

รายงานผู้ป่วย

A Case Report

รายงานผู้ป่วยบาดทะยักในชายสูงอายุ

An Old Man with Tetanus : A Case Report

สุเมธ เทพรักษ์ พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลดำเนินสะดวก จังหวัดราชบุรี

Sumate Teparuksa M.D.

Department of Internal Medicine

Damnersaduak Hospital Ratchaburi

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วยชาย อายุ 69 ปี มาด้วยอาการปวดกราม อ้าปากไม่ขึ้น กลืนลำบาก ต่อมากล้ามเนื้อแข็งเกร็งทั่วร่างกาย หายใจเหนื่อยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต มีปัญหาแทรกซ้อนจากการติดเชื้อทางเดินหายใจ ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามอาการและแบบประคับประคองจนกระทั่งหายเป็นปกติ หลังจากรักษาในโรงพยาบาล 30 วัน และวินิจฉัยเป็นโรคบาดทะยัก รายงานผู้ป่วยรายนี้และบทฟื้นฟูวิชาการเรื่องโรคบาดทะยักจะทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยบาดทะยักได้ดียิ่งขึ้น

ABSTRACT

A 69 year-old man presented with lockjaw and dysphagia. He developed generalized muscle spasms and dyspnea on the second day of admission. A mechanical ventilation was required. The patient was admitted in ICU and developed hospital acquired pneumonia. The patient received symptomatic and supportive treatment. Other complication was sympathetic hyperactivity. He recovered and was discharged after 30 days of the admission. Tetanus was diagnosed in this case. This report and literature review about tetanus would be beneficial to the physician who have to treat tetanus patients.

บทนำ

โรคบาดทะยัก เป็นโรคติดเชื้อที่รุนแรงนำไปสู่การเสียชีวิตและสมรรถภาพทางร่างกายได้อย่างมาก ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้เวลาในการรักษายาวนาน สิ้นเปลืองงบประมาณการรักษามาก แม้ในปัจจุบันจะมีการศึกษาและการป้องกันโรคนี้เป็นอย่างดีเป็นมาตรฐานแล้วก็ตาม ยังคงพบผู้ป่วยมารับการรักษาอยู่เป็นระยะ เป็นปัญหาทางการ

แพทย์และสาธารณสุขของประเทศไทยและทั่วโลก

ในปี พ.ศ. 2545 มีการรายงานผู้ป่วยโรคบาดทะยักทั่วประเทศไทย 224 ราย²⁷ เป็นเด็ก 215 ราย เสียชีวิต 12 ราย เป็นผู้ใหญ่ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.36 อัตราตายสูงเป็นลำดับที่ 5 ของโรคเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา ในจังหวัดราชบุรี พบผู้ป่วย 4 ราย เสียชีวิต 1 ราย แต่ในอำเภอดำเนินสะดวก ไม่พบผู้ป่วยโรคบาดทะยัก

ในปี พ.ศ. 2546 มีการรายงานผู้ป่วยโรคบาดเจ็บที่ศีรษะทั่วประเทศไทยทั้งสิ้น 206 ราย เสียชีวิต 18 ราย (ข้อมูลยังเป็นการประมาณการเนื่องจากข้อมูลของจังหวัดกรุงเทพฯ และจังหวัดเชียงใหม่ยังไม่แน่นอน) ในจังหวัดราชบุรี พบผู้ป่วยผู้ใหญ่ 6 ราย เสียชีวิต 2 ราย ในอำเภอดำเนินสะดวก พบผู้ป่วย 3 ราย เสียชีวิต 2 ราย

อำเภอดำเนินสะดวก ประชากรส่วนใหญ่ประกอบอาชีพทำสวนผัก ผลไม้ จึงมีเหตุปัจจัยให้เกิดบาดเจ็บได้ง่ายและบ่อย อีกทั้งยังมีโอกาสเป็นเชื้อโรคต่าง ๆ และเชื้อที่เป็นเชื้อก่อโรคบาดเจ็บที่ศีรษะจากดินได้โดยง่าย โรคบาดเจ็บที่ศีรษะจึงยังเป็นปัญหาที่พบได้ และมีอัตราการตายที่ค่อนข้างสูง

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 69 ปี อาชีพทำสวน ภูมิลำเนา อำเภอดำเนินสะดวก จังหวัดราชบุรี มารับการรักษาที่โรงพยาบาลดำเนินสะดวก ด้วยอาการ ปวดกรามข้างขวามาก อ้าปากไม่ขึ้น กลืนน้ำลายลำบาก รับประทานอาหารไม่ได้ มา 1 วัน

5 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาตรวจด้วยอาการ ปวดกรามขวา ได้รับการวินิจฉัยเป็น Trismus ได้รับยา คลายกล้ามเนื้อ ยาแก้ปวด ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร และให้ผู้ป่วยกลับบ้าน

ประวัติอดีต สุขภาพแข็งแรงดี ไม่มีประวัติโรคประจำตัวใด ๆ ไม่มีประวัติแพ้ยา

ตรวจร่างกาย อุณหภูมิกาย 37.5 องศาเซลเซียส หายใจ 24 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 110/70 มม.ปรอท ชีพจร 100 ครั้งต่อนาที

ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี พูดไม่ชัด มุมปากขวาตก น้ำลายไหลมุมปากขวา กล้ามเนื้อบนใบหน้าและกล้ามเนื้อคอแข็งเกร็งกระตุกเป็นระยะ กล้ามเนื้อแขนขาไม่อ่อนแรง หลังตาได้สนิททั้ง 2 ข้าง ขนาดรูม่านตา 3 มิลลิเมตรทั้งสองข้าง ปฏิกริยาต่อแสงปกติ การกระตุ้น deep tendon reflexes ปกติ หายใจเร็ว ฟังเสียงปอดชัดเจนดี ไม่ได้

ยินเสียง crepitation หัวใจเต้นสม่ำเสมอ ช่องท้องอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้น right facial palsy (Bell's palsy)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC Hct 32%, Hb 10.4 g/dl, wbc 10,600/mm³, N 83%, L 14%, Mo 3%, platelet adequate
rbc morphology : normochromic normocytic rbc

Urine analysis อยู่ในเกณฑ์ปกติ

Electrolyte Na⁺ 139 K⁺ 3.87 Cl⁻ 100 HCO₃⁻
36 BUN 23 Cr. 1.1

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับไว้รักษาในโรงพยาบาล หอผู้ป่วยศัลยกรรมชาย ชักประวัติเพิ่มเติมพบว่า 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ลื่นล้ม ลำตัวด้านขวาและศีรษะกระแทกพื้นดิน มีแผลถลอกเหนือคิ้วขวา ไม่ได้รับการรักษา ไม่มีประวัติรับวัคซีนป้องกันบาดเจ็บที่ศีรษะ ตรวจร่างกายไม่พบบาดเจ็บที่ใด ผู้ป่วยได้รับการตรวจภาพคอมพิวเตอร์ศีรษะ (computed tomographic scan) เนื่องจากสงสัยภาวะเลือดคั่งในสมอง (subdural hematoma) ผลไม่พบภาวะเลือดคั่งในสมอง หรือก้อนเนื้อออกใด ๆ ได้ให้การรักษาคือให้ dexamethasone ทางเส้นเลือด วิตามินบี ยาลดบวมอักเสบ prednisolone ชนิดรับประทาน

1 วันหลังรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยยังคงรู้สึกตัวดี แต่หายใจเร็ว เหนื่อยมากขึ้น อุณหภูมิกาย 38 องศาเซลเซียส หายใจ 36 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 170/110 มม.ปรอท ชีพจร 125 ครั้งต่อนาที ไม่สม่ำเสมอ เสมหะและน้ำลายมาก กระสับกระส่าย มีอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อบริเวณกรามทั้งสองข้าง กล้ามเนื้อใบหน้า กล้ามเนื้อบริเวณคอ กล้ามเนื้อแขนขา หน้าอก หน้าท้องเป็นระยะ ๆ กลืนน้ำลายไม่ได้ ปรีक्षाแพทย์อายุรกรรมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคบาดเจ็บที่

ผู้ป่วยย้ายมารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตในวัน

เดียวกัน ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ ให้ equine tetanus antitoxin (TAT) 3,000 ยูนิต ฉีดทางกล้ามเนื้อ tetanus toxoid 0.5 มล. ฉีดทางกล้ามเนื้อ penicillin 2 ล้านยูนิตฉีดทางเส้นเลือด ทุก 4 ชั่วโมง สารน้ำ ยาลดการเกร็งของกล้ามเนื้อทั้งชนิดฉีดทางเส้นเลือด (pancuronium 2 มก. ฉีดเป็นครั้ง ๆ, vecuromium 2 มก./ชั่วโมงหยุดอย่างต่อเนื่องและปรับขึ้นไปถึง 10 มก./ชั่วโมง) และชนิดรับประทานทางสายยาง (diazepam 10 มก. 4 เวลา ปรับขนาดถึง 160 มก./วัน) และให้อาหารทางสายยาง

สัปดาห์แรกผู้ป่วยมีภาวะแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อต่าง ๆ มากเกือบตลอดเวลา ต้องให้ยาคลายกล้ามเนื้อทางเส้นเลือดตลอดเวลาและให้ยานอนหลับร่วมด้วยเพื่อลดอาการเจ็บปวดและทำให้ผู้ป่วยได้พักมากขึ้น พร้อมกับผู้ป่วยเริ่มมีภาวะการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติมากขึ้น ได้แก่ ใช้สูง (39 องศาเซลเซียส) ความดันโลหิตสูงสลับต่ำ การเต้นของหัวใจผิดปกติ (ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบมี sinus tachycardia and occasional PVC) เหงื่อออกมาก พบมีระดับเกลือแร่ผิดปกติ (โปแตสเซียมต่ำ) ให้เกลือแร่ทดแทนหยุดทางเส้นเลือด ให้สารน้ำทดแทนและยากระตุ้นการทำงานของหัวใจ (dopamine) เมื่อมีภาวะความดันโลหิตต่ำ เมื่อมีภาวะความดันโลหิตสูงให้ผู้ป่วยได้พัก ลดยากระตุ้น ความดันโลหิตสามารถลดลงมาสู่ภาวะปกติได้โดยไม่ต้องให้ยาลดความดันโลหิต เฝ้ารอภาวะการเต้นของหัวใจผิดปกติอื่น ๆ

เริ่มสัปดาห์ที่ 2 ปรับลดยาคลายกล้ามเนื้อลงเป็นระยะเพื่อสังเกตระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วย ผู้ป่วยมีภาวะซึมลงแม้จะลดยาคลายกล้ามเนื้อลงในระดับต่ำเท่าที่สามารถควบคุมอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อได้ ร่วมกับมีไข้สูง สงสัยเชื้อแบคทีเรีย ตรวจพบมีการติดเชื้อของระบบหายใจ เสียงปอดมี crepitation ข้างขวา ภาพฉายรังสีปอดพบติดเชื้อที่ปอดข้างขวา ผลเพาะเชื้อเสมหะกลับมาพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ได้เพิ่มยาปฏิชีวนะ

cefotaxime 1 กรัม ฉีดทางเส้นเลือดทุก 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีปัสสาวะออกน้อยช่วงต้นสัปดาห์ ตรวจดูการทำงานของไตปกติ (BUN 25, Cr 0.8) ได้ปรับการให้สารน้ำ ปัสสาวะกลับมาปกติ อาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อยังคงมีมากเป็นระยะต้องให้ยาคลายกล้ามเนื้อหยุดทางเส้นเลือดตลอดเวลา ความดันโลหิตต่ำในช่วงที่ให้ยาคลายกล้ามเนื้อและสูงเมื่อมีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ ใช้การรักษาประคับประคองไม่ได้ให้ยาลดความดันโลหิต ไม่พบภาวะการเต้นของหัวใจผิดปกติมากขึ้น

สัปดาห์ที่ 3 ผู้ป่วยเริ่มหายใจเองสลับใช้เครื่องช่วยหายใจได้เป็นระยะ แต่ยังมีไข้สูง เสียงปอดข้างขวายังมี crepitation ภาพฉายรังสีปอดซ้ำพบปอดข้างขวาติดเชื้อมากขึ้น ตรวจพบภาวะติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) ของระบบหายใจ ผลเพาะเชื้อคือ *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ได้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะจาก cefotaxime เป็น piperacillin plus tazobactam 4.5 กรัม ฉีดทางเส้นเลือดทุก 8 ชั่วโมง ผลเพาะเชื้อไวต่อยา อาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อลดลง กระตุกเป็นระยะนาน ๆ ครั้ง สามารถหยุดการให้ยาคลายกล้ามเนื้อทางเส้นเลือดได้ คงไว้แต่ยาคลายกล้ามเนื้อชนิดรับประทาน ไม่พบภาวะการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ

สัปดาห์ที่ 4 ผู้ป่วยหายใจเองได้มากขึ้น สามารถถอดท่อหายใจได้ในวันที่ 22 ของการรักษา รับประทานยาต่อจนครบ 10 วัน ในระหว่างนั้นผู้ป่วยได้รับการฟื้นฟูสมรรถภาพทางร่างกาย ให้คำแนะนำเรื่องการปฏิบัติตัวการป้องกันโรคเพื่อเตรียมตัวกลับบ้าน รวมรับไว้รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเป็นเวลา 25 วัน หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 5 วัน หอผู้ป่วยศัลยกรรมชาย 1 วัน ผู้ป่วยกลับบ้านด้วยความปลอดภัย และได้ติดตามต่ออีก 2 สัปดาห์ พร้อมรับ tetanus toxoid ครั้งที่ 2 พบว่าสามารถเดินได้ปกติ กล้ามเนื้อลีบลงเล็กน้อย ความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ นัดรับ tetanus toxoid ครั้งที่ 3

วิจารณ์

การวินิจฉัยโรคบาดทะยักต้องอาศัยอาการและอาการแสดงของโรคเป็นสำคัญ อาการนำที่ผู้ป่วยมารับการตรวจครั้งแรกเมื่อ 5 วันก่อนมาโรงพยาบาลคือ ปวดกรามขวา ซึ่งเป็นอาการนำแรกของโรคบาดทะยัก แต่จากการทบทวนรายงานการตรวจร่างกายและประวัติ ไม่พบประวัติอุบัติเหตุ ทำให้การวินิจฉัยเป็นไปตามอาการแสดงขณะนั้นซึ่งเป็นการยากที่จะวินิจฉัยได้ถูกต้อง ต่อมาเมื่อผู้ป่วยมารับการรักษาครั้งที่ 2 อาการแสดงชัดเจนยิ่งขึ้น แต่แพทย์ตรวจพบอาการเด่นที่ปัญหาเรื่องมุมปากขวาตก (right facial palsy) ทำให้แพทย์สงสัยเรื่องพยาธิสภาพในสมองจากอุบัติเหตุเมื่อ 2 สัปดาห์ก่อน จึงทำให้การสืบค้นมุ่งเน้นที่ประเด็นนั้นโดยการทำ CT scan สมอง แต่ไม่พบพยาธิสภาพใด กระบวนการคิดเพื่อหาสาเหตุและการวินิจฉัยใหม่ในผู้ป่วยรายนี้จึงเกิดขึ้นพร้อมกับอาการแสดงที่ชัดเจนมากขึ้น ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคบาดทะยักและได้รับการรักษาที่รวดเร็วในเวลาต่อมา แพทย์ควรคิดถึงโรคบาดทะยักในกลุ่มอาการแบบนี้ การได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็วอาจทำให้พยากรณ์โรคดีขึ้น

การวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่มีอาการคล้ายบาดทะยัก

1. พิษสารสตริกนิน (strychnine poisoning)^{11,16}

ซึ่งเป็นผงสกัดจากพืช *Strychnos nux-vomica* พบมากแถบเอเชียใต้ ออสเตรเลีย เคยใช้เป็นยาเบื่อหนู แต่ปัจจุบันยาเบื่อหนูได้เปลี่ยนเป็นสารชนิดอื่น ๆ อาจพบผสม

ในสารเสพติด เช่น เฮโรอีน แอลกอฮอล์ โคเคน เป็นต้น อาการจะเริ่มหลังรับสารพิษภายใน 15-30 นาทีขึ้นกับปริมาณที่ได้รับ โดยมีอาการสำคัญคือ กล้ามเนื้อแข็งเกร็งทั่วร่างกาย เมื่อถูกกระตุ้นและอาจเกิดมากจนถึงขั้นเกิดภาวะ rhabdomyolysis หรือไตวายได้ อีกทั้งอาจเกิดระบบหายใจล้มเหลวได้ แม้อาการหลายอย่างของผู้ป่วยรายนี้จะคล้ายพิษสารสตริกนิน แต่จากประวัติที่ไม่เคยได้รับสารพิษ รับประทานยาสมุนไพร หรือใช้สารเสพติด อีกทั้งผู้ป่วยที่รับสารสตริกนินมักจะมีอาการสับสนทางจิตในช่วงแรก¹⁶ และต่อมาจะกลับมาปกติ ซึ่งไม่เหมือนในผู้ป่วยรายนี้ และผู้ป่วยพิษสตริกนินระหว่างที่ไม่มีอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อจะไม่พบ trismus และอาการเกร็งของกล้ามเนื้อหน้าท้อง^{2,16} ซึ่งผู้ป่วยรายนี้พบ

2. Viral encephalitis ผู้ป่วยต้องมีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว อาจมีอาการชักเกร็ง และพบ focal neurological sign ได้

3. Epilepsy ผู้ป่วยต้องมีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัวขณะที่มีอาการชักเกร็ง

4. ผลข้างเคียงจากยาบางกลุ่ม เช่น phenothiazide อาจมีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อบริเวณลำคอในลักษณะหันหน้าไปด้านข้างได้ แต่อาการและอาการแสดงทั้งหมดในผู้ป่วยรายนี้ไม่เข้ากับกลุ่มอาการนี้

5. Cephalic tetanus สามารถพบผู้ป่วยมาด้วย right facial palsy ปวดกราม และอาจพบ generalized

ตารางที่ 1 การจัดระดับความรุนแรงของผู้ป่วยบาดทะยัก¹⁵

Criteria	grade 1	grade 2	grade 3
Incubation period (วัน)	> 14	10-14	< 10
Period of onset	> 6	3-6	< 3
Trismus	mild	moderate	severe
Generalized spasm	brief	frequent	continuous
Asphyxia	absent	absent	present

seizure ได้²⁶ แต่จะไม่พบภาวะแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อทั่วร่างกาย

อาการของผู้ป่วยรายนี้จัดระดับความรุนแรงด้วยวิธีของ Cole และ Youngman ตามตารางที่ 1 จัดเป็นกลุ่มที่มีอาการรุนแรง เนื่องจากมีภาวะกล้ามเนื้อแข็งเกร็งทั่วร่างกาย กล้ามเนื้อ masseter และกล้ามเนื้อบริเวณคอแข็งเกร็งตลอดเวลา เกิดภาวะหายใจเหนื่อยและลำบาก ถึงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาสารภาพทำได้เร็ว โดยการย้ายผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยระยะวิกฤต รับการใส่ท่อหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ หลายตำรากล่าวถึงการเจาะคอเร็ว (early tracheostomy) แต่ในรายนี้ไม่ได้ทำเนื่องจากในช่วงแรกผู้ป่วยอาการยังไม่คงที่ จึงทำการรักษาประคับประคองในระบบอื่นก่อน ต่อมาเมื่อเข้าสู่ปลายสัปดาห์ที่ 2 ผู้ป่วยเริ่มหายใจได้เองสลับกับใช้เครื่องช่วยหายใจ ทำให้ชะลอการเจาะคอออกไป และเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น ในที่สุดผู้ป่วยสามารถถอดท่อหายใจได้หลัง 3 สัปดาห์ แต่ผู้ป่วยยังคงเกิดปัญหาจากการใช้เครื่องช่วยหายใจและใส่ท่อหายใจนานคือ hospital acquired pneumonia แต่เชื้อไวต่อยาปฏิชีวนะทำให้สามารถควบคุมโรคได้ดี

ผู้ป่วยได้รับ TAT 3,000 ยูนิต ซึ่งหลายตำราและหลายรายงานกล่าวถึงปริมาณและชนิดของวัคซีนแตกต่างกัน โดยแนะนำให้ใช้ human tetanus immune globulin (HTIG) เป็นหลัก เพื่อป้องกันการแพ้ แต่เนื่องจากราคาของภูมิคุ้มกันชนิดนี้ค่อนข้างแพง และไม่มีในโรงพยาบาล จึงเลือกใช้ equine tetanus antitoxin (TAT) แทน โดยทำการทดสอบทางผิวหนังก่อน ในบางตำราแนะนำขนาด 3,000 - 5,000 ยูนิต²⁵ เข้ากล้ามเนื้อโดยแบ่งให้ตามตำแหน่งต่าง ๆ เนื่องจากยาปริมาณมาก บางตำราให้ขนาด 50,000 - 100,000 ยูนิต² โดยแบ่งให้ทางกล้ามเนื้อและทางเส้นเลือด

ภาวะแข็งเกร็ง ของกล้ามเนื้อในรายนี้ต้องให้ยาทั้งกลุ่ม benzodiazepines และ neuromuscular junction blockade โดยให้ยาขนาดสูงหยุดทางเส้นเลือดตลอดเวลา

ช่วง 2 สัปดาห์แรก จึงสามารถควบคุมอาการแข็งเกร็งกล้ามเนื้อได้ ซึ่งผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำทำให้การดูแลผู้ป่วยยากยิ่งขึ้น ต้องให้สารน้ำทดแทนและยากกระตุ้นการทำงานของหัวใจ (dopamine) เพื่อประคับประคองอาการ

ภาวะผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ผู้ป่วยพบไม่มากมีเพียงซีพจรเร็ว occasional PVC ใช้สูง ซึ่งภาวะทั้งสาม อาจเป็นผลมาจากภาวะแทรกซ้อนการติดเชื้อในระบบหายใจที่ผู้ป่วยได้รับ

ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยพบเพียงภาวะติดเชื้อในระบบหายใจ และเชื้อไวต่อยาปฏิชีวนะ ไม่พบภาวะ rhabdomyolysis ภาวะไตวาย หรือ cardiac arrest ภาวะติดเชื้อในระบบหายใจที่ผู้ป่วยเป็นในช่วงแรกน่าจะเป็นการติดเชื้อนอกโรงพยาบาล สังเกตจากระยะเวลาที่เกิดโรคและชนิดของเชื้อโรค อีกทั้งผู้ป่วยมีอาการไข้ ไอมีเสมหะนำมามาตั้งแต่แรกเริ่ม

มีรายงานกล่าวถึงการรักษาวิธีใหม่ ๆ เช่น intrathecal route (intrathecal HTIG^{14,21} intrathecal beclofen¹⁸) เป็นต้น แม้จะได้ผลดี แต่ยังไม่ได้รับการรับรองใช้เป็นมาตรฐานการรักษา

ผู้ป่วยควรได้รับการลดขนาดยาคลายกล้ามเนื้อเป็นระยะ เพื่อประเมินสติ หรือภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย แต่หลายครั้งที่ผู้ป่วยไม่สามารถลดขนาดยาได้เนื่องจากกล้ามเนื้อแข็งเกร็งมาก

25% ของผู้ป่วยไม่พบตำแหน่งที่เชื้อโรคเข้าสู่ร่างกาย^{4,11}

ผู้ป่วยรายนี้แม้จะจัดอยู่ในกลุ่มอาการรุนแรงและ มีปัญหาแทรกซ้อนของระบบหายใจก็ตาม แต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคและภาวะแทรกซ้อนได้เร็ว และได้รับการปฏิบัติที่เหมาะสม ร่วมกับไม่มีภาวะแทรกซ้อนในระบบอื่น ๆ ภาวะผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติพบไม่มาก ไม่มีโรคประจำตัว ระยะเวลาพักรักษาตัวและระยะเวลาดำเนินโรคนาน^{1,4,6,9} ทำให้การรักษาสามารถประคับประคองอาการได้ค่อนข้างคงที่ และอัตราการรอดชีวิตสูง แม้ผู้ป่วยจะอายุ

มากซึ่งรายงานพบว่ามีโอกาสเสียชีวิตสูง^{4,6}

การรักษาบาดทะยักใช้เวลานานและค่อนข้างยาก สิ่งสำคัญจึงอยู่ที่การป้องกันมากกว่า ในรายนี้มีประวัติอุบัติเหตุและมีบาดแผลเมื่อ 2 สัปดาห์ก่อน แต่ผู้ป่วยเจ็บเฉยไม่ได้รับการดูแลบาดแผลและไม่ใส่ใจการรับวัคซีนป้องกันโรคบาดทะยักจึงนำมาสู่การติดเชื้อบาดทะยักในที่สุด

มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการให้ HTIG ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บ พบว่าโอกาสเกิดบาดทะยักประมาณ 0.5-2 /ล้านคนที่ไม่เคยรับวัคซีน และ mortality สูงถึง 10% โดยกลุ่มเสี่ยงคือ ผู้ป่วยที่อายุมากซึ่งการได้รับวัคซีนยังไม่ครอบคลุม จึงมีมาตรฐานให้ HTIG ทุกรายในผู้ป่วยอายุมากที่ไม่เคยรับวัคซีนบาดทะยักมาก่อนโดยไม่คำนึงถึงชนิดของบาดแผล²⁰

มีหลายรายงานพบว่าผู้ป่วยบาดทะยักส่วนใหญ่ immunization ไม่ดี^{4,6} ทุกรายไม่เคยรับวัคซีนครบมาก่อน และเมื่อรับบาดเจ็บหรือมีบาดแผลจะละลายไม่ดูแลรักษา

อัตราการตายโรคบาดทะยัก (generalized tetanus) ทั่วโลกอยู่ในช่วง 45-55%³ โดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา ดังรายงานของประเทศอินเดีย พบว่าอัตราการตายใน adult tetanus 40.2%⁸ ประเทศตุรกี 58.1%⁹ เปรูโตริโก 68%¹⁰ ในขณะที่ neonatal tetanus สูงถึง 60% แม้จะไม่พบผลข้างเคียงของระบบประสาทในผู้ป่วยที่รอดชีวิตแต่อาจพบกล้ามเนื้อแข็งได้หลายเดือน

WHO recommenclation ในหลายประเทศมีระบบการให้ วัคซีนป้องกันโรคบาดทะยักในผู้ใหญ่ทุก ๆ 10 ปี เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยไม่ต้องได้รับบาดแผลมาก่อน

พื้นฟูวิชาการเรื่องโรคบาดทะยัก

โรคบาดทะยัก จุลชีพก่อโรคคือ Clostridium tetani ไม่ทนความร้อนและอากาศ สร้างสปอร์ทนความร้อนและสารเคมีต่าง ๆ ได้ดี พบมากในดิน ลำไส้และมูลของสัตว์หลายชนิด เช่น วัว ควาย สุนัข แมว หนู หมู ไก่ เป็นต้น ติดต่อกันโดยปนเปื้อนบาดแผล

Clostridium tetani ผลิตพิษ 2 ชนิดคือ tetalysin

และ tetanospasmin ซึ่ง tetanospasmin เป็นพิษที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาท ระยะฟักตัวของโรค incubation period (ระยะที่ได้รับเชื้อจนเริ่มแสดงอาการ) ประมาณ 3-21 วัน ระยะเวลาดำเนินโรค period of onset (ระยะเวลาดังแต่เริ่มมีอาการจนถึงมีอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อทั่วร่างกาย) อาจนานประมาณ 1-5 วัน ในทารกอาการมักเกิดประมาณอายุ 4-14 วัน ระยะฟักตัวและระยะเวลาดำเนินโรคที่สั้น ความรุนแรงของโรคจะมากและโอกาสเสียชีวิตสูง^{1,4,6,9}

อาการและอาการแสดง

อาการแสดงทางคลินิก แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

1. Generalized tetanus อาการแสดงเกิดทั่วร่างกาย local tetanus อาการแสดงเฉพาะที่
2. Local tetanus อาการแสดงเฉพาะที่
3. Cephalic tetanus อาการแสดงอยู่บริเวณใบหน้าและศีรษะ

4. Neonatal tetanus เกิดในเด็กทารกแรกเกิด ลักษณะบาดแผลที่พบส่วนใหญ่เป็นขนาดเล็ก^{5,6}

โรคบาดทะยักที่เกิดอาการทั่วร่างกาย เป็นกลุ่มที่พบบ่อย ผู้ป่วยมีอาการอ้าปากไม่ได้ (trismus, lockjaw) เนื่องจากมีการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวกับการเคี้ยวอาหาร (masseter rigidity) การแสดงสีหน้าคล้ายการเสียดยิ้ม (risus sardonicus) ต่อมาผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อบริเวณคอ หลัง หน้าท้อง ลำตัว หน้าอก ทำให้มีอาการหลังแอ่น (opisthotonus) เป็นระยะ ๆ โดยเฉพาะเวลาถูกกระตุ้น ทำให้มีอาการปวดกล้ามเนื้อมาก อาการเกร็งที่รุนแรงอาจทำให้เกิดการหักของกระดูกสันหลัง กระดูกท่อนยาว (long bone) ได้ หรือมีเลือดออกในกล้ามเนื้อ แต่ระดับความรู้สึกตัวยังคงปกติ บางรายที่มีอาการรุนแรงจะมีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจขณะมีอาการเกร็งและอาจหยุดหายใจเนื่องจากกล้ามเนื้อกะบังลมและกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรง

นอกจากนี้ยังพบภาวะผิดปกติของระบบประสาท

อัตโนมัติกล่าวคือ ระบบซิมพาเทติกทำงานมากเกินไป (sympathetic hyperactivity) เช่น การเต้นของหัวใจผิดปกติ หัวใจ ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงทั้งสูงและต่ำกว่าปกติ ไข้ขึ้นสูง เหงื่อออกมาก ซึ่งพบในรายที่รุนแรงและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต

การดำเนินโรคของผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรงเพิ่มขึ้นในช่วง 2 สัปดาห์แรก อาการจะค่อย ๆ ดีขึ้นใน 3 ถึง 5 สัปดาห์

การวินิจฉัยโรคและวินิจฉัยแยกโรค

โดยการสังเกตอาการและอาการแสดงทางคลินิก เป็นสำคัญ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันแยกโรคอื่น

antitetanus antibodies ส่วนมากตรวจไม่พบ

การเพาะเชื้อ Clostridium tetani จากแผลไม่มีความจำเป็นและผลไม่แน่นอนเพราะ

1. ต้องเก็บตัวอย่างโดยวิธีปลอดอากาศซึ่งทำได้ยาก
2. การพบเชื้อจากการเพาะเชื้อจากแผลไม่สามารถระบุว่าเป็นเชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดอาการได้
3. การพบเชื้อจากการเพาะเชื้อจากแผลอาจเกิดได้ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอแต่ไม่ได้เป็นโรคบาดทะยัก

พิษสารสตริกนิน (strychnine poisoning)^{11,16} มีอาการที่อาจคล้ายโรคบาดทะยัก แต่สามารถตรวจจากซีรัมและปัสสาวะได้^{1,2,11,16} ระดับของสารที่ก่อให้เกิดพิษคือ 1 มก./ดล.¹¹ ช่วงเวลาระหว่างที่ไม่มีการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ จะไม่พบ trismus และอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อหน้าท้อง^{2,16}

อาการคอแข็งจากการได้รับยาบางกลุ่ม (dystonic reactions to neuroleptic drugs or other central dopamine antagonists) อาจทำให้สับสน โดยมีอาการคอแข็งแต่จะมีอาการดิ่งรังให้ศีรษะหันไปด้านข้าง ซึ่งพบได้น้อยในโรคบาดทะยัก การให้ anticholinergic agents (bentropine or diphenhydramine) จะทำให้อาการดังกล่าว

หายไปได้อย่างรวดเร็ว

Dental infection ทำให้เกิด trismus ได้ แต่ไม่มีอาการแสดงอื่น ๆ เหมือนโรคบาดทะยัก

โรคลมชัก ผู้ป่วยจะมีการสูญเสียระดับความรู้สึกขณะมีอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ

การรักษา

เป้าหมายของการรักษาผู้ป่วยโรคบาดทะยัก คือ การกำจัดเชื้อ Clostridium tetani ขจัดพิษ รักษาประคับประคองอาการ ดูแลเรื่องระบบการหายใจ ภาวะแทรกซ้อนและโภชนาการ

ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดในห้องแยกหอผู้ป่วยระยะวิกฤต เพื่อลดการกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อม ได้รับการใส่ท่อหายใจหรือเจาะคอและใช้เครื่องช่วยหายใจ เพราะอาจเกิดการหยุดหายใจหรือทางเดินหายใจอุดตันได้

ผู้ป่วยควรได้รับการให้ภูมิคุ้มกัน ได้แก่ การให้ tetanus toxoid 0.5 มล. ทางกล้ามเนื้อ และ tetanus antitoxin เพื่อสลายพิษ tetanospasmin โดยแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ 1. Human tetanus immune globulin (HTIG) ให้ขนาด 500 ยูนิต ทางกล้ามเนื้อ¹ บางตำราให้ขนาด 3,000-5,000 ยูนิต ทางกล้ามเนื้อ^{2,25} บางตำราให้ HTIG 250 ยูนิต ทางกล้ามเนื้อ²⁵ บางรายงานกล่าวถึงขนาด 500 ยูนิต ได้ผลเพียงพอ^{1,22,25} มีบางรายงานศึกษาการให้ HTIG ทางไขสันหลัง (intrathecal route)^{14,21} แม้ได้ผลดีแต่ยังไม่ได้รับการใช้เป็นมาตรฐาน 2. Equine tetanus antitoxin (TAT) ต้องทำการทดสอบทางผิวหนังก่อนว่าแพ้หรือไม่ ถ้าไม่แพ้จึงให้ขนาด 50,000 - 100,000 ยูนิต² โดยแบ่งให้ทางเส้นเลือด 20,000 ยูนิต และทางกล้ามเนื้อในส่วนที่เหลือ บางตำราให้ TAT 3,000 - 5,000 ยูนิต ทางกล้ามเนื้อ²⁵ ทุกรายงานให้เพียงครั้งเดียว

การให้ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ metronidazole 500 มก. ทุก 6 ชั่วโมง หรือ penicillin 1.5 ล้านยูนิต ทุก 6 ชั่วโมง นาน 7-10 วัน²

การลดอาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ โดยการให้

ยากกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ benzodiazepines เช่น diazepam, lorazepam, midazolam ขนาดยาปรับตามอาการ ให้ได้ทั้งชนิดฉีดและรับประทาน ระยะเวลาที่ได้รับยานานประมาณ 3-4 สัปดาห์ขึ้นกับอาการของผู้ป่วย และเมื่ออาการดีขึ้นจึงค่อย ๆ ลดขนาดยาในเวลา 2-3 สัปดาห์ เพื่อป้องกัน withdrawal effect

Neuromuscular junction blockade เช่น vecuronium (ให้ทางเส้นเลือดอย่างต่อเนื่อง), pancuronium (ให้ทางเส้นเลือดเป็นครั้งคราว) ในรายที่มีอาการรุนแรงซึ่งไม่สามารถคุมอาการด้วย benzodiazepines เพียงกลุ่มเดียว แต่ควรหยุดให้วันละครั้งเพื่อประเมินอาการและภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย

การให้ยาบางกลุ่มทางช่องไขสันหลัง (intrathecal baclofen)¹⁸ ในบางรายงานได้ผลดี แต่ยังไม่สามารถระบุได้ว่าดีกว่า benzodiazepines

การดูแลภาวะผิดปกติทางระบบประสาทอัตโนมัติ ควรให้ยากกลุ่ม alpha and beta adrenergic blockade เช่น labetalol เพราะการปิดกั้นเฉพาะเบต้าจะทำให้สายอัลฟาทำงานและเกิดความดันโลหิตสูงมากได้ แต่ถ้าต้องใช้ยากกลุ่ม beta blockade ควรเลือกชนิดออกฤทธิ์สั้น เช่น esmolol บางตำราแนะนำให้ propanolol^{2,3} เพื่อหวังผลลดภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachyarrhythmia) ร่วมด้วย

มีบางรายงานศึกษาการให้ burivacaine และ sufentanil ทางไขสันหลัง (epidural route)¹⁷ เพื่อลดอาการของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มากเกินไป ได้ผลดี แต่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การดูแลความดันโลหิตสูงยังรวมถึงการให้ morphine infusion²³ และ magnesium sulfate infusion²⁴

การดูแลเรื่องโภชนาการ ควรให้อาหารเร็วเท่าที่ผู้ป่วยอาการคงที่

การป้องกัน

มี 3 ระยะ คือ

1. Primary prevention คือการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในเด็กทุกรายตามตารางที่ 2 และควรฉีด tetanus toxoid ทุก 10 ปี

2. Secondary prevention คือ การให้ tetanus toxoid และ tetanus antitoxin ตามตารางที่ 3 มีการศึกษาการให้ tetanus toxoid เพียงครั้งเดียว¹² ซึ่งได้ผลดีแต่ยังไม่ได้ใช้เป็นมาตรฐาน

3. Tertiary prevention คือ การให้ tetanus antitoxin และการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค เพราะการเป็นโรคบาดเจ็บไขสันหลังไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันเพียงพอสำหรับการป้องกันโรคครั้งต่อไปได้

ตารางที่ 2 Primary immunization²

อายุ	Vaccine
2 เดือน	DTaP
4 เดือน	DTaP
6 เดือน	DTaP
12 - 18 เดือน	DTaP
4 - 6 ปี	DTaP
14 - 16 ปี	Td (ให้ซ้ำทุก 10 ปี)

DTaP diphtheria and tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine Td tetanus and diphtheria toxoid

ตารางที่ 3 Tetanus prophylaxis in wound management^{3,19}

ประวัติการรับภูมิคุ้มกันโรคบาดทะยัก	ประเภทของบาดแผล	
	สะอาด และ เล็ก	ประเภทอื่น
Tetanus toxoid 3 ครั้ง ขึ้นไป	No TIG ; T เท่านั้น ถ้าได้รับเกิน 10 ปี	No TIG ; T เท่านั้น ถ้าได้รับเกิน 5 ปี
Tetanus toxoid น้อยกว่า 3 ครั้ง หรือประวัติไม่แน่ชัด	No TIG ; tetanus toxoid 0.5 ml	TIG* 500 ยูนิต ; tetanus toxoid 0.5 ml

*Equine tetanus antitoxin จะให้ทดแทน ต่อเมื่อไม่มี TIG
TIG คือ tetanus immune globulin, T คือ tetanus toxoid

สรุป

โรคบาดทะยัก ยังเป็นโรคที่พบได้ในประเทศไทย ผู้ป่วยที่มีอาการอ้าปากไม่ได้ หรือกลืนอาหารลำบากซึ่งเป็นอาการนำของโรค แพทย์ควรต้องคิดถึงโรคบาดทะยักไว้ด้วยเสมอ

โรคบาดทะยักเป็นโรคติดต่อที่สามารถป้องกันได้ ระบบสาธารณสุขจึงควรประชาสัมพันธ์โปรแกรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน (immunization) ในเด็ก และปลูกฝังจิตสำนึกการดูแลใส่ใจบาดแผลแม้จะเป็นแผลขนาดเล็ก การรับวัคซีนป้องกันโรคบาดทะยักอย่างถูกต้องและครบถ้วนในประชาชนทุกวัย รวมทั้งถ้าเป็นไปได้ควรให้ประชาชนทุกคนมารับวัคซีนโรคบาดทะยักทุก 10 ปี ซึ่งจะทำให้โรคบาดทะยักมีจำนวนลดลงหรือหมดไปในอนาคต อีกทั้งประเทศไทยจะไม่ต้องสูญเสียทรัพยากรทางการแพทย์งบประมาณในการรักษา และทรัพยากรมนุษย์ที่มีค่าต่อประเทศชาติมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์ สุริยะ นันทสุนกนธ์ หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม ในคำแนะนำและเป็นที่ปรึกษาในการจัดทำรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ขอขอบคุณ เพื่อนแพทย์ และ

เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องที่ร่วมกันดูแลรักษาผู้ป่วยโรคบาดทะยักรายนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Bleck TP. Clostridium tetani (Tetanus). in : GL Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. New York : Churchill Livingstone ; 2002 : 2537 - 43.
2. Brook, Itzhak. Clostridium tetani (Tetanus). in : Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G. Prober, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. 2003 ; 98 : 1 - 4.
3. Brook, Itzhak. Tetanus in Children. Pediatric Emergency Care 2004. 20(1) : 48 - 51.
4. Permpikul, Chairat. The clinical course and outcome of generalized tetanus : A 5-year-experience from the medical intensive care unit, Siriraj hospital. Siriraj hospital gazette 2000 : 52(8): 509 - 15.
5. Kanchanapongkul, Jirasak. Tetanus in adults : A review of 85 cases at Chonburi hospital. J Med Assoc Thai 2001 : 494 - 9.

6. ศุภชัย ไพบูลย์ผล. โรคบาดทะยักในโรงพยาบาลราชบุรี. วารสารกรมการแพทย์ 2544 ; 26(3) : 123 - 6.
7. สมศักดิ์ เทียมเก่า. โรคบาดทะยัก. คลินิก วารสารเวชปฏิบัติและการใช้ยา 2541 : 705 - 8.
8. Patel JC, Mehta BC. Tetanus : study of 8,697 cases. Indian J Med Sci 1999 : 53 : 393 - 401.
9. Ergonul O, et al. Analysis of the fatality rate of tetanus among adults in a tertiary hospital in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003 ; 22 : 188 - 90.
10. CDC. MMWR : Tetanus-Puerto Rico, 2002. JAMA 2002 ; 288(14) : 1710 - 1.
11. Williams SR. Strychnine. in : Olsen KR, editor. Poisoning and drug overdose. 4th ed. United States of America : McGraw- Hill companies, Inc., 2004 : 348 - 50.
12. Cavuslu S, et al. Seroprevalence of tetanus antibody in Turkish population and effectiveness of single-dose tetanus toxoid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003 ; 22 : 431 - 3.
13. Thwaites CL, Farrar JJ. Preventing and treating tetanus [editorials]. BMJ 2003 ; 326 : 117 - 8.
14. Democrito de Barros, et al. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. BMJ online first bmj.com (published 5 march 2004).
15. Cole L, Youngman H. Treatment of tetanus. Lancet 1969 ; 1 : 1017 - 9.
16. Libenson, Mark H., Yang, Jane M. Weekly clinicopathological exercises : case 12-2001: A 16-year-old boy with an altered mental status and muscle rigidity. N Engl J Med 2001 ; 344(16) : 1232 - 9.
17. Bhagwanjee, Satish, et al. Management of sympathetic overactivity in tetanus with epidural buvivacaine and sufentanil : Experience with 11 patients. Critical Care Medicine 1999 ; 27(9) : 1721 - 5.
18. Engrand N, et al. The efficacy of intrathecal beclufen in severe tetanus. Anesthesiology, 1999 ; 90(6) : 1773 - 6.
19. American Academy of Pediatrics. Tetanus (lockjaw). In : Peter G, ed. 1997 Red Book: report of the Committee on Infectious Disease. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics ; 1997 : 518.
20. de Melker HE, Steyerberg EW. Function of tetanus immunoglobulin in case of injury : administration often unnecessary. J. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde. 148 (9) : 429 - 33, 2004 Feb 28
21. Abrutyn E, Berlin JA. Intrathecal therapy in tetanus : A meta-analysis. JAMA. 1991 ; 266 : 2262 - 7.
22. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, et al. Serologic therapy of tetanus in the United States. JAMA. 1976 ; 236 : 42-44.
23. Rocke DA, Wesley AG, Pather M, et al. Morphine in tetanus : the management of Sympathetic nervous system overactivity. S Afr Med J. 1986 ; 70 : 666 - 8.
24. Lipman J, James MFM, Erskine J, et al. Autonomic dysfunction in severe tetanus : Magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. Crit Care Med. 1987 : 15 : 987 - 8.
25. Abrutyn E. Tetanus. In : Braunwald E, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine vol 1. 15th ed. United States of America : McGraw- Hill companies, Inc., 2001 : 918 - 20.
26. Yanagi F, Sawada N, Nishi M, et al. Cephalic Tetanus in a nontraumatized patient with left facial palsy. Anesth Analg. August 1996 ; 83(2) : 423 - 4.
27. สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. รายงานเฝ้าระวังโรค (Annual Report) ประจำปี 2545.