



## กระบวนทัศน์ใหม่ในการจำแนกชนิดผู้ป่วยไข้เลือดออก : เหตุใดจึงต้องเปลี่ยน

New thinking in dengue case classification : why change



ศ.ศิริเพ็ญ กัลยาณรุจ

00000000000 000000000

### Abstract

The DENCO, multi-countries study group had suggested new dengue classification to replace the current WHO dengue classification. The new classification simply divides patients into 2 categories; dengue (with/without warning signs) and severe dengue. They claimed that it is simple, friendly used and that the sensitivity and specificity to detect severe dengue cases is 95%. But when we look carefully we found that this new dengue classification is too non-specific, making over-diagnosis and need laboratory to confirm for dengue infections (except those with criteria of evidence of plasma leakage). This suggested new classification has no advantages over WHO criteria because it does not address the important hallmark of dengue hemorrhagic fever (DHF), i.e. plasma leakage as in WHO case definition which contributed to the high specificity of WHO criteria for DHF. Current WHO classification (Dengue Fever, DHF and Dengue shock syndrome) has sensitivity of 62% and specificity of 92%. Some modification of current WHO classification by adding another category of unusual manifestations of dengue (or expanded dengue syndrome) in order to cover those severe/complicated dengue cases with multiple organs involvement is recommended. In addition, WHO case definition criteria are also proposed for modification in order to increase the sensitivity more as follows: Two major criteria (Fever and plasma

leakage) and one minor criterion (Tourniquet test positive or petechiae or thrombocytopenia) are required for the diagnosis of DHF/ DSS. To increase the sensitivity more, plasma leakage can be re-defined as hemoconcentration 15-20% in those who received IV fluid and thrombocytopenia can be re-defined as Platelet count  $\leq$  150,000 cells/cumm.

มีรายงานการระบาดของโรคไข้เลือดออกครั้งแรกของโลก ในปี 2496 ที่ประเทศฟิลิปปินส์ และปี 2501 ในประเทศไทย เนื่องจากมีผู้ป่วยเด็กเป็นไข้เลือดออกจำนวนมาก มารับการรักษาที่โรงพยาบาลเด็ก ดังนั้นทางโรงพยาบาลเด็ก (ปัจจุบันคือ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี) โดยแพทย์หญิงสุจิตรา นิมมานนิตย์ จึงมีประสบการณ์ในการวินิจฉัย และดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเป็นอย่างดี ประกอบกับได้ทำงานวิจัยเกี่ยวกับโรคไข้เลือดออกร่วมกับ Dr. Scott B Halstead จาก SEATO Lab (ปัจจุบัน คือ Armed Forces Research Institute of Medical Sciences-AFRIMS) แพทย์หญิง สุจิตราฯ จึงสามารถเสนอเกณฑ์ ในการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคไข้เลือดออก ซึ่งทาง WHO ได้รับไปเผยแพร่เพื่อใช้ทั่วโลก ในปี 2518 เป็นต้นมา

WHO Classification แบ่งการติดเชื้อไวรัสเดงกีเป็น 4 อย่างตามลักษณะอาการของผู้ป่วยคือ (15)

1. Undifferentiated Fever (Viral Syndrome) - UF
2. ไข้เดงกี (Dengue Fever - DF) และ DF with unusual bleeding



3. ไข้เลือดออก (Dengue hemorrhagic fever - DHF) แบ่งย่อยได้เป็น DHF grade I และ DHF grade II (DHF grade II แยกจาก DHF grade I ตรงที่ DHF grade II มี spontaneous bleeding)

4. ไข้เลือดออกที่ช็อก (Dengue shock syndrome - DSS) แบ่งย่อยได้เป็น DHF grade III และ DHF grade IV (DHF grade IV แยกจาก DHF grade III ตรงที่ DHF grade IV วัดความดันและ/หรือซีพจรไม่ได้)

เกณฑ์ลำคัมที่ใช้แยก DHF/DSS จาก DF คือ DHF/DSS มี plasma leakage และมี Abnormal hemostasis

เกณฑ์การวินิจฉัย DHF/ DSS ตาม WHO case definition (15) แบ่งความรุนแรงของโรคตามอาการเลือดออกและภาวะ Plasma leakage โดยมี 4 ข้อ\* ดังต่อไปนี้คือ

#### เกณฑ์ทางคลินิก 2 ข้อ

1. ไข้สูง 2-7 วัน
2. อาการเลือดออก เช่น จุดเลือดออกใต้ผิวหนัง (petechiae) เลือดกำเดา เลือดออกตามไรฟัน อาเจียน/ถ่ายเป็นเลือด หรือตรวจพบ Tourniquet test positive

\* ไม่รวมตับโต และ ช็อก เนื่องจากไม่จำเป็นต้องพบในผู้ป่วย DHF ทุกราย

## เกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการ 2 ข้อ

1. Thrombocytopenia (เกล็ดเลือด  $\leq$  100,000 เซลล์/ลบมม.)

2. Plasma leakage ซึ่งแสดงโดยการตรวจอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้

- Rising Hematocrit (Hct)  $\geq$  20%
- Pleural effusion ตรวจพบโดยการตรวจร่างกาย หรือ Chest x-ray (ท่า Right lateral decubitus จะเพิ่ม sensitivity ในการตรวจพบมากกว่าท่าปกติ Upright หรือ Supine) หรือ การตรวจ Ultrasound\*\*
- Ascites ตรวจพบโดยการตรวจร่างกาย หรือการตรวจ Ultrasound\*\*
- Hypoalbuminemia - ค่า Serum albumin  $\leq$  3.5 gm% ในผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการปกติ (8)

\*\* การตรวจ Ultrasound จะ detect Pleural effusion และ ascites ได้ดีกว่าการทำ Chest X-ray (12)

จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่า การใช้ WHO case definition ทั้ง 4 ข้อนี้มีความถูกต้อง  $> 90\%$  ในผู้ป่วย DHF และ  $> 95\%$  ในผู้ป่วย DSS (7)

ใน Routine clinical practice การวินิจฉัย UF หรือ Viral infection จะไม่รวมอยู่ในการติดเชื้อเดงกี เนื่องจากไม่มีการตรวจยืนยันทางน้ำเหลือง ดังนั้นการวินิจฉัยทางคลินิกของการติดเชื้อเดงกีจะแบ่งเป็น 3 อย่างคือ DF, DHF และ DSS เท่านั้น ในระยะ 3-4 ทศวรรษแรกที่มีการระบาดของโรคไข้เลือดออกผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นเด็กในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแปซิฟิกตะวันตก ซึ่งได้รับเอาเกณฑ์การวินิจฉัยของ WHO classification ไปใช้โดยไม่มีปัญหา ในระยะหลังที่มีการระบาดของ

โรคไข้เลือดออกมากขึ้น โดยระบาดไปทั่วโลก โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศละตินอเมริกา ซึ่งทำให้เกิดปัญหาว่าไม่สามารถวินิจฉัยโรคตาม WHO classification และ WHO case definition ได้แม้จะมีการยืนยันว่าผู้ป่วยติดเชื้อเดงกี (1, 3, 4, 5, 9) ปัญหาที่พบคือ

- ผู้ป่วยส่วนมากเป็นผู้ใหญ่
- ผู้ป่วยหลายรายมีอาการรุนแรง มีเลือดออกมาก มีอาการช็อก
- ผู้ป่วยบางรายมีอาการแปลกออกไป เช่น มีอาการทางสมอง อาการตับ/ไตวาย หรือมีอาการทางหัวใจ

ผู้ป่วยดังกล่าวส่วนใหญ่ไม่มีหลักฐานของ Plasma leakage และ/หรือ ไม่มี Thrombocytopenia ทั้งนี้มีการตั้งสมมุติฐานว่า อาการ/อาการแสดงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือผู้ป่วยในประเทศละตินอเมริกาอาจแตกต่างจากอาการที่พบในเด็กในประเทศแถบเอเชียอาคเนย์และแปซิฟิกตะวันตก หรืออาจเกิดจากไวรัสเดงกีที่มีความรุนแรงต่างกัน

นอกจากนี้ยังมีข้อสังเกตจากบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ว่าการเรียกชื่อ โรค DHF/DSS นั้นไม่ได้เน้นเรื่อง Plasma leakage ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรค แต่เน้นหนักในเรื่องเลือดออกมากกว่า ซึ่งบางครั้งอาจทำให้ผู้รักษา/ผู้เกี่ยวข้องไม่เห็นความสำคัญของ Plasma leakage อันจะนำไปสู่ความรุนแรงของโรคได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง และรวดเร็ว ทำให้มีโอกาสพลาตในการรักษา/ติดตาม (9, 12) จึงมีข้อเสนอว่าอาจต้องมีการปรับเปลี่ยน WHO classification/case definition โดยต้องการให้ได้ classification ที่ใช้ได้ง่ายอีกทั้งช่วยเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยด้วย โดยควรจะต้องมีการวิจัย เพื่อยืนยันสมมุติฐานดังกล่าว ดังนั้นจึงมีกลุ่มนักวิจัยจากหลายประเทศ

โดยการสนับสนุนของ WHO/TDR, European Union และ Wellcome Trust จาก Oxford University ได้ทำการศึกษาภายใต้โครงการวิจัยชื่อ DENCO (2) ใน 7 ประเทศ โดยมี 4 ประเทศจากเอเชีย คือ ไทย เวียดนาม มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ และ 3 ประเทศจากละตินอเมริกา คือ บราซิล เวเนซุเอลา นิคารากัว ในปี 2549-2550 โดยมีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 1,729 ราย เป็นผู้ป่วยจากทวีปเอเชีย 1,493 ราย (ไทย 165 ราย เวียดนาม 793 ราย มาเลเซีย 158 ราย ฟิลิปปินส์ 377 ราย) และจากประเทศละตินอเมริกา 231 ราย (บราซิล 34 ราย นิคารากัว 98 ราย เวเนซุเอลา 99 ราย) จากการวิจัยสหสถาบันในหลายประเทศนี้จึงได้มีการเสนอการจำแนกผู้ป่วยไข้เลือดออกใหม่ โดยมีวัตถุประสงค์หลักในการประยุกต์ใช้ใน routine clinical practice ใช้งานง่ายและเป็นที่ยอมรับของผู้ใช้ (User friendliness & acceptability) และช่วยเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วย (Clinical triage) รวมถึงเป็นที่ยอมรับของระบบการเฝ้าระวัง

ในการศึกษาดังกล่าวพบว่า อาการ/อาการแสดงของผู้ป่วยจากแต่ละประเทศไม่แตกต่างกัน พบ Plasma leakage และ Thrombocytopenia ในระยะวิกฤต และพบว่า 5% ของผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลมีโอกาสที่จะมีอาการรุนแรงเพิ่มขึ้นได้ ปัญหาของการใช้ WHO classification ในการศึกษานี้คือ ไม่สามารถคำนวณภาวะ Hemoconcentration ได้ในผู้ป่วย 40% เนื่องจากไม่มีค่า Baseline Hct และไม่มีค่า population Hct และมีผู้ป่วย 15-22% ที่มีอาการรุนแรงหรือมีภาวะช็อกแต่วินิจฉัยว่าเป็น DF (แทนที่จะเป็น DSS) เนื่องจากไม่สามารถหาหลักฐานของ Plasma leakage และหรือ Thrombocytopenia ได้ โดยในการศึกษานี้ใช้ Intervention categories 4 ระดับ

เป็น Reference standard ในการแบ่งระดับความรุนแรงของโรคคือ Nursing care (การรักษาที่ตึกผู้ป่วยนอกหรือรับไว้ในโรงพยาบาล รักษาในหอผู้ป่วยธรรมดา หรือ ICU), Fluid therapy (ได้หรือไม่ได้ IV fluid), ได้รับ Blood/blood product transfusion หรือไม่) และ Additional intervention (Oxygen therapy, Respiratory support, Diuretic, Inotropic support, Specific treatment for liver, renal or other organ failure) ในการแยกความรุนแรงของโรค จากผลการศึกษาจึงสรุปเสนอ Classification ใหม่ที่แบ่งตามความรุนแรงตาม Intervention categories ดังกล่าวข้างต้นเป็น 2 ระดับ คือ Dengue with/without warning signs และ Severe dengue คณะผู้วิจัยสรุปข้อดีของ classification ใหม่นี้คือสามารถ Identify ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (ช็อก เลือดออกมาก และ Severe organ dysfunction) ได้โดยมี Sensitivity และ Specificity มากกว่า 95% สำหรับผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง Suggested classification นี้ยังมี Sensitivity และ Specificity ไม่ดีนัก

การวิเคราะห์ปัญหาย้อนหลังในรายงานที่มีปัญหาว่าไม่สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีว่าเป็น DHF ตาม Strict WHO case definition ทั้ง 4 ข้อได้น่าจะเกิดจากสาเหตุดังต่อไปนี้

- **ไข้** ผู้ป่วยบางรายได้ประวัติไข้ไม่ชัดเจน โดยเฉพาะผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งไม่ค่อยได้ใส่ใจในการวัดไข้ของตัวเอง

- **อาการเลือดออก** ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจ Tourniquet test ไม่ได้ลงบันทึกการตรวจร่างกายที่พบจุดเลือดออกใต้ผิวหนัง หรือผู้ป่วยที่มีการตรวจ Tourniquet test ก็มีรายงานการพบ False negative Tourniquet test โดยเฉพาะในรายที่ผู้ป่วยอ้วน กำลังอยู่ในภาวะช็อก หรือทำด้วยเทคนิคที่ไม่ถูกต้อง

● **Thrombocytopenia** ผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจเจาะเลือดติดตามดูปริมาณเกล็ดเลือดส่วนมากได้เจาะเลือดเพียงครั้งเดียวในระยะแรก (ระยะไข้) ซึ่งจะยังไม่มีภาวะ Thrombocytopenia ซึ่งภาวะ Thrombocytopenia จะตรวจพบในระยะวิกฤตที่ตรงกับระยะเวลาที่ไข้ลงหรือต่ำลง นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วย DHF บางรายที่ตรวจพบว่า มีเกล็ดเลือด > 100,000 เซล/ลบมม. ได้ โดยผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีค่าเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง 100,000 - 150,000 เซล/ลบมม.

● **Plasma leakage** ในการดูแลผู้ป่วยโดยปกติ จะไม่เน้นการตรวจเฉพาะเพื่อหาหลักฐานของ Plasma leakage เช่น

❖ ไม่มีการเจาะ Hct เป็นระยะๆ ในระยะวิกฤตของโรค ซึ่งตามแนวทางที่แนะนำจะต้องเจาะ Hct อย่างน้อยทุก 6 ชั่วโมง ในระยะวิกฤตจึงจะมีโอกาสตรวจพบ Rising Hct 20% หรือในบางรายมีการให้ IV fluid ในปริมาณมาก จึงพบว่า Rising Hct ไม่ถึง 20% หรือในผู้ป่วยที่มีเลือดออกก็จะไม่พบ Rising Hct

❖ ถ้าผู้ป่วยมี Pleural effusion หรือ Ascites ปริมาณไม่มาก อาจตรวจร่างกายไม่พบหรือไม่มีการตรวจติดตามในขณะที่ผู้ป่วยกำลังอยู่ในระยะวิกฤต หรือไม่ได้มีการบันทึกการตรวจร่างกายที่ตรวจพบ Pleural effusion และ Ascites

❖ ตามปกติในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกจะไม่มีการส่ง Chest x-ray หรือตรวจ Ultrasound ยกเว้นในบางกรณีเท่านั้น การตรวจ Chest X-ray ในผู้ป่วยส่วนมากจะทำในท่าปกติคือ Upright หรือ Supine (Portable CXR - ผู้ป่วยนอนหงายบนเตียง) ซึ่งจะ Detect pleural effusion ได้ยากแม้ผู้ป่วยจะมีปริมาณ Pleural effusion มากพอสมควร หรือการทำ CXR ไม่ได้ทำในระยะวิกฤตที่ผู้ป่วยจะมี Pleural effusion

❖ มีผู้ป่วยบางรายที่มี Pleural effusion ในปริมาณน้อยมาก ซึ่งอาจพบเป็น normal variation ในคนปกติ หรืออาจพบในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสอื่นๆ ได้

❖ ไม่มีการเจาะเลือด เพื่อดู Serum albumin ในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกตามปกติ

### สรุป Suggested classification (16) ที่เสนอมีดังต่อไปนี้

1. Dengue without warning signs  
Probable dengue
  - Live in/travel to dengue endemic area.
  - Fever and 2 of the following criteria :
    - ❖ Nausea, vomiting
    - ❖ Rash
    - ❖ Aches and pains
    - ❖ Tourniquet test positive
    - ❖ Leukopenia
    - ❖ Any warning sign
- Laboratory-confirmed dengue (Important when no sign of plasma leakage)
- Dengue with warning signs  
Warning signs\*
  - ❖ Abdominal pain or tenderness
  - ❖ Persistent vomiting
  - ❖ Clinical fluid accumulation
  - ❖ Mucosal bleed
  - ❖ Lethargy, restlessness
  - ❖ Liver enlargement > 2 cm
  - ❖ Laboratory : increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count

\* (requiring strict observation and medical intervention)

2. Severe dengue

- Severe plasma leakage leading

to :

- ❖ Shock (DSS)
- ❖ Fluid accumulation with

respiratory distress

- Severe bleeding - as evaluated

by clinician

- Severe organ involvement
  - ❖ Liver : AST or ALT > = 1000
  - ❖ CNS : Impaired consciousness
  - ❖ Heart and other organs

ขั้นต่อไปต้องจะมีการศึกษาต่อว่า Suggested classification ใหม่นี้จะดีกว่า WHO classification เดิมหรือไม่ โดยพิจารณาในแง่ของการช่วยในการดูแลรักษาผู้ป่วย (Clinical triage) ช่วยในการพัฒนาระบบการเฝ้าระวัง ช่วยในการศึกษาวิจัยพยาธิสภาพของโรค รวมถึงการพัฒนาวัคซีนและยาด้านไวรัสหรือไม่

ตารางที่ 1 แสดงข้อเปรียบเทียบระหว่างการวินิจฉัยใน Suggested classification และ WHO Classification โดยจะเห็นว่า Suggested classification นี้จะต้องการการตรวจยืนยันการติดเชื้อเดงก็เป็นส่วนใหญ่ (ยกเว้นในรายที่มี Plasma leakage ตาม WHO case definition) เนื่องจากไม่เห็นลักษณะเฉพาะของ DHF/DSS คือ Plasma leakage และ abnormal hemostasis ดังนั้นผู้ป่วย DF จาก WHO classification อาจถูกจัดว่าเป็น Severe dengue ถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาล, ได้รับ IV fluid, ได้รับเลือด/ส่วนประกอบของเลือด (ซึ่งอาจจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะช็อคอยู่เดิม) หรืออาจมีภาวะช็อค (ที่พบบ่อย คือ Hypoglycemia ในผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้/อาเจียนหรือไม่รับประทานอาหาร) เนื่องจาก Classification ใหม่นี้จะแบ่งความรุนแรง ตาม Intervention categories (การรับไว้ในโรงพยาบาล หรือ ICU, การให้ IV fluid, การให้ Blood/blood component และ additional intervention) เท่านั้น ซึ่ง Intervention category ทั้งหมดไม่แน่นอนมีปัจจัยหลายอย่างเป็นตัวแปร เช่น ขึ้นกับแพทย์/

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบการวินิจฉัยระหว่าง Suggested classification กับ WHO classification

Suggested Classification	WHO Classification	Note
Dengue with/without warning signs	DF/DHF	<b>Non-specific if no serological confirmation</b> except those with clinical fluid accumulation or increase Hct concurrent with rapid decrease in platelet count
Severe dengue	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DSS</li> <li>● DHF with fluid overload</li> <li>● DF with unusual bleeding</li> <li>● DF/DHF/DSS with unusual manifestations (Multiple organs failure)</li> </ul>	<b>Non-specific if no serological confirmation</b> except those with plasma leakage

พยาบาลผู้ให้การรักษา, ขึ้นกับผู้ป่วย/ญาติ, ขึ้นกับสังคม วัฒนธรรม และความเชื่อของแต่ละบุคคล, ขึ้นกับแนวทางการรักษาของแต่ละโรงพยาบาลในแต่ละประเทศ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัย Dengue with/without warning signs กับ WHO criteria for diagnosis DF จะเห็นว่าคล้ายกันมาก คือ จะเป็น Probable dengue case ถ้าผู้ป่วยที่มีไข้ในสถานที่ที่มีการระบาดของโรค หรือที่ที่มีผู้ป่วยที่มีการยืนยันการติดเชื้อเดงกี และในการวินิจฉัยใช้หลักการเดียวกันคือ ไข้ และมีเกณฑ์อีก 2 อย่าง

โดยเกณฑ์ที่เหมือนกันมี 3 ข้อ คือ Rash, Tourniquet test positive และ Leukopenia เกณฑ์ที่คล้ายกันคือ Ache and pains ใน Suggested classification จะรวมเป็นข้อเดียวกัน ส่วน WHO classification จะแยกออกเป็น 4 ข้อ คือ Headache, Myalgia, Retro-orbital pain และ Arthralgia/Bone pain

Sawadivom S และคณะ (11) พบว่า WHO criteria for DF นี้มี Sensitivity 100%, Specificity 21.2%, Positive Predictive Value (PPV) = 63.38 และ Negative Predictive Value (NPV) = 100% และเสนอว่าผู้ป่วยที่มีไข้และมีเกณฑ์อีก 2 ข้อ คือ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบ Suggested classification ในการวินิจฉัย Dengue with/without warning signs กับ WHO criteria for diagnosis DF

Suggested Classification	WHO Classification	Note
Live in/travel to dengue endemic area.		Same
มีไข้และอาการอย่างใดอย่างหนึ่งอีก 2 ข้อดังต่อไปนี้		Same
Nausea, vomiting	-	
Rash		Same
Aches and pains	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Headache</li> <li>● Retro-orbital pain</li> <li>● Myalgia</li> <li>● Arthralgia/bone pain</li> </ul>	Count only one item instead of 4 in the suggested classification
Tourniquet test positive		Same
Leukopenia		Same
Any warning sign: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Abdominal pain or tenderness</li> <li>● Persistent vomiting</li> <li>● <b>Clinical fluid accumulation</b></li> <li>● Mucosal bleed</li> <li>● Lethargy, restlessness</li> <li>● Liver enlargement &gt; 2 cm</li> <li>● <b>Increase Hct concurrent with rapid decrease in platelet count</b></li> </ul>	-	
Laboratory confirmed dengue	HI Titer $\geq$ 1,280 or IgG or IgM positive	

**Tourniquet test positive และ Leukopenia จะมี PPV สูงที่สุดคือ 72.7 เช่นเดียวกับ Kalayanarooj S และคณะ (6) ที่รายงานว่า Tourniquet test positive และ Leukopenia จะมี PPV สูง 83%** จากการศึกษาดังกล่าวในประเทศไทยจึงได้ใช้เกณฑ์นี้เป็น Surveillance case definition ซึ่งใช้ได้ผลดีในทางปฏิบัติมาเป็นเวลากว่า 10 ปีที่ผ่านมา

เกณฑ์ที่เพิ่มขึ้นใน Suggested classification คือ Nausea, vomiting และ Warning signs อย่างใดอย่างหนึ่ง (Abdominal pain or tenderness, Persistent vomiting, Clinical fluid accumulation, Mucosal bleed, Lethargy/restlessness, Liver enlargement > 2 cm, Laboratory : increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count) เป็นเกณฑ์ที่ Non-specific คือ พบได้ในผู้ป่วยทุกๆ ไป (ยกเว้นเกณฑ์ Clinical fluid accumulation และ increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count ที่จำเพาะสำหรับ DHF) จึงทำให้มีการ Over-diagnosis ผู้ป่วยว่าเป็น Probable case of dengue เพิ่มขึ้นอย่างมาก ตัวอย่างตามสถิติผู้ป่วยที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีที่มีอาการคลื่นไส้/อาเจียน และปวดท้องที่มารับการรักษาที่ตึกผู้ป่วยนอก ในปี พ.ศ. 2551 มีจำนวนดังนี้คือ Viral infections 5,462 ราย Acute febrile illness 7,882 ราย Acute gastritis 2,987 ราย viral gastritis 2,948 ราย Acute gastroenteritis 15,881 ราย abdominal pain 1,927 ราย Febrile convulsion 1,308 ราย รวมผู้ป่วยทั้งหมดที่จะได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น Probable case of dengue ตาม Suggested dengue classification อีก 38,395 ราย ที่จะต้องตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด และอาจจะต้องเจาะน้ำเหลือง

ยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยในปีเดียวกันนี้มีผู้ป่วยเป็นไข้เลือดออกวินิจฉัยตาม Surveillance case definition (Tourniquet test positive + Leukopenia) เพียง 1,604 ราย (DF 1,083 ราย และ DHF 521 ราย) นั่นคือ จะมีการ Over-diagnosis ของผู้ป่วยเดงกีเพิ่มขึ้นอีกอย่างน้อย 24 เท่า โดยที่สถาบันฯ ใช้ Surveillance case definition ของประเทศและประสบความสำเร็จในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกโดยมีอัตราป่วยตาย < 0.05% มาเป็นเวลามากกว่า 10 ปี (ไม่รวมผู้ป่วยที่รับส่งต่อที่มีอาการรุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อน)

ใน Severe dengue ตาม Suggested classification จะต้องมีการตรวจยืนยันการติดเชื้อเดงกี โดยเฉพาะในรายที่มี Severe bleeding และ Severe organ involvement เพราะว่าจากอาจเกิดจากภาวะหรือโรคอื่นๆ ได้ ส่วนในรายที่มี Severe plasma leakage นั้น ไม่จำเป็นที่จะตรวจยืนยันการติดเชื้อ เนื่องจากตรงกับ WHO case definition ที่เน้นลักษณะสำคัญของ DHF คือ plasma leakage

การวินิจฉัยการติดเชื้อเดงกีในระยะแรกได้เป็นสิ่งสำคัญที่สุดจะช่วยในการเฝ้าติดตามอาการก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะวิกฤต และการดูแลที่ถูกต้องจะสามารถป้องกันภาวะช็อก ลดความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนของโรคได้ แต่ใน Suggested dengue classification จะมี Sensitivity และ Specificity สูงมาก เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง/มีภาวะแทรกซ้อนแล้ว ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะมีพยากรณ์โรคไม่ดีมี Multiple organs failure ซึ่งยากต่อการรักษาแม้ว่าจะได้รับการดูแลในสถาบันที่ดีที่สุดและได้รับการรักษาด้วยเทคโนโลยีขั้นสูงของประเทศนั้นๆ (Tertiary/Referral center)

จากประสบการณ์จริงในประเทศที่มีการระบาดครั้งแรกของโรคไข้เลือดออกในประเทศ Cape Verde ในทวีปอาฟริกา พบว่า มีผู้ป่วยที่มีไข้สูงมารับการตรวจที่โรงพยาบาลวันละเกือบ 1,000 ราย ส่วนมากมาในวันแรกๆ ของไข้เกือบจะทุกรายมีอาการ Warning signs คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง (นอกเหนือจากอาการปวดศีรษะ ปวดตา ปวดเมื่อยตามตัว ปวดกระดูก หรือมีผื่น) บางรายได้รับการเจาะเลือด CBC (Complete blood count) และส่วนมากพบว่ายังไม่มี Leukopenia (เนื่องจากมาในระยะ 2-3 วันแรกๆ ของไข้) ผู้ป่วยเกือบจะทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Dengue with/without warning signs ได้รับยาแก้ไข้ paracetamol และผงเกลือแร่กลับไปรับประทานที่บ้าน บางรายหลังจากได้รับ IV fluid 1-2 ขวด ในโรงพยาบาลอาการดีขึ้นบ้างก็จะได้รับยาแก้ไข้ paracetamol และผงเกลือแร่กลับไปรับประทานที่บ้านเช่นกัน แม้แพทย์จะนัดให้มาตรวจติดตามอีก **แต่ความรู้สึกของผู้ป่วยและญาติส่วนมากคิดว่าอาการไม่รุนแรง** และทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Dengue without or with warning signs ทุกคนเหมือนกันหมด เช่นเดียวกับ**แพทย์ที่ตรวจก็มีความรู้สึกว่าผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง** ไม่ได้เน้นการมาตรวจติดตาม ประกอบกับจำนวนผู้ป่วยในแต่ละวันก็มากจนเกินความสามารถที่จะตรวจ และให้คำแนะนำ โดยเฉพาะได้ผลก็คือ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตเกือบจะทั้งหมด เป็นผู้ป่วยที่เคยมาตรวจที่โรงพยาบาลแล้ว และไม่ได้มาตรวจติดตามเพราะได้รับการบอกเบื้องต้น ว่าอาการไม่รุนแรงนั่นคือ ผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลเร็วทุกรายก็จะได้รับการวินิจฉัยว่าไม่รุนแรง ไม่มีการเน้นอาการผิดปกติในแพทย์/พยาบาลที่ตรวจรักษาถึงการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญที่จะตรวจพบในผู้ป่วย

ที่มีอาการรุนแรงเกือบจะทุกราย นั่นคือ Plasma leakage ที่เป็นสัญญาณเตือนว่าผู้ป่วยอาจมีความรุนแรงจนถึงขั้นช็อก หรือมีภาวะอื่นๆ แพรกซ้อน เช่น ตับ ไต วายได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที เนื่องจากอาการช็อกกระยะแรกในผู้ป่วยไข้เลือดออกจะวินิจฉัยได้ยากถ้าแพทย์/พยาบาลไม่มีประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออก

นักระบาดวิทยาหรือผู้ที่ทำหน้าที่เฝ้าระวังอาจจะชอบ Suggested dengue classification เนื่องจากความง่ายในการแบ่งเป็น Dengue และ severe dengue เท่านั้น ปัญหาใหญ่ ในการใช้มีดังต่อไปนี้

- Non-specific ไม่สามารถใช้ใน Routine clinical practice ได้เนื่องจากจะรวมโรคอื่นๆ อีกมากที่มีอาการอาเจียนและปวดท้อง ทำให้การวินิจฉัยมากไป (over diagnosis) อย่างน้อย 24 เท่า ต้องมีการตรวจยืนยันการติดเชื้อเดงกี เป็นการเพิ่มภาระงานให้กับแพทย์/พยาบาลผู้รักษาและทำให้มีโอกาสผิดพลาดเพิ่มขึ้นได้ และการวินิจฉัยว่าเป็น Dengue without or with warning signs ในผู้ป่วยที่มีไข้ทุกรายถ้ามาพบแพทย์/พยาบาลในระยะแรก ทำให้ทั้งผู้ป่วย/ญาติเข้าใจผิดคิดว่าอาการไม่รุนแรง จึงไม่ได้ให้ความสนใจเท่าที่ควร นอกจากนี้แพทย์/พยาบาลผู้รักษาอาจมีความรู้สึกว่าโรคไม่รุนแรง เช่นกัน จึงไม่ได้เน้นการตรวจติดตามในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะในขณะที่มีการระบาดที่มีปริมาณผู้ป่วยจำนวนมาก

- การ classify ไม่เน้น plasma leakage ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีระที่สำคัญของโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วย ส่วนใหญ่ที่จะนำไปสู่อาการ ช็อก และภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญอื่นๆ ของโรค ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ใน

เวลาอันรวดเร็วถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและทันท่วงที ทำให้แพทย์/พยาบาลที่รักษาไม่ตระหนักและไม่พยายามที่จะหาหลักฐานของ plasma leakage คือ ไม่ได้คำนึงถึง DHF case definition

- เมื่อ Classify เป็น Severe dengue แล้วการรักษาจะยุ่งยากและมีพยากรณ์โรคไม่ดี และต้องตรวจยืนยันทางน้ำเหลือง เพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกมากหรือมี organs involvement (CNS, Liver, Heart) จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมึผลน้ำเหลืองยืนยันการติดเชื้อ เนื่องจากอาจเกิดจากโรคอื่น ๆ หรือเกิดจากโรคประจำตัวของผู้ป่วยเอง

ส่วน Current WHO Dengue Classification นั้นจะมีการเน้นถึง DHF case definition คือ เน้นเรื่องของ plasma leakage ที่เป็นข้อแตกต่างที่สำคัญของ DHF ที่ต่างกับ DF (ที่ไม่มี plasma leakage) สามารถจะใช้ classify ผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่ แต่ยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถใช้ WHO classification ในการวินิจฉัยได้ เนื่องจากไม่มีการหาหลักฐานของ Plasma leakage เช่น จากการศึกษา DENCO พบปัญหาว่าไม่มี Baseline Hct จึงไม่สามารถคำนวณค่า Hemoconcentration ได้ ดังนั้นวิธีแก้ปัญหานั้นในอดีตคือ การเจาะ Hct baseline ไว้ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะติดเชื้อเดงกี เพื่อใช้เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในระยะต่อมา การใช้ Baseline Hct ของผู้ป่วยเองจะดีกว่าการใช้ Population Hct ที่ไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้กับผู้ป่วยทุกราย

### บทสรุป

Suggested dengue classification ไม่ได้มีประโยชน์เหนือกว่า Current WHO classification

ที่ได้ใช้มาเป็นเวลากว่า 35 ปี ในปัจจุบัน พ.ศ. 2553 Srikiatkachom A และคณะ (14) รายงานว่า WHO classification/case definition นี้มี Sensitivity 62% และ Specificity 92% ซึ่ง WHO classification นี้มีความจำเพาะสูง โดยใช้แต่ข้อมูลทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างง่ายที่และส่วนมากไม่ต้องการตรวจยืนยันการติดเชื้อเดงกี (ซึ่งไม่มีใน routine clinical practice) สามารถวินิจฉัยได้ในระยะแรกก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะวิกฤตที่อาจมีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตาม ควร Modify Current WHO Criteria เพื่อให้เพิ่ม Sensitivity ในการวินิจฉัยเพื่อให้สามารถครอบคลุมการวินิจฉัยผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่ได้ จึงมีข้อเสนอการเปลี่ยนแปลงดังต่อไปนี้

- DF - ใช้อาการไข้และ Tourniquet test + Leukopenia (WBC  $\leq$  5,000 เซลล์/ลบมม.) เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก เพื่อเพิ่ม Specificity, PPV และลด Over-diagnosis ทำให้ลดภาระงานของแพทย์/พยาบาล/เจ้าหน้าที่สาธารณสุข

- เพิ่ม Classification ของ DHF with Unusual manifestations หรือ Expanded dengue syndrome สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการแสดงแปลกออกไป คือ อาจมีอาการทางสมอง ตับวาย ไตวาย หรือ Myocarditis (มี organ(s) involvement) ซึ่งอาจเกิดเนื่องจากเชื้อเดงกีที่มีความรุนแรง หรือเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของโรค (complications) จากโรคประจำตัวของผู้ป่วย (Underlying diseases) หรือเกิดจากการติดเชื้อพร้อมกับเชื้อชนิดอื่น (Dual infections)

- Case definition of DHF/DSS ควรเน้น Plasma leakage เป็น major criteria ที่จะต้องตรวจพบในผู้ป่วยทุกราย ส่วน Thrombocytopenia

อาจเพิ่มระดับเป็น  $\leq 150,000$  เซล/ลบมม. Tourniquet test เป็น minor criteria ไม่จำเป็นต้องมีในผู้ป่วยทุกราย

- พิจารณา Definition of plasma leakage ให้ชัดเจน เช่น อาจใช้ Hemoconcentration 10-15% ในรายที่ผู้ป่วยได้รับ IV fluid จำนวนมาก หรือจาก CXR ในรายที่มี plasma leakage ไม่มาก ควรพิจารณาเฉพาะในท่า right lateral decubitus เท่านั้น และต้องมีค่า Pleural effusion index  $> 5\%$
- สรุป Modify Current WHO criteria ดังต่อไปนี้

**WHO Case Definition for DHF = 2**

**Majors and 1 Minor criteria**

**Major Criteria :**

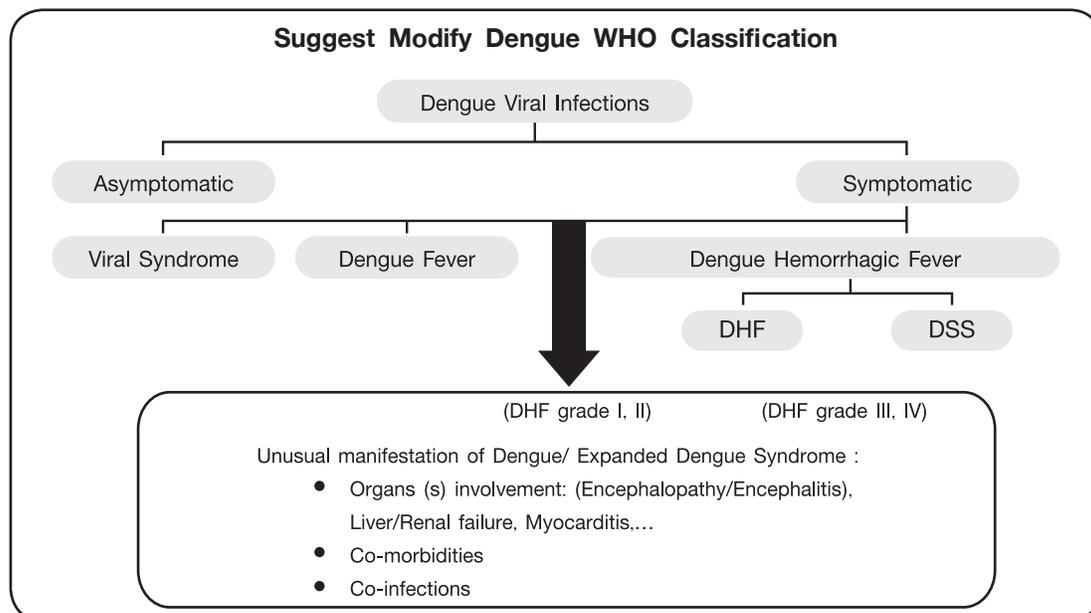
1. Fever

2. Plasma leakage:

- ❖ Rising Hct 15-20%
- ❖ Pleural effusion by physical examination, CXR (Rt lateral decubitus - Pleural effusion index  $> 5\%$ ), Ultrasound
- ❖ Ascites by physical examination, Ultrasound
- ❖ Hypoalbuminemia (albumin  $\leq 3.5$  gm%) in normal nutritional status

**Minor criteria :**

1. Thrombocytopenia (platelet count  $\leq 150,000$  เซล/ลบมม.)
2. Tourniquet test positive ( $\geq 10$  petechiae/square inch) or petechiae



เมื่อเปรียบเทียบความรุนแรงกับ Suggested new classification (ภาคผนวกที่ 1) ดังต่อไปนี้

- DF - mild
- DHF (DHF grade I, II) - moderate to severe

- DSS (DHF grade III, IV) - severe
- Unusual manifestations of dengue or Expanded dengue syndrome - severe

**เอกสารอ้างอิง**

1. Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA et al. Short report : assessment of the WHO scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 (6): 1059-62.
2. Balmaseda A, Castelobranco I, Dimaano E, et al. Evidence for a revised dengue case classification: a multi-centre prospective study across Southeast Asia and Latin America. Publishing pending.
3. Bandyopadhyay B, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health* 2006; 11 (8): 1238-55.
4. Deen JL, Harris E, Wills B et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 2006;368:170-73.
5. Halstead SB. Dengue- The Case Definition Dilemma: A commentary. *Ped Infect Dis J* 2007; 26 (4): 291-2.
6. Kalayanarooj S, Chansiriwongs V, Nimmannitya S. Dengue patients at the Children's Hospital, Bangkok: a 5-year review. *Dengue Bulletin* 2002; 26: 33-43.
7. Kalayanarooj S, Nimmannitya S, Suntayakom S, Vaughn DW, Nisalak A, Green S, Chansiriwongs V, Rothman A, Ennis FA. Can doctors make an accurate diagnosis of dengue? *Dengue Bulletin* 1999; 23: 1-9.
8. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Guidelines for Dengue Hemorrhagic Fever Case Management. Queen Sirikit National Institute of Child Health. Bangkok Medical Publisher 2004.
9. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R et al. Dong Nai Study group. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the WHO classification system helpful? *Am J Med Hyg* 2004; 70 (4): 459.
10. Ng CF, Lum LC, Ismail NA, Tan LH, Tan CP. Clinicians' diagnostic practice of dengue infections. *J Clin Virol* 2007; 40 (3): 202-6.
11. Sawadivorn S, Vibulvattanakit S, Sasavatpakdee RN and Iamsirithavorn S. Efficacy of clinical diagnosis of dengue fever in pediatric age groups as determined by WHO case definition 1997 in Thailand. *Den Bull* 2001; 25: 56-64.
12. Setiati TE, Mairuhu AT, Koraka P et al. Dengue disease severity in Indonesian children : an evaluation of the World Health Organization classification system. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 22.
13. Srikiatkhachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Ped Infect J* 2007; 926 (4): 283-90.
14. Srikiatkhachorn A, Gibbons RV, Green S et al. Dengue Hemorrhagic Fever: the sensitivity and specificity of the WHO definition in identifying severe dengue cases in Thailand, 1994-2005. *CID* 2010; 50 (8): pending.
15. WHO. Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2<sup>nd</sup> ed. Technical report Geneva: WHO; 1997.
16. WHO. Dengue. Guidelines for Diagnosis, Prevention and Control. New Edition 2009.

