ่งเป็นพาหะที่สำคัญในเขตเมือง และ *Aedes albopictus* ซึ่งเป็นพาหะในชนบท ชานเมือง และพื้นที่สูงของประเทศไทย ยุงลายจะมีความชุกชุมในช่วงฤดูฝน มักออกหากินในเวลากลางวัน สามารถแพร่เชื้อได้หลังดูดเลือดของผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสแล้ว 7-10 วัน และเชื้อจะอยู่ในยุงไปตลอดชีวิต โรคติดเชื้อไวรัสเดงกีมีระยะฟักตัว 3-15 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเชื้อไวรัสอยู่ในเลือดไม่เกิน 7 วันนับตั้งแต่เริ่มมีไข้⁽²⁾

โรคติดเชื้อไวรัสเดงกีพบได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ ในระยะหลายสิบปีที่ผ่านมา อายุของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น กลุ่มอายุของผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงจากเด็กเล็กอายุ 5-9 ปีในอดีต เป็นเด็กโตอายุ 10-14 ปีและผู้ใหญ่ในปัจจุบัน⁽¹⁾ ข้อมูลจากสำนักโรคระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2541-2545⁽⁷⁾ พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุ 5-14 ปีและผู้ใหญ่ โดยพบผู้ป่วยกลุ่มอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 20-30 ในปี พ.ศ. 2544 และ 2545 ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนปีละกว่าหนึ่งแสนคน พบเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ถึงร้อยละ 27 และ 30 ตามลำดับ คาดว่าในอนาคต จะพบอัตราส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มอายุมากกว่า 15 ปีเพิ่มขึ้น ส่วนอัตราป่วยตายได้ลดลงจากเดิมร้อยละ 0.5 เหลือเพียงร้อยละ 0.15 ในปัจจุบัน มีการศึกษายืนยันการเพิ่มขึ้นของอายุผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีทั้งในประเทศไทย⁽⁸⁾ และประเทศสิงคโปร์⁽⁹⁾

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกียังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักแข็งแรงดีมาก่อนและมีภาวะโภชนาการที่ดี⁽¹⁰⁾ จึงทำให้มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบทุติยภูมิ มักมีอาการของโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อครั้งแรก^(11,12) ปรากฏการณ์ “antibody-dependent enhancement” เป็นสมมุติฐานที่สำคัญซึ่งใช้อธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ การติดเชื้อซ้ำซึ่งโรตัยพมาก่อนอาจนำไปสู่การเกิดแอนติบอดีชนิด enhancing⁽¹³⁾ ผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิ อาจมีอาการของโรคที่รุนแรงได้ หากเกิดโรคในเด็กอายุ 6-9 เดือน ซึ่งเป็นวัยที่มีระดับแอนติบอดีต่อไวรัสเดงกีจากการตายคงเหลืออยู่ในระดับที่ไม่เพียงพอในการป้องกันโรคได้ แต่เป็นแอนติบอดีชนิด enhancing คล้ายกับปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในการติดเชื้อแบบทุติยภูมิในเด็กโต

ในปัจจุบัน มีความเชื่อว่าปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์และปัจจัยด้านไวรัสมีความสำคัญในแง่พยาธิกำเนิดของโรค เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสเดงกี จะมีการหลั่งสาร cytokines ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ T และ B cells (cytokine-mediated immunopathogenesis) สมรรถภาพการทำงานของ T cells ลดลงชั่วคราว เกิด autoantibody ต่อเกร็ดเลือดและเซลล์เยื่อบุทำให้เกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำและ vasculopathy Kurane I และคณะ⁽¹⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีมีระดับ interleukin-2 และ interferon-gamma เพิ่มขึ้น Lei HY และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ตั้งสมมุติฐานว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีไม่สามารถทำให้ร่างกายกำจัดไวรัสเดงกีได้ และทำให้เกิดการหลั่งของ cytokines ซึ่งมีผลต่อเซลล์โมโนไซต์ เซลล์เยื่อบุ และเซลล์ของตับ มีการศึกษาพบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 และ CD8 ลดลงในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี^(16,17) จูฮาร์ตัน เมฆมัลลิกา และคณะ⁽¹⁷⁾ ศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์และพบว่าการตอบสนองต่อการทดสอบทางผิวหนังชนิด delayed type hypersensitivity (DTH) ลดลงขณะติดเชื้อ

การติดเชื้อไวรัสเดงกีแต่ละซีโรทัยป์อาจทำให้ลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของโรคมีความแตกต่างกัน⁽¹⁸⁾ การติดเชื้อแบบทุติยภูมิ โดยเฉพาะจากการติดเชื้อซีโรทัยป์ 2 มักทำให้เกิดโรคที่มีอาการรุนแรง ไวรัสเดงกีซีโรทัยป์ 3 ทำให้เกิดอาการทางสมองได้บ่อย การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ผู้ป่วยที่ตรวจพบปริมาณเชื้อไวรัสเดงกีมากในเลือด ไม่ว่าจะในระยะไข้หรือระยะที่ไข้หายแล้ว มีแนวโน้มที่จะมีอาการทางคลินิกที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสเดงกีน้อยกว่า^(19,20)

ลักษณะทางคลินิก

การติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ โดยพบการติดเชื้อที่ไม่มีอาการถึงร้อยละ 90 ส่วนผู้ติดเชื้อซึ่งมีอาการ จะมีการดำเนินโรคเป็น 3 ระยะคือ

1. ระยะไข้ ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงนาน 2-7 วัน พบอาการชักได้ในเด็กเล็ก ผู้ป่วยจะมีอาการหน้าแดง ปวดศีรษะ เบื่ออาหาร ไม่พบอาการของไข้หวัดชัดเจน มีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่หรือใต้ชายโครงขวา ตับโต และกดเจ็บ อาเจียน และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ บางรายอาจมีจุดเลือดออกที่ผิวหนังหรือมีอาการเลือดออกในอวัยวะอื่น การทดสอบทูนิเกต์ให้ผลบวกได้ร้อยละ 80

2. ระยะวิกฤติ ไข้มักลดลงอย่างรวดเร็ว หากมีการรั่วของพลาสมา (dengue hemorrhagic fever, DHF) จำนวนมาก อาจเกิดภาวะช็อก (dengue shock syndrome, DSS) ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการกระสับกระส่าย มือเท้าเย็น ชีพจรเต้นเร็วและเบาลง มีความดันโลหิตต่ำหรือ pulse pressure แคบ ในระยะนี้พบอาการเลือดออกได้บ่อย ผู้ป่วยที่ไม่มีการรั่วของพลาสมา (dengue fever, DF) อาจไม่เห็นระยะนี้ชัดเจน

ความรุนแรงของโรคแบ่งเป็น 4 เกรด โดยอาศัยอาการเลือดออกและภาวะช็อก เกรด 1 หมายถึงไม่พบอาการเลือดออก การทดสอบทูนิเกต์ให้ผลบวก เกรด 2 หมายถึงมีอาการเลือดออก เกรด 3 หมายถึงมีชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือมี pulse pressure แคบ และเกรด 4 หมายถึงวัดความดันโลหิตไม่ได้หรือคลำชีพจรไม่ได้ เกรด 1 และ 2 คือ DHF เกรด 3 และ 4 คือ DSS

3. ระยะพักฟื้น (convalescent stage) เป็นระยะที่มีการดูดกลับของพลาสมาเข้าสู่กระแสโลหิต ผู้ป่วยมีอาการทั่วไปดีขึ้น เริ่มอยากอาหาร ปัสสาวะเพิ่มขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจลดลง อาจพบผื่นเรียกว่า convalescent rash ซึ่งมักมีอาการคัน

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทารก เด็กเล็ก วัยรุ่น และผู้ใหญ่

เนื่องจากปัจจุบันพบการติดเชื้อไวรัสเดงกีในผู้ป่วยผู้ใหญ่เพิ่มขึ้น จึงมีโอกาที่จะเกิดขึ้นกับหญิงตั้งครรภ์ได้ ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติระหว่างการคลอด โดยเฉพาะในรายที่ผ่าท้องคลอด⁽²¹⁾ มีรายงานทารกที่คลอดจากมารดาซึ่งติดเชื้อไวรัสเดงกีก่อนคลอด⁽²²⁻²⁴⁾ เนื่องจากการติดเชื้อครั้งแรก ทารกมักมีอาการทางคลินิกที่ไม่รุนแรง

ผู้ป่วยเด็กเล็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี มีอาการทางคลินิกที่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไปหลายประการ⁽²⁵⁾ ชีษณุพันธุ์เจริญ และคณะ⁽²⁶⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กเล็กอายุ 0-2 ปี ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี ระหว่างปี พ.ศ. 2531-2538 พบว่าผู้ป่วยเด็กเล็กมีอาการอาเจียน เบื่ออาหาร และปวดท้องได้น้อยกว่า มีอาการถ่ายเหลว ผื่น ชัก และม้ามโตได้บ่อยกว่า นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาผู้ป่วยเด็กเล็กอีกหลายรายงาน⁽²⁷⁻²⁹⁾ ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่มอายุดังกล่าวมีลักษณะจำเพาะ ซึ่งนักวิจัยควรให้ความสนใจและทำการศึกษาวิจัยในแนวลึกต่อไป⁽³⁰⁾

ชิษณุ พันธุ์เจริญ และคณะ⁽³¹⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กวัยร่นอายุ 13-15 ปีที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี ระหว่างปี พ.ศ. 2531-2538 พบว่าเด็กกลุ่มนี้ติดเชื้อไวรัสเดงกีได้บ่อย โดยมีอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับผู้ป่วยทั่วไป ยกเว้นอาการซึมซึ่งพบได้น้อยกว่าและอาการปวดศีรษะซึ่งพบได้น้อยกว่า

ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร และคณะ⁽³²⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี ระหว่างปี พ.ศ. 2540-2541 พบว่า ผู้ป่วย 140 คนได้รับการยืนยันทางซีโรโลยี เป็นผู้ป่วย DF จำนวน 89 คน และ DHF จำนวน 51 คน มีอายุตั้งแต่ 15-67 ปี (เฉลี่ย 26 ปี) เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกร่วมด้วย คิดเป็นร้อยละ 6 ซึ่งถือว่าเป็นอัตราที่ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับที่พบในผู้ป่วยเด็ก อาการสำคัญของผู้ป่วยคือ ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดท้อง ถ่ายเหลว และมีจุดเลือดออกที่ผิวหนัง ผู้ป่วยเพศหญิงอาจมีอาการเลือดออกทางช่องคลอดได้ถึงร้อยละ 24.6 ซึ่งผลการศึกษานี้คล้ายคลึงกับการศึกษาของยงค์ รงค์รุ่งเรือง และคณะ⁽³³⁾ ระหว่างปี พ.ศ. 2533-2540

ลักษณะทางคลินิกของระบบประสาท

แม้เชื้อไวรัสเดงกีจะเป็น flavivirus เช่นเดียวกับไวรัสเจอี (Japanese encephalitis, JE) แต่อาการทางสมองในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีพบได้น้อยกว่า มีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีและมีลักษณะทางคลินิกที่ผิดปกติไปจากเดิม ทั้งจากประเทศไทยและประเทศที่มีการระบาดของเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าส่วนใหญ่เป็นอาการทางสมองและอาการเนื่องจากสมรรถภาพการทำงานของตับที่เสื่อมลง⁽³⁴⁾ อาการทางสมองในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของโรคคือ ภาวะชักเนื่องจากไข้สูง ภาวะหลอดเลือดอุดตัน และ/หรือมีเลือดออกในสมอง ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ⁽³⁵⁾

มีการศึกษาและรายงานผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีซึ่งมีลักษณะทางคลินิกที่ผิดปกติไปจากเดิมตั้งแต่ปี พ.ศ. 2513 อาการทางสมองที่พบได้แก่ ปวดศีรษะ ชัก อาการแสดงของการระคายเคืองของเยื่อหุ้มสมอง การลดลงของระดับสติสัมปชัญญะ การเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรม ภาวะ delirium อัมพาตของแขนขาและเส้นประสาทสมอง⁽³⁶⁻⁴⁰⁾ อาการทางสมองส่วนใหญ่เกิดขึ้นในระยะไข้ แต่อาจพบในระยะพักฟื้นได้ ซึ่งเชื่อว่าเป็น postinfectious immunologic process เช่น ภาวะไขสันหลังอักเสบ, polyradiculitis เป็นต้น⁽³²⁾ ชิษณุ พันธุ์เจริญ และคณะ⁽⁴¹⁾ ศึกษาผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีและมีอาการทางสมองจำนวน 80 คน จำแนกผู้ป่วยได้เป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับสติสัมปชัญญะ และกลุ่มที่มีอาการชัก ในอดีตเชื่อว่าภาวะชักในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีเกิดจากภาวะไข้สูง ชิษณุ พันธุ์เจริญ และคณะ⁽⁴²⁾ ทำการศึกษสาเหตุของไข้ในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 เดือน - 3 ปีที่มีภาวะชักครั้งแรกเนื่องจากไข้สูงจำนวน 82 คน ไม่พบว่ามีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัสเดงกีแม้แต่รายเดียว นอกจากนี้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังเป็นเด็กโตซึ่งมักไม่พบภาวะชักเนื่องจากไข้สูงหรือแม้แต่ในผู้ใหญ่ ในปัจจุบันจึงเชื่อว่าภาวะชักในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีเป็นอาการทางระบบประสาทของผู้ป่วย ไม่ใช่ภาวะชักเนื่องจากไข้สูง

สิ่งที่เป็นที่สนใจกันอย่างมากคือ อาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีเกิดจากการติดเชื้อในระบบประสาทโดยตรงหรือไม่ มีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองและเสียชีวิต ซึ่งได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าพยาธิสภาพของสมองเข้าได้กับภาวะสมองอักเสบจากเชื้อไวรัส การยืนยันภาวะ dengue encephalitis ด้วยการตรวจเพาะเลี้ยงไวรัสจากน้ำไขสันหลังมีความไวต่ำ การใช้เทคนิคทางชีวโมเลกุล เช่น polymerase chain reaction (PCR), insitu hybridization ทำให้โอกาสตรวจพบเชื้อไวรัสเดงกีมีความไวเพิ่มขึ้น มีรายงานว่าเชื้อไวรัสซีโรทัยพ์ 3 มีคุณสมบัติที่ทำให้เกิดอาการทางสมองและทำให้เกิด dengue encephalitis

ได้⁽⁴³⁾ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีและมีอาการทางสมอง ซึ่งไม่สามารถยืนยันการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยการเพาะเลี้ยงไวรัส, PCR หรือการตรวจทางซีโรโลยีว่ามีการติดเชื้อในน้ำไขสันหลัง นิยมเรียกว่า dengue encephalopathy อย่างไรก็ตาม ด้วยวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใหม่ๆที่มีความไวสูงทำให้สามารถยืนยันว่าเชื้อไวรัสเดงกีทำให้เกิด encephalitis ได้ รายงานจากประเทศบราซิลพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีและมีอาการทางสมอง สามารถตรวจพบแอนติเจนของเชื้อไวรัสในเซลล์สมองได้⁽⁴⁴⁾

การศึกษาในระยะหลังพบว่าผู้ป่วยโรคไข้มองอักเสบหรือผู้ป่วยที่มีอาการ encephalopathy อาจมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยผู้ป่วยอาจไม่มีอาการชัดเจนของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกี จึงควรตรวจหาการติดเชื้อไวรัสเดงกีในผู้ป่วยไข้มองอักเสบหรือผู้ป่วยที่มีอาการ encephalopathy การศึกษาโรคไข้มองอักเสบในผู้ป่วยเด็กระหว่างปี พ.ศ. 2537-2541 จำนวน 143 ราย พบว่าส่วนใหญ่ (31.5%) เกิดจากเชื้อไวรัสเจอี รองลงมาเกิดจากสครับทัยฟัสและเชื้อไวรัสเดงกี⁽⁴⁵⁾ การศึกษาโรคไข้มองอักเสบในผู้ป่วยเด็กระหว่างปี พ.ศ. 2539-2541 จำนวน 40 ราย พบว่า 26 ราย (65%) มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัส และเชื้อไวรัสเดงกีเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด⁽⁴⁶⁾

ลักษณะทางคลินิกกรณีที่มีการติดเชื้อร่วม

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีมีอาการทางคลินิกผิดแปลกไปจากเดิม ส่วนหนึ่งอาจเนื่องจากการป่วยมีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย (co-infection)⁽⁴⁷⁾

วิชญ์ พันธุ์เจริญ และคณะ⁽⁴⁸⁾ ศึกษาผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีและรับไว้รักษาในโรงพยาบาลระหว่างปี พ.ศ. 2527-2538 พบว่ามีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย 14 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 1:200 ได้แก่ เมลิออยโดสิส 2 ราย ติดเชื้อในกระแสเลือด 3 ราย (จากเชื้อ *Salmonella* spp. 2 ราย และ *Streptococcus pneumoniae* 1 ราย) ลำไส้อักเสบ 3 ราย (จากเชื้อ *Shigella* 2 ราย และ *Salmonella* 1 ราย) ติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะจากเชื้อ *E. coli* 2 ราย นอกนั้นเป็นการติดเชื้อสุกใส โรคเริม วัณโรคปอด และปอดอักเสบจากเชื้อ *Mycoplasma pneumoniae* อย่างละ 1 ราย

วิมลมาลย์ พงษ์ฤทธิ์ศักดิ์ และคณะ⁽⁴⁹⁾ รายงานผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี 5 รายที่มีการติดเชื้อเมลิออยโดสิสร่วมด้วย โดยวินิจฉัยการติดเชื้อเมลิออยโดสิสได้ในระยะพักฟื้น เนื่องจากไข้ไม่ลดลงและบางรายมีภาวะปอดอักเสบร่วมด้วย สุชาติ หงส์ศิริวรรณ⁽⁵⁰⁾ รายงานผู้ป่วยเด็ก 1 ราย ซึ่งมีโรคเดิมเป็นฮีโมโกลบินเอซ และมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีร่วมกับมีฝีที่ม้ามจากเชื้อเมลิออยโดสิส Sudjana P และคณะ⁽⁵¹⁾ รายงานผู้ป่วยชาวอินโดนีเซีย 2 รายที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีร่วมกับเชื้อทัยฟอยด์ Watt G และคณะ⁽⁵²⁾ รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 29 ปีที่ติดเชื้อเฮซไอวีและมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีร่วมด้วย ปิยรัชต์ สันตะรัตติวงศ์ และคณะ⁽⁵³⁾ รายงานการติดเชื้อเดงกี ร่วมกับการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ *Enterobacter cloacae* อย่างละ 1 ราย นอกจากนี้ จุฬารัตน์ เมฆมัลลิกา และคณะ⁽⁵⁴⁾ รายงานผู้ป่วยเด็ก 1 รายที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีร่วมกับโรคควาซาซากิ

ลักษณะทางคลินิกของระบบหัวใจและหลอดเลือด

ในระยะวิกฤติ มักพบ sinus tachycardia ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ในผู้ป่วยบางราย อัตราการเต้นของหัวใจอาจเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค^(55,56) ความผิดปกติที่พบบ่อยในระยะ

พักฟื้นได้แก่ sinus bradycardia และ sinus bradyarrhythmia ทำให้ตรวจพบชีพจรช้าและเต้นไม่สม่ำเสมอได้ แต่ไม่มีอันตรายใดๆ ในระยะนี้หากผู้ป่วยได้รับสารน้ำมากเกินไป อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้

อภิชัย คงพัฒนโยธิน และคณะ⁽⁵⁶⁾ รายงานผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี 2 รายซึ่งมี Morbitz type I second degree AV block ในระยะพักฟื้น โดยไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ความผิดปกติเหล่านี้หายเป็นปกติหลังการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาไม่นาน อภิชัย คงพัฒนโยธิน และคณะ⁽⁵⁷⁾ ศึกษาคลื่นหัวใจในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีในระยะพักฟื้น และพบ ST-T change ร้อยละ 33, first degree heart block ร้อยละ 20, Morbitz type I second degree AV block ร้อยละ 13, atrial premature beat ร้อยละ 20 และ ventricular premature beat ร้อยละ 20 อภิชัย คงพัฒนโยธิน และคณะ⁽⁵⁸⁾ ศึกษาการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีจำนวน 24 ราย พบว่าในระยะวิกฤติ หัวใจห้องล่างซ้ายมีการบีบตัวลดลงเล็กน้อย (ejection fraction ลดลงเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 6)

รายงานทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีในประเทศไทย พบว่า ส่วนใหญ่ไม่มี lymphocytic infiltration ซึ่งเป็นลักษณะของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบชนิดเฉียบพลันจากเชื้อไวรัส อย่างไรก็ตาม ลักษณะดังกล่าวพบได้บ้างจากการศึกษาในต่างประเทศ⁽⁵⁵⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจนับเม็ดเลือดนับว่ามีความสำคัญมาก ในตอนต้นของระยะไข้สูงจำนวนเม็ดเลือดขาวอาจปกติหรือสูงเล็กน้อย อาจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดพีเอ็มเอ็นสูงได้ ในตอนท้ายของระยะไข้สูงจำนวนเม็ดเลือดขาวมักลดลง มีจำนวนของเม็ดเลือดชนิดลิมโฟไซต์และ atypical lymphocyte เพิ่มขึ้น ต่อมาจะพบว่าจำนวนเกร็ดเลือดลดลง ส่วนใหญ่มักต่ำกว่า 100,000/ลบ.มม. ตามมาด้วยค่าฮีมาโตคริตที่เพิ่มขึ้น (กรณีที่มีการรั่วของพลาสมา) การตรวจภาพรังสีปอดอาจพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ค่าโซเดียมในเลือดต่ำ⁽⁵⁹⁾ และระดับ aspartate transaminase (AST) และ alanine transaminase (ALT) สูงกว่าปกติ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ การแข็งตัวของเลือดมีความผิดปกติ⁽⁶³⁾ จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา และคณะ⁽⁵⁹⁾ ทำการศึกษาภาวะโซเดียมในเลือดก่อนการให้สารน้ำในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีพบว่า ร้อยละ 18.4 มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 130 มิลลิอิกวาเลนต์/ลิตร และผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจะมีระดับโซเดียมต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะช็อก ชินัญ พันธุ์เจริญ และคณะ⁽⁶²⁾ ศึกษาการทำงานของตับในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีพบว่า มีระดับ AST และ ALT เพิ่มขึ้น โดยระดับ AST จะเพิ่มขึ้นมากกว่าระดับ ALT ผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรงจะมีระดับของ AST และ ALT สูงกว่าผู้ป่วยที่มีอาการของโรคน้อย

การตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการมีประโยชน์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยบางราย (เช่น ผู้ป่วยเด็กเล็ก มีอาการทางสมอง เป็นต้น) ในแง่ระบาดวิทยาและการวิจัย การตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย การตรวจทางภูมิคุ้มกันจำเพาะต่อเชื้อ ที่นิยมใช้ได้แก่ การตรวจโดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) และ hemagglutination inhibition (HI) การตรวจด้วยเทคนิคด้านชีวโมเลกุลโดยวิธี PCR และการเพาะเลี้ยงไวรัส การตรวจทางซีโรโลยีสามารถแยกการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิได้ แต่ไม่สามารถแยกซีโรทัยพ์ของเชื้อไวรัส แต่มีข้อจำกัดคือจำเป็นต้องใช้ตัวอย่างสองครั้งห่างกัน 5-14 วันและต้องเก็บตัวอย่างแรกให้เร็ว การตรวจโดยวิธี ELISA เป็นวิธีที่นิยมใช้มากขึ้นเนื่องจากทำได้ง่าย การตรวจตัวอย่างเพียงครั้งเดียวสามารถวินิจฉัยโรคได้ ส่วนใหญ่นิยมตรวจหาแอนติบอดีชนิดเอ็มและชนิดจีต่อเชื้อไวรัส การตรวจ

ข้างเคียงโดยวิธีเร่งด่วน เป็นที่นิยมมากขึ้น เนื่องจากการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานใช้ระยะเวลาหลายวันและมักได้ผลเมื่อผู้ป่วยหายจากโรคแล้ว วิธีนี้มีประโยชน์ในกรณีต้องการการยืนยันการวินิจฉัยโรคอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติไปจากเดิม และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเนื่องจากการได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ปอดอักเสบ หรือมีภาวะเซ็ปซิส การตรวจด้วยวิธี PCR มีความไวและความจำเพาะสูง สามารถแยกซีโรทัยป์ของเชื้อและมีประโยชน์ในกรณีเก็บตัวอย่างเร็วหรือช้าเกินไป ส่วนการเพาะเลี้ยงไวรัสมีความไวต่ำกว่าวิธี PCR สามารถแยกซีโรทัยป์ของเชื้อได้ การเก็บตัวอย่างควรทำในระยะเวลาที่มีเชื้อในกระแสเลือดซึ่งตรงกับระยะไข้ ความไวของการเพาะเลี้ยงไวรัสจะลดลงหากเก็บตัวอย่างล่าช้าออกไป⁽⁶⁴⁾ อย่างไรก็ตาม มีรายงานผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีอายุ 6 เดือนซึ่งไม่สามารถยืนยันได้ด้วยการตรวจทางซีโรโลยีและวิธี PCR แต่สามารถเพาะเลี้ยงไวรัสซีโรทัยป์ 2 ได้⁽⁶⁵⁾

ในปัจจุบัน มีความพยายามในการหาวิธีตรวจที่มีความไวและความจำเพาะสูงเพื่อวินิจฉัยตั้งแต่ช่วงต้นของโรคและช่วงหลังของโรคในกรณีผู้ป่วยมาพบแพทย์ล่าช้า วันลา กุลวิจิต และคณะ⁽⁶⁶⁾ รายงานการใช้การตรวจด้วยวิธี PCR ในวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีโดยใช้ปัสสาวะของผู้ป่วย และในปีต่อมา กลุ่มผู้วิจัยเดียวกัน รายงานการใช้การตรวจด้วยวิธี PCR ตรวจหาไวรัสในพลาสมา เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด และปัสสาวะที่เก็บจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกและยืนยันทางซีโรโลยีว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยเก็บตัวอย่างในระยะท้ายของไข้และหลังไข้ลดลงจำนวน 55 ตัวอย่าง เปรียบเทียบกับตัวอย่างควบคุม (negative control) จำนวน 18 ตัวอย่าง พบว่าการตรวจพลาสมาให้ผลบวกร้อยละ 85.7 และ 87.5 ในระยะท้ายของไข้และหลังไข้ลดลงตามลำดับ การตรวจเม็ดเลือดขาวให้ผลบวกร้อยละ 92.3 และ 87.5 ในระยะท้ายของไข้และหลังไข้ลดลงตามลำดับ และการตรวจปัสสาวะให้ผลบวกร้อยละ 76.9 และ 85.7 ในระยะท้ายของไข้และหลังไข้ลดลงตามลำดับ⁽⁶⁷⁾ เป็นที่น่าสนใจว่า การตรวจปัสสาวะอาจเป็นทางเลือกสำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีทางห้องปฏิบัติการในอนาคต

การดูแลรักษาผู้ป่วย

การให้สารน้ำและการรักษาตามอาการเป็นหัวใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ควรดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งการปรับปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยในระยะ 24-48 ชั่วโมง ซึ่งมีการรั่วของพลาสมา หลักการให้สารน้ำที่สำคัญคือ ให้ปริมาณน้อยที่สุดซึ่งเพียงพอสำหรับการรักษาระดับการไหลเวียนเลือดของร่างกาย^(68,69) กรณีผู้ป่วยมีอาการช็อก ต้องให้ออกซิเจนร่วมกับให้สารน้ำอย่างเร่งด่วน โดยเลือกใช้ Normal saline, Ringer's lactate, Ringer's acetate หรือ 5% D/NSS โดยให้ปริมาณ 10-20 มล./กก./ชม. เป็นเวลานาน 1-2 ชั่วโมง กรณีที่ภาวะช็อกไม่ดีขึ้นควรตรวจค่าฮีมาโตคริตอีกครั้ง ถ้าค่าฮีมาโตคริตลดลง แสดงว่ามีเลือดออกภายในและควรพิจารณาให้เลือด ถ้าค่าฮีมาโตคริตไม่ลดลงหรือเพิ่มขึ้น ควรเปลี่ยนสารน้ำเป็นคอลลอยด์ได้แก่ พลาสมา หรือสารแทนพลาสมา⁽⁷⁰⁾ ไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่า ยาสเตียรอยด์มีประโยชน์ในการรักษาภาวะช็อก เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ค่าฮีมาโตคริตจะลดลงทีละน้อย ให้ลดปริมาณสารน้ำลง ควรเลือกใช้ยาเซตามิโนเฟนในการลดไข้และใช้เท่าที่จำเป็น ไม่ควรใช้ยาจำพวกแอสไพรินและ non-steroidal anti-inflammatory drugs ยาหลายชนิดอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของตับและอาจเป็นสาเหตุของภาวะตับวายหรือกลุ่มอาการคล้ายไทรอยด์ได้

ภาวะเลือดออกมากในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในระบบทางเดินอาหาร มีสาเหตุจากภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ความเปราะบางของเส้นเลือด และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด มีการนำ recombinant activated factor VII (rFVIIa) มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกมากและไม่ตอบสนองต่อการให้

ส่วนประกอบของเลือด กลไกการออกฤทธิ์เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิดการสลายของลิ่มเลือดอย่างรวดเร็ว นำไปสู่การเกิดลิ่มเลือดในบริเวณที่มีการฉีกขาดของเส้นเลือด อีกทั้งสามารถช่วยกระตุ้นให้เกร็ดเลือดทำงานได้ดีขึ้น⁽⁷¹⁾ อัมไพรอน จวนสมฤทธิ์ และคณะ⁽⁷²⁾ รายงานการใช้ rFVIIa ขนาด 100 มก./กก. ทุก 4 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีและมีอาการเลือดออกอย่างรุนแรง พบว่าส่วนใหญ่มีการตอบสนองที่ดี โดยเลือดหยุดหรือเลือดออกลดลง อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีจำนวนของผู้ป่วยจำกัดและไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ควรจะมีการศึกษาต่อไปในแง่ประสิทธิภาพ ขนาดของยา และความปลอดภัย

การควบคุมและป้องกันโรค

การป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีทำได้โดยการควบคุมยุงลายซึ่งยังมีปัญหาในการควบคุมอยู่หลายประการ การปราบยุงและลูกน้ำเป็นเรื่องที่ได้รับการรณรงค์อย่างต่อเนื่องและต้องอาศัยความร่วมมือความเข้าใจและความสนใจจากบุคคลหลายฝ่าย ทำได้โดยการทำลายแหล่งเพาะพันธุ์โดยการสำรวจแหล่งเพาะพันธุ์ยุงลายให้ทั่วถึงอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ถ้าพบลูกน้ำยุงลายในภาชนะใส่น้ำ ให้กำจัดโดยใส่ทรายอะเบตลงไป ควรขัดถูล้างภาชนะใส่น้ำที่พบลูกน้ำยุงลายทุก 7 วัน แล้วเทน้ำที่มีลูกน้ำลงบนพื้นแห้ง และทิ้งหรือทำลายภาชนะขังน้ำที่ไม่ได้ใช้

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่สำคัญได้แก่ วัคซีนที่ทำจากเชื้อที่นำมาทำให้อ่อนกำลังลงแต่สามารถก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ (live attenuated dengue vaccine) ในช่วงแรกได้ทำการทดลองในผู้ใหญ่ โดยใช้วัคซีนชนิด monovalent เมื่อพบว่ามีความปลอดภัยและมีภูมิคุ้มกันขึ้นดี จึงพัฒนาเป็นวัคซีนรวมชนิด bivalent, trivalent และ tetravalent ตามลำดับ การทดสอบเบื้องต้นในอาสาสมัครพบว่าวัคซีนชนิด tetravalent มีความปลอดภัยและทำให้เกิดภูมิคุ้มกันแบบ neutralizing ต่อเชื้อไวรัสเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์⁽⁷³⁻⁷⁴⁾ ปัจจุบันมีการผลิตวัคซีนดังกล่าวในระดับอุตสาหกรรมและอยู่ระหว่างการทดสอบว่าวัคซีนสามารถสร้างแอนติบอดีที่ป้องกันโรคในธรรมชาติได้หรือไม่ นอกจากนี้ ยังมีวัคซีนที่ทำจากเชื้อโดยใช้เทคนิคทางพันธุวิศวกรรมชนิด subunit envelope glycoprotein ซึ่งยังคงอยู่ในขั้นตอนของการทดสอบ⁽⁷⁵⁾

วีระชัย วัฒนวิเรต และคณะ⁽⁷⁶⁾ และกฤษฎา เพ็งสา และคณะ⁽⁷⁷⁾ ทำการศึกษาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีที่ผ่านจากมารดาสู่ทารกและพบว่า ระดับแอนติบอดีในเด็กลดลงตามลำดับจนถึงระดับวัดไม่ได้เมื่ออายุ 1 ปี เพื่อไม่ให้แอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีจากมารดาที่ผ่านไปยังทารก มีผลต่อการสร้างแอนติบอดีภายหลังได้รับวัคซีน จึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีหลังอายุ 1 ปี

วิจารณ์

การระบาดของไวรัสเดงกีซีโรทัยป์ 3 ส่งผลให้ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองได้เพิ่มขึ้น อาจทำให้การวินิจฉัยโรคล่าช้าและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย อีกทั้งทำให้ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพเกินความจำเป็น พยาธิกำเนิดของโรคเป็นเรื่องสลับซับซ้อน ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยทฤษฎีใดทฤษฎีหนึ่งเท่านั้น ในอดีตเชื่อว่าเกิดจากปรากฏการณ์ “Antibody-dependent enhancement” เป็นสำคัญ ในปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการตอบสนองชนิดฟิงเซลล์และความรุนแรงของไวรัสมีบทบาทที่สำคัญเช่นกัน ซึ่งยังต้องการงานวิจัยที่ลึกซึ้งต่อไป การทราบถึงพยาธิกำเนิดที่แท้จริงของโรค จะช่วยทำให้ง่ายต่อการผลิตวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสเดงกี อัตราการตายของโรคในปัจจุบันถือว่าต่ำมากคือ น้อยกว่าร้อยละ 0.5

แนวโน้มการพบอายุของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่เพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งต้องอยู่ในความดูแลของอายุรแพทย์ ซึ่งแตกต่างจากในอดีตที่ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับการดูแลรักษาจากกุมารแพทย์ อายุรแพทย์และแพทย์เวชปฏิบัติจึงต้องมีความเข้าใจในองค์ความรู้ของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีอย่างถ่องแท้ ทั้งในแง่ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ การวินิจฉัยโรค และการดูแลรักษาผู้ป่วย ปัจจุบันมีรายงานการติดเชื้อไวรัสเดงกีในทารกแรกเกิดที่ได้รับเชื้อจากมารดาซึ่งป่วยเป็นโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีก่อนคลอดเพิ่มมากขึ้น ขณะเดียวกันผู้ป่วยเด็กเล็กยังพบได้ไม่น้อย และมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไปอยู่หลายประการ ซึ่งกุมารแพทย์และแพทย์เวชปฏิบัติต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ การเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยเด็กโตและผู้ใหญ่มีผลต่อลักษณะของโรคบางประการ ผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็นโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีในระยะที่มีประจำเดือนอาจทำให้มีเลือดออกมากจนเกิดอันตรายถึงชีวิตได้ นอกจากนั้นผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่อาจไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่แรก ทำให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาที่ไม่เหมาะสมและเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา มีรายงานหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีในระยะคลอดซึ่งเสียชีวิตจำนวนมากหากได้รับการผ่าท้องคลอด ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องอย่างรุนแรงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะช็อก อาจได้รับการวินิจฉัยว่ามีการอักเสบภายในช่องท้องหรือเป็นไส้ติ่งอักเสบ

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อไวรัสเดงกี อาศัยลักษณะทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น และการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางซีโรโลยีที่เป็นมาตรฐาน ควรเก็บตัวอย่างเลือดสองครั้ง โดยครั้งแรกต้องเก็บเลือดให้เร็วที่สุด การตรวจด้วยวิธีเร่งด่วนมักได้ผลบวกเมื่ออยู่ตอนท้ายของระยะไข้ การตรวจด้วยวิธี PCR มีความไวและความจำเพาะสูง มีประโยชน์มากกรณีเก็บตัวอย่างได้ล่าช้า และอาจให้ผลบวกตั้งแต่ระยะต้นของโรค การใช้สิ่งส่งตรวจที่เป็นปัสสาวะและน้ำลาย จะช่วยลดความยุ่งยากที่เกิดจากการเก็บเลือด โดยเฉพาะในเด็กเล็ก ๆ

การให้สารน้ำควรเริ่มจากการเติมน้ำเกลือแร่ก่อน การให้สารน้ำทางเส้นเลือด ควรใช้ในปริมาณน้อยที่สุดที่ทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตอยู่ในภาวะปกติ การให้ปริมาณสารน้ำล่วงหน้าเพื่อป้องกันภาวะช็อกไม่เกิดประโยชน์ และอาจทำให้เกิดภาวะปอดบวมน้ำได้ในเวลาต่อมา มีแนวโน้มในการใช้พลาสมาและสารทดแทนพลาสมาเมื่อการให้สารน้ำคริสตัลลอยด์ไม่ได้ผลหรือต้องใช้ปริมาณมาก การให้เกร็ดเลือดเข้มข้นควรหลีกเลี่ยงเว้นกรณีจำเป็นจริงๆ ในปัจจุบันมีการนำ rFVIIa มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกอย่างมาก โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั่วไป ควรติดตามข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการป้องกันโรค ในขณะที่การควบคุมยุ่งเป็นไปด้วยความยากลำบาก คาดว่าจะมีวัคซีนใช้ในเร็ว ๆ นี้ อายุที่เหมาะสมในการฉีดวัคซีนคือ อายุ 1 ปี

สรุป

โรคไข้เลือดออกยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยและหลายประเทศทั่วโลก ในทศวรรษที่ผ่านมา มีองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีในแง่ระบาดวิทยา พยาธิกำเนิดของโรค ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ การดูแลรักษาผู้ป่วย และการควบคุมป้องกันโรค มีหลักฐานชัดเจนในประเทศไทยและประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ว่า อายุของผู้ป่วยที่ได้รับการรายงานเพิ่มขึ้นจากเดิมอายุ 5-9 ปี เป็นเด็กโตและผู้ใหญ่ การพบไวรัสเดงกีซีโรทัยป์ 3 เพิ่มขึ้นอาจเป็นสาเหตุของการพบอาการทางสมองในผู้ป่วยเพิ่มขึ้น พยาธิกำเนิดของโรคยังไม่มีทราบชัดเจน แต่ประเด็นทางภูมิคุ้มกันชนิดฟิงเซลล์และความรุนแรงของไวรัสกำลังเป็นที่สนใจในหมู่นักวิจัย ลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการใน

ผู้ป่วยเด็กเล็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีมีลักษณะที่แตกต่างออกไป ขณะที่ผู้ป่วยผู้ใหญ่มักมีอาการทางคลินิกที่ไม่รุนแรง มีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองหรือมีการติดเชื้อร่วมเพิ่มขึ้น มีการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีทางชีวโมเลกุลและมีการศึกษาจากสิ่งส่งตรวจที่ไม่ใช่เลือดได้แก่ ปัสสาวะ น้ำลาย และเม็ดเลือดขาว การดูแลรักษาผู้ป่วยอาศัยการให้สารน้ำเป็นสำคัญ มีการใช้แฟลคเตอร์ VII ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง ซึ่งต้องการข้อมูลทางคลินิกเพิ่มขึ้น วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีกำลังอยู่ระหว่างการทดลองในภาคสนาม คาดว่าจะมีใช้อย่างแพร่หลายในอนาคตอันใกล้

อ้างอิง

1. ชีษณุ พันธุ์เจริญ. โรคไข้เลือดออก. ใน: พรณพิต สุวรรณกุล, วีระพงษ์ ตันทวีเชียร, ศศิธร ลิขิตนุกุล, บรรณาธิการ. *Current Practice in Common Infectious Diseases*. กรุงเทพฯ: สวีชาญการพิมพ์, 2546:215-38
2. อุษา ทิสยากร. ไวรัสเดงกี: แรงจูงใจในการวิจัย. ใน: นลินี อัสวโมด, สุรภี เทียนกริม, สมบัติ ลีลาสุภาศรี, บรรณาธิการ. *โรคติดเชื้อที่กำลังเป็นปัญหาสำคัญ*. กรุงเทพฯ: บริษัท โฮลิสติก พับลิชชิง จำกัด, 2537:1-15
3. กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์องค์การทหารผ่านศึก, 2520-2541
4. Pancharoen C, Kulwichit W, Tantawichien T, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection: a global concern. *J Med Assoc Thai* 2002 Jun;85 (Suppl1):S25-S33
5. Pancharoen C, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2001 Sep-Dec;18(3):115-21
6. Nisalak A, Endy TP, Nimmannitya S, Kalayanaroj S, Thisyakorn U, Scott RM, Burke DS, Hoke CH, Innis BL, Vaughn DW. Serotype-specific dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999. *Am J Trop Med Hyg* 2003 Feb;68(2):191-202
7. คำนวน อึ้งชูศักดิ์. สถานการณ์และแนวโน้มของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีในประเทศไทย. ใน: ชีษณุ พันธุ์เจริญ, วันลา กุลวิจิต, วีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. *ไข้เลือดออก*. กรุงเทพฯ: หจก. เพนตากอน แอ็ดเวอร์ไทซิง, 2546:11-4
8. Chareonsook O, Foy HM, Teeraratkul A, Silarug N. Changing epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Thailand. *Epidemiol Infect* 1999 Feb;122(1):161-6
9. Ooi EE, Goh KT, Chee Wang DN. Effect of increasing age on the trend of dengue and dengue hemorrhagic fever in Singapore. *Int J Infect Dis* 2003 Sep;7(3):231-2
10. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1993 Feb;16(2):295-7.
11. Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U. Primary dengue infection: what are the clinical distinctions from secondary infection? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001 Sep;32(3):476-80

12. Pancharoen C, Urupongpisarn S, Thisyakorn C, Thisyakorn U. Clinical and laboratory differences between primary and secondary dengue infection. *Chula Med J* 2002 June; 46(6):471-7
13. Halstead SB. Observation related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypothesis and discussion. *Yale J Bio Med* 1970 Apr;42(5):350-62
14. Kurane I, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue virus infections. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. New York: CAB International, 1997:273-90
15. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001 Sep;8(5):377-88
16. Liu CC, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Lei HY. Transient CD4/CD8 ratio inversion and aberrant immune activation during dengue virus infection. *J Med Virol* 2002 Oct;68(2):241-52
17. Mekmullica C, Kulwichit W, Pancharoen C, Thisyakorn U. Cell mediated immune response in pediatric patients with dengue virus infection. The 7th Annual Meeting of Pediatric Infectious Disease Society of Thailand. May 8-9, 2003. Petchaburi, Thailand. Page 12. (Abstract)
18. Kalayanaroj S, Nimmannitya S. Clinical and laboratory presentations of dengue patients with different serotypes. *Dengue Bull* 2000;24:53-9
19. Vaughn DW, Green S, Kalayanaroj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Endy TP, Raengsakulrach B, Rothman AL, Ennis FA, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2000 Jan;181(1):2-9
20. Wang WK, Chao DY, Kao CL, Wu HC, Liu YC, Li CM, Lin SC, Ho ST, Huang JH, King CC. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *Virology* 2003 Jan;305(2):330-8
21. Buyavejchevin S, Tanawattanacharoen S, Taechakraichana N, Thisyakorn U, Tannirandorn Y, Limpaphayom K. Dengue hemorrhagic fever during pregnancy: antipartum, intrapartum and postpartum management. *J Obstet Gynaeco Res* 1997 Oct;23(5):445-8
22. Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnawong J, Innis BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis* 1994 Feb;18(2):248-9
23. Kerdpanich A, Watanaveeradej V, Samkoses R, Chumnarnvanakij S, Chulyamitporn T, Sumeksri P, Vuthiwong C, Kounruang C, Nisalak A, Endy T. Perinatal dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001 Sep;32(3):488-93
24. Chotigeat U, Kalayanaroj S, Nisalak A. Vertical transmission of dengue infection in Thai infants: Two case reports. *J Med Assoc Thai* 2003 Aug;86(Suppl3):S628-S632
25. ประสงค์ วิทยถาวรวงศ์. การติดเชื้อไวรัสเดงกีในเด็กเล็ก. ใน: ชัชฎ์ พันธุ์เจริญ, วันลา กุลวิจิต, วีระพงษ์ ตันทวิเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณารักร. ไข้เลือดออก. กรุงเทพฯ: หจก. เพนตากอน แอดเวอร์ไทซิ่ง, 2546:86-101
26. Pancharoen C, Thisyakorn U. Dengue virus infection during infancy. *Trans R Soc Trop Med*

Hyg 2001 May-Jun;95(3):307-8

27. Witayathawornwong P. Dengue hemorrhagic fever in infancy at Petchabun Hospital, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001 Sep;32(3):481-7
28. Hongsiriwon S. Dengue hemorrhagic fever in infants. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002 Mar;33(1):49-55
29. Kalayanaroj S, Nimmannitya S. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. J Med Assoc Thai 2003 Aug;86(Suppl3):S673-S680
30. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalayanaroj S, Nimmannitya S, Soegijanto S, Vaughn DW, Endy TP. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. Emerg Infect Dis 2002 Dec;8(12):1474-9
31. Pancharoen C, Thisyakorn U. Dengue infection in teenage children. J Infect Dis Antimicrob Agents 2000 Sep-Dec;17(3):93-6
32. ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร. Dengue virus infection in adults. ใน: พรรณพิศ สุวรรณกุล, ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, บรรณาธิการ. Updates in Antimicrobial Agents and Vaccinations. กรุงเทพฯ: พี พี การพิมพ์และบรรจุภัณฑ์, 2544:253-68
33. Rongrungruang Y, Leelarasamee A. Characteristics and outcomes of adult patients with symptomatic dengue virus infections. J Infect Dis Antimicrob Agents 2001 Jan-Apr;18(1):19-23
34. อุษา ทิสยากร. Unusual manifestations in dengue patients. ใน: ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร บรรณาธิการ. Update on Pediatric Infectious Diseases IV. กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ, 2544:16-8
35. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue hemorrhagic fever with unusual manifestations. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1987 Sep;18(3):398-406
36. ชินัญ พันธุ์เจริญ, อุษา ทิสยากร. การติดเชื้อเดงกีและอาการผิดปกติทางสมอง. วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2541;37:253-8
37. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection with unusual manifestations. J Med Assoc Thai 1994 Aug;77(8):410-3
38. Thisyakorn U, Thisyakorn C, Limpitikul W, Nisalak A. Dengue infection with central nervous system manifestations. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999 Sep;30(3):504-6
39. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, Loan HT, Day NP, Farrar J, Myint KS, et al. Neurological manifestations of dengue infection. Lancet 2000 Mar;355(9209):1053-9
40. Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, Yoksan S, Apintanapong S, Pongthapisit V. Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. J Child Neurol 2000 Aug;15(8):544-7
41. Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in dengue patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001 Jun;32(2):341-5
42. Pancharoen C, Chansongsakul T, Bhattarakosol P. Causes of fever in children with first febrile

- seizures: how common are human herpesvirus-6 and dengue virus infections? Southeast Asian J Trop Med Public Health 2000 Sep;31(3):521-3
43. Lum LC, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: A true entity? Am J Trop Med Hyg 1996 Mar;54(3):256-9
 44. Miagostovich MP, Ramos RG, Nicol AF, Nogueira RM, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Marchevsky RS, Mesquita RP, Schatzmayr HG. Retrospective study on dengue fatal cases. Clin Neuropathol 1997 Jul-Aug;16(4):204-8
 45. ไพโรจน์ บุญลักษณะศิริ. ใช้สมองอักเสบในเด็กที่โรงพยาบาลหาดใหญ่. วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2544; 40:9-18
 46. Chokephaibulkit K, Kankirawatana P, Apintanapong S, Pongthapisit V, Yoksan S, Kositanont U, Puthavathana P. Viral etiologies of encephalitis in Thai children. Pediatr Infect Dis J 2001 Feb;20(2):216-8
 47. ชัชฎ์ พันธุ์เจริญ. การติดเชื้อร่วม (Co-infection) ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี. ใน: ชัชฎ์ พันธุ์เจริญ, วันลำ กุลวิจิต, ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. ใช้เลือดออก. กรุงเทพฯ: หจก. เพนตากอน แอ็ดเวอร์ไทซิง, 2546:123-32
 48. Pancharoen C, Thisyakorn U. Coinfection with dengue patients. Pediatr Infect Dis J 1998 Jan; 17(1):81-2
 49. Pongrithsukda V, Simakachorn N, Pimda J. Childhood melioidosis in northeastern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1988 Jun;19(2):309-16
 50. สุชาติ หงส์ศิริวรรณ. ฝืนม้ามในผู้ป่วยฮีโมโกลบินเอชที่มีการติดเชื้อเดงกีและเมลิออยโดสิส: รายงานผู้ป่วย 1 ราย. วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2539;35:144-51
 51. Sudjana P, Jusuf H. Concurrent dengue hemorrhagic fever and typhoid fever infection in adult: case report. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998 Jun;29(2):370-2
 52. Watt G, Chanbancherd P, Brown AE. Human immunodeficiency virus type 1 test results in patients with malaria and dengue infections. Clin Infect Dis 2000 May;30(5):819
 53. Suntarattiwong P, Mekmullica J, Pancharoen C, Thisyakorn U. Dengue infections complicated with serious bacterial infections: two case reports. The 1st Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Pattaya, Thailand. November 10-13, 2002. Page 183. (Abstract TU-FP11-A11)
 54. Mekmullica J, Pancharoen C, Deerojanawong C, Thisyakorn C, Thisyakorn U. Association between Kawasaki disease and dengue virus infection in an infant: a case report. The 1st Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Pattaya, Thailand. November 10-13, 2002. Page 177. (Abstract TU-FP11-A5)
 55. อภิชัย คงพัฒนโยธิน อาการแทรกซ้อนของระบบหัวใจในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี. ใน: ชัชฎ์ พันธุ์เจริญ, วันลำ กุลวิจิต, ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. ใช้เลือดออก. กรุงเทพฯ: หจก. เพนตากอน แอ็ดเวอร์ไทซิง, 2546:59-69
 56. 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 Apr;29(4):570-4
57. Khongphatthanayothin A, Chotivitayatarakorn P, Somchit S, Mitprasart A, Sakolsattayadorn S, Thisyakorn C. Morbitz type I second degree AV block during recovery from dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000 Dec;31(4):642-5
 58. Khongphatthanayothin A, Arj-Ong S, Suesaowalak M, Lekavipat R, Bhattarakosol P, Pancharoen C. How common is abnormal cardiac rhythm during convalescent stage of dengue hemorrhagic fever and what is the cause? The 1st Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Pattaya, Thailand. November 10-13, 2002. Page 176. (Abstract TU-FP11-A4)
 59. Mekmullica J, Suwanphatra A, Thienpaitoon H, et al. Serum and urine sodium levels in dengue patients. The 1st Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases. Pattaya, Thailand. November 10-13, 2002. Page 178. (Abstract TU-FP11-A6)
 60. Ukarapol N, Wongsawasdi L. Hepatic involvement of dengue hemorrhagic fever in pediatric patients. *Thai J Pediatr* 2001;39:1-7
 61. Prommalikit O, Pancharoen C, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Serum aminotransferases in Thai children with dengue infection. The 1st Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Pattaya, Thailand. November 10-13, 2002. Page 180. (Abstract TU-FP11-A8)
 62. Pancharoen C, Rungsarannont A, Thisyakorn U. Hepatic dysfunction in dengue patients with various severity. *J Med Assoc Thai* 2002 Jun;85 (Suppl1):S298-S301
 63. Suandork P, Pancharoen C, Thisyakorn U, Thisyakorn C, Mitrakul C. Abnormal hemostasis and severe dengue virus infection. The 1st Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Pattaya, Thailand. November 10-13, 2002. Page 182. (Abstract TU-FP11-A10)
 64. พรเทพ สวนดอก, วันลา กุลวิชิต. การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธีทางชีวโมเลกุล. ใน: ชัยณุ พันธุ์เจริญ, วันลา กุลวิชิต, วีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. ไข้เลือดออก. กรุงเทพฯ: หจก. เพนตากอน แอ็ดเวอร์ไทซิง, 2546:163-70
 65. Pancharoen C, Thisyakorn U, Nisalak A. A dengue shock patient with negative serology and polymerase chain reaction (PCR) tests. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000 Jun;31(2):264-5
 66. Kulwichit W, Mekmullica J, Yapom R, et al. Diagnosis of dengue infection by reverse transcription-nested polymerase chain reaction in urine specimens. The 1st Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Pattaya, Thailand. November 10-13, 2002. Page 151. (Abstract TU-FP8-3)
 67. Kulwichit W, Mekmullica J, Krawjiw S, et al. Highly-sensitive virologic diagnosis of dengue infection by a newly-developed protocol of reverse transcription-nested polymerase chain reaction (RT-nested PCR) of serum/plasma, peripheral blood leukocyte (PBL), and urine specimens. The 41st Annual Meeting of IDSA. San Diego, CA, USA. October 9-12, 2003. Page 93. (Abstract 345)

68. การวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อจากไวรัสเดงกี. ใน: รัตโนทัย พลับรูการ, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. แนวทางเวชปฏิบัติกุมารแพทย์ไทย. กรุงเทพฯ: บริษัทอ้วนน้ำ พรินต์ติ้ง จำกัด, 2542:13-16
69. ชีษณุ พันธุ์เจริญ. Dengue hemorrhage fever. ใน: วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, วรณัฐ จงศรีสวัสดิ์, พรรณทิพา ฉัตรชาติ, จิตลัดดา ดีโรจนวงศ์, นวลจันทร์ ปราบพาล, บรรณาธิการ. ปัญหาที่พบบ่อยในเด็กแนวทางการดูแลรักษา. กรุงเทพฯ: บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด, 2546:120-4
70. ชีษณุ พันธุ์เจริญ. แนวทางปฏิบัติในการให้สารน้ำในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. ใน: ชีษณุ พันธุ์เจริญ, วันลา กุลวิจิต, วีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. ไข้เลือดออก. กรุงเทพฯ: หจก.เพนตากอน แอดเวอร์ไทซิ่ง, 2546:193-6
71. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล, ปัญญา เสกสรรค์. การใช้ recombinant factor VIIa (rFVIIa) ในการรักษาภาวะเลือดออกในเด็ก. จุฬากุมารเวชสาร 2546;4:6-16
72. Chuansamrit A, Tangnaratthai K, Lektrakul Y, et al. Effectiveness of recombinant activated factor VII in controlling life-threatening bleeding in patients with dengue shock syndrome. The 1st Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Pattaya, Thailand. November 10-13, 2002. Page 174. (Abstract TU-FP11-A2)
73. ชีษณุ พันธุ์เจริญ, วีระพงษ์ ตันทวีเชียร, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร. Vaccine update. ใน: สุภารัตน์ ใหญ่สว่าง, สิทธิลักษณ์ ปทุมราช, อุดมศักดิ์ หุ่นวิจิตร, ลลนา แสนโสภา, บรรณาธิการ. เวชศาสตร์ร่วมสมัย 2544. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์ 2544:225-40
74. ชีษณุ พันธุ์เจริญ, วีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร. Vaccine. ใน: วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, ชีษณุ พันธุ์เจริญ, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. Pediatrics: From Prevention to Health Promotion. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2545:208-29
75. อรุณี ทรัพย์เจริญ. วัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออก. ใน: ชีษณุ พันธุ์เจริญ, วันลา กุลวิจิต, วีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. ไข้เลือดออก. กรุงเทพฯ: หจก. เพนตากอน แอดเวอร์ไทซิ่ง, 2546:225-30
76. Watanaveeradej V, Endy TP, Samkoses R, et al. Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. Am J Trop Med Hyg 2003 Aug;69(2):123-8
77. Pengsaa K, Yoksan S, Limkittikul K, Wisetsing P, Sirivichayakul C, Hutacharoen P, Chanthavanich P, Sabcharoen A. Maternally transferred neutralising dengue antibodies in Thai infants: a pilot study. Ann Trop Paediatr 2003 Sep;23(3):159-65