

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ไข้หวัดใหญ่คน ชนิดเอ ในจังหวัดสมุทรสาคร

Human Influenza A in Samutsakhon

อภิชาติ ชุตานันต์ พ.บ. ว.ว.อายุรศาสตร์

Apichat Chutanunta M.D.

กลุ่มงานอายุรกรรม

Certified Board of Internal Medicine

โรงพยาบาลสมุทรสาคร

Division of Internal Medicine, Samutsakhon hospital

บทคัดย่อ

การศึกษาย้อนหลังนี้เป็นการศึกษาถึงรูปแบบทางคลินิกและการจัดการในผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่คน ชนิดเอ จำนวน 202 ราย ซึ่งได้รับการตรวจรักษาจากโรงพยาบาลสมุทรสาครระหว่างวันที่ 3 เมษายน ถึง 14 มิถุนายน พ.ศ. 2549 จากผู้ป่วยกลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ที่มาเป็นกลุ่มและมาเป็นรายบุคคลจำนวน 541 ราย ได้ทำการตรวจ Rapid test 465 ตัวอย่าง และตรวจยืนยันด้วย RT-PCR สำหรับแอนติเจนของไข้หวัดใหญ่ 150 ตัวอย่าง การวินิจฉัยสุดท้ายเป็นไข้หวัดใหญ่คนชนิดเอ ที่ยืนยันผล 202 ราย เข้าข่ายไข้หวัดใหญ่คน ชนิดเอ 76 ราย เป็นไข้ติดเชื้อไวรัสไม่ทราบชนิด 258 ราย ปอดอักเสบไม่ทราบชนิดเชื้อ 2 ราย มาลาเรีย 2 ราย และวัณโรคปอด 1 ราย ผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่คน ชนิดเอ มีอาการไข้ ร้อยละ 95 (อุณหภูมิเฉลี่ย 38.6 ± 0.9 , พิสัย $35.9 - 41.1$ °C) ปวดกล้ามเนื้อร้อยละ 87.6, ปวดศีรษะร้อยละ 80.2, ไอร้อยละ 60.9 เจ็บคอร้อยละ 58.4 คัดจมูกร้อยละ 46.5 อาเจียนร้อยละ 10.9 ท้องเดินร้อยละ 3.5 หอบเหนื่อยร้อยละ 1 ได้รับผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ชนิดเอเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล 75 ราย พบมีภาวะแทรกซ้อนเป็นครูป 1 ราย และปอดอักเสบ 1 ราย พบผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ชนิดเอที่มีโรคเดิมเป็นเอดส์มาด้วยโรคปอดอักเสบจากเชื้อ PCP รวมด้วย 2 ราย ผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลมีระยะวันนอนมัยฐาน 3 วัน (เฉลี่ย 3.1 ± 1.1 พิสัย 1-7 วัน) เสียชีวิต 1 รายในผู้ป่วยเอดส์ที่มีภาวะปอดอักเสบ PCP รุนแรง Rapid test ให้ค่าความไวร้อยละ 50.6 ความจำเพาะร้อยละ 98.4 ค่าพยากรณ์บวกร้อยละ 97.8 และค่าพยากรณ์ลบร้อยละ 57.7 เมื่อเทียบกับ RT-PCR มีการใช้ยาต้านไวรัส 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.7 ทั้งหมดให้ตามแนวทางปฏิบัติที่ได้วางไว้

ABSTRACT

This retrospective cohort study was performed to describe the clinical features and the management among 202 Human influenza A patients who presented to Samutsakhon Hospital during April 3, and June 14, 2006. 541 cases of Influenza Like Illness (ILI) from three frozen food factories and other non-cluster ILI patients in the study period were analyzed. A total of 465 Rapid tests were performed and 150 tests were confirmed by RT-PCR for Influenza antigen. Final diagnoses were confirmed human influenza A (202 patients), probable human influenza A (76 patients), unspecified viral infections (258 patients), unspecified

organism pneumonia (2 patients), malaria (2 patients) and pulmonary tuberculosis (1 patient). Human influenza A patients characterized by the symptoms of fever (95% with mean 38.6 ± 0.9 , range $35.9 - 41.1$ °C), myalgia (87.6%), headache (80.2%), cough (60.9%), sore throat (58.4%), nasal congestion (46.5%), vomiting (10.9%), diarrhea (3.5%), dyspnea (1%). Seventy-five influenza patients were admitted with 2 cases of complication, croup and pneumonia. There were also 2 confirmed influenza with underlying HIV infection presented with pneumocystis carinii pneumonitis (PCP). Most patients recovered within a few days (median LOS 3 days, mean 3.1 ± 1.1 , range 1-7 days) except one HIV-infected patient who died from severe PCP. The rapid test was found to have 50.6 % sensitivity, 98.4% specificity, 97.8% PPV and 57.7% NPV compared with RT-PCR. Oseltamivir was prescribed in 54 (26.7%) cases. All followed the practice guideline.

บทนำ

โรคไข้หวัดใหญ่ (Influenza) เป็นโรคติดต่อเชื้อ Influenza virus ที่เกิดขึ้นเป็นประจำทั่วโลก และมักจะเกิดการระบาดใหญ่ทั้งโลก (Pandemic) สร้างความสูญเสียอย่างมหาศาลเป็นระยะ ๆ ทุกรอบ 10-30 ปี ในภาวะการณ์ปัจจุบันหากมีการระบาดใหญ่จากเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่ จะมีการระบาดได้ในเวลาอันรวดเร็วตามการขยายตัวของการคมนาคมที่ทันสมัย เชื้อที่เป็นสาเหตุการระบาดแต่ละครั้ง เชื่อว่าเป็นเชื้อที่กลายพันธุ์จากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในสัตว์โดยเฉพาะในสัตว์ปีก เช่น เชื้อไข้หวัดนก

ประเทศไทยเองประสบปัญหาการระบาดของโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS) ในปี พ.ศ. 2546 ต่อมาปี พ.ศ. 2547 เริ่มมีการระบาดของไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 ในสัตว์ปีกติดต่อกันมาสู่คน ทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ อาจกล่าวได้ว่าสถานการณ์ของประเทศไทยในปัจจุบัน จัดว่าอยู่ในระยะก่อนการระบาดใหญ่ (Inter-pandemic) ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะพัฒนาไปสู่ระยะการระบาดใหญ่ (Pandemic) ซึ่งกระทรวงสาธารณสุขได้จัดทำแผนเพื่อรองรับสถานการณ์การระบาดของไข้หวัดใหญ่ที่อาจจะเกิดขึ้น โดยคาดหวังให้สถานบริการสาธารณสุขสามารถให้การวินิจฉัยโรคให้การรักษาได้อย่างรวดเร็วและสามารถควบคุมสถานการณ์

การระบาดได้ทันทั่วทั้ง

จังหวัดสมุทรสาครเป็นพื้นที่ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดการระบาดของไข้หวัดใหญ่ได้ เนื่องจากเป็นจังหวัดเล็กที่มีประชากรอยู่อย่างหนาแน่น ทั้งชาวไทยและชาวต่างชาติจำนวนมากที่มาทำงานและอยู่อาศัยร่วมกันอย่างแออัดทั้งในโรงงาน สถานประกอบการ และตามหอพักซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมาก

ผู้ศึกษาได้ศึกษาการระบาดของกลุ่มอาการไข้หวัดใหญ่ที่ได้รับการตรวจรักษาจากโรงพยาบาลสมุทรสาคร ระหว่างวันที่ 3 เมษายน ถึง 14 มิถุนายน พ.ศ. 2549 ในแง่อาการทางคลินิก การตรวจคัดกรอง การรักษา และภาวะแทรกซ้อน และเปรียบเทียบกับวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเพื่อนำไปสู่การปรับปรุงกระบวนการดูแลรักษา และควบคุมโรคให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อยืนยันการวินิจฉัยกลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (ILI) ในการระบาดครั้งนี้
2. เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และภาวะแทรกซ้อน
3. เพื่อศึกษาค่าความไวและความจำเพาะของ Screening test ที่ใช้เมื่อเทียบกับ RT-PCR

4. เพื่อศึกษาลักษณะในการให้ยาด้านไวรัส
Oseltamivir

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ดังนี้

1. รวบรวมข้อมูลอาการ อาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ที่ได้รับการตรวจรักษาจาก รพ.สมุทรสาคร ระหว่างวันที่ 3 เมษายน พ.ศ. 2549 ถึง 14 มิถุนายน พ.ศ. 2549

2. ศึกษาผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจำเพาะทั้งการตรวจคัดกรอง (Rapid test) และการตรวจยืนยัน (RT-PCR for influenza antigen)

Rapid test ใช้ตัวอย่างจาก Nasopharyngeal swab ซึ่งใช้ในการศึกษานี้ 2 ข้อการคำ คือ

DirectigentTM Flu A ซึ่งใช้วิธี immuno membrane filter เพื่อตรวจหา Influenza A antigen ในสารที่สกัดได้จาก nasopharyngeal wash หรือ aspirate หรือ swab ในการศึกษาใช้ระหว่างวันที่ 3-16 เมษายน จำนวน 56 test

Quick Vue ใช้วิธี Lateral flow immunoassay ทำให้เกิดการไหลผ่านของ antigen ไปจับกับ monoclonal ที่มีความไวสูง และ จำเพาะกับ Influenza A และ B เท่านั้น ในการศึกษาใช้ระหว่างวันที่ 16 เมษายน-14 มิถุนายน จำนวน 94 test

RT-PCR for influenza ใช้ตัวอย่างจาก Nasopharyngeal swab ส่งตรวจที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์สมุทรสงคราม และจำแนก subtype ย่อยโดย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

3. ศึกษาจำนวนการให้ยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ในกลุ่มผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มาเป็นกลุ่มและมาเป็นรายบุคคล

4. นิยามผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ตามสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2546² ดังนี้

เกณฑ์ทางคลินิก (Clinical criteria) กำหนดให้มี 2 อาการหลัก (Major criteria) ร่วมกับ อย่างน้อย 1 อาการรอง (Minor criteria)

Major criteria

1. มีไข้ $> 38.0^{\circ}\text{C}$ หรือ ผู้ป่วยให้ประวัติว่ามีไข้และได้รับยาลดไข้มาภายในเวลา 8 ชั่วโมง

2. ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

Minor criteria

- ปวดศีรษะ - เจ็บคอ
- ไอรุนแรง - อ่อนเพลีย
- คัดจมูก - เยื่อบุตาอักเสบ

ซึ่งในที่นี้จะเรียกว่ากลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (Influenza Like Illness - ILI)

เกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory criteria)

พบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ตรวจพบเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จากเสมหะที่ป้ายหรือดูดจากจมูกหรือลำคอ

2. ตรวจพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกันในซีรัมอย่างน้อย 4 เท่า ในระยะเฉียบพลันและระยะพักฟื้นโดยวิธี Hemagglutination Inhibition (HI)

ซึ่งในที่นี้ใช้แบบข้อที่ 1 โดยทำ nasopharyngeal swab ส่งตรวจ Rapid test และยืนยันผลด้วย RT-PCR for influenza antigen

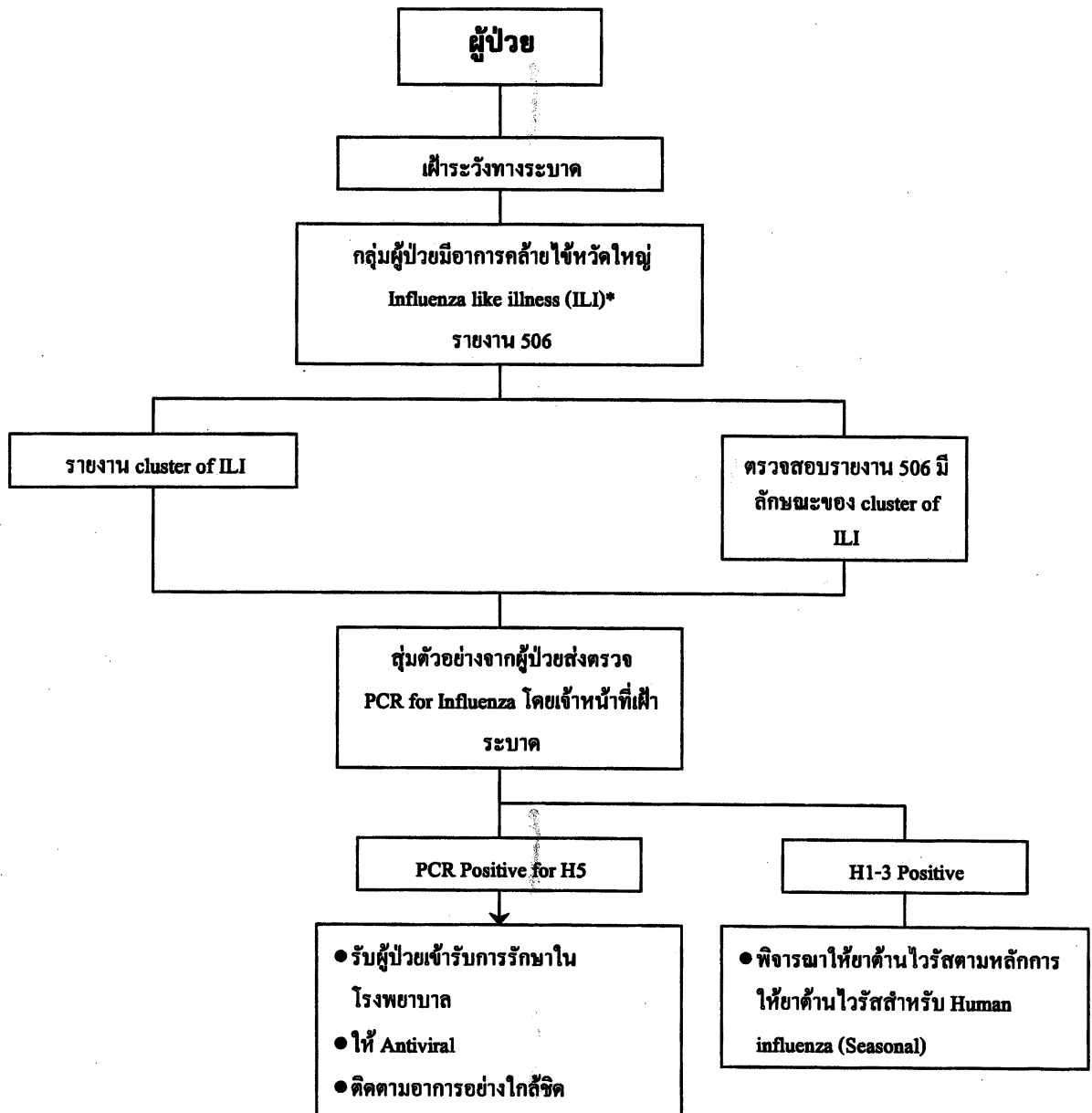
Confirmed influenza หมายถึง ผู้ที่มีอาการตามเกณฑ์ทางคลินิกของไข้หวัดใหญ่ ร่วมกับ Rapid test และหรือ PCR เป็นบวก

Probable influenza หมายถึง ผู้ที่มีอาการตามเกณฑ์ทางคลินิกของไข้หวัดใหญ่ ร่วมกับ มีข้อมูลทางระบาดวิทยาเชื่อมโยงกับผู้ป่วยที่ยืนยันผล

Suspected influenza หมายถึง ผู้ที่มีอาการตามเกณฑ์ทางคลินิกของไข้หวัดใหญ่ แต่ไม่ได้รับการตรวจยืนยันด้วย Rapid test

และในที่นี้ให้ Viral infection หมายถึง ผู้ที่มีอาการตามเกณฑ์ทางคลินิกของไข้หวัดใหญ่ แต่ผลตรวจ Rapid

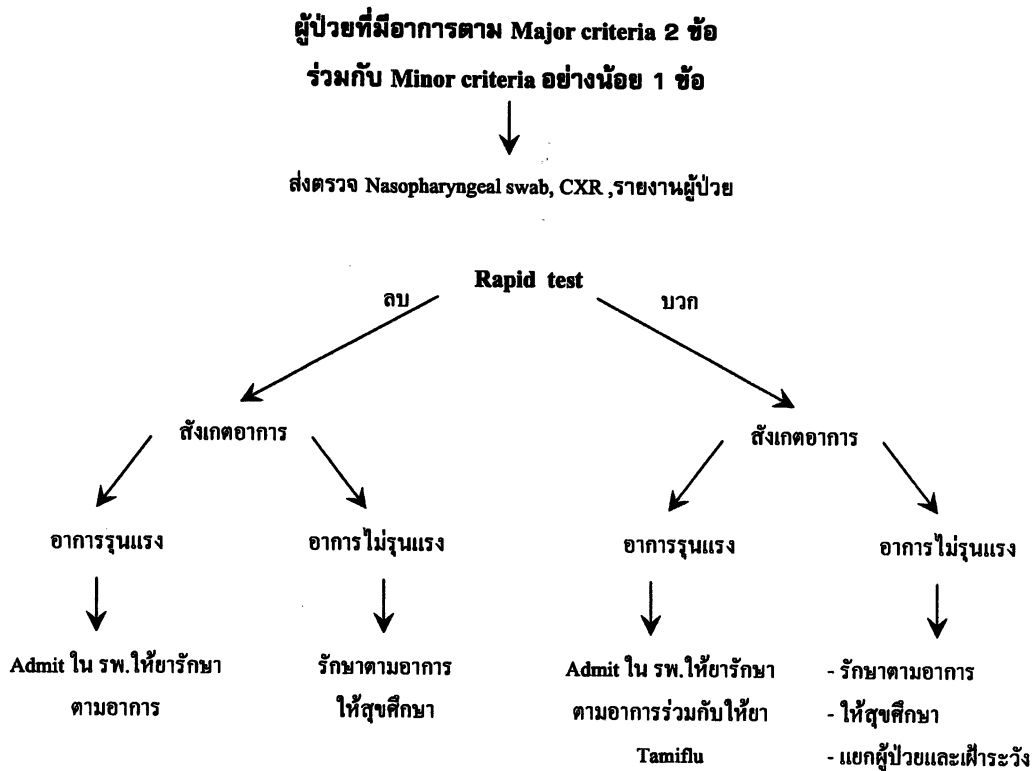
แผนภูมิที่ 1 แนวทางการคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังโรคไข้หวัดนก/ไข้หวัดใหญ่ระบาดใหญ่ในระยะเริ่มแรก สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข



*ILI : วินิจฉัยโดยแพทย์

ปรับปรุงเมื่อ 15 ธ.ค. 2548 : โดยคณะทำงานด้านการรักษาพยาบาล กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แผนภูมิที่ 2 แนวทางปฏิบัติในการคัดกรองตามเกณฑ์ทางคลินิกของไข้หวัดใหญ่



Major criteria

3. มีไข้ $> 38.0^{\circ}\text{C}$ หรือ ผู้ป่วยให้ประวัติว่ามีไข้และได้รับยาลดไข้มาภายในเวลา 8 ชั่วโมง
4. ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

Minor criteria

- | | |
|------------|-----------------|
| - ปวดศีรษะ | - เจ็บคอ |
| - ไอรุนแรง | - อ่อนเพลีย |
| - คัดจมูก | - เยื่อตาอักเสบ |

อาการรุนแรง คือ

- มีไข้สูง $> 38.5^{\circ}\text{C}$ ในเด็ก หรือ $> 39.0^{\circ}\text{C}$ ในผู้ใหญ่
- หายใจลำบากหรือหายใจหอบ
- หน้ามืดเป็นลม
- อาเจียน รับประทานอาหารไม่ได้

ตารางที่ 1 แสดงผลการจำแนกผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจโดยใช้ เกณฑ์คัดกรองอาการใช้วัดใหญ่ ข้อมูลทางระบาดวิทยา ผลตรวจ Rapid test และ RT-PCR for Influenza antigen

	โรงงานแห่งที่ 1 (3 เม.ย. 2549)	โรงงานแห่งที่ 2 (19-20 เม.ย. 2549)	โรงงานแห่งที่ 3 (22 เม.ย. 2549)	ตรวจในรพ. (5-22 เม.ย. 2549)	ตรวจในรพ. (5 เม.ย.-14 มิ.ย. 2549)	รวม
ILI (ราย)	111	8	20	102	300	541
Rapid test (ผลบวก / ส่งตรวจ) (ราย / ราย)	17/35	5/8	8/20	19/102	111/300	160/465
RT-PCR (ผลบวก / ส่งตรวจ) (ราย / ราย)	13/22*	6/8	14/20	55/100	ไม่ได้ทำ	88/150
Confirmed H1N1	13	6	14	48	0	81
Influenza H3N2	0	0	0	7	0	7
Unclassified (ราย)	3	0	0	0	111	114
Probable Influenza (ราย)	76	0	0	0	0	76
Suspected Influenza (ราย)	0	0	0	0	0	0
Viral infection (ราย)	18	2	6	45	187	258
อื่น ๆ** (ราย)	1 (Pulmonary TB)			2 (Pneumonia)	2 (Malaria)	5

* ในจำนวนที่ส่งตรวจ RT-PCR 22 รายเป็นรายที่ Rapid test ให้ผลบวก 14 ราย ขณะที่ RT-PCR ให้ผลบวก 12 ราย เป็นรายที่ Rapid test ให้ผลลบ 8 ราย ขณะที่ RT-PCR ให้ผลบวก 1 ราย ผลลบ 7 ราย

** เป็นผู้ป่วยที่ผล Rapid test และ RT-PCR เป็นลบทั้งคู่ และพบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือรังสีวินิจฉัยว่าเป็นโรคอื่น

test และหรือ PCR เป็น ลบ

5. สถิติที่ใช้ได้แก่ จำนวน สัดส่วน ร้อยละ มัธยฐาน ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และพิสัย

ผลการศึกษา

ระหว่างวันที่ 3 เมษายน ถึง 14 มิถุนายน พ.ศ. 2549 มีผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไข้ ไอ และปวดเมื่อยตามร่างกาย ซึ่งเป็นกลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (Influenza Like Illness : ILI) ได้รับการตรวจรักษาทั้งหมด 541 ราย ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยจากโรงงานแปรรูปอาหารทะเล 3 แห่งและที่มารับการตรวจที่โรงพยาบาลเป็นรายบุคคลอย่างต่อเนื่องในระหว่างนั้น โดยเริ่มจากวันที่ 3 เมษายน พ.ศ. 2549 พบผู้ป่วยมีอาการ ILI เป็นกลุ่มใหญ่ (cluster) จำนวน 111 รายจากโรงงานแปรรูปอาหารทะเลแห่งที่ 1 ได้ปฏิบัติตามแนวทางคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดใหญ่ของกระทรวงสาธารณสุขดังแผนภูมิที่ 1 และ 2 ทำการสุ่มตรวจ Rapid test 35 รายจากผู้ป่วย ILI 111 รายจากโรงงานแปรรูปอาหารทะเลแห่งนี้ ได้ผลบวก 17 ราย ยืนยันผลด้วย RT-PCR ว่าเป็น Influenza A subtype H1N1 ให้การวินิจฉัยว่าเป็น Human influenza ต่อมาโดยการประสานงานกับกรมควบคุมโรค และศูนย์วิทยา-ศาสตร์การแพทย์สมุทรสงคราม ได้รับการสนับสนุนชุดทดสอบ Rapid test เพิ่มเติมและการตรวจยืนยันด้วย RT-PCR for influenza antigen จึงได้ทำการตรวจ ในผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการเข้าได้ตามเกณฑ์ระหว่างวันที่ 5 ถึง 22 เมษายน แต่หลังจากตรวจมาระยะหนึ่งแล้วพบว่าไม่พบ Influenza subtype ใหม่และปัญหางบประมาณที่มีจำกัด ในระหว่างวันที่ 23 เมษายน ถึง 14 มิถุนายน จึงส่งตรวจเฉพาะ Rapid test ไม่ได้ส่งยืนยันผลด้วย RT-PCR รายละเอียดการส่งตรวจ และผลการจำแนกผู้ป่วยเป็นดังตารางที่ 1

กรณีโรงงานแห่งที่ 1 เนื่องจาก RT-PCR ซึ่งเป็น gold standard สำหรับการวินิจฉัยโรคไข้หวัดใหญ่ให้ผลลบรวม 9 ราย แต่พบในเวลาต่อมาว่าเป็น pulmonary

tuberculosis 1 ราย จึงให้การวินิจฉัยเป็น viral infection 8 ราย รวมกับ rapid test ที่ให้ผลลบแต่ไม่ได้ส่งยืนยันด้วย RT-PCR จำนวน 10 ราย จึงให้การวินิจฉัย viral infection รวมทั้งหมด 18 ราย ขณะที่ RT-PCR ให้ผลบวก H1N1 13 ราย จึงให้การวินิจฉัยเป็น influenza A H1N1 13 ราย รวมกับ rapid test ที่ให้ผลบวกแต่ไม่ได้ส่งยืนยันด้วย RT-PCR จำนวน 3 ราย ซึ่งให้การวินิจฉัยเป็น influenza A unclassified subtype รวมเป็น confirmed influenza 16 ราย

ทั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีประวัติสัมผัสสัตว์ปีกที่เป็นโรค หรือ ตายอย่างผิดปกติ

จากจำนวนผู้ป่วย ILI ทั้งหมดรวม 541 ราย รับประทานตัวในหอผู้ป่วยแยกโรค และหอผู้ป่วยสามัญ จำนวน 87 ราย ซึ่งการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายในพบเป็น confirmed influenza A 75 ราย, เป็น viral infection 9 ราย และเป็นโรคอื่น ๆ ดังกล่าวแล้วข้างต้น คือ pulmonary tuberculosis 1 ราย, pneumonia 2 ราย และ malaria 2 ราย

สรุปรวมมีผู้ป่วย confirmed human influenza A 202 ราย เป็น subtype H1N1 81 ราย, subtype H3N2 7 ราย, unclassified subtype 114 ราย ซึ่งไม่ใช่ subtype ใหม่แต่อย่างใด ข้อมูลเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย confirmed Influenza A จำนวนทั้งหมด 202 รายเป็นดังตารางที่ 2

ผู้ป่วย confirmed Influenza A ทั้งหมด 202 ราย เป็นชาวไทย 142 ราย เป็นชาวต่างชาติ (พม่า, มอญ, กะเหรี่ยง, ลาว) 60 ราย เป็นชาย 99 ราย หญิง 103 ราย อายุมัธยฐาน 26 ปี (26.0 ± 9.5 , 1 - 55)

ผู้ป่วยมีอาการไข้ 192 ราย (95%) ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ 177 ราย (87.6%) ปวดศีรษะ 162 ราย (80.2%) ไอ 123 ราย (60.9%) เจ็บคอ 118 ราย (58.4%), คัดจมูก มีน้ำมูก 94 ราย (46.5%), อาเจียน 22 ราย (10.9%), ท้องเดิน 7 ราย (3.5%) หอบเหนื่อย 2 ราย (1%) ในผู้ป่วยเด็ก 3 ปี ที่มี Croup เป็นภาวะแทรกซ้อน และผู้ป่วยเอดส์ที่เป็นปอดอักเสบ PCP

ผลการตรวจ CBC พบ Hb เฉลี่ย 13.9 ± 1.5

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทางระบาดวิทยา อาการ อาการแสดง ผล Lab ผล CXR การรักษา และผลการรักษาของผู้ป่วย
ของผู้ป่วย Influenza

จำนวน		202		ราย
เชื้อชาติ	ไทย : ต่างด้าว	142 : 60		ราย
เพศ	ชาย : หญิง	99 : 103		ราย
อายุ		26.0 ± 9.5	(1 - 55)	ปี
จำนวนวันที่มีอาการก่อนมาตรวจ		2.8 ± 1.5	(1 - 10)	วัน
ไข้		192	(95%)	ราย
ปวดกล้ามเนื้อ		177	(87.6%)	ราย
ปวดศีรษะ		162	(80.2%)	ราย
ไอ		123	(60.9%)	ราย
เจ็บคอ		118	(58.4%)	ราย
คัดจมูก มีน้ำมูก		94	(46.5%)	ราย
อาเจียน		22	(10.9%)	ราย
ท้องเดิน		7	(3.5%)	ราย
หอบเหนื่อย		2	(1%)	ราย
อุณหภูมิร่างกาย		38.6 ± 0.9	(35.9 - 41.1)	°C
Hb		13.9 ± 1.5	(11.1 - 16.6)	g/dl
Hct		40.1 ± 5.0	(28.9 - 51.3)	%
WBC		6659 ± 2983	(1010 - 15800)	cells/mm ³
Lymphocyte count		1188 ± 983	(205-5778)	cells/mm ³
Neutrophil count		4639 ± 2299	(505-12008)	cells/mm ³
Mononuclear cell count		572 ± 237	(189-1251)	cells/mm ³
Platelet count		226 ± 69	(110-475)	Kcells/mm ³
ส่งทำ Rapid test		202		ราย
ผล Rapid test		positive : negative	158 : 44	ราย
ส่ง RT-PCR for Influenza antigen PCR		88		ราย
ผล RT-PCR		H1N1 : H3N2	81 : 7	ราย
ผล CXR	ผิดปกติ	3		ราย
ยาต้านไวรัส	(Tamiflu [®])	54		ราย
ภาวะแทรกซ้อน		2	(1 croup, 1 pneumonia)	ราย
โรคร่วม	(Comorbid)	2	(AIDS with PCP)	ราย
รับไว้รักษาในรพ.		75		ราย
ระยะวันนอนรพ.		3.1±1.1	(1-7)	วัน
เสียชีวิต		1	(AIDS with PCP)	ราย

ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจ Rapid test เทียบกับ RT-PCR for influenza antigen จำนวน 150 ราย

Test		RT-PCR for Influenza			Total
		Influenza A H1N1	Influenza A H3N2	Negative	
Rapid test (153 tests)	Positive	43	2	1	46
	Negative	39	5	60	104
รวม		82	7	61	150

คิดเป็น Sensitivity 50.6% (45/89)

Specificity 98.4% (60/61)

Positive predictive value (PPV) 97.8% (45/46) Negative predictive value (NPV) 57.7% (60/104)

เมื่อจำแนกออกเป็น ชนิด Test ที่ใช้ได้ผลดังตารางที่ 4 และ ตารางที่ 5

ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจด้วย DirectigentTM Flu A เทียบกับ RT-PCR for influenza antigen

Test		ผล PCR			Total
		Influenza A H1N1	Influenza A H3N2	Negative	
DirectigentTM Flu A (จำนวน 56 tests)	Positive	18	1	1	20
	Negative	16	3	17	36
total		34	4	18	56

คิดเป็น Sensitivity 50.6% (45/89)

Specificity 94.4% (17/18)

Positive predictive value (PPV) 95% (19/20)

Negative predictive value (NPV) 47.2% (17/36)

ตารางที่ 5 แสดงผลการตรวจด้วย Quick Vue เทียบกับ RT-PCR for influenza antigen

Test		ผล PCR			Total
		Influenza A H1N1	Influenza A H3N2	Negative	
Quick Vue (จำนวน 94 tests)	Positive	26	1	0	27
	Negative	23	2	42	67
Total		49	3	42	94

คิดเป็น Sensitivity 51.9% (27/52)

Specificity 100% (42/42)

Positive predictive value (PPV) 100% (27/27)

Negative predictive value (NPV) 62.7% (42/67)

ตารางที่ 6 แสดงการให้ยาด้านไวรัส ในกลุ่มผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน เทียบกับ ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มและรายบุคคล

กลุ่มผู้ป่วย	cluster	non cluster	รวม
ผู้ป่วยนอก	0	6	6
ผู้ป่วยใน	7	41	48
รวม	7	47	54

(11.1 - 16.6) g/dl, Hct เฉลี่ย 40.1 ± 5.0 (28.9 - 51.3)%, WBC เฉลี่ย 6659 ± 2983 (1010 - 15800) cells/mm³, Lymphocyte เฉลี่ย 1188 ± 983 (205 - 5778) cells/mm³, Neutrophil เฉลี่ย 4639 ± 2299 (505-12008), Mononuclear cell เฉลี่ย 572 ± 237 (189 - 1251) Platelet count เฉลี่ย 226 ± 69 (110 - 475) Kcells/mm³ ทำ CXR 72 ราย ผล CXR ปกติ 69 ราย, ผิดปกติ 3 ราย เป็น bilateral interstitial infiltration ให้การวินิจฉัยเป็น Influenza A with pneumonia 1 ราย, อีก 2 รายเป็น bilateral ground-glass appearance infiltration และ slight bilateral reticulonodular infiltration ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS) ซึ่งเข้าได้กับ Pneumocystis Carinii Pneumonitis (PCP) ทั้งสองราย

จากผู้ป่วย confirmed influenza A ทั้งหมด 202 ราย รับไว้ในรพ. 75 ราย มีระยะเวลาก่อนมีสัญญาณ 3 วัน (3.1 + 1.1, 1 - 7) พบภาวะแทรกซ้อน 2 ราย โดยเป็น Croup ในเด็กหญิง อายุ 3 ปี 1 ราย, เป็น pneumonia ในหญิง อายุ 32 ปี 1 ราย, เสียชีวิต 1 รายในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็น AIDS with PCP หลังรับไว้ในรพ.เพียง 1 วัน เนื่องจากภาวะปอดอักเสบ PCP รุนแรง

ในการศึกษารุ่นนี้มี การส่งตรวจ Rapid test พร้อมกับ RT-PCR จำนวน 150 test แสดงในตารางที่ 3

ผู้ป่วยได้รับยาด้านไวรัส Oseltamivir (Tamiflu®) 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.7 เทียบกับจำนวนผู้ป่วย confirmed influenza A ทั้งหมด ใช้ในผู้ป่วยนอก 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.7 เทียบกับจำนวนผู้ป่วยนอกทั้งหมดใช้ใน

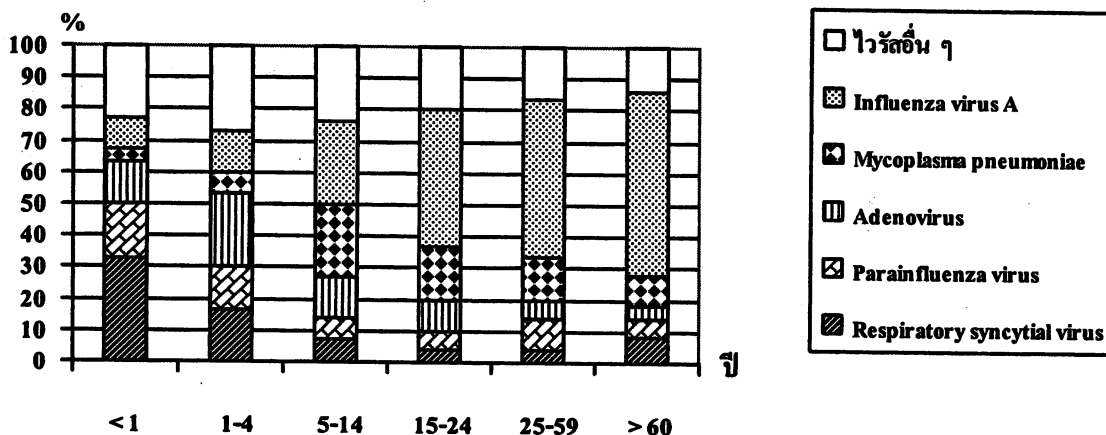
ผู้ป่วยใน 48 ราย คิดเป็นร้อยละ 64 เทียบกับจำนวนผู้ป่วยในทั้งหมด ผลการเปรียบเทียบการให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยนอกและใน กับ การมาเป็นกลุ่ม และรายบุคคล แสดงในตารางที่ 6

วิจารณ์

โรคติดเชื้อของทางเดินหายใจมีสาเหตุจากจุลชีพหลายชนิดแต่ที่พบได้บ่อยเกิดจากเชื้อไวรัสและแบคทีเรีย ส่วนที่เกิดจากเชื้อ Parasite และเชื้อรามักพบเป็น Opportunistic infection ใน Immunocompromised host

ไวรัสก่อโรคระบบทางเดินหายใจมีอยู่ประมาณ 200 ชนิด เช่น rhinoviruses ซึ่งมีอยู่อย่างน้อย 100 types, ไข้หวัดใหญ่ (Influenza viruses), Parainfluenza viruses, Respiratory syncytial virus (RSV), Adenoviruses, Coronaviruses Enteroviruses บาง types ไวรัสแต่ละชนิดเหล่านี้ทำให้เกิดโรคหรืออาการได้หลายแบบ และโรคหรืออาการแบบหนึ่งก็อาจเกิดจากไวรัสต่างชนิดกัน จากลักษณะอาการทางคลินิกไม่สามารถบ่งบอกถึงตัวเชื้อต้นเหตุได้ โรคติดเชื้อไวรัสระบบทางเดินหายใจเป็นโรคเฉียบพลัน พบได้ในทุกช่วงอายุ แต่อุบัติการณ์ค่อนข้างสูงในเด็กเล็ก ไวรัสแต่ละชนิดพบได้บ่อยในช่วงอายุแตกต่างกัน เช่น RSV และ Parainfluenza viruses พบได้บ่อยในเด็กเล็ก ส่วน Influenza viruses พบได้บ่อยกว่าในเด็กโตและผู้ใหญ่ ดังแสดงในรูปที่ 1

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ มาด้วยอาการไข้สูงอ่อนเพลียอย่างเฉียบพลัน ปวดเมื่อยตามร่างกายมีน้ำมูกใสไอบามาก



รูปที่ 1 ความชุกของไวรัสก่อโรคระบบทางเดินหายใจในกลุ่มอายุต่าง ๆ³

ส่วนใหญ่มักไอแห้ง ๆ เจ็บคอ และส่วนใหญ่เป็นผู้ใหญ่วัยทำงาน ซึ่งเข้าได้กับโรคไข้หวัดใหญ่มากกว่าเชื้อก่อโรคอื่น อาการอื่นที่อาจพบร่วมด้วย คือ เบื่ออาหาร ปวดศีรษะ อย่างรุนแรง ปวดรอบตา ตามตัวอาเจียน แดง อาจมีตาแดง คลื่นไส้ อาเจียนหรือท้องเดิน ซึ่งในการศึกษานี้ก็พบผู้ป่วยที่มีอาการ อาเจียน ร้อยละ 10.9 และท้องเดิน ร้อยละ 3.5 สำหรับในผู้ป่วยเด็กเล็ก ผู้สูงอายุ ผู้มีโรคเรื้อรัง อยู่ก่อนและ ผู้มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง มักจะเกิดโรคแทรกซ้อนที่ระบบอื่น ๆ ด้วย เช่น Pericarditis, Myocarditis, Meningitis ในหญิงมีครรภ์ อาจมีอาการรุนแรงจนแท้งบุตร ได้ซึ่งไม่พบในการศึกษานี้แต่พบผู้ป่วยเด็ก อายุ 3 ปีมีอาการ Croup 1 รายและ พยาบาลหอผู้ป่วย ICU เป็น Pneumonia 1 ราย ทั้ง 2 รายนี้เป็น confirmed influenza

การคัดกรองด้วยเกณฑ์การวินิจฉัย ใช้หวัดใหญ่ จากอาการสามารถคัดกรองผู้ป่วยได้ระดับหนึ่งและ จะมีความไวมากขึ้นถ้าอยู่ในช่วงระบาด แต่พบว่ามีความแน่นอนไม่เกินกว่าร้อยละ 63-75⁴ ถ้าสามารถทำ Rapid test ได้จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้มั่นใจมากขึ้น ส่งผลให้เกิดกระบวนการรักษาและควบคุมโรคได้เร็วยิ่งขึ้น มีข้อสังเกตว่าแม้แต่ใน confirmed influenza ก็ยังมี Major criteria คือ ไข้ และ ปวดกล้ามเนื้อ ไม่ครบ 100% ซึ่งเกิดจาก

ผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ว่ามีอาการดังกล่าว หรือให้ประวัติไม่ได้ โดยเฉพาะในเด็กเล็ก ประวัติทางระบาดวิทยาที่เชื่อมโยงกับผู้ป่วยยืนยันผล และประสบการณ์ของแพทย์หรือผู้คัดกรองจะช่วยให้การคัดกรองได้แม่นยำขึ้น

ในการศึกษานี้ จะเห็นได้ว่า Rapid A test มีความไวปานกลางเพียง 50.6% NPV 57.7% ดังนั้นผู้ป่วย ILI ที่มีผล Rapid A test เป็นลบ ก็ยังมีโอกาสเป็น Influenza ได้มาก ขณะที่มีความจำเพาะสูงถึง 98.4% PPV 97.8% ดังนั้น ผู้ป่วย ILI ที่มีผล Rapid A test เป็นบวก มีโอกาสสูงมากที่จะเป็น Influenza จริง และเมื่อพิจารณาในรายละเอียดชนิด test ที่ใช้ ปรากฏว่าในการศึกษานี้ Quick Vue ให้ค่าความไวและความจำเพาะสูงกว่า Directigen อยู่เล็กน้อย

ปัจจุบันชุด Diagnostic kit ที่จำหน่ายในเชิงพาณิชย์หลายชื่อการค้า มี sensitivity ประมาณ 90% สำหรับเด็กที่มีอาการป่วยมากจนต้องรับไว้ในรพ. และความไวปานกลางถึงต่ำในผู้ใหญ่และผู้มีอาการไม่รุนแรง⁵ ซึ่งตรงกับในกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้ซึ่งเกือบทั้งหมดเป็นผู้ใหญ่วัยทำงานและมีอาการไม่รุนแรงเป็นส่วนใหญ่ ถ้าเป็นไปได้ ควรทำ Rapid test ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับไว้ในโรงพยาบาลด้วยอาการเจ็บป่วยระบบทางเดินหายใจ

ระหว่างที่มีการระบาด ผลบวกจะช่วยการวินิจฉัยและเป็นข้อมูลในการควบคุมโรคในโรงพยาบาล ช่วยการตัดสินใจในการให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัส พยากรณ์โรค และช่วยให้แพทย์ยับยั้งการให้ยาปฏิชีวนะด้วยความมั่นใจ

ในการตรวจผู้ป่วย ILI หลังวันที่ 22 เมษายน เนื่องจากทราบผลจาก RT-PCR อย่างแน่นอนแล้วว่า ไม่พบ Influenza subtype ใหม่ พบแต่เฉพาะ H1N1 และ H3N2 ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้เป็นปกติในธรรมชาติ และด้วยข้อจำกัดทางงบประมาณ จึงตรวจเฉพาะ Rapid test ซึ่งด้วยค่า Specificity และ PPV ที่สูง ผู้ป่วย ILI ที่มีผล rapid test เป็นบวก จึงให้การวินิจฉัยเป็น confirmed influenza

ประเด็นการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ควรใช้เพื่อลดความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง และเพื่อการป้องกันควบคุมโรค ลดการแพร่กระจายโรค ช่วยตัดวงจรการระบาดของโรคเป็นสำคัญ^{5,6} เนื่องจากใช้หวัดใหญ่ในการระบาดครั้งนี้อาการไม่รุนแรงนัก ส่วนใหญ่แพทย์จึงไม่ใหยาต้านไวรัส เนื่องจากสามารถหายได้เองในผู้ไม่มีภาวะเสี่ยง ในการศึกษาพบว่าการให้ยาต้านไวรัส Oseltamivir (Tamiflu[®]) 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.7 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยใช้หวัดใหญ่ทั้งหมด ทุกรายที่ใหยามีผล Rapid test เป็นบวก โดยให้ในรายที่มีอาการค่อนข้างมาก ต้องรับไว้เป็นผู้ป่วยใน จำนวน 48 ราย พบมีการให้ยาด้านไวรัสในผู้ป่วยนอกที่ไม่มีภาวะเสี่ยงใด ๆ และไม่ได้มาเป็นกลุ่ม (cluster) จำนวน 6 ราย แต่เมื่อทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกพบว่าทั้ง 6 ราย มีอาการค่อนข้างมาก และผล CXR ปกติ แพทย์แนะนำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลแต่ผู้ป่วยปฏิเสธแพทย์จึงให้ยาด้านไวรัส ซึ่งการให้ยาด้านไวรัสทั้ง 54 รายนี้ ก็เป็นไปตามแนวทางที่ได้วางไว้ดังแผนภูมิที่ 1 และ 2 ซึ่งการให้ Antiviral drug มีข้อดี โดยถ้าให้ได้เร็วภายใน 48 ชม. หลังเกิดอาการจะสามารถลดระยะเวลาการเกิดโรคได้ แต่ก็มีข้อควรระวังว่าอาจเสี่ยงกับการให้ circulating virus ในธรรมชาติมีโอกาส expose ต่อยาซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยาได้ โดยเฉพาะในสถานการณ์ปัจจุบันที่อาจมีการระบาดใหญ่ขณะที่มียา

ประสิทธิภาพสูงอยู่จำกัด

ประเด็นอื่นเท่าที่สังเกตพบ คือ การควบคุมการระบาด

- การกักกันแยกโรค เป็นมาตรการสำคัญ โดยเฉพาะในกรณีที่มีการระบาดใหญ่และอาการรุนแรง อาจมีปัญหาดได้ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความจำเป็น มักขอกลับบ้านทันทีที่รู้สึกดีขึ้น และผู้ป่วยชาวพม่า 1 รายหลบหนีไปขณะส่งตัวเข้ารับการรักษาด้วยในหอผู้ป่วยแยกโรค

- การลดการแพร่กระจายเชื้อ บุคลากรทางสาธารณสุขเป็นตัวกลางสำคัญที่จะแพร่กระจายเชื้อ เนื่องจากเป็นผู้พบปะดูแลผู้ป่วยโดยตรงและมีโอกาสที่แพร่กระจายเชื้อไปสู่บุคคลอื่นได้ง่ายโดยเฉพาะถ้าไม่ปฏิบัติตามมาตรการการควบคุมป้องกันการกระจายเชื้ออย่างเคร่งครัด การให้วัคซีนแก่บุคลากรทางสาธารณสุขก็เป็นอีกหนึ่งมาตรการที่มีความสำคัญยิ่งในการควบคุมการระบาด

ใน Outbreak นี้ เจ้าหน้าที่ของรพ.สมุทรสาครได้รับการสนับสนุนวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เพิ่มเติมอีกรวมได้แล้วทั้งหมดในช่วงปีพ.ศ. 2548-2549 จำนวน 660 ราย คิดเป็นอัตราครอบคลุม (Coverage rate) ประมาณ 40% ของเจ้าหน้าที่ทั้งหมดโดยเน้นในกลุ่มเจ้าหน้าที่ที่มีความเสี่ยงสูงเป็นอันดับแรกก่อน เช่น ผู้ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยแยกโรค และผู้ปฏิบัติงานด่านหน้า

Advisory committee on Immunization Practices of the Center for Disease Control and Prevention ของสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ฉีด Influenzavirus vaccine เป็นประจำปีไม่เพียงเพื่อป้องกันการระบาด (Influenza epidemic) แต่เพื่อป้องกัน serious consequence ของโรคด้วย ซึ่งได้แก่ severe disease, hospitalization^{5,7} มีการศึกษาในผู้สูงอายุที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่มีอัตรา Admission ด้วยโรคระบบทางเดินหายใจ ภาวะหัวใจล้มเหลว และตายด้วยสาเหตุอื่นใด น้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้วัคซีน^{5,7-10} กลุ่มที่แนะนำให้ได้รับวัคซีนที่ขยายจากเดิมคือ ผู้มีอายุ 50 ปีขึ้นไป, ผู้หญิงที่จะมีครรภ์ในไตรมาสที่ 2 และ 3 ในช่วงฤดูไข้หวัดใหญ่ และผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

(HIV) ซึ่งพบว่าบุคคลกลุ่มดังกล่าวมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ วัคซีนมีประสิทธิภาพ 70-100% ในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี ถ้าเชื้อในวัคซีนกับเชื้อที่ระบาดมี antigen ที่ match กัน และลดลงเป็น 30-60% ถ้าไม่ match กัน และในกลุ่ม young adult และ ผู้สูงอายุ

เป็นที่น่าสังเกตว่าในการศึกษานี้พบผู้ป่วย confirmed Influenza ที่มีโรคเดิมเป็น AIDS 2 ราย ซึ่งมีภาวะปอดอักเสบ PCP ร่วมด้วยทั้งสองราย หนึ่งในสองรายเสียชีวิตอย่างรวดเร็วภายในเวลา 1 วันหลังรับไว้ในรพ. เนื่องจากภาวะปอดอักเสบ PCP รุนแรง ซึ่งแม้จะไม่มีหลักฐานว่าใช้หวัดใหญ่จะมีผลโดยตรง แต่มีหลายการศึกษาพบว่าโรคใช้หวัดใหญ่ในผู้ป่วย HIV อาจมีอาการยาวนานกว่า และเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ทั้งยังพบว่า heart and lung related hospitalizations ในผู้ป่วย HIV/AIDS มีอัตราที่สูงใน Influenza season มากกว่าช่วงใด ๆ ของปี¹¹

สำหรับกรณีผู้มีภาวะเสี่ยงสูง เชื่อว่าผลกระทบที่แท้จริงของใช้หวัดใหญ่มักถูกประเมินต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการป่วยและการเสียชีวิตส่วนใหญ่เป็นผลจากการกำเริบของโรคที่เป็นอยู่ก่อน⁴

Advisory committee on Immunization Practices of the Center for Disease Control and Prevention ของสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ Inactivated influenza vaccine ป้องกันในผู้ป่วย HIV/AIDS ทุกวัย ทั้งยังแนะนำให้รับประทานยาต้านไวรัสเป็น Chemoprophylaxis เป็นเวลา 7 วันหรือตลอด outbreak ถ้ามีโอกาสสัมผัสโรคโดยไม่คำนึงถึงว่าจะเคยได้รับ vaccine มาก่อนหรือไม่^{5,11} เป็นข้อเสนอแนะที่อาจต้องนำมาพิจารณาในสถานการณ์ที่ประเทศไทยมีผู้ป่วย HIV/AIDS เป็นจำนวนไม่น้อยเช่นกัน

สรุป

เมื่อเกิดการระบาดของใช้หวัดใหญ่ขึ้น การวินิจฉัยด้วยเกณฑ์ทางคลินิกร่วมกับ Rapid test ยืนยันผลด้วย RT-PCR อย่างรวดเร็วและการให้การรักษาด้วยยาด้าน

ไวรัสที่มีประสิทธิภาพ การให้วัคซีนป้องกัน เป็นมาตรการสำคัญที่ช่วยควบคุมโรค ลดโอกาสการแพร่เชื้อจากผู้ป่วยสู่บุคคลอื่นในชุมชน นอกเหนือไปจาก การเฝ้าระวัง (surveillance) การแยกผู้ป่วย (isolation) การกักกันผู้สัมผัสโรค (Quarantine) การทำลายเชื้อ (Disinfection) การควบคุมอนามัยสิ่งแวดล้อม (Environmental control) การติดตามผู้สัมผัสโรค (contact tracing) ซึ่งต้องปฏิบัติตามแนวทางอย่างเคร่งครัดในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.สกล ภูมิรัตนประพิณ ผอ.รพ.สมุทรสาคร นพ.วิชัย ไชยภักดิ์ หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม ที่ให้ความสนับสนุนในการศึกษาและเผยแพร่ครั้งนี้ คุณณอมศรี แจ่มไพร พยาบาลควบคุมโรคติดเชื้อ เจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชกรรมสังคมและงานเวชระเบียนที่ช่วยเหลือในการเก็บบันทึก ค้นหาและวิเคราะห์ข้อมูลจนประสบผลสำเร็จ

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการป้องกันและควบคุมโรคใช้หวัดนกกระทรวงสาธารณสุข. แผนยุทธศาสตร์เตรียมความพร้อมในการป้องกันและแก้ปัญหาการระบาดใหญ่ของใช้หวัดใหญ่ (พ.ศ. 2548-2550). เอกสารประกอบการประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อเตรียมความพร้อมในการควบคุมโรคใช้หวัดนกและรับมือกับ Influenza Pandemic ในประเทศไทย ; 23-24 มิถุนายน 2548 ; ณ โรงแรมอมารีแอร์พอร์ต กรุงเทพมหานคร ; 2548
2. คณะผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ. ใช้หวัดใหญ่ (Influenza). ใน : สุริยะ คูหะรัตน์, บรรณาธิการ. นิยามโรคติดเชื้อประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร. โรงพิมพ์องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์ (ร.ส.พ.) ; กรกฎาคม 2546. หน้า 154-155.
3. พิไลพันธ์ พุฒินนะ. ไวรัสใช้หวัดใหญ่. ใน : พิไลพันธ์ พุฒินนะ, บรรณาธิการ. ไวรัสวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4.

- กรุงเทพมหานคร : สำนักพิมพ์อักษรสมัย ; ส.ค. 2540.
หน้า 11.3-11.11.
4. เกษวดี ลาภพระ. ไข้หวัดใหญ่ - การพัฒนาเพื่อการป้องกันและควบคุม. Medical Progress Thailand 2005 ; 4 : 11 : 31-35.
 5. Couch R. B. Drug Therapy : Prevention and Treatment of Influenza. N Eng J Med. 2000 ; 343 : 1778-87.
 6. Moscona A. Drug Therapy : Neuraminidase Inhibitors for Influenza. N Eng J Med. 2005 ; 353 : 1363-73.
 7. ประเสริฐ ทองเจริญ, ประเสริฐ เอื้อวรากุล. วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่. ใน : วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, ชิษณุ พันธุ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณานิการ. วัคซีนและโรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร : บริษัท ธนาเพรส จำกัด ; กพ. 2548. หน้า 147-155.
 8. Reichert T. A., Sugaya N., Fedson D. S., Glezen W. P., Simonsen L., Tashiro M. The Japanese Experience with Vaccinating School children against Influenza. N Eng J Med. 2001 ; 344 : 889-96.
 9. Nichol K. L., Nordin J., Mullooly J., Lask R., Fillbrandt K., Iwane M. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. N Eng J Med. 2003 ; 348 : 1322-32.
 10. Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J., Von Sternberg T. The Efficacy and Cost Effectiveness of Vaccination against Influenza among Elderly Persons Living in the Community N Eng J Med. 1994 ; 331 : 778-84.
 11. Centers of Disease Control and Prevention. HIV/ AIDS and the Flu. last modified January 14, 2006. available from URL: <http://www.cdc.gov/flu/mofect/hiv-flu.html>