

การเปลี่ยนแปลงจำนวนเกล็ดเลือด ตามวันของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกี ที่โรงพยาบาลแม่สอด จังหวัดตาก

โสภณ อัครพลังกุล*, ศรีสุดา อัครพลังกุล**

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม, **หน่วยวิจัยคลินิก, กลุ่มการพยาบาล, โรงพยาบาลแม่สอด, อ.แม่สอด, จ.ตาก.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแม่สอด

วิธีการศึกษา: รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีอายุ 1-15 ปีที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแม่สอดแบบย้อนหลังระหว่างปี พ.ศ. 2557-2561 ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบข้อมูลเจนนับระหว่างกลุ่มไข้เดงกี ไข้เลือดออกเดงกี และไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะช็อก เช่น อาการแรกรับ โดยการทดสอบฟิชเชอร์หรือโคสแควร์ เปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง เช่น อายุ โดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนหรือการทดสอบครุสคัล-วัลลิสขึ้นกับลักษณะของข้อมูล นำเสนอการเปลี่ยนแปลงจำนวนเกล็ดเลือดโดยใช้ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และนำเสนอกราฟหลังการวิเคราะห์ถดถอยพหุเพื่อทำนายจำนวนเกล็ดเลือด

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 909 ราย ไม่พบความแตกต่างของการจำแนกเพศตามระดับความรุนแรงของโรค พบคนไทยในกลุ่มไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกีมากกว่าชาวต่างชาติประมาณ 5 และ 2 เท่าตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะช็อกเป็นผู้ป่วยต่างชาติมากกว่าคนไทยประมาณ 1.5 เท่า เกล็ดเลือดของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีแนวโน้มลดลงถึงระดับต่ำที่สุดประมาณวันที่ 5-6 แล้วจึงเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยในกลุ่มไข้เลือดออกเดงกี กับกลุ่มไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะช็อกส่วนใหญ่มีเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นถึง 50,000 และถึง 100,000 ต่อไมโครลิตร ประมาณวันที่ 7 และวันที่ 9 ของการป่วยตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าการนัดเจาะเลือดเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดที่เกิน 100,000 ต่อไมโครลิตรรวม 679 ครั้ง

สรุป: ระดับเกล็ดเลือดในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีและไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะช็อกส่วนใหญ่เพิ่มกลับมามีอยู่ในระดับปลอดภัยภายหลังวันที่ 9 ของการป่วยและอาจไม่จำเป็นต้องนัดมาเจาะเลือดเพื่อดูระดับเกล็ดเลือดหลังจากนั้น

คำสำคัญ: การติดเชื้อเดงกีในเด็ก; เกล็ดเลือด; แนวโน้ม

Title: Change in platelet count according to date of illness among pediatric dengue infection patients at Mae Sot Hospital, Tak Province
Sopon Assawapalanggool*, Srisuda Assawapalanggool**
 *Unit of Pediatric, Mae Sot Hospital, **Unit of Clinical Research, Nursing Division, Mae Sot Hospital, Tak Province 63110, Thailand.
Siriraj Med Bull 2020;13(3):171-182

Abstract

Objective: To investigate the change of platelet count among pediatric dengue-infected patients admitted to Mae Sot Hospital.

Methods: Retrospective data collection was conducted among pediatric dengue patients aged 0-15 years who were admitted between 1st January 2014 and 31st December 2018. Baseline characteristics were described. Count data e.g. presenting symptoms were compared among severity groups: Dengue fever (DF), Dengue hemorrhagic fever (DHF) and Dengue shock syndrome (DSS) using Fisher exact probability test or Chisquare test where applicable. Continuous data e.g. age were compared using Analysis of variance: ANOVA or Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test, depending on data distribution. The Change of platelet count was summarized and multilevel analyzed including post-estimation prediction with graphic illustration.

Results: A total of 909 pediatric dengue-infected patients were admitted in our setting. There was no statistical significant difference in gender among severity groups. Thai were 5 times and 2 times more than other ethnic among DF and DHF groups respectively. Contrariwise, Thai was about 1.5 times less than other ethnic among DSS group. Platelet count of all dengue patients tended to decline, reached their minimum on 5th to 6th day of illness and then recovered. Patients among DHF and DSS groups tended to have platelet count above 50,000/ μ L and 100,000/ μ L around 7th and 9th day of illness respectively. However, 679 tests of platelet count in total among all severity groups were unnecessarily prescribed after their rising tendency above 100,000/ μ L.

Conclusion: Platelet count of almost all of the patients among DHF and DSS groups tended to recover their safety level after 9th day of illness and appointment for rechecking them may be unobligated.

Keywords: Pediatric dengue infection; platelet; tendency

Correspondence to: Sopon Assawapalanggool **E-mail:** soponass.01@gmail.com

Received: 11 March 2020 **Revised:** 1 May 2020 **Accepted:** 18 June 2020

<http://dx.doi.org/10.33192/Simedbull.2020.22>

บทนำ

การติดเชื้อไวรัสเดงกีพบในเขตร้อนและเขตอบอุ่นระหว่างเส้นละติจูดที่ 35 องศาเหนือถึง 35 องศาใต้ (หรือระหว่างเส้น isotherm 10 องศาเซลเซียสในเดือนมกราคม)^{1,2} ไวรัสเดงกีจัดอยู่ใน Family Flaviviridae โดยมียุงหลายชนิดใน Family Stegomyia เป็นพาหะนำโรค ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยุงลายบ้าน *Aedes aegypti* ยุงชนิดอื่นใน Genus *Aedes* ที่เป็นพาหะนำโรคได้แก่ *Aedes africanus*, *Aedes albopictus* และ *Aedes polynesiensis*³

ปัจจุบันมีการระบาดของไวรัสเดงกีหลายประเทศในเขตอบอุ่นร้อนขึ้น⁴ และยังพบผู้ป่วยนอกเขตอบอุ่นร้อนขึ้น^{5,6} ซึ่งผู้ป่วยส่วนหนึ่งกลับมาจากพื้นที่การระบาด⁷⁻⁹ และเกิดการระบาดจากยุง *Aedes albopictus*

ที่ติดไปกับสินค้าและพาหะขนส่งเนื่องจากยุงชนิดนี้ปรับตัวต่ออากาศเย็นได้ดี⁴ ไวรัสเดงกีมีระบาดซ้ำทุก 3-5 ปีและมีแนวโน้มความถี่เพิ่มขึ้น² ปัจจัยที่อาจมีอิทธิพลต่อการระบาดซ้ำได้แก่ ประสิทธิภาพในการควบคุมประชากรยุง herd immunity¹⁰ และการเปลี่ยนแปลงสภาพอากาศ^{8,11-14} โรคติดเชื้อนี้มีอุบัติการณ์ตลอดปีและชุกชุมขึ้นช่วงต้นฤดูฝนซึ่งในประเทศไทยเริ่มประมาณกลางเดือนพฤษภาคมของทุกปี¹⁵ ทั้งนี้ช่วงดังกล่าวมีอุณหภูมิอากาศร้อนสม่ำเสมอและความชื้นเหมาะสมต่อการแพร่พันธุ์ยุงลาย¹⁶ ประเทศไทยซึ่งเป็น hyperendemic area⁵ เคยมีการระบาดใหญ่ครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2501 ในเขตกรุงเทพมหานครบุรี¹⁷ ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มอายุ 0-14 ปี

โดยสูงสุดในกลุ่มอายุ 5-9 ปี และมีแนวโน้มเป็นมากขึ้นในกลุ่มอายุมากขึ้น¹⁸ ผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชายมีอัตราส่วนใกล้เคียงกัน

การติดเชื้อไวรัสเดงกีมีระยะฟักตัวในคนประมาณ 4-10 วัน^{2,19} ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไข้ ปวดศีรษะและกระบอกตา ปวดกล้ามเนื้อและข้อ ปวดท้อง อาเจียน อาจมีอาการคล้ายไข้หวัด เจ็บคอได้ ผู้ป่วยบางรายอาจมีผื่นคล้ายกับผื่นของโรคหัด² การตรวจร่างกายอาจพบต่อมน้ำเหลืองโตทั่วไป หน้าแดง ตาแดง คอแดง ผู้ป่วยในกลุ่มไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever) และไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ (dengue shock syndrome) ถูกจัดเป็นกลุ่มที่มีอาการรุนแรง (severe dengue infection)⁴ นอกจากนี้ยังพบว่า การติดเชื้อไวรัสเดงกีอาจไม่มีอาการได้^{3,20} โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็น reservoir ในวงจรการแพร่โรคได้

การตรวจเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเดงกีให้ได้แต่เนิ่น ๆ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีสัญญาณเตือนหรือมีอาการรุนแรงเป็นสิ่งสำคัญต่อการวางแผนการรักษาและติดตาม การวินิจฉัยเบื้องต้น (presumptive) อาศัยประวัติการอยู่ใน endemic area และการตรวจเลือดครบ (complete blood count) ซึ่งจะพบการลดลงของเม็ดเลือดขาว การลดลงของเกล็ดเลือด และในรายที่รุนแรงซึ่งมีการรั่วของพลาสมาออกจากหลอดเลือดจะพบการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นทุกรายควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะเพื่อยืนยันการวินิจฉัย² ได้แก่การตรวจหาชิ้นส่วนของไวรัส แอนติเจน และแอนติบอดีที่จำเพาะต่อไวรัสเดงกี (virus, viral nucleic acid, antigens or antibodies) หรือหลายวิธีเหล่านี้นประกอบกัน²¹ ไวรัสและชิ้นส่วนของไวรัสจะสามารถตรวจพบในระบบไหลเวียนเลือด น้ำเหลือง และเนื้อเยื่อของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มป่วยและกินเวลานานประมาณ 4-5 วัน ในขณะที่ระดับและความไวของการตรวจพบแอนติบอดีที่จำเพาะต่อไวรัสเดงกีในซีรัมขึ้นกับ immune status ของผู้ป่วย การติดเชื้อกลุ่ม flavivirus ในอดีตและวันที่ป่วย ผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อของ flavivirus หรือไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคจากเชื้อในกลุ่ม flavivirus เช่น Japanese encephalitis, yellow fever จะมีการตอบสนองของแอนติบอดีช้ากว่า²

IgM เป็นแอนติบอดีชนิดแรกที่จะถูกตรวจพบในการติดเชื้อครั้งแรก ซึ่งประมาณร้อยละ 50 จะพบใน 3-5 วันของการป่วย และเพิ่มเป็นร้อยละ 80 และ 99 ในวันที่ 5 และวันที่ 10 ของการป่วยตามลำดับ ทั้งนี้ระดับ IgM ของผู้ป่วยเดงกีจะขึ้นสูงสุดประมาณวันที่ 14 แล้วจึงลดลงจนตรวจไม่พบภายหลังป่วย 2-3 เดือน ส่วน IgG จะถูกตรวจพบในซีรัมเพียงระดับต่ำในช่วงปลายสัปดาห์แรกและมีการเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ และถูกพบได้ในระดับต่ำไปตลอดเป็นระยะเวลานาน ส่วนการติดเชื้อครั้งหลังระดับของ IgG จะมีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจากระดับเดิมและมีระดับสูงตั้งแต่วัยต้นของการป่วยและจะยังคงอยู่ในระดับสูงเป็นระยะเวลานานหลายเดือน ขณะที่ระดับของ IgM ในการติดเชื้อครั้งหลังจะพบและมีการเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับการติดเชื้อครั้งแรก ผู้ป่วยบางรายอาจตรวจไม่พบ IgM ในการติดเชื้อครั้งหลัง ทั้งนี้ในปัจจุบันการใช้อัตราส่วนระหว่าง IgM: IgG ในช่วงต้นของการป่วยเพื่อจำแนกการติดเชื้อครั้งแรกหรือการติดเชื้อครั้งหลังได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้น แทนตรวจวัดด้วยวิธี hemagglutination-inhibition test สำหรับ NS1 antigen สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่การป่วยวันที่ 1-7 สามารถออกผลการตรวจที่รวดเร็วแต่มีข้อจำกัดคือราคาแพง ส่วนการตรวจไวรัสหรือกรดนิวคลีอิกของเชื้อไวรัสต้องใช้เครื่องมือและห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อน^{2,22,23}

การดำเนินโรคแบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ ระยะไข้เฉียบพลัน ระยะวิกฤตหรือระยะช็อก และระยะฟื้นตัว ปัจจุบันยังไม่มียาฆ่าเชื้อไวรัสเดงกี ใช้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ความรู้ความเข้าใจธรรมชาติของโรคและการติดตามดูแลสัญญาณชีพ อาการและอาการแสดงรวมถึงการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงและปริมาณเกล็ดเลือดจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อเป็นข้อมูลในการวางแผนการรักษาเป็นเครื่องบ่งชี้ว่าน้ำเหลืองรั่วออกจากเส้นเลือดและอาจนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตต่ำได้ ซึ่งจัดเป็นระยะวิกฤต ระยะนี้จะนาน 24-48 ชั่วโมง ที่จะมีการรั่วของพลาสมาซึ่งจำเป็นต้องให้สารน้ำชดเชย⁴

ปัจจุบันกลุ่มงานกุมารเวชกรรมโรงพยาบาลแม่สอดให้การดูแลผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีโดยการเฝ้าระวังภาวะที่มีการรั่วของพลาสมาและภาวะเลือดออก กุมารแพทย์ผู้ดูแลมีการสั่งเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ

และนัดตรวจผู้ป่วยซ้ำเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังและติดตามอาการภายหลังให้การรักษาและจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน

องค์การอนามัยโลกแนะนำให้สามารถจำหน่ายผู้ป่วยได้เมื่อเกล็ดเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น² และจำนวนเกล็ดเลือดที่แพทย์สามารถจำหน่ายผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัยคือไม่ต่ำกว่า 50,000 ต่อไมโครลิตร (μL) แต่มีข้อแนะนำให้หาสาเหตุอื่นเพิ่มเติมหากมีไข้เกิน 10 วัน²⁴ และควรเจาะตรวจไขกระดูกหากจำนวนเกล็ดเลือดไม่ถึง 100,000/ μL เมื่อเวลาผ่านไปถึง 2 สัปดาห์²⁵

แพทย์ผู้ดูแลมีแนวทางการนัดผู้ป่วยเจาะตรวจเลือดซ้ำเพื่อเฝ้าระวังการดำเนินของโรคด้วยระยะเวลาและความถี่แตกต่างกันขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค ระยะของการป่วยจำนวนเกล็ดเลือด และการตัดสินใจของแพทย์เป็นหลัก การนัดตรวจเลือดซ้ำที่ไม่สมเหตุผลขาดหลักฐานเชิงประจักษ์อาจเป็นเหตุให้มีจำนวนผู้ป่วยนัดกลับมาตรวจเลือดซ้ำเป็นจำนวนมากที่แผนกผู้ป่วยนอก การศึกษารูปแบบการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีจะได้อผลที่สามารถนำไปวางแผนการนัดผู้ป่วยได้จำเพาะเจาะจงและลดความหนาแน่นของผู้ป่วยที่มารับบริการได้อย่างเหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษารูปแบบการเปลี่ยนแปลงจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกี

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบ Retrospective study ศึกษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกี อายุ 1-15 ปี ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลแม่สอด ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2561 เกณฑ์การคัดออกได้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการเติมเกล็ดเลือด ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงเกิดภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจาย ภาวะทำลายไขกระดูกโดยเซลล์มะเร็ง หรือเสียชีวิต ผู้วิจัยทำการรวบรวมข้อมูลอาการ อาการแสดง เพศ เชื้อชาติ อายุ โรคร่วม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ hematology จากบันทึกเวชระเบียนโรงพยาบาล

การศึกษานี้ใช้เกณฑ์แบ่งระดับความรุนแรงของโรคโดยองค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 1997 ซึ่งแบ่ง

ได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ไข้เดงกี (dengue fever: DF) ใช้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever: DHF) และไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะช็อก (dengue shock syndrome: DSS) จากการสืบค้นฐานข้อมูลของสถาบันซึ่งการวินิจฉัยใช้ ICD-10 เดิม

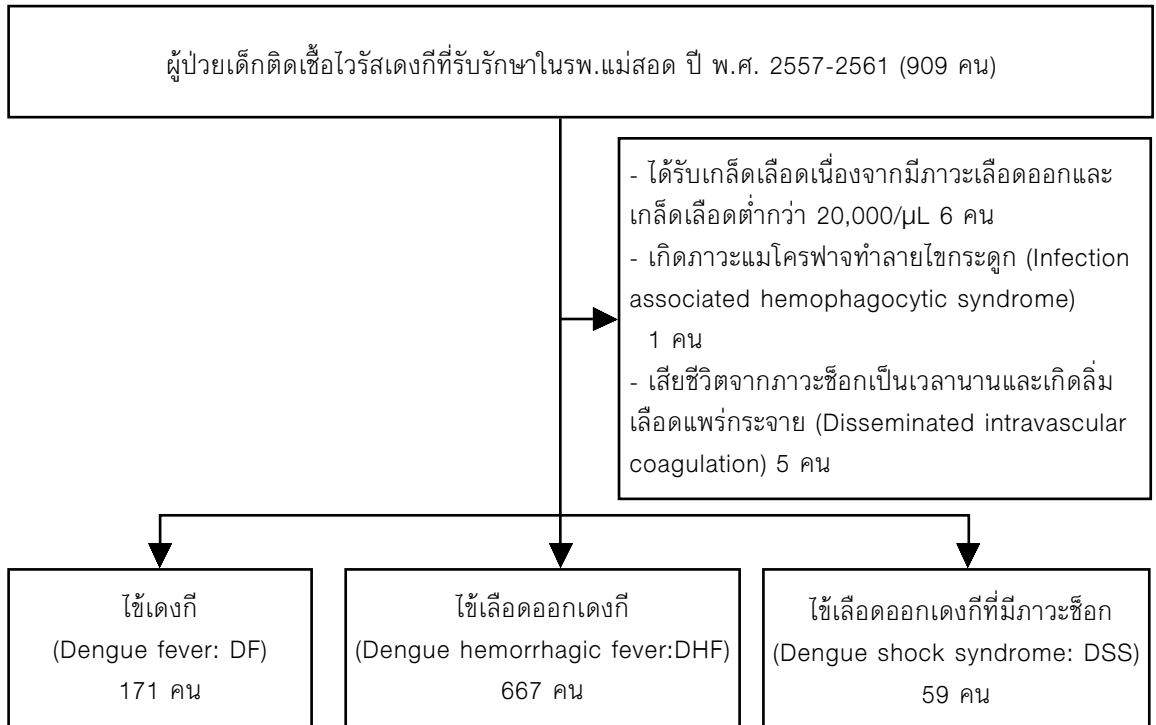
งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลแม่สอด เลขที่ COA 020 MSHP REC 023

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบข้อมูลแจกแจงระหว่างกลุ่มไข้เดงกี ไข้เลือดออกเดงกี และไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะช็อก เช่น อาการ แรก รับ เพศ โดยใช้ Fisher exact probability test หรือ Pearson's chi-squared test ตาม assumption ของข้อมูล เปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง เช่น อายุ โดยใช้การทดสอบครุสคัล-วอลล์ (Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test) หรือการวิเคราะห์ความแปรปรวน (Analysis of variance: ANOVA) ขึ้นกับลักษณะการกระจายของข้อมูล และนำเสนอการเปลี่ยนแปลงจำนวนเกล็ดเลือดโดยใช้ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือดด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุระดับ (multi-level analysis) รวมถึงการแสดงกราฟทำนายรูปแบบการเปลี่ยนแปลงจำนวนเกล็ดเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อเดงกีในแต่ละกลุ่มภายหลังการวิเคราะห์ถดถอยพหุระดับ (post-estimation prediction)

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีเข้ารับการรักษาในแผนกกุมารเวชกรรมโรงพยาบาลแม่สอดระหว่างปี พ.ศ. 2557-2561 มีจำนวนทั้งสิ้น 909 ราย คัดออก 12 รายเป็น DHF ที่ได้รับเกล็ดเลือดเนื่องจากมีเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงร่วมกับมีเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่วนต้นจำนวน 6 ราย มีภาวะแมโครฟาจทำลายไขกระดูก 1 ราย และเสียชีวิตจากภาวะเลือดออกรุนแรงและเกิดลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation: DIC) 5 ราย (รูปที่ 1) ผู้ป่วยตรงเกณฑ์คัดเข้าศึกษาแบ่งเป็น DF 171 ราย DHF 667 ราย และ DSS 59 ราย (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1. แสดงจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อเดงกีตามระดับความรุนแรงและผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษา

ตารางที่ 1. จำนวนผู้ป่วยไข้เดงกี ไข้เลือดออกเดงกี และไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะช็อกที่รับไว้รักษาในแผนกกุมารเวชกรรม ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2561

ปี	DF (171 คน)		DHF (667 คน)		DSS (59 คน)		P
	n	%	n	%	n	%	
2557	17	20.2	57	67.9	10	11.9	0.292
2558	44	16.9	199	76.6	17	6.5	
2559	15	14.9	81	80.2	5	4.9	
2560	49	19.5	189	75.3	13	5.2	
2561	46	22.9	141	70.1	14	7.0	
รวม	171	19.1	667	74.3	59	6.6	

ผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชายจำแนกตามระดับความรุนแรงของโรคทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกันในกลุ่ม DF และ DHF พบคนไทยมากกว่าต่างชาติประมาณ 5 เท่า และ 2 เท่าตามลำดับ (ร้อยละ 83.0 เทียบกับร้อยละ 17.0 และร้อยละ 68.1 เทียบกับร้อยละ 31.9) ในขณะที่กลุ่ม DSS พบจำนวนผู้ป่วยต่างชาติมากกว่าคนไทยประมาณ 1.5 เท่า (ร้อยละ 61.0 เทียบกับร้อยละ 39.0 ตามลำดับ)

ผู้ป่วยกลุ่ม DSS มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่ม DF และ DHF (5.8 ± 3.9 ; 7.6 ± 4.3 และ 8.0 ± 4.3 ตามลำดับ $p < 0.001$) ผู้ป่วยกลุ่ม DHF และ DSS เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลช้ากว่ากลุ่ม DF (3.8 ± 1.5 ; 3.8 ± 1.4 และ 3.4 ± 1.6 วันตามลำดับ ($p = 0.018$)) ผู้ป่วยมีอาการแรกเริ่มส่วนใหญ่คือปวดศีรษะและอาการของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง อาเจียน ท้องเดิน อาการร่วมอื่นที่พบได้รองลงไปคือ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ และมีผื่น (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกี จำแนกตามระดับความรุนแรงของโรค

	DF (171 คน)		DHF (667 คน)		DSS (59 คน)		P
	n	%	n	%	n	%	
เพศ							
ชาย	90	52.6	309	46.3	30	50.9	0.307
หญิง	81	47.4	358	53.7	29	49.1	
เชื้อชาติ							
ไทย	142	83.0	454	68.1	23	39.0	<0.001
ต่างชาติ	29	17.0	213	31.9	36	61.0	
อายุ (ปี)							
<1	14	8.2	61	9.2	10	17.0	
1-5	49	28.7	155	23.2	21	35.6	
6-9	50	29.2	178	26.7	15	25.4	
10-15	58	33.9	273	40.9	13	22.0	
Mean $\pm$ SD	7.6 $\pm$ 4.3		8.0 $\pm$ 4.3		5.8 $\pm$ 3.9		<0.001
Body weight: mean $\pm$ SD	28.8 $\pm$ 16.1		28.0 $\pm$ 15.8		20.1 $\pm$ 12.8		<0.001
Weight for age: mean $\pm$ SD	110.3 $\pm$ 34.3		102.2 $\pm$ 29.4		96.4 $\pm$ 24.8		0.009
จำนวนผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจำแนกตามวันที่ป่วย							
1-3	93	54.4	274	41.1	25	42.4	
4-5	62	36.2	320	48.0	27	45.8	
>5	16	9.4	73	10.9	7	11.8	
วันที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล	3.4 $\pm$ 1.6		3.8 $\pm$ 1.5		3.8 $\pm$ 1.4		0.018
ภายหลังเริ่มป่วย: mean $\pm$ SD							
อาการแรกเริ่ม							
ปวดศีรษะ	137	80.1	486	72.9	45	76.3	0.143
ผื่น	7	4.1	26	3.9	5	8.5	0.233
ปวดกล้ามเนื้อ/ปวดข้อ	55	32.2	264	39.6	20	33.9	0.166
ปวดท้อง	114	66.7	451	67.6	40	67.8	0.983
อาเจียน	102	59.6	336	50.4	24	40.7	0.031
ท้องเดิน	67	39.2	401	60.1	22	37.3	<0.001

ผู้ป่วยได้รับการตรวจ dengue antibody ร้อยละ 80.7 (724/897) และตรวจ dengue antigen ร้อยละ 23.3 (209/897) Jointed และ Marginal probability ของผลทดสอบ dengue antibody ในผู้ป่วยแต่ละความรุนแรงที่ควรได้รับการทดสอบ (intention to be tested) แสดงดังตารางที่ 3 อัตราที่พบผลการตรวจ dengue IgG เป็นบวก ในกลุ่ม DSS มากกว่ากลุ่ม DHF และ DF (ร้อยละ 61.0 vs. ร้อยละ 51.7 เทียบ

กับร้อยละ 25.1 ตามลำดับ) อัตราที่พบผลการตรวจ dengue IgM เป็นบวก ในกลุ่ม DF, DHF และ DSS เท่ากับร้อยละ 14.0, 28.0 และร้อยละ 26.5 ตามลำดับ ในขณะที่อัตราที่พบผลการตรวจ dengue NS1 antigen เป็นบวกในกลุ่ม DF DHF และ DSS เท่ากับร้อยละ 43.9, 11.2 และร้อยละ 27.1 ของผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละกลุ่มตามลำดับ (หรือร้อยละ 91.5 96.2 และร้อยละ 32.7 ของจำนวนที่ส่งตรวจในแต่ละกลุ่มตามลำดับ)

ตารางที่ 3. จำนวนและผลการส่งตรวจ Dengue antigen and dengue antibodies (qualitative) ในผู้ป่วยแสดงตามระดับความรุนแรงของโรค

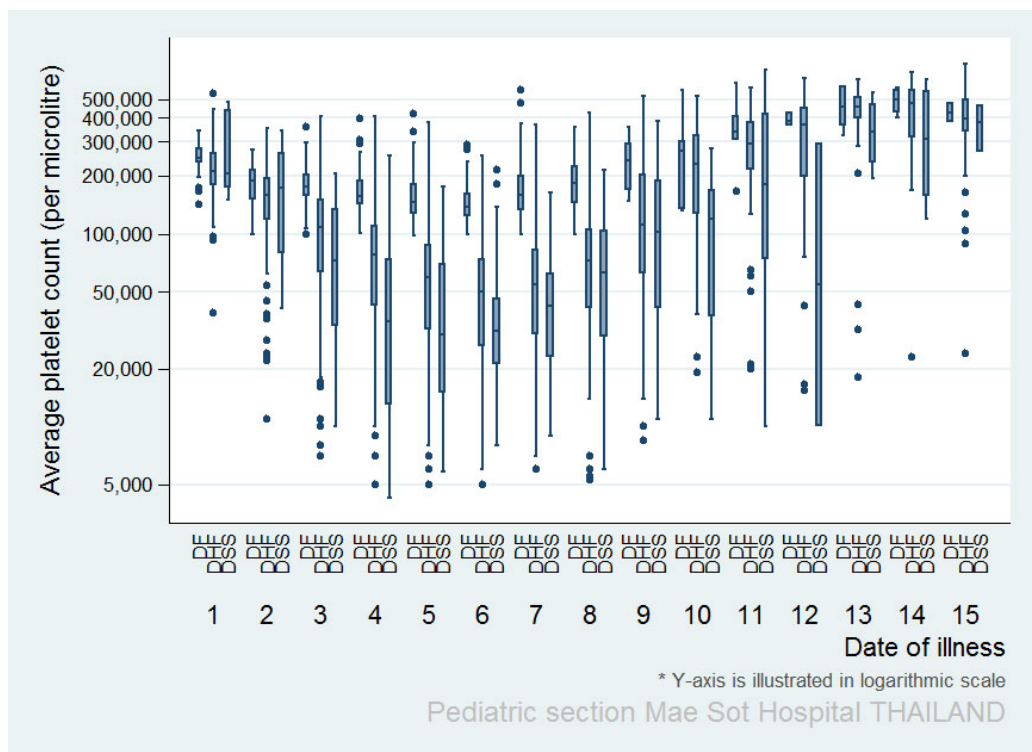
ลักษณะ		Dengue NS1Ag: n [%]									รวม
		DF (171): 82 [47.9]			DHF (667): 78 [11.7]			DSS (59): 49 [83.1]			
		Positive	Negative	N/A	Positive	Negative	N/A	Positive	Negative	N/A	
Dengue antibody qualitative test	IgM+ ̄ IgG -	4	0	7	4	0	101	1	2	0	119
	IgG + ̄ IgM -	0	7	23	0	3	260	0	26	0	319
	IgM + ̄ IgG +	5	0	8	1	0	81	10	0	0	105
	IgM - ̄ IgG -	49	0	14	35	0	72	2	5	4	181
	N/A	17	0	37	35	0	75	3	0	6	173

เกล็ดเลือดของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีแนวโน้มลดลงในวันที่ 2 ของไข้และต่ำที่สุดประมาณวันที่ 5-6 ของการป่วย จากนั้นจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นในวันที่ 7 ของไข้ ผู้ป่วยในกลุ่ม DHF กับ DSS มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำที่สัณน้อยกว่า 100,000/ μ L อย่างไรก็ดีตามแม้ว่ากลุ่ม DSS จะมีระดับต่ำที่สุดของเกล็ดเลือดต่ำกว่ากลุ่ม DHF

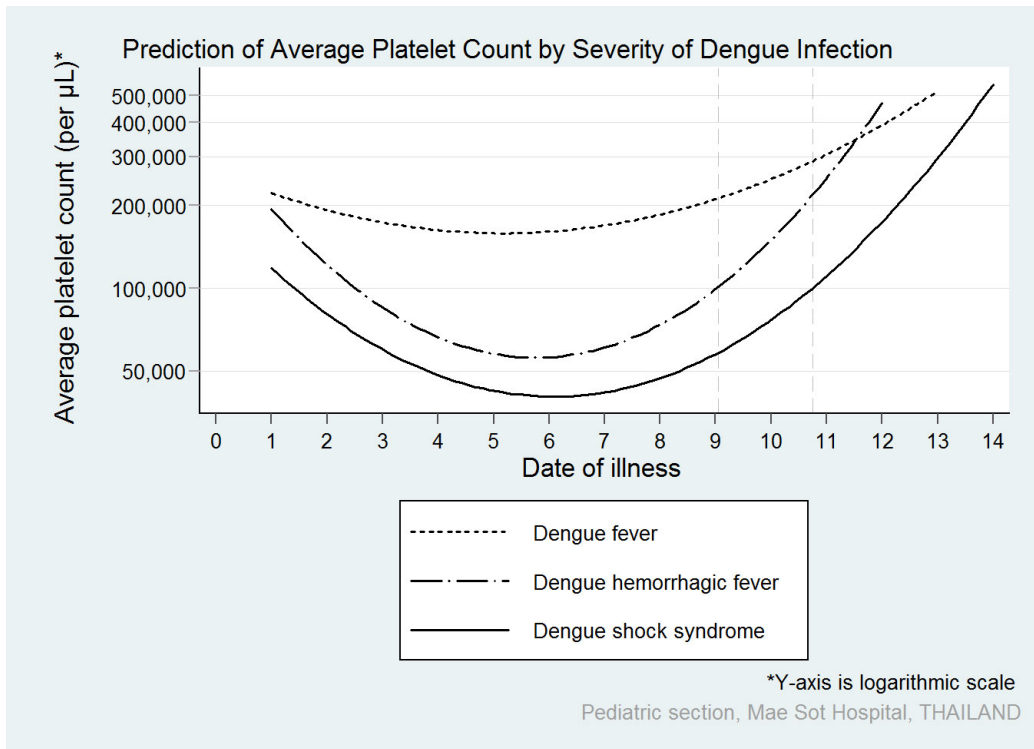
ผู้ป่วยทั้งกลุ่ม DHF และ DSS ส่วนใหญ่จะมีจำนวนเกล็ดเลือดกลับสูงขึ้นมากกว่า 100,000/ μ L ประมาณวันที่ 9 ของการป่วย (ตารางที่ 4 และรูปที่ 2) ซึ่งแสดงด้วยเส้นกราฟทำนายภายหลังการวิเคราะห์ถดถอยพหุระดับ (post-estimation prediction) ดังรูปที่ 3

ตารางที่ 4. การเปลี่ยนแปลงเกล็ดเลือดตามวันของผู้ป่วยจำแนกตามระดับความรุนแรงของโรค

	ระดับเกล็ดเลือด (/ μ L)						P
	DF (171 คน)		DHF (667 คน)		DSS (59 คน)		
	Mean	$\pm$ SD	Mean	$\pm$ SD	Mean	$\pm$ SD	
วันที่ (หลังเริ่มป่วย)							<0.001*
1	246000.0	$\pm$ 48105.0	225102.0	$\pm$ 91112.4	290600.0	$\pm$ 158637.3	
2	182475.0	$\pm$ 45362.9	151252.5	$\pm$ 64419.9	183750.0	$\pm$ 125138.3	
3	180632.4	$\pm$ 46065.8	114071.6	$\pm$ 69196.7	84395.0	$\pm$ 60547.1	
4	170989.1	$\pm$ 48664.9	82204.3	$\pm$ 50348.8	56237.1	$\pm$ 58217.9	
5	158208.3	$\pm$ 48579.2	64493.8	$\pm$ 43055.2	46336.17	$\pm$ 42548.9	
6	149205.1	$\pm$ 41152.7	54554.6	$\pm$ 35855.7	42808.0	$\pm$ 40841.2	
7	188627.4	$\pm$ 92020.0	63151.8	$\pm$ 48269.8	51461.5	$\pm$ 35208.3	
8	190058.8	$\pm$ 61924.7	84567.4	$\pm$ 65331.5	71153.8	$\pm$ 49402.6	
9	235545.5	$\pm$ 70793.1	141858.9	$\pm$ 103724.8	122230.8	$\pm$ 106058.3	
10	278800.0	$\pm$ 150258.2	227216.9	$\pm$ 122821.0	116636.4	$\pm$ 84477.5	
11	360500.0	$\pm$ 143207.2	294529.4	$\pm$ 131829.9	252644.4	$\pm$ 243856.0	
12	390000.0	$\pm$ 30789.6	333272.2	$\pm$ 170940.3	152500.0	$\pm$ 201525.4	
13	461200.0	$\pm$ 118108.9	418448.3	$\pm$ 162503.8	356250.0	$\pm$ 149929.7	
14	494500.0	$\pm$ 79885.3	438821.4	$\pm$ 155016.6	358250.0	$\pm$ 239259.1	
15	427000.0	$\pm$ 66468.0	381742.3	$\pm$ 175214.2	370000.0	$\pm$ 100374.3	



รูปที่ 2. การเปลี่ยนแปลงรายวันของจำนวนเกล็ดเลือดจำแนกตามความรุนแรงของโรค



รูปที่ 3. กราฟทำนายการเปลี่ยนแปลงรายวันของจำนวนเกล็ดเลือดจำแนกตามความรุนแรงของโรค

อภิปรายผล

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีในโรงพยาบาลแม่สอด ปี พ.ศ. 2557-2561 แบ่งเป็นกลุ่ม DF ร้อยละ 19.1 DHF ร้อยละ 74.3 และ DSS ร้อยละ 6.6 ซึ่งการศึกษาในโรงพยาบาลแพร่ซึ่งรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยระหว่าง ปี พ.ศ. 2550-2553 พบ DF ร้อยละ 50.3 DHF ร้อยละ 38.1 และ DSS ร้อยละ 11.6²⁶ ทั้งนี้เนื่องจากความแตกต่างของเวลาที่ดำเนินการวิจัยส่งผลให้เกิดความแตกต่างในสัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น primary และ secondary infection ที่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาเปลี่ยนไป¹⁸ และลักษณะการระบาดของโรคที่มีลักษณะเป็นคาบ (periodical) ทุก 3-5 ปี^{2,4} ซึ่งเกี่ยวข้องกับคาบการเปลี่ยนแปลงของสภาพภูมิอากาศ^{12,13,18,27,28}

ผู้ป่วยกลุ่ม DF และ DHF ส่วนใหญ่เป็นคนไทย ในขณะที่กลุ่ม DSS ส่วนใหญ่เป็นชาวต่างชาติ ความแตกต่างนี้อาจเป็น Berkson's paradox ซึ่งเกิดเนื่องจาก referral bias กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อมาจากโรงพยาบาลของประเทศเพื่อนบ้าน อีกส่วนหนึ่งถูกส่งต่อมาจากสถาน

พยาบาลในเครือข่ายซึ่งส่วนใหญ่เป็นชาวต่างชาติ นอกจากนี้ความแตกต่างนี้อาจเป็นผลมาจากการเข้าถึงบริการที่ยากลำบาก และ/หรือ ความยากลำบากในการสื่อสารจากความแตกต่างทางภาษา

อาการส่วนใหญ่ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีในการศึกษานี้คือ อาการปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อและข้อ ตลอดจนมีอาการของระบบทางเดินอาหารคล้ายคลึงกับการศึกษาอื่น²⁹ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่ม DSS ในการศึกษานี้น้อยกว่ากลุ่ม DF และ DHF สอดคล้องกับการศึกษาอื่นในไทย คิวบา และนิการากัว^{26,30,31} ผู้ป่วยที่มีอายุและน้ำหนักตัวน้อยมีความอ่อนไหวต่อการสูญเสียสารน้ำจากร่างกาย การสูญเสียสารน้ำจากร่างกายเพียงปริมาณเล็กน้อยจะคิดเป็นร้อยละที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับปริมาตรสารน้ำทั้งหมดในร่างกาย และสัญญาณชีพเกิดการเปลี่ยนแปลงทรุดลง เช่น ความดันโลหิตลดต่ำลงได้ การที่ร่างกายไม่สามารถรับประทานได้ตามปกติแม้เป็นระยะเวลาไม่นานก็เสี่ยงต่อการเกิดภาวะสูญเสียสารน้ำได้เนื่องจาก insensible loss ทางผิวหนังและลมหายใจของเด็กเล็กซึ่งมีพื้นที่ผิวต่อปริมาตรมากกว่าเด็กโตและผู้ใหญ่

ผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือดในทิศทางเดียวกัน โดยผู้ป่วยในกลุ่ม DHF และ DSS ส่วนใหญ่จะมีจำนวนเกล็ดเลือดกลับสูงขึ้นเกิน 50,000/ μ L ประมาณวันที่ 7 [IQR: 6, 8] และ 7 [IQR: 7, 8] ตามลำดับ ซึ่งช้ากว่าที่พบในการศึกษาจากประเทศอินเดียซึ่งเวลาดังกล่าวของผู้ป่วยในกลุ่ม DHF และ DSS ส่วนใหญ่เท่ากับ 3.7 ± 1.2 และ 3.6 ± 1.4 วันตามลำดับ³² การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยทั้งในกลุ่ม DHF และกลุ่ม DSS ส่วนใหญ่จะมีจำนวนเกล็ดเลือดกลับสูงขึ้นเกิน 100,000/ μ L ประมาณวันที่ 9 ซึ่งสามารถใช้ผลการศึกษานี้ในการตัดสินใจที่จะไม่นัดผู้ป่วยกลับมาเจาะเลือดซ้ำหลังจากนี้หากจำนวนเกล็ดเลือดในการตรวจสองครั้งก่อนหน้าอยู่ในแนวโน้มเพิ่มขึ้นและเป็นการสนับสนุนข้อแนะนำของ

องค์การอนามัยโลกให้สามารถจำหน่ายผู้ป่วยในกลุ่ม DHF และ DSS เมื่อเกล็ดเลือดกลับมาเกิน 50,000/ μ L และผู้ป่วยมีสัญญาณชีพที่ดีตลอดจนได้รับคำแนะนำให้ป้องกันตัวเองจากสิ่งที่สามารถทำให้เกิดเลือดออกได้อย่างปลอดภัย

แม้ว่าองค์การอนามัยโลกมีคำแนะนำดังกล่าวก็ตาม ผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนหนึ่งยังคงถูกนัดมาเจาะเลือดเป็นจำนวนไม่น้อย คือ 167 ครั้ง 457 ครั้ง และ 55 ครั้งจากผู้ป่วยในกลุ่ม DF DHF และ DSS ตามลำดับ (ตารางที่ 5) ซึ่งไม่มีผู้ป่วยรายใดที่กลับมา มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำซ้ำอีก ทั้งนี้หากคิดค่าใช้จ่ายในส่วนนี้จะประมาณ 61,100 บาท ทั้งนี้ไม่รวมค่าใช้จ่ายส่วนอื่น ได้แก่ ค่าใช้จ่ายในการเดินทาง เป็นต้น

ตารางที่ 5. วันที่ภายหลังเริ่มป่วยที่ระดับเกล็ดเลือดลดถึงระดับต่ำสุด ระดับเกล็ดเลือดฟื้นตัวถึง 50,000 และ 100,000 และจำนวนการเจาะเลือดติดตามผลภายหลังระดับเกล็ดเลือดฟื้นตัวเกิน 100,000/ μ L และมีฐานของระดับเกล็ดเลือดต่ำสุดจำแนกตามความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกี

	DF (171 คน)		DHF (667 คน)		DSS (59 คน)		P
วันที่ระดับเกล็ดเลือดต่ำสุด:	5	[4, 6]	6	[5, 7]	6	[5, 6]	<0.001**
Median [IQR]							
วันที่ระดับเกล็ดเลือดต่ำสุด:							
Median [IQR]	137000	[119000,	40000	[23000,	21000	[11000,	<0.001**
ระดับเกล็ดเลือดต่ำสุด		164000]		68000]		38000]	
(/ μ L): Median [IQR]							
วันที่ระดับเกล็ดเลือดฟื้นตัว							
>50,000/ μ L :	-	-	7	[6, 8]	7	[7, 8]	<0.001**
Median [IQR]							
วันที่ระดับเกล็ดเลือดฟื้นตัว							
>100,000/ μ L:	-	-	9	[8, 11]	9	[8, 11]	<0.001**
: Median [IQR]							
จำนวนการเจาะเลือด							
ทั้งหมดภายหลังจำนวน	167		457		55		
เกล็ดเลือดฟื้นตัว							
>100,000/ μ L (ครั้ง)							

*Global test, **Kruskal-Wallis test

Abbreviations: IQR: interquartile range; SD: standard deviation

แม้ว่ามีข้อจำกัดคือผู้ป่วยไม่ทุกรายที่ได้รับการตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี (ตารางที่ 3) จากข้อจำกัดทางทรัพยากรในการดูแลผู้ป่วยในสถานการณ์จริง งานวิจัยนี้อาจสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายของการตรวจจำนวนเกล็ดเลือดซ้ำที่ไม่จำเป็นและพัฒนาเป็นการสนับสนุนการตรวจเพื่อการวินิจฉัยยืนยันให้ได้ครอบคลุมมากขึ้นเพื่อการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมต่อไป ทั้งนี้ควรให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังอาการผิดปกติที่ต้องพบแพทย์ ซึ่งมีความง่ายในการปฏิบัติสามารถลดจำนวนการนัดผู้ป่วยกลับมาตรวจเลือดซ้ำที่โรงพยาบาลได้

บทสรุป

ระดับเกล็ดเลือดในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีและไข้เลือดออกเด็งกีที่มีภาวะช็อกส่วนใหญ่เพิ่มกลับมาอยู่ในระดับปลอดภัยภายหลังวันที่ 9 ของการป่วยและอาจไม่จำเป็นต้องนัดมาเจาะเลือดเพื่อดูระดับเกล็ดเลือดหลังจากนั้น ทั้งนี้จะทำให้สามารถลดจำนวนการนัดผู้ป่วยกลับมาตรวจเลือดซ้ำและลดค่าใช้จ่ายของการตรวจได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณท่านผู้อำนวยการโรงพยาบาลแม่สอด นายแพทย์รัชชัย เศรษฐสุภพนา ที่ได้กรุณาอนุญาตให้ดำเนินการงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496:504-7.
- World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. WHO Press; 2009. 147 p.
- Endy TP, Anderson KB, Nisalak A, Yoon IK, Green S, Rothman AL, et al. Determinants of inapparent and symptomatic dengue infection in a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e975.
- World Health Organization. Dengue and severe dengue: World Health Organization; 2019 [updated April 15, 2019]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Dengue Around the World 2019 [updated May 3, 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Local transmission of dengue fever in France and Spain – 2018 Stockholm: ECDC; 2018 [updated 22 October 2018]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/08-10-2018-RRR-Dengue-France.pdf>.
- Okada K, Morita R, Egawa K, Hirai Y, Kaida A, Shirano M, et al. Dengue Virus Type 1 Infection in Traveler Returning from Tanzania to Japan, 2019. *Emerg Infect Dis* 2019;25:1782-4.
- Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, Keystone JS, Kain KC, et al. Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1081-8.
- World Health Organization. Dengue fever – Réunion, France: World Health Organization; 2019 [updated 20 May 2019]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/20-may-2019-dengue-reunion/en/>.
- Ooi EE, Goh KT, Gubler DJ. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerg Infect Dis* 2006;12:887-93.
- Cabrera M, Taylor G. Modelling spatio-temporal data of dengue fever using generalized additive mixed models. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* 2019;28:1-13.
- Vincenti-Gonzalez MF, Tami A, Lizarazo EF, Grillet ME. ENSO-driven climate variability promotes periodic major outbreaks of dengue in Venezuela. *Sci Rep* 2018;8:5727.
- Cuong HQ, Vu NT, Cazelles B, Boni MF, Thai KT, Rabaa MA, et al. Spatiotemporal dynamics of dengue epidemics, southern Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2013;19:945-53.
- Silva-Caso W, Espinoza-Espiritu W, Espejo-Evaristo J, Carrillo-Ng H, Aguilar-Luis MA, Stimmler L, et al. Geographical distribution, evaluation of risk of dengue and its relationship with the El Niño Southern Oscillation in an endemic region of Peru between 2004 and 2015. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):498.
- กรมอุตุนิยมวิทยา. ความรู้อุตุนิยมวิทยา: กรมอุตุนิยมวิทยา; 2562 [Available from: <https://www.tmd.go.th/info/info.php?FileID=23>].
- Carrington LB, Armijos MV, Lambrechts L, Barker CM, Scott TW. Effects of fluctuating daily temperatures at critical thermal extremes on *Aedes aegypti* life-history traits. *PLoS One* 2013;8:e58824.
- Halstead SB, Nimmannitya S, Margiotta MR. Dengue d chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. II. Observations on disease in outpatients. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18:972-83.
- Cummings DA, Iamsirithaworn S, Lessler JT, McDermott A, Prasanthong R, Nisalak A, et al. The impact of the demographic transition on dengue in Thailand: insights from a statistical analysis and mathematical modeling. *PLoS Med* 2009;6:e1000139.
- Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, Barrett AD. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Vol 2. 8th ed. Canada: Elsevier; 2015.p.1811-903.
- Ly S, Fortas C, Duong V, Benmarhnia T, Sakuntabhai A, Paul R, et al. Asymptomatic Dengue Virus Infections, Cambodia, 2012-2013. *Emerg Infect Dis* 2019;25:1354-62.
- Buchy P, Peeling R. Laboratory diagnosis and diagnostic tests. In: World Health Organization, editor. *Dengue*:

- guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New ed. France: WHO Press; 2009.p.89-108.
22. Halstead SB. Dengue. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:471-6.
23. Halstead SB. Dengue fever, Dengue Hemorrhagic Fever, and Severe Dengue. In: Kliegman RM, St.Geme JW, Blum NJ, Tasker RC, Shah SS, Wilson KM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Volume 1. 21st ed. Canada: Elsevier; 2020. p.1760-4.
24. สำนักโรคติดต่ออันตราย กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือวิชาการโรคติดเชื้อเดング์และโรคไข้เลือดออกเดング์ด้านการแพทย์และสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2558. สุภาวดี พงษ์สมบัติ, อีราวัต กอพิณจันทร์, วราภรณ์ เอมะรุจิ, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2558. 140 หน้า.
25. ศิริเพ็ญ กัลยาณรุจ, มุกดา หวังวีรวงศ์, วาฤทธิ์ วัชรเสวี. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคไข้เลือดออกเดング์ ฉบับเฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษามหาราชินี. ใน: สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, บรรณาธิการ. พิมพ์ครั้งที่ 1: โรงพิมพ์องค์การทหารผ่านศึก; 2556. หน้า 66.
26. Pongpan S, Patumanond J, Wisitwong A, Tawichasri C, Namwongprom S. Validation of dengue infection severity score. *Risk Manag Healthc Policy* 2014;7:45-9.
27. Anyamba A, Chretien JP, Britch SC, Soebiyanto RP, Small JL, Jepsen R, et al. Global Disease Outbreaks Associated with the 2015-2016 El Nino Event. *Sci Rep* 2019;9:1930.
28. Carrington LB, Seifert SN, Armijos MV, Lambrechts L, Scott TW. Reduction of *Aedes aegypti* vector competence for dengue virus under large temperature fluctuations. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:689-97.
29. Ferede G, Tiruneh M, Abate E, Wondimeneh Y, Gadisa E, Howe R, et al. A study of clinical, hematological, and biochemical profiles of patients with dengue viral infections in Northwest Ethiopia: implications for patient management. *BMC Infect Dis* 2018;18:616.
30. Guzman MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis* 2002;6:118-24.
31. Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:1063-70.
32. Mittal H, Faridi MMA, Arora SK, Patil R. Clinicohematological Profile and Platelet Trends in Children with Dengue During 2010 Epidemic in North India. *Indian J Pediatr* 2012;79:467-71.