

# Contents

## บทบรรณาธิการ

โดย นพ.วิชัย สติมัย

## รายงานปริทัศน์

การพัฒนาวัคซีนเด็งกีชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์  
ของประเทศไทย : ความก้าวหน้า ปัญหา  
และโอกาส

โดย รศ.ดร.สุธี ยกสำน

การแบ่งสารเคมีที่ใช้ในการควบคุมโรคตาม  
แนวคิดใหม่

โดย ศ.ดร.ธีรภาพ เจริญวิริยะภาพ

การรักษาโรคไข้เลือดออกจากประสบการณ์  
และสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป

โดย ศ.พญ.ศิริเทวี ภัทยานรุจ

กระบวนทัศน์ใหม่ในการจำแนกชนิดผู้ป่วย  
ไข้เลือดออก : เหตุใดจึงต้องเปลี่ยน

โดย ศ.พญ.ศิริเทวี ภัทยานรุจ

การนำวัคซีนไข้เลือดออกมารับรรจุในโครงการ  
สร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย

โดย นพ.จรุง เมืองชนะ

## หนังสือแนะนำ

The Art of Power :

ศิลปะแห่งอำนาจ

โดย คุณจำเป็นศรี สุริยะวิภาดา

## III

### Editorial

By Dr. Wichai Satimai

### Review Articles

A live attenuated tetravalent dengue vaccine  
development in Thailand : progress problem  
and opportunities

By Assoc. Prof. Sutee Yoksan

Novel classification of insecticide for disease  
control.

By Prof. Theeraphap chareonviriyaphap

Dengue case management : experience in  
the changing world

By Chinal Prof. Siripen Kalayanarooj

New thinking in dengue case classification :  
why change

By Chinal Prof. Siripen Kalayanarooj

Dengue Vaccine Introduction into Thai  
Expanded Program on Immunization (EPI)

By Dr. Charung Muangchana

### Book Reviews

The Art of Power :

The New York Times Best Seller.

By Champensri Suriyawipada

## 50



www.thaivbd.org

# JVBDthai

Journal of the Vector-borne Diseases  
วารสารโรคติดต่อนำโดยแมลง

ISSN: 1686 - 3734

## วารสาร โรคติดต่อนำโดยแมลง

ปีที่ 6 ฉบับที่ 1 ประจำเดือน มกราคม-มิถุนายน 2552

วารสารโรคติดต่อนำโดยแมลง • Journal of the Vector-borne Diseases • ปีที่ 6 ฉบับที่ 1 ประจำเดือน มกราคม-มิถุนายน 2552

# ไขข้อสงสัยเลือดออก



# Dengue



สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง  
กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

## หลักเกณฑ์และคำแนะนำสำหรับเรื่องลงพิมพ์ Instructions for submission of manuscript

วารสารโรคติดต่อฯ โดยแมลงยินดีรับบทความวิชาการหรือรายงานผลการวิจัย ตลอดจนผลงานการควบคุมโรคที่เกี่ยวกับโรคติดต่อฯ โดยแมลง ทั้งนี้กองบรรณาธิการขอสงวนสิทธิ์ในการตรวจทาน แก้ไขต้นฉบับและพิจารณาตีพิมพ์ตามความเหมาะสม บทความทุกประเภทจะได้รับการพิจารณาถึงความถูกต้อง ความน่าเชื่อถือ ความน่าสนใจ ตลอดจนความเหมาะสมของเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิจากในหรือนอกกองบรรณาธิการ โดยมีหลักเกณฑ์และคำแนะนำทั่วไปดังนี้

**1. ประเภทของบทความ** บทความที่จะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารควรเป็นบทความประเภทใดประเภทหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 1.1 นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) เป็นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคติดต่อฯ โดยแมลงที่ไม่เคยตีพิมพ์ที่ใดมาก่อน
- 1.2 รายงานปริทัศน์ (Review article) เป็นบทความเพื่อฟื้นฟูวิชาการซึ่งรวบรวมผลงานเกี่ยวกับเรื่องใดเรื่องหนึ่งโดยเฉพาะที่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารอื่นมาแล้ว โดยนำเรื่องมาวิเคราะห์ วิเคราะห์และ เปรียบเทียบเพื่อให้เกิดความกระจ่างแก่ผู้อ่านเกี่ยวกับเรื่องนั้น
- 1.3 รายงานผู้ป่วย (Case report) เป็นรายงานเกี่ยวกับการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยรายที่น่าสนใจทั้งด้านประวัติ ผลการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการคลินิกพร้อมกัน
- 1.4 ย่อวารสาร (Abstract review) เป็นการย่อบทความทางวิชาการด้านโรคติดต่อฯ โดยแมลง และวิทยาการที่เกี่ยวข้องที่น่าสนใจ ซึ่งได้รับการตีพิมพ์แล้วในวารสารนานาชาติเป็นภาษาไทย
- 1.5 บทวิจารณ์หนังสือ (Book review) เป็นการแนะนำหนังสือที่น่าสนใจโดยผู้วิจารณ์แสดงความคิดเห็นรวมทั้งสรุปสาระสำคัญของผลงานนั้น ๆ โดยยึดหลักการที่เที่ยงธรรมวิจารณ์ให้เกิดปัญญา

**2. การเตรียมต้นฉบับ**

- 2.1 หน้าแรกประกอบด้วย ชื่อเรื่อง ชื่อผู้เขียนและสถานที่ทำงานทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษและระบุชื่อผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อไว้ให้ชัดเจน ชื่อเรื่องควรใช้ภาษาที่เข้าใจง่ายสั้น และได้ใจความตรงตามเนื้อเรื่องหากใช้คำย่อต้องเขียนคำเต็มไว้ครั้งแรกก่อน
- 2.2 เนื้อเรื่องและการใช้ภาษา เนื้อเรื่องอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยให้ยึดหลักจรรยาบรรณฉบับราชบัณฑิตยสถาน และควรใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ยกเว้นคำภาษาอังกฤษที่แปลแล้วได้ใจความไม่ชัดเจน
- 2.3 ภาพประกอบและตาราง ถ้าเป็นภาพถ่ายเส้นต้องเขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษหนาแน่นถ้าเป็นภาพถ่ายควรเป็นภาพสไลด์หรืออาจใช้ภาพถ่ายขาวดำขนาดโปสเตอร์แทนก็ได้ การเขียนคำอธิบายให้เขียนแยกต่างหากอย่าเขียนลงในรูป
- 2.4 นิพนธ์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหา ดังนี้ บทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษพร้อมคำรหัส (Key word) ไม่เกิน 5 คำ บทนำ (Introduction) วัสดุและวิธีการ (Material and Methods) ผลการศึกษา (Results) สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา (Conclusion and Discussion) กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement) และเอกสารอ้างอิง (References)
- 2.5 เอกสารอ้างอิง
  - 1) ผู้เขียนต้องรับผิดชอบในความถูกต้องของเอกสารอ้างอิง การอ้างอิงเอกสารใช้ระบบ Vancouver 2005
  - 2) การอ้างอิงเอกสารใด ๆ ให้ใช้เครื่องหมายเชิงวรรคตอนเป็นหมายเลข โดยใช้หมายเลข 1 สำหรับเอกสาร อ้างอิงอันดับแรก และเรียงต่อตามลำดับแต่ถ้าต้องการอ้างอิงซ้ำให้ใช้หมายเลขเดิม
  - 3) เอกสารอ้างอิงหากเป็นวารสารภาษาอังกฤษให้ใช้ชื่อย่อวารสารตามหนังสือ Index Medicus การใช้เอกสาร อ้างอิงไม่ถูกแบบจะทำให้เรื่องที่ส่งมา เกิดความล่าช้าในการพิมพ์ เพราะต้องมีการติดต่อผู้เขียนเพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมให้ครบตามหลักเกณฑ์

**3. การส่งต้นฉบับ**

ส่งต้นฉบับของบทความทุกประเภท เป็น Electronic file ไปที่ ผู้จัดการวารสารโรคติดต่อฯ โดยแมลง jvbdmanager@gmail.com

**4. การรับเรื่องต้นฉบับ**

- 4.1 เรื่องที่รับไว้กองบรรณาธิการจะแจ้งตอบรับให้ผู้เขียนทราบ
- 4.2 เรื่องที่ไม่ได้รับพิจารณาตีพิมพ์ กองบรรณาธิการจะแจ้งให้ทราบ
- 4.3 เรื่องที่ได้รับพิจารณาตีพิมพ์ กองบรรณาธิการจะส่งวารสารให้ผู้เขียน เรื่องละ 1 เล่ม

**5. เงื่อนไขในการพิมพ์**

ผลงานที่ส่งมาลงตีพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอตีพิมพ์ที่วารสารอื่น ๆ หากเคยนำเสนอในที่ประชุมวิชาการใด ให้ระบุเป็นเชิงวรรคตอน (foot note) ไว้ในหน้าแรกของบทความ ลิขสิทธิ์ในการเผยแพร่ของบทความที่ได้รับการตีพิมพ์เป็นของวารสารโรคติดต่อฯ โดยแมลง

**ความรับผิดชอบ**

บทความทุกประเภทที่ลงพิมพ์ในวารสารโรคติดต่อฯ โดยแมลงถือเป็นผลงานทางวิชาการ การวิจัย วิเคราะห์ ตลอดจนความเห็นส่วนตัวของผู้เขียนบทความนั้น ๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการวารสารและไม่ใช่ความเห็นของสำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลงแต่ประการใด ผู้เขียนจำเป็นต้องรับผิดชอบต่อบทความของตน



สารบัญ  
CONTENTS

**บทบรรณาธิการ**

โดย นพ.วิชัย สติมัย

**รายงานปริทัศน์**

**การพัฒนาวัคซีนเต็งที่ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์  
ของประเทศไทย : ความก้าวหน้า ปัญหา และ  
โอกาส**

โดย รศ.ดร.สุธี ยกสำน

**การแบ่งสารเคมีที่ใช้ในการควบคุมโรคตาม  
แนวคิดใหม่**

โดย ศ.ดร.ธีรภาพ เจริญวิริยะภาพ

**การรักษาโรคไข้เลือดออกจากประสบการณ์  
และสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป**

โดย ศ.พญ.ศิริเพ็ญ กัลยาณรุจ

**กระบวนทัศน์ใหม่ในการจำแนกชนิดผู้ป่วย  
ไข้เลือดออก : เหตุใดจึงต้องเปลี่ยน**

โดย ศ.พญ.ศิริเพ็ญ กัลยาณรุจ

**III Editorial**

By Dr. Wichai Satimai

**Review Articles**

**1 A live attenuated tetravalent dengue  
vaccine development in Thailand :  
progress problem and opportunities**

By Assoc. Prof. Sutee Yoksan

**7 Novel classification of insecticide for  
disease control.**

By Prof. Theeraphap chareonviriyaphap

**14 Dengue case management : experience  
in the changing world**

By Chonical Prof. Siripen Kalayanarooj

**23 New thinking in dengue case classifica-  
tion : why change**

By Chonical Prof. Siripen Kalayanarooj



**การนำวัคซีนไขเลือดออกมาบรรจุในโครงการ  
สร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย**  
โดย นพ.จรุง เมืองชนะ

35

**Dengue Vaccine Introduction into Thai  
Expanded Program on Immunization (EPI)**

By Dr. Charung Muangchana

**หนังสือแนะนำอ่าน**

**The Art of Power :**

**ศิลปะแห่งอำนาจ**

โดย คุณจำเป็นศรี สุริยะวิภาดา

50

**Book Reviews**

**The Art of Power :**

**The New York Times Best Seller.**

By Champensri Suriyawipada



## บทบรรณาธิการ

**ว**ารสารโรคติดต่อฯ โดยแมลงฉบับนี้เป็นฉบับแรกที่มีการเปลี่ยนทีมงานบรรณาธิการและรูปแบบการนำเสนอให้มีความหลากหลาย ทั้งรายงานปริทัศน์ ผลการศึกษา และแนะนำหนังสือ น่าอ่าน ฉบับนี้จะเป็นการเน้นโรคไข้เลือดออก ซึ่งเป็นโรคที่มีการระบาดในไทย มาประมาณ 50 ปีแล้ว และมีแนวโน้มอัตราป่วยสูงขึ้นโดยตลอดสอดคล้องกับสถานการณ์ทั่วโลกที่มีผู้ป่วยเพิ่มขึ้นในหลายภูมิภาค รวมทั้งประเทศที่เพิ่งมีรายงานโรคไข้เลือดออก เช่น ภูฏาน เริ่มมีรายงานผู้ป่วย รายแรก ปี คศ. 2004 เนปาล เริ่มมีผู้ป่วย ปี คศ. 2006 ส่งผลให้มีการประชุมร่วมกันของผู้เกี่ยวข้องรวมทั้งองค์การอนามัยโลก ภูมิภาคพื้น SEARO และ WPRO ในการจัดทำกรอบยุทธศาสตร์ Asia-Pacific Dengue Framework และมีการจัดประชุมนานาชาติ (International Dengue Conference) ในประเทศไทย 2 ครั้ง คือ ปี คศ. 2000 และ คศ. 2008 ภายในฉบับมีเรื่อง แนวทางการวินิจฉัย เพื่อการรักษาที่ถูกต้อง เป็นการศึกษาโดยนักวิจัยกลุ่มหนึ่ง และนำผลมาใช้ในการจำแนกชนิดผู้ป่วยไข้เลือดออกใหม่ ได้รับการประมวลเปรียบเทียบในแง่มุมต่างๆ ทั้งยังมีเรื่องการรักษาที่เปลี่ยนไปในช่วงหลายปีที่ผ่านมา รวมถึงไปถึงวัคซีนไข้เลือดออกที่มีการพัฒนามาหลายสิบปี มีความก้าวหน้าถึงไหน และการนำวัคซีนไข้เลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย ซึ่งเป็นเรื่องที่นักรักษาและสาธารณสุขตั้งใจ เผื่อด้วยความหวัง ก็ได้รับการเรียบเรียงนำเสนอในวารสารนี้ สำหรับการใช้นโยบายเพื่อป้องกันโรคไข้เลือดออก และโรคนำโดยแมลงนั้นจากเดิมที่มีการแบ่งกลุ่มตามชนิดของสารเคมี ได้มีความคิดให้แบ่งกลุ่มใหม่ตามฤทธิ์ของสารเคมีที่ใช้ก็เป็นเรื่องที่น่าสนใจในเล่มเช่นกัน นอกจากนี้ยังมีการแนะนำหนังสือ ศิลปะแห่งอำนาจ (The Art of Power) ให้ผู้รักการอ่านได้หันมาสนใจ ความสุขสงบของชีวิตมากกว่าการไขว่คว้าอย่างไม่รู้ที่สิ้นสุดของ ยศ, เงิน

บรรณาธิการบริหาร





## การพัฒนาวัคซีนเด็งกัซชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ของประเทศไทย : ความก้าวหน้า ปัญหา และโอกาส



**รศ.ดร.สุธี ยกสำน**

ศูนย์วิจัยและพัฒนาวัคซีน,  
สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล,  
มหาวิทยาลัยมหิดล ศาลายา

**Assoc. Prof. Sutee Yoksan**

Center for Vaccine Development,  
Institute of Molecular Biosciences,  
Mahidol University at Salaya, Thailand

### Abstract

#### **A live attenuated tetravalent dengue vaccine development in Thailand : progress, problem and opportunity**

The discovery at the University of Hawaii that dengue viruses could be propagated serially in Primary Dog Kidney (PDK) cells offered an initial step for development of live dengue vaccines. At Mahidol University, dengue 1, 2 and 4 viruses could successfully propagate in PDK cells, whereas dengue 3 virus could not and was to serially passaged in primary green monkey kidney (PGMK) cells. Certain biological attributes were used for selection of candidate dengue vaccine viruses. Progeny viruses in PDK and PGMK cells revealed progressive modification in phenotypic markers of all 4 dengue serotypes.

Seven monovalent dengue vaccine candidates were selected and used in phase 1 clinical trials in flavivirus non-immune subjects. Monovalent dengue 1, 2 and 4 candidate vaccines were proved to be safe and immunogenic. These 3 acceptably attenuated dengue vaccines could be used for immunization in one injection resulted in strong neutralizing antibodies against dengue 1, 2 and 4 serotypes in all vaccines. This marked an important milestone in using products based on PDK cell passage. Using underattenuated dengue 3 progeny adapted in PGMK revealed viral interference in the tetravalent combination. After fixing the dengue 3 problem, opportunity of having an ideal tetravalent dengue vaccine with balanced immunogenicity is now opened.

## บทนำ : ไวรัสวัดซันเด็งกี ประวัติความเป็นมา และการระบาดของโรค

เชื้อไวรัสเด็งกีเป็น RNA viruses, family Flaviviridae, genus Flavivirus แบ่งได้เป็น 4 serotypes จากการศึกษาเรียงลำดับสารพันธุกรรม พบว่ามีความหลากหลายของสายพันธุ์ต่างของไวรัสเด็งกีมาก ทำให้มีการจำแนกเชื้อไวรัสแต่ละ serotype ออกไปอีก 3-5 subtypes ความสำคัญของโรคเด็งกีเริ่มในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 (พ.ศ. 2488) เมื่อมีการระบาดของโรคอย่างรุนแรง ในจังหวัดนางาซากิ และพื้นที่ใกล้เคียง ปัจจุบันไวรัสเด็งกีได้แพร่กระจายในประเทศเขตร้อนและกึ่งเขตร้อน ทั้งในเอเชีย-ตะวันออกเฉียงใต้ แอฟริกาตะวันออก บางส่วนของแอฟริกา อเมริกากลางและอเมริกาใต้ โดยมียุง *Aedes* เป็นพาหะสำคัญในการนำโรค

สำหรับประเทศไทย มีรายงานของโรคเด็งกีครั้งแรกใน พ.ศ. 2492 บัดนี้เป็นเวลากว่า 60 ปีแล้ว ที่พบโรคเด็งกีในประเทศไทยทั้งแบบ Endemic และ Epidemic ทำให้มีผู้ป่วยรวมกันนับล้านคน และมีจำนวนหนึ่งเสียชีวิตก่อนวัยอันสมควร ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาประเทศไทย มีผู้ป่วยราวปีละ 50,000-100,000 คน การกระจายของโรคตามกลุ่มอายุ ในอดีตพบอัตราป่วยสูงสุดในเด็กอายุ 5-9 ปี ปัจจุบันอัตราป่วยสูงสุดพบในกลุ่มเด็กอายุสูงขึ้น และพบกลุ่มผู้ใหญ่เป็นโรคเด็งกีเพิ่มมากขึ้น ไวรัสเด็งกีทั้ง 4 serotypes พบหมุนเวียนอยู่ในธรรมชาติเป็นประจำ อัตราส่วนของแต่ละ serotype อาจแปรเปลี่ยนไปได้บ้างในแต่ละปี ทำให้สถานการณ์ของโรคมีความยืดหยุ่น และเป็นภาระด้านเศรษฐกิจ (Economic Burden) ของประเทศเป็นอย่างมาก

รายงานฉบับนี้เป็นการรวบรวมประสบการณ์ของศูนย์วิจัยและพัฒนาวัคซีน มหาวิทยาลัยมหิดล ในการพัฒนาวัคซีนเด็งกีชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ซึ่งดำเนินการมาเป็นเวลากว่า 25 ปี ประสบการณ์ที่ได้รับจากการทำวิจัยทำให้มีการตั้งเป้าหมายในการพัฒนาวัคซีนเด็งกีชนิดรวมเข็มเดียว ในขณะเดียวกันก็สามารถสร้างสมดุลของภูมิคุ้มกันต่อต้านไวรัสเด็งกีได้ทั้ง 4 ชนิดในผู้ที่ได้รับวัคซีน

## วัคซีนเด็งกีเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์เพาะเลี้ยงในสมองหนู

ในระยะเริ่มต้นมีการพัฒนาวัคซีนเด็งกีเชื้อเป็นชนิดแรกใช้สมองหนูเป็นฐานกล่าวคือ ใน พ.ศ. 2488 Sabin และ Schlesinger<sup>(1)</sup> ทำการพัฒนาวัคซีน Dengue 1 (Hawaii strain) จากนั้นได้ทำการทดสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพภูมิคุ้มกัน ในอาสาสมัคร 36 คน ในจำนวนนี้มี 16 คน ที่ได้รับการทำ challenged study โดยฉีดด้วย wild type Dengue 1 virus ให้แก่ผู้เคยได้รับวัคซีน ต่อมาใน ค.ศ. 2493 Schlesinger ทำการเพาะเลี้ยงไวรัสเด็งกีใน chick embryo<sup>(2)</sup> พบว่าหากให้วัคซีนเด็งกีผสมกับวัคซีนไข้เหลือง (Yellow Fever) จะมี interference phenomenon เกิดขึ้น ใน พ.ศ. 2495 มีการพัฒนา Dengue 2 (New Guinea C strain) ในสมองหนู<sup>(3, 4)</sup> เมื่อฉีดเชื้อเข้าไปในสมองลิง เพื่อตรวจสอบความปลอดภัย พบว่าไวรัสทำให้มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นในเนื้อสมองลิง ส่งผลให้ต้องยุติการพัฒนาวัคซีนเด็งกี โดยใช้สมองหนูไปในที่สุด

## วัคซีนเด็กที่เชื่อเป็นอ่อนฤทธิ์พัฒนาโดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยง

ใน พ.ศ. 2479 Lloyd, Theiler และ Nicci รายงานเชื้อไวรัส Yellow Fever มีคุณสมบัติคลายความรุนแรงลง เมื่อเพาะเลี้ยงไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง<sup>(5)</sup> ต่อมาทำให้มีการค้นพบ Yellow Fever 17D vaccine ซึ่งเป็นวัคซีนที่ดีและมีความปลอดภัยมาก ใน พ.ศ. 2492 Enders, Weller และ Robbin ค้นพบเทคโนโลยีการเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อ<sup>(6)</sup> ส่งผลให้มีการค้นพบวัคซีนชนิดเชื่อเป็นอ่อนฤทธิ์อีกหลายชนิดในเวลาต่อมา รวมทั้งการใช้เซลล์เพาะเลี้ยงที่มีความปลอดภัยสูงกว่าในการพัฒนาวัคซีนแทนการใช้สมองหนู ใน พ.ศ. 2514 สถาบันวอลเตอร์ริด กองทัพบกสหรัฐอเมริกาทำการพัฒนาวัคซีนเด็กที่ทั้ง 4 ชนิด โดยทำให้เชื้อไวรัสเกิด mutation ด้วยสารเคมีต่อจากนั้นจึงทำการคัดเลือก clone ชนิด small plaque สถาบันดังกล่าวใช้เวลาร่วม 10 ปี (พ.ศ. 2518-2528) ในการพัฒนาวัคซีนเด็กที่เชื่อเป็นโดยใช้เทคนิคนี้ รวมทั้งทำการทดสอบในคน<sup>(7-14)</sup> พบว่า วัคซีนเด็กที่ชนิดที่ 1 และ 3 ยังอ่อนฤทธิ์ (attenuate) ไม่พอ และสามารถก่อให้เกิดโรคไข้เด็กได้ วัคซีนเด็กที่

ชนิดที่ 2 มีความปลอดภัยแต่สร้างภูมิคุ้มกันได้ในระดับต่ำๆ สำหรับวัคซีนเด็กที่ชนิดที่ 4 นั้นเชื้อไวรัสไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในคนได้ สถาบันวอลเตอร์ริดจึงได้ข้อสรุปและยุติการพัฒนาวัคซีนเด็กที่เชื่อเป็นอ่อนฤทธิ์โดยวิธีนี้ไปในที่สุด

## งานพัฒนาวัคซีนเด็กที่เชื่อเป็นอ่อนฤทธิ์ที่ศูนย์วิจัยและพัฒนาวัคซีน มหาวิทยาลัยมหิดล

จากการประชุม Research Study Group ขององค์การอนามัยโลกที่กรุงนิวเดลี ใน พ.ศ. 2520 ที่ประชุมได้แนะนำให้พัฒนาวัคซีนเด็กที่ขึ้นมาจากสำหรับใช้ยับยั้งการแพร่กระจายและควบคุมโรคในการนี้มหาวิทยาลัยฮาวาย (Dr. Scott B. Halstead) รับผิดชอบในการพัฒนาวัคซีนเด็กที่ในระยะแรกเริ่มโดยใช้ Primary Dog Kidney (PDK) cells มีการฝึกอบรมบุคลากรและส่งมอบไวรัสเด็กที่ PDK passage ที่ 5-10 ให้แก่นักวิจัยของมหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งมี ศ.ดร.ณัฐ ภมรประวัติเป็นผู้วิจัยหลัก เพื่อทำการศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับคุณสมบัติของเชื้อไวรัสรุ่นต่างๆ ใน PDK และคัดเลือกวัคซีนเด็กที่ชนิดต้นแบบ เพื่อใช้ในการทดสอบในคน (ดูตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1** รายละเอียดของเชื้อไวรัสเด็กที่ที่ศูนย์วัคซีนได้รับจากมหาวิทยาลัยฮาวาย และวัคซีนเด็กที่ตัวเลือกที่หน่วยงานพัฒนาในเวลาต่อมา

ไวรัส	Cell ที่ใช้เพาะเลี้ยง	ไวรัสเด็กที่พัฒนาที่ ม. ฮาวาย	ไวรัสเด็กที่พัฒนาที่ศูนย์วัคซีน ม.มหิดล	ไวรัสเด็กที่ ม. มหิดลคัดเลือกศึกษาในคน
DENV-1 (16007)	PDK	PDK 1-10	PDK 11-43	PDK 13, 20, 30 และ 43
DENV-2 (16681)	PDK	PDK 1-10	PDK 11-60	PDK 53
DENV-3 (16562)	PGMK*	PGMK 1-5	PGMK 6-50	PGMK 30 FRhL-3**
DENV-4 (1036)	PDK	PDK 1-10	PDK 11-60	PDK 48

\* PGMK = Primary Green Monkey Kidney cells, \*\* FRhL = Fetal Rhesus Lung cells

ในช่วงสมัยนั้นพบว่า PDK เป็นเซลล์ที่เหมาะสมสำหรับการผลิตวัคซีนชนิด และหัตถ์เยอรมันในประเทศสหรัฐอเมริกา โครงการนี้จึงนำ PDK cells มาใช้ attenuateไวรัสเด็งกี การทำ serial passage ใน PDK หรือ PGMK cells ขบวนการนี้ ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของไวรัสที่เพาะเลี้ยงแต่ละรุ่นแบบค่อยเป็นค่อยไป โดย PDK cells จะคัดกรองเลือกเฉพาะบาง subpopulation ของไวรัสเด็งกีเท่านั้น ให้เติบโตต่อไปได้ จากการตรวจลำดับสายพันธุกรรมของเชื้อเด็งกีพบว่า หลังจากการเพาะเชื้ออย่างต่อเนื่องใน PDK cells มีการเปลี่ยนแปลงของไวรัสที่ระดับพันธุกรรมเกิดขึ้นหลายจุด รวมทั้งแสดงการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพให้เห็นชัดเจน เช่น การเปลี่ยนขนาดของ plaque การลดศักยภาพในการเจริญเติบโตในยูงจาก 100% เหลือเพียง 1% เป็นต้น<sup>(15)</sup>

เมื่อมหาวิทยาลัยมหิดลคัดเลือกไวรัสเด็งกีตัวเลือก (candidate dengue virus) ทั้ง 4 serotypes ได้แล้ว คณะผู้วิจัยได้ใช้ระบบการเตรียมวัคซีนชนิด

Seed Lot System มีการทำ general safety tests และ monkey neurovirulence safety tests (โดย ศ.ดร.ศุภกิจ อังศุภากร) มีคณะกรรมการ Peer Review ขององค์การอนามัยโลก (WHO/SEARO) ประชุมพิจารณาความก้าวหน้าของงานวิจัยเป็นประจำทุกปีรวม 12 ปี มหาวิทยาลัยมหิดลได้ทำการตรวจสอบ safety และ immunogenicity ของ candidate dengue vaccines ในอาสาสมัครผู้ใหญ่และอาสาสมัครเด็กจำนวนหลายร้อยคน (ดูบัญชีวัคซีนในตารางที่ 2)

สรุปผลของการทดสอบในอาสาสมัครพบว่า วัคซีน DENV-1 PDK 13 มีประสิทธิภาพดี DENV-2 PDK 53 มีประสิทธิภาพดีมาก DENV-3 PGMK30/F3 ยังมีความสามารถก่อโรคได้ จำต้องปรับปรุงแก้ไข และ DENV-4 PDK 48 มีประสิทธิภาพดี<sup>(16)</sup> ทำให้คณะผู้วิจัยต้องปรับปรุงแก้ไขวัคซีนเด็งกีชนิดที่ 3 ให้สำเร็จก่อนนำมารวมกับวัคซีนเด็งกีชนิดอื่น

**ตารางที่ 2** บัญชีวัคซีนเด็งกีชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ที่มหาวิทยาลัยมหิดลนำไปทดสอบในอาสาสมัครผู้ใหญ่และเด็ก

Virus	
I	Monovalent DENV-1 PDK 13, 20, 30 และ 43
	Monovalent DENV-2 PDK 53
	Monovalent DENV-3 PGMK 30/FRhL-3
	Monovalent DENV-4 PDK 48
II	Bivalent DENV-1 PDK 13 + DENV-2 PDK 53
	Bivalent DENV-1 PDK 13 + DENV-4 PDK 48
	Bivalent DENV-2 + 4
III	Trivalent DENV-1 PDK 13 + DENV-2 PDK 53 + DENV-4 PDK 48
IV	Tetravalent DENV-1 PDK 13 + DENV-2 PDK 53 + DENV-3 PGMK30/F3 + DENV-4 PDK 48



## ศักยภาพ ปัญหา อุปสรรค ของวัคซีนเด็กที่เชื่อเป็นอ่อนฤทธิ์

จากรายงานการพัฒนาวัคซีนเด็กทั้ง 4 serotypes ในประเทศไทย ซึ่งผ่านขบวนการพัฒนาไวรัสจนอ่อนฤทธิ์ มีการฉีดทดสอบในอาสาสมัครทั้งผู้ใหญ่และอาสาสมัครเด็ก (อายุ 5-12 ปี) พบว่า วัคซีนมีความปลอดภัยและสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี 3 serotypes เมื่อนำวัคซีนทั้ง 3 ชนิดมารวมฉีดในเข็มเดียวกันก็ยังคงมีความปลอดภัย และสามารถสร้างภูมิคุ้มกันในอาสาสมัครครบทั้ง 3 serotypes ที่ฉีดเข้าไปเช่นกัน หลักการนี้เป็นการค้นพบและรายงานให้เห็นเป็นครั้งแรกของโลกว่า**มีความเป็นไปได้ที่จะฉีดวัคซีนเด็กที่รวมกันได้อย่างน้อย 3 ชนิดในเข็มเดียวกัน**<sup>(17)</sup> ขณะนี้คณะผู้วิจัยของมหาวิทยาลัยมหิดลสามารถพัฒนาไวรัสเด็กที่ serotype 3 ให้อ่อนฤทธิ์เช่นเดียวกับไวรัสเด็กที่ serotype อื่นๆ เป็นผลสำเร็จแล้ว จากการติดตามอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนเด็กที่ของมหาวิทยาลัยมหิดลชุดแรกๆ ทั้ง 4 ชนิด จำนวน 150 คน เป็นระยะเวลา 8-10 ปี ก็พบว่าอาสาสมัครทุกคนมีความปลอดภัย<sup>(18)</sup> ไม่มีผู้ได้รับวัคซีนรายใดป่วยเป็นโรคไข้เลือดออกเลย **ทำให้ได้ข้อสรุปเบื้องต้นว่า ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการใช้วัคซีนเชื่อเป็นอ่อนฤทธิ์จะอยู่ในร่างกายได้นานและอาจป้องกันโรคไข้เลือดออกได้**

เมื่อพิจารณาภาพรวม ประเทศไทยมีศักยภาพในการคิดค้นนวัตกรรมวัคซีนเด็ก มีการร่วมงานอย่างใกล้ชิดระหว่างหน่วยงานของมหาวิทยาลัยและหน่วยงานของกระทรวงสาธารณสุข ในการทดสอบวัคซีนภาคสนามระยะที่ 1 และ 2 องค์ความรู้ที่เกิดขึ้นในการพัฒนาวัคซีนเด็กที่ผ่านมาสามารถนำมาใช้ในการปรับปรุงพัฒนาวัคซีนรุ่นต่อมาให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น ส่งผลให้ทีมงานของประเทศไทย

มีศักยภาพในการพัฒนาวัคซีนเด็กที่ ตัวเลือกทั้ง 4 serotypes ให้สำเร็จภายในระยะเวลาอันสั้น เชื่อว่าวัคซีนเด็กที่อ่อนฤทธิ์ที่ใช้หลักการนี้ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านเชื้อไวรัสเด็กที่หลากหลายสายพันธุ์กรรมมากกว่าวัคซีนเด็กที่พัฒนา โดยวิธีอื่นเพราะมี neutralizing antibody ที่จำเพาะต่อไวรัสเด็กที่ครบทั้ง 4 ชนิด รวมทั้งภูมิคุ้มกัน ชนิดย่อยอื่นๆ ที่เกิดจากส่วนอื่นๆ ของไวรัสเด็ก (นอกเหนือจากส่วน envelop) ตามความยาวเต็มเส้นพันธุกรรมของเชื้อไวรัสเด็ก

อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยยังมีปัญหาและอุปสรรคในการพัฒนาวัคซีนให้ครบวงจรอีกมาก เช่น เรายังไม่มีโรงงานวัคซีนต้นแบบมาตรฐาน GMP เป็นต้น สิ่งต่างๆ เหล่านี้ยังคงเป็นปัญหาและอุปสรรคทำให้ศักยภาพด้านวัคซีนของไทย ไม่ก้าวไปข้างหน้าตรงตามเป้าหมายที่วางไว้

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยใคร่ขอขอบคุณในความอนุเคราะห์ของท่านที่มีรายนามต่อไปนี้ ในการช่วยดำเนินงาน ทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้

- นพ.ธวัช จายะนียะโยธิน  
กองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข
- นพ.สุชาติ เจตนาเสน  
กองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข
- คุณองอาจ เจริญสุข  
กองกีฏวิทยา กรมควบคุมโรค
- ส.ส.จ. จังหวัดลำพูน และทีมงาน
- ส.ส.จ. จังหวัดเลย และทีมงาน
- คณะกรรมการจริยธรรม กรมการแพทย์
- WHO Peer Review Committee  
และ



- ทีมงานวิจัยของศูนย์วิจัยและพัฒนาวัคซีน
- ดร.ณรงค์ นิตศน์พัฒนา
- ดร.นวลอนงค์ จิระกาญจนากิจ
- คุณกมลชนก ทับทอง
- คุณวันชัย คณิตวิทยานันท์
- คุณสุรัตน์ ปุณยหทัยกุล
- คุณสมนึก พลลาปตีวัฒน

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจาก

WHO/SEARO

### เอกสารอ้างอิง

1. Sabin, A.B. and Schlesinger R.W., 1945. Science 101: 640-642.
2. Schlesinger, R.W., 1950. Am J Hyg 51: 248.
3. Schlesinger, R.W. and Frankel, J.W., 1952. Am J Trop Med 1: 66.
4. Meiklejohn, G., England, B. and Lennette, E. H., 1952. Am J Trop Med 1: 51.
5. Lloyd W., Theiler M., Nicci N.I., Trans R., Soc., 1936. Trop Med Hyg 29: 481.
6. Enders, J.F., Weller, T.H. and Robbin, F.C., 1949. Science 109: 85-8.
7. Eckels K.H., Brandt W.E., Harrison V.R., McCown J.M., Russell P.K. 1976. Infect Immun 14: 1221-1227.
8. Eckels K.H., Harriuson V.R., Summers P.L., Russell P.K. 1980. Infect Immun 27: 175-180.
9. Bancroft W.H., Top F.H., Eckels K.H., Anderson J.H., McCown J.M., Russell P.K. 1981. Infect Immun 31: 698-703.
10. Scott R.M., Eckels K.H., Bancroft W.H., Summers P.L., McCown J.M., Anderson J.H., Russell P.K. 1983. J Infect Dis 148: 1055-1060.
11. Bancroft W.H., Scott R.M., Eckels K.H., Hoke C.H., Simms T.E., Jesrani K.D., Summers P.L., Dubois D.R., Tsoulos D., Russell P.K. 1984. J Infect Dis 149: 1005-1010.
12. Eckels K.H., Scott R.M., Bancroft W.H., Brown J., Dubois D.R., Summers P.L., Russell P.K., Halstead S.B. 1984. Am J Trop Med Hyg 33: 684-689.
13. McKee K.T. Jr, Bancroft W.H., Eckels K.H., Redfield R.R., Summers P.L., Russell P.K. 1987. Am J Trop Med Hyg 36: 435-442.
14. Innis B.L., Eckels K.H., Kraiselburd E., Dubois D.R., Meadors G.F., Gubler D.J., Burke D.S., Bancroft W.H. 1988. J Infect Dis 158: 876-880.
15. Yoksan S., Bhamarapavati N. and Halstead S.B., 1986. Proceeding Fourth Symposium, Brisbane, Austratia P. 35-37. Editors: George T.D., Kay B.H. and Blok, J.
16. Yoksan S., 2008. Dengue Bulletin Volume 32: 1-16.
17. Bhamarapavati, N., and Yoksan, S., 1989. The Lancet: 13 May P. 1077.
18. Chanthavanich P., Luxemburger C., Sirivichayakul C., Lapphra K., Pengsaa K., Yoksan S., Sabchareon A., and Lang J. 2006. Am J Trop Med Hyg. 75(1): 26-28.





## การแบ่งสารเคมีที่ใช้ในการควบคุมโรคตามแนวคิดใหม่



ศ.ดร.ธีรภาพ เจริญวิริยะภาพ

ภาควิชากีฏวิทยา

คณะเกษตร

มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

Prof. Theeraphap Chareonviriyaphap

Department of Entomology,

Faculty of Agriculture,

Kasetsart University, Thailand

### บทคัดย่อ

แม้ว่ามีการนำสารเคมีมาใช้ในการกำจัดแมลงเพื่อควบคุมโรคอย่างแพร่หลาย แต่ยังไม่มีการอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของสารเคมีกำจัดแมลงอย่างชัดเจน ทั้งนี้เนื่องจากขาดเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการตรวจสอบฤทธิ์หรือกลไกของสารเคมีกำจัดแมลงให้ครอบคลุมศักยภาพที่แท้จริงของสารเคมีกำจัดแมลงนั้นๆ หลักการแบ่งสารเคมีตามแนวคิดใหม่สามารถแบ่งสารเคมีได้ 3 กลุ่ม ดังนี้ สารที่มีฤทธิ์ในการฆ่าแมลง (toxic) สารที่มีฤทธิ์ในการไล่แมลง (repel) และสารที่มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อแมลง (irritate) ซึ่งสามารถดำเนินการตรวจสอบได้ทั้งในห้องปฏิบัติการและภาคสนามในเบื้องต้น ได้มีการศึกษาฤทธิ์หรือกลไกของสารเคมีต้นแบบสามชนิดที่ใช้ในการควบคุมยุงพาหะนำโรคคือ ดีดีที อัลฟา-ไซเปอร์เมทริน และดีลตริน พบว่า สารเคมีต้นแบบทั้งสามชนิดมีฤทธิ์ต่อแมลง เป้าหมายแตกต่างกัน ดังนั้นการเลือกใช้สารเคมีกำจัดแมลงในอนาคตควรมีการศึกษาฤทธิ์ หรือกลไกที่แท้จริงตามหลักการแบ่งสารเคมีที่ใช้ในการควบคุมโรคตามแนวคิดใหม่ก่อนนำไปใช้ เพื่อให้ได้ผลในการควบคุมโรคตรงตามศักยภาพที่แท้จริงของสารเคมีกำจัดแมลง

หลังจากค้นพบคุณสมบัติของดีดีที ในการควบคุมแมลงในปี พ.ศ. 2486 ได้มีการผลิตสารเคมีกำจัดแมลงชนิดใหม่ๆ และนำมาใช้มากขึ้นตามลำดับ ปัจจุบันนี้ธุรกิจการผลิตสารเคมีกำจัดแมลงมีการลงทุนปีละมากกว่า 1 ล้านเหรียญสหรัฐ เพื่อผลิตสารเคมีใช้ในการควบคุมแมลงที่มีความสำคัญทางการเกษตรและสาธารณสุข (Roberts and Andre 1994) ดังนั้นการใช้สารเคมีให้มีประโยชน์สูงสุดในการควบคุมป้องกันโรค โดยไม่ให้เกิดโทษต่อมนุษย์และปนเปื้อนต่อสิ่งแวดล้อมน้อยที่สุดจึงมีความจำเป็น ปัญหาที่เกิดขึ้นเมื่อมีการใช้สารเคมีมากขึ้นและสะสมเป็นเวลานาน คือ อาจทำให้แมลงมีพัฒนาการสร้างความต้านทานต่อสารเคมี (Chareonviriyaphap et al. 2001, Klun et al. 2001, Roberts and Andre 1994, Roberts et al. 1997)

องค์กรในระดับนานาชาติหลายองค์กรสนับสนุนการใช้สารเคมีในการควบคุมโรคที่มีแมลงเป็นพาหะในรูปแบบต่างๆ เช่น การใช้มุ้งชุบสารเคมี ป้องกันยุง การพ่นผนังบ้านด้านในเพื่อป้องกันยุงเข้าบ้าน การใช้

สารเคมีที่มีฟอสในบ้านเพื่อฆ่าลูกน้ำยุงลาย เป็นต้น นอกจากนี้การใช้สารเคมียังมีข้อจำกัดหลายอย่าง ต่อแมลงแต่ละชนิด ได้แก่ พฤติกรรมแหล่งที่อยู่อาศัยและขนาดของแมลง เป็นต้น ดังนั้นเพื่อประโยชน์ในการควบคุมแมลงพาหะนำโรคให้ประสบผลสำเร็จมากที่สุดจำเป็นต้องศึกษาหลักการการทำงานของสารเคมีตามแนวคิดใหม่ก่อนที่จะนำสารเคมีชนิดนั้นๆ ไปใช้ในวงกว้างต่อไป (Roberts and Andre 1994, Chareonviriyaphap et al. 2002, Grieco et al. 2007)

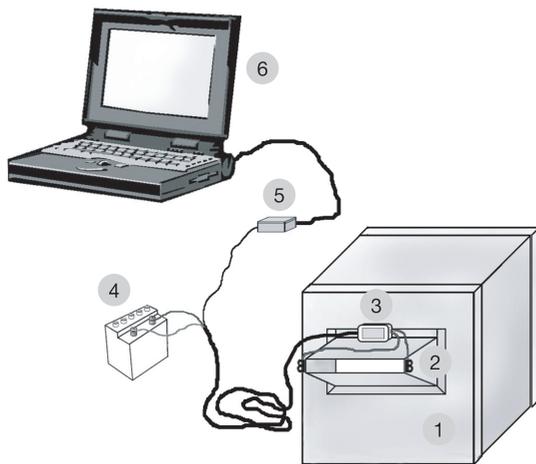
โดยทั่วไปการให้ความหมายของ “สารเคมี” ที่ใช้ควบคุมแมลงว่า “สารเคมีกำจัดแมลง (insecticide)” เพื่อหวังผลในการฆ่าแมลงเพียงอย่างเดียวถือว่าเป็นแบบเก่าและไม่ทันสมัย ไม่ครอบคลุมศักยภาพที่แท้จริงของสารเคมี เพราะไม่เพียงแต่สร้างปัญหาให้กับสิ่งแวดล้อมเท่านั้น แต่เป็นการกระตุ้นให้แมลงสร้างความต้านทานสารเคมีด้วย ดังจะเห็นได้จากวารสารงานวิจัยต่างๆ ทั้งภายในและภายนอกประเทศ (Roberts et al. 2000, Grieco et al. 2007, Thanispong et al. 2009, Dusfour et al. 2009) ผลการศึกษาเหล่านี้ได้พยายามแสดงให้เห็นว่า สารเคมีบางชนิดไม่ได้มีฤทธิ์เป็นเพียงสารฆ่าแมลงเท่านั้น แต่ยังคงมีคุณสมบัติเป็นสารไล่แมลงที่ดี โดยเฉพาะในความเข้มข้นต่ำๆ ซึ่งช่วยชะลอปัญหาแมลงต้านทานต่อสารเคมี (Achee et al. 2006, Mongkalagoon et al. 2009) การจำแนกกลไกการทำงานของสารเคมีนำไปสู่การใช้สารเคมีอย่างมีประสิทธิภาพเพื่อให้สอดคล้องกับพฤติกรรมของแมลงพาหะแต่ละชนิด อาทิ พฤติกรรมการ เข้า-ออกบ้านของยุง พฤติกรรมการดูดเลือดคนของยุงก้นปล่อง ยุงลาย และยุงอื่นๆ เป็นต้น

“การป้องกันไม่ให้ยุงกัด” เป็นวิธีที่ดีที่สุดเนื่องจากยุงไม่มีโอกาสได้เกาะตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย ไม่มีโอกาสดูดเลือดและที่แน่นอนที่สุด คือ ความปลอดภัยจากโรคร้ายที่นำโดยแมลง อย่างไรก็ตาม “เป็นการยากที่สุดที่จะป้องกันไม่ให้ยุงกัด” แม้สารเคมีบางชนิดมีฤทธิ์ในการไล่แมลงให้ห่างพ้นไปจากเรา แต่การไล่อาจจะเกิดขึ้นหลังจากที่ยุงได้เกาะ (landing) ตามส่วนหนึ่งของร่างกายแล้ว (หมายความว่า “ยุงอาจจะกัดเราแล้วจึงบินจากไปนั่นเอง”) ดังนั้นการศึกษาหลักของสารเคมีก่อนการนำไปใช้จึงมีความจำเป็นเพื่อให้ทราบว่า สารเคมีชนิดนั้นๆ มีคุณสมบัติเฉพาะอย่างไร เช่น สารเคมีบางชนิดไม่ได้มีฤทธิ์ในการขับไล่ยุง ตามที่รู้จักกันทั่วไปว่าเป็น “สารฆ่ายุง หรือสารกำจัดแมลง” ในขณะที่สารบางชนิดมีฤทธิ์ในการไล่ยุง (หลังจากยุงได้เข้ามาเกาะตามร่างกายแล้ว) และสารบางชนิดอาจมีประสิทธิภาพในการไล่ยุงก่อนที่มันจะเกาะตามร่างกาย ดังนั้นก่อนการตัดสินใจที่จะนำสารเคมีไปใช้ควรมีการศึกษาคุณสมบัติของสารเคมีอย่างละเอียด การวิเคราะห์คุณสมบัติของสารเคมีก่อนที่จะนำไปใช้จะช่วยสนับสนุนข้อมูลทางวิชาการและองค์ความรู้เบื้องต้นของสารเคมีนั้นๆ ทำให้ทราบคุณสมบัติของสารเคมีก่อนการนำไปใช้ในภาคสนาม

ในปี พ.ศ. 2549 ได้มีการศึกษาวิจัยเครื่องมือเพื่อนำไปใช้ศึกษาหลักของสารเคมีในการใช้ควบคุมยุงพาหะนำโรค โดยนำระบบอิลเลคโตรนิกและโปรแกรมคอมพิวเตอร์เข้ามาใช้ในการศึกษาวิจัย เรียกเครื่องมือชนิดนี้ว่า “an automated field compatible device for excito-repellency assay” ประกอบไปด้วยเครื่อง excito-repellency, photoelectric sensor, operation mode, battery,

data logger CL123 และเครื่องคอมพิวเตอร์ (Tanasinchayakul et al. 2006) เครื่องมือชนิดนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในภาคสนาม โดยใช้เครื่องคอมพิวเตอร์ควบคุมการทำงาน เช่น เซอร์แสงช่วยบันทึกข้อมูลขณะที่ยุงบินเข้าและออก นอกจากนี้ระบบอิเล็กทรอนิกส์ และโปรแกรมคอมพิวเตอร์สามารถเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล โดยไม่จำเป็นต้องใช้คนคอยบันทึกผลการศึกษา (ภาพที่ 1)

**ภาพที่ 1** เครื่องมือศึกษากลไกของสารเคมี (automated excito-repellency test system)

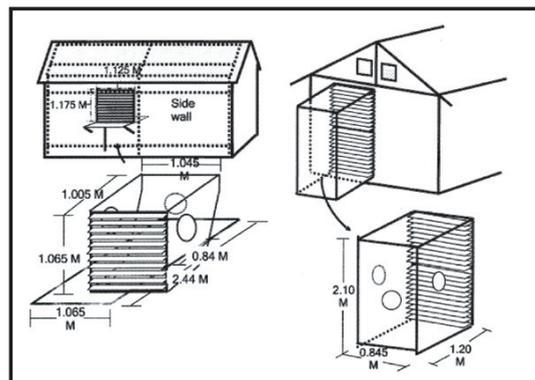


- 1 = excito-repellency chamber,
- 2 = photoelectric sensor,
- 3 = operation mode,
- 4 = battery,
- 5 = data logger CL 123,
- 6 = computer system

ในปีเดียวกันได้มีการศึกษากลไกของสารเคมีภาคสนามโดยใช้กระท่อมทดลอง เพื่อศึกษากลไกของสารเคมีในการควบคุมยุงลายบ้าน พาหะนำโรค

ใช้เลือดออกเป็นครั้งแรกในประเทศไทยที่อำเภอ ไทรโยค จังหวัดกาญจนบุรี (Chareonviriyaphap et al. 2005, Suwonkerd et al. 2006) โดยใช้กระท่อมทดลองจำนวน 2 หลัง กระท่อมทั้งสองหลังได้ออกแบบสร้างให้ใกล้เคียงกับบ้านพักอาศัยในชุมชนนั้น พร้อมทั้งได้ออกแบบหน้าต่างและประตูบาน เพื่อพัฒนากับดัก สำหรับจับยุงเข้าและกับดักเพื่อจับยุงออกจากกระท่อม แต่ละหลังมีเนื้อที่ 20 ตารางเมตร โดยมีความกว้าง 4 เมตรและยาว 5 เมตร มีหน้าต่าง 3 บาน และประตู 1 บาน (ภาพที่ 2)

**ภาพที่ 2** กระท่อมทดลองพร้อมกับดักยุงเข้าและออก



ในการทดลองแต่ละครั้งจะทำการติดตั้งกับดักยุงเพื่อดักยุงเข้ากระท่อม ทำหน้าที่เสมือนหนึ่งเพื่อศึกษาการไล่ยุงจากระยะไกล (spatial repellency) และติดตั้งกับดักยุง เพื่อดักยุงออกจากกระท่อมทำหน้าที่เสมือนหนึ่งเพื่อศึกษาการไล่ยุงหลังการสัมผัสสารเคมี (contact irritancy) ในการศึกษากระท่อมทดลองครั้งนี้ทีมวิจัยได้นำเทคนิค “mark-release recapture” เข้ามาใช้เพื่อช่วยให้สามารถติดตามพฤติกรรมยุงลายบ้านในการบินเข้า-ออกบ้าน ในการศึกษา กลไกของสารเคมีในเบื้องต้นได้มีการศึกษา

เปรียบเทียบกระท่อมทดลองทั้งสองหลัง พบว่ากระท่อมทดลองทั้งสองมีความสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการศึกษาหลักของสารเคมีภาคสนามได้ดีเท่ากัน (Chareonviriyaphap et al. 2005, Suwonkerd et al. 2006) ต่อมาได้ทดสอบชนิดของเหยื่อที่นำไปใช้ล่อหรือดึงดูดยุงลายบ้าน โดยการเปรียบเทียบเหยื่อสองชนิดคือ สุนัขและคน พบว่ายุงลายบ้านชอบเข้ากระท่อมทดลองที่มีคนมากกว่ากระท่อมทดลองที่มีสุนัข (Suwonkerd et al. 2006)

ต่อมา Grieco et al. (2007) ได้ทำการศึกษาวิจัยกลไกของสารเคมี 3 ชนิด คือ ดีดีที อัลฟาไซเปอร์เมทริน และ ดีลตริน โดยใช้เครื่อง “High Throughput Screening Assay” (ภาพที่ 3) พบว่า ดีดีทีและอัลฟาไซเปอร์เมทรินไม่ได้มีฤทธิ์ฆ่ายุง<sup>1</sup> ดีดีทีมีฤทธิ์ไล่ยุงแบบ spatial repellency ส่วนอัลฟาไซเปอร์เมทรินมีฤทธิ์ไล่ยุงแบบ contact irritancy สารดีลตรินมีฤทธิ์ฆ่ายุง (toxicity) ผลจากงานวิจัยครั้งนี้นำไปสู่การศึกษาในภาคสนามโดยใช้กระท่อมทดลองและใช้ยุงลายบ้าน (*Ae. aegypti*) ในประเทศไทยเป็นตัวอย่างต้นแบบ พบว่าสารเคมีแต่ละชนิดมีกลไกในการควบคุมยุงพาหะนำโรคที่แตกต่างกัน ดีดีทีเป็นสารเคมีที่มีฤทธิ์ในการไล่แมลงจากระยะไกล ในขณะที่สารไพรีทรอยด์ (อัลฟาไซเปอร์เมทริน) มีฤทธิ์ไล่แมลงหลังการสัมผัส ส่วนดีลตรินมีฤทธิ์ในการฆ่าแมลง การทราบกลไกการทำงานของสารเคมีแต่ละชนิดทำให้นักกีฏวิทยาสามารถจัดการวางแผนการใช้งานของสารเคมีได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น (Grieco et al. 2007)

ภาพที่ 3 เครื่อง “High Throughput Screening Assay”



- 1 = Treatment (metal) cylinder,
- 2 = Clear (Plexiglass) cylinder,
- 3 = End cap,
- 4 = Linking section,
- 5 = Treatment drum,
- 6 = Treatment net

จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของสารเคมีกำจัดแมลงไม่ได้มีแค่ความเป็นพิษเพียงอย่างเดียว ยังแสดงให้เห็นลักษณะการตอบสนองของแมลง เป้าหมายต่อสารเคมีถึง 3 แบบ คือ ฤทธิ์ในการไล่ (repellent) การระคายเคือง (irritant) และการเป็นพิษ (toxicant) โดยทดสอบกับสารเคมี 3 ชนิด ได้แก่ ดีดีที อัลฟาไซเปอร์เมทริน และ ดีลตรินกับยุงลายบ้าน (*Ae. aegypti*) ทำการศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการและในสนาม พบว่าสารเคมีแต่ละตัวมีการตอบสนองแตกต่างกัน โดยดีดีทีออกฤทธิ์ในการไล่มากที่สุด สามารถป้องกันยุงกัดได้ถึง 73% อัลฟาไซเปอร์เมทรินออกฤทธิ์ทำให้ยุงเกิดการระคายเคืองมากที่สุด ป้องกันยุงกัดได้ 61% และดีลตรินออกฤทธิ์เป็นพิษมากที่สุด ป้องกันยุงได้ 92% ขณะเดียวกันความเป็นพิษอย่างฉับพลันต่อจำนวนประชากรแมลง

เป้าหมายสามารถนำไปสู่การพัฒนาสร้างความต้านทานอย่างรวดเร็ว (Roberts and Andre 1994, Grieco et al. 2007) นั่นคือ สารเคมีไม่ได้มีประสิทธิภาพอยู่ตลอดเวลา งานวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่แสดงให้เห็นว่าดีดีที่มีผลต่อพฤติกรรมของยุง (Roberts et al. 1997, Chareonviriyaphap et al. 1997, Phothikasikorn et al. 2007)

การจัดระบบใหม่ของสารเคมี โดยแสดงลักษณะการตอบสนองต่อสารเคมีคือ ฤทธิ์ในการไล่ ฤทธิ์การระคายเคือง และฤทธิ์การเป็นพิษใช้เกณฑ์ต่างๆ ดังนี้

เกณฑ์ที่หนึ่ง ประเมินจากความเข้มข้นของสารเคมี ในการจัดลำดับการตอบสนองต่อสารเคมีแบบต่างๆ จะมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของสารเคมี เช่น การตอบสนองความเป็นพิษของสารดีดีที่ใช้ความเข้มข้นของสารเคมีต่ำกว่าความเข้มข้นที่ทำให้เกิดการตอบสนองแบบการระคายเคืองหรือฤทธิ์ในการไล่ ดังนั้นความเป็นพิษถูกจัดเป็นลำดับแรกตามคำนิยามที่ให้ไว้การตอบสนองต่อสารเคมีลำดับแรกนั้นเกิดขึ้นเมื่อมีความเข้มข้นของสารเคมีต่ำที่สุด และเรียงตามความเข้มข้นของสารเคมีตามลำดับต่อไป

เกณฑ์ที่สอง เวลาที่ยุงพาหะสัมผัสสารเคมีหรือเวลาที่ได้รับสารเคมี แม้ว่าความเข้มข้นของสารเคมีจะเท่ากันสำหรับกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองแบบต่างๆ แต่เวลาที่ได้รับสารเคมีช่วยให้เกิดการตอบสนองต่างกัน เช่น การออกฤทธิ์แบบระคายเคืองเร็วกว่าการเป็นพิษ จึงทำให้กลไกการออกฤทธิ์แบบระคายเคืองสามารถป้องกันไม่ให้แมลงได้รับพิษ โดยแมลงจะเคลื่อนย้ายออกไปก่อนที่จะได้รับปริมาณสารเคมี

เกณฑ์ที่สาม ใช้ทั้งความเข้มข้นของสารเคมีและเวลาที่สัมผัสสารเคมีรวมกัน

การศึกษาภาคสนามได้แสดงว่า ระบบการตรวจสอบแบบใหม่มีความแม่นยำ สามารถแบ่งแยกได้ระหว่างฤทธิ์ในการไล่ การระคายเคือง และการเป็นพิษ ในการทดสอบสารเคมีซึ่งทำทั้งในห้องปฏิบัติการและในภาคสนาม พบว่าฤทธิ์ในการไล่เป็นปฏิกิริยาลำดับแรกของดีดีที่ การระคายเคืองเป็นปฏิกิริยาลำดับที่สอง และการเป็นพิษเป็นปฏิกิริยาลำดับที่สาม อัลฟาไซเปอร์เมทรินออกฤทธิ์ในการระคายเคืองเป็นลำดับแรก และการเป็นพิษเป็นลำดับที่สอง แต่ไม่มีฤทธิ์ในการไล่ ส่วนสารดีดีลินแสดงความเป็นพิษเพียงอย่างเดียว

ดีดีที่เป็นสารเคมีที่มีต้นทุนต่ำและมีประสิทธิผลดีที่สุดในการควบคุมมาลาเรีย ผลการศึกษาได้อธิบายอย่างชัดเจนว่าแท้จริงแล้วดีดีที่มีหน้าที่ทำลายวงจรการถ่ายทอดโรคมมาลาเรียในบ้าน (Roberts et al. 1997, 2000) การศึกษาการทำงานของดีดีที่ ทั้งในห้องปฏิบัติการและภาคสนาม ได้อธิบายถึงบทบาทของฤทธิ์ในการไล่และการระคายเคือง ความสำเร็จของกลไกออกฤทธิ์ในการไล่ของดีดีที่ทำให้สามารถป้องกันไม่ให้ยุงเข้ามาในบ้านได้ อัลฟาไซเปอร์เมทรินออกฤทธิ์แบบระคายเคือง และเป็นพิษต่อแมลงเป้าหมาย พบแมลงเป้าหมายบินหนีออกไปสลบเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตาม อัลฟาไซเปอร์เมทรินไม่ได้มีฤทธิ์ในการไล่ที่สมบูรณ์แบบ ทำให้ยุงเข้าไปและกัดคนในบ้านได้ ส่วนดีดีลินแสดงความเป็นพิษอย่างเดียวต่อยุงลายบ้าน เป็นคุณสมบัติของสารกำจัดแมลงโดยทั่วไป มีความเป็นพิษอย่างรุนแรงต่อแมลงเป้าหมายขณะเดียวกัน พบว่าสารนี้ฆ่าแมลงเป้าหมายอย่างฉับพลัน และสุดท้ายนำไปสู่การสร้างความต้านทานอย่างรวดเร็ว

ในวันนี้ประสิทธิภาพของดีดีที่ยังไม่มีสารชนิดใดมาแทนที่ได้ (ราคาถูก และมีประสิทธิภาพ) ในธรรมชาติ ดีดีที่มีหลายรูปแบบ ความสำเร็จในการ

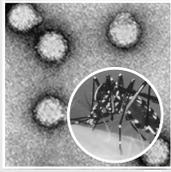
ออกฤทธิ์ไล่แมลงเป้าหมาย ทำให้ดีดตีที่เป็นสารเคมีที่ใช้ยับยั้งไม่ให้ยุงเข้ามาในบ้าน และยังกระตุ้นให้ยุงที่เข้ามาในบ้านหนีออกไปอย่างรวดเร็ว (ถ้ามียุงหลงเข้ามา) โดยยังไม่ได้กัดคนในบ้าน ส่วนความเป็นพิษของดีดตีที่มีฤทธิ์ในการฆ่าตัวมาก การค้นหาสารเคมีที่จะมาแทนที่ดีดตี ควรมุ่งไปที่การจัดระบบสารตามแนวคิดใหม่ ยกเลิกการคัดเลือกสารเคมีที่ใช้ควบคุมแมลงพาหะนำโรคบนพื้นฐานของความเป็นพิษอย่างเดียว และยอมรับแนวคิดใหม่ของการคัดเลือกสารเคมีที่มีความหลากหลายของปฏิกิริยาต่อแมลงสำหรับการควบคุมโรค โดยเน้นด้วงจรร การสัมผัสระหว่างคนและแมลงพาหะนำโรค

#### เอกสารอ้างอิง

1. Achee NL, Grieco JP, Rejmankova E and Roberts. A delayed release mechanism for mark-release-recapture studies. *Am J Mosq Control Assoc* 2006; 22(3): 573-575.
2. Chareonviriyaphap T, Roberts, Andre RG, Harlan H, Manguin S and Bangs MJ. Pesticide avoidance behavior in *Anopheles albimanus* Wiedemann. *Am J Mosq Control Assoc* 1997; 13: 171-183.
3. Chareonviriyaphap T, Sungvornyothin S, Ratanathum S and Prabaripai A. Pesticide induced behavioral responses of *Anopheles minimus*, a malaria vector in Thailand. *Am J Mosq Control Assoc* 2001; 17: 13-22.
4. Chareonviriyaphap T, Prabaripai A and Sungvornyothin S. An improved excito-repellency for mosquito behavioral test. *J. Vector Ecol* 2002; 27: 250-252.
5. Chareonviriyaphap T, Suwonkerd W, Mongkalagoon P et al. The use of an experimental hut for evaluating the entering and exiting behavior of *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae), a primary vector of dengue in Thailand. *J Vector Ecol* 2005; 30: 344-346.
6. Dusfour I, Achee NL, Sadelis, Chareonviriyaphap T and Grieco JP. Comparison of a novel high throughput screening system with the bottle assay for evaluating insecticide toxicity. *J Pestic Sci* 2009; 34(4): 283-286.
7. Grieco JP, Achee NL, Chareonviriyaphap T, Suwonkerd W, Chauhan K, Sardelis and Roberts. A new classification system for the actions of IRS chemical traditionally used for malaria control. *PLoS one*. 2(8); e716 doi: 10.1371/journal.pone.0000716.
8. Klun JA, Schmidt WF and Debboun M. Stereochemical effects in an insect repellent. *J Med Entomol* 2001; 38: 809 -812.
9. Mongkalagoon P., Grieco JP, Achee NL, Suwonkerd W and Chareonviriyaphap T. Irritability and repellency of synthetic pyrethroid on an *Aedes aegypti* population from Thailand. *J Vector Ecol* 2009; 34(1): 217.
10. Phothikasikorn J, Overgaard H, Ketavan C, Visetson S, Bangs MJ and Chareonviriyaphap T. Behavioral responses of malaria vectors, *Anopheles minimus* complex, to three classes of agrochemicals in Thailand. *J Med Entomol* 2007; 44(6) : 1032-1039.
11. Roberts and Andre RG. Insecticide resistant issues in vectors. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50 (Suppl) : 21-34.
12. Roberts, Chareonviriyaphap T, Harlan HH and Hshieh P. Methods for testing and analyzing excito-repellency responses of malaria vectors to insecticides. *Am J Mosq Control Assoc* 1997; 13:13-17.
13. Roberts., Alecrim WD, Hshieh P, Grieco J, Bangs MJ, Andre RG and Chareonviriyaphap T. A probability model of vector behavior: effects of DDT repellency irritability and toxicity in malaria control. *J Vector Ecol* 2000; 25: 48-61.
14. Suwonkerd W, Mongkalagoon P, Parbaripai A, Grieco J, Achee NL, Roberts and Chareonviriyaphap T. The effect of host type on movement patterns of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) into and out of experimental huts in Thailand. *J Vector Ecol* 2006; 31: 311-318.

15. Tanasinchayakul S, Polsomboon S, Prabaripai A and Chareonviriyaphap T. An automated, field-compatible device for excito-repellency assays in mosquitoes. *J Vector Ecol* 2006; 31: 210-212.
16. Thanispong K, Achee NL, Bangs MJ, Grieco JP, Suwonkerd W, Prabaripai A and Chareonviriyaphap T. Irritancy and repellency behavioral responses of three strains of *Aedes aegypti* exposed to DDT and  $\alpha$ -cypermethrin. *J Med Entomol* 2009; 46(6): 1407-1414.





## การรักษาโรคไข้เลือดออกจากประสบการณ์และสิ่งแวดลอม ที่เปลี่ยนแปลงไป



ศ. (คลินิก) พ.ญ. ศิริเพ็ญ กัลยานรจ **Chinical Prof. Siripen Kalayanarooj**  
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี Queen Sirikit National Institute of Child  
Health

ประสบการณ์การรักษาโรคไข้เลือดออกมีการเปลี่ยนแปลงไปมาก ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา ระยะก่อนปี 2542 ปัญหาในการวินิจฉัยและดูแลรักษาจะแตกต่างจากปัจจุบันประสบการณ์การรักษาแบ่งได้เป็น 2 ระยะที่แตกต่างกัน

### ลักษณะของผู้ป่วยไข้เลือดออกระยะก่อนปี 2542

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 90 เป็นผู้ป่วยเด็ก (อายุ < 15 ปี) ส่วนมากจะไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ตึกผู้ป่วยนอก ไม่มีการทำ Tourniquet test ไม่มีการเจาะ Complete Blood Count (CBC) และไม่มีการนัดตรวจติดตาม ผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลส่วนมากจะเป็นผู้ป่วยไข้เลือดออก (DHF) ที่มีอาการอาเจียนมาก หรือ ปวดท้อง ผู้ป่วยไข้เด็งกี้จะมีน้อยไม่เกินร้อยละ 10 (อาจจะมีมากแต่ไม่ได้รับการวินิจฉัย) เนื่องจากแพทย์/พยาบาล/เจ้าหน้าที่สาธารณสุข รวมถึงประชาชนส่วนใหญ่จะรู้จักเฉพาะโรคไข้เลือดออกเท่านั้น ยังไม่รู้จักโรคไข้เด็งกี้ ไม่คุ้นเคย ไม่รู้ว่าเกิดจากไวรัสเด็งกี้ เช่นเดียวกับโรคไข้เลือดออก แต่ต่างกันตรงที่ไม่มีการรั่วของพลาสมา และไม่มีภาวะเลือดออกง่าย ผู้ป่วย 4 กลุ่มใหญ่ๆ ที่รับไว้ในโรงพยาบาล คือ

1. กลุ่มที่ช็อก DHF grade III & grade IV (ที่วัดความดัน หรือจับชีพจรไม่ได้) ประมาณร้อยละ 40-60
2. กลุ่มที่เริ่มเข้าระยะวิกฤต และเริ่มมี Plasma leakage คือเริ่มมีไข้สูงและอาการไม่ดีขึ้น เริ่มมีอาการนำของช็อกเช่นปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียนมาก รับประทานอาหารไม่ได้ พบประมาณร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล
3. กลุ่มที่มีอาการเลือดออกชัดเจน เช่น อาเจียนหรือถ่ายเป็นเลือด ส่วนมากผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะได้รับยาแอสไพริน หรือสเตียรอยด์เพื่อลดไข้มาก่อน ส่วนมากผู้ป่วยจะซื้อยาดังกล่าวรับประทานเอง จากร้านขายยา บางส่วนประมาณร้อยละ 10 ได้จากคลินิก
4. กลุ่มที่มีอาการแปลกออกไป (Unusual manifestations) ส่วนมากจะมาด้วยอาการทางสมอง เช่น มีการเปลี่ยนแปลงของการรู้สติ ชัก หรือมาด้วยอาการตัววูบ มีตัวเหลือง ตาเหลือง (กลุ่มนี้มีน้อยกว่า < ร้อยละ 5) ผู้ป่วยส่วนมากจะมี Thrombocytopenia (เกล็ดเลือด  $\leq 100,000$  เซลล์/ลบมม.) และมี Hemoconcentration  $\geq$  ร้อยละ 20 ชัดเจน

จึงไม่มีปัญหาในการวินิจฉัย เมื่อแรกเริ่มจะมีปัญหาในการวินิจฉัยอยู่บ้างในผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ที่มีอาการเลือดออกมาก

### การดูแลรักษา

1. ไม่มี Dengue National Clinical Practice Guidelines (CPG) แพทย์มีแนวทางการรักษาของตนเอง พยาบาลส่วนมากจะคอยรับคำสั่งแพทย์ ไม่มีส่วนร่วมในการดูแลรักษา

2. ไม่มีการรักษาที่ตึกผู้ป่วยนอก เนื่องจากการวินิจฉัยในระยะแรกน้อยมาก ไม่มีการทำ Tourniquet test ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีไข้สูงหรือทำ Complete Blood Count (CBC) เพื่อติดตามดู White Blood Count (WBC), Platelet count และ Hematocrit (Hct)

3. ไม่มีการแยกผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งทำให้ไม่สะดวกในการดูแลรักษา และอาจเป็นสาเหตุของการแพร่เชื้อในโรงพยาบาล

4. ไม่มีการ monitor ผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

4.1. ไม่มีการบันทึกอาการ อาการแสดงทางคลินิก และการเปลี่ยนแปลงอย่างเป็นระบบ เช่น อาการเลือดออก คลื่นไส้/อาเจียน ปวดท้อง การรับประทานอาหาร เป็นต้น

4.2. ไม่มีการ Record vital signs บ่อยเท่าที่ควรแม้ในรายที่มีภาวะช็อก

4.3. ส่วนมากไม่มีการเจาะ Hematocrit (Hct) ทุก 4-6 ชั่วโมง

4.4. ไม่มีการ Record intake/output โดยเฉพาะไม่มีการ record urine output

4.5. ไม่มีแบบบันทึกการ monitor เฉพาะสำหรับผู้ป่วยไข้เลือดออก (Dengue chart) ทำให้แพทย์ที่อยู่เวรไม่ทราบรายละเอียดของผู้ป่วย

5. การให้ IV fluid ไม่ได้ให้ Isotonic salt solution เช่น Normal saline solution (NSS) ในผู้ป่วยทุกรายจะให้เฉพาะในรายที่มีอาการช็อกหรือเฉพาะช่วงที่มีภาวะช็อกเท่านั้น ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการช็อกส่วนใหญ่อาจจะได้รับ Hypotonic solution เช่น 5%D/N/2 หรือ 5%D/N/3 ไม่มีการปรับลด rate ของ IV fluid มีแต่การปรับเพิ่ม Rate ในรายที่ผู้ป่วยอาการเลวลง ไม่มีการใช้ Colloidal solution กลุ่ม Plasma expander เช่น 10% Dextran-40 in NSS ที่ได้ผลในรายที่มีการรั่วของพลาสมามาก (เนื่องจากไม่มีในโรงพยาบาลส่วนใหญ่) ระยะเวลาการให้ IV fluid จะให้นานส่วนใหญ่จะให้จนกว่าผู้ป่วยจะรับประทานอาหารได้ หรือจนกว่าจะให้กลับบ้าน ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกิน

6. Electrolyte imbalance (Hyponatremia, hypocalcemia), Acid-base (Metabolic acidosis) หรือ Metabolic disturbance (Hypoglycemia) ยังทำไม่ได้ในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่โดยเฉพาะนอกเวลาราชการ เนื่องจากปัญหาการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

7. ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกภายใน (concealed/internal bleeding) ซึ่งมักจะพบในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกนาน (DHF grade IV) การตัดสินใจให้เลือดส่วนมากจะช้า เนื่องจากแพทย์ขาดประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออก ส่วนผู้ป่วยที่มีเลือดออกภายนอกอย่างชัดเจนจะไม่มีปัญหาในการให้เลือดยกเว้นในรายที่มี Blood group ที่หายาก เช่น Group AB, Rh negative

8. สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 60 เกิดจากภาวะน้ำเกิน ร้อยละ 25 จากการมาโรงพยาบาลช้ามีภาวะช็อกนานและมี multiple

organs failure ร้อยละ 5 จากภาวะช็อกนานในโรงพยาบาลซึ่งเกิดจากการวินิจฉัยช้า ร้อยละ 10 จากการที่มีเลือดออกมากในระยะแรก (เกิดจากการใช้ยาแอสไพรินและสเตียรอยด์เป็นส่วนใหญ่) ผู้ป่วยบางส่วนเสียชีวิตในขณะที่ส่งต่อ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีภาวะชกแทรกซ้อน ซึ่งทำให้พยากรณ์โรคเลวลงอย่างชัดเจน อาการชกอาจเกิดจาก Hyponatremia, hypocalcemia, hypoglycemia ที่ไม่ได้รับการแก้ไขหรือเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น Hepatic encephalopathy, Intracranial bleeding เป็นต้น

**สิ่งที่ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกเปลี่ยนแปลงไปหลังปี พ.ศ. 2542 : โครงการป้องกันและควบคุมโรคไข้เลือดออก เฉลิมพระเกียรติพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว ภูมิพลอดุลยเดชครบรอบ 72 พรรษาของกระทรวงสาธารณสุข**

โครงการป้องกันและควบคุมโรคไข้เลือดออก เฉลิมพระเกียรติพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว ภูมิพลอดุลยเดชครบรอบ 72 พรรษา ของกระทรวงสาธารณสุขทำให้มีการพัฒนาอย่างเป็นรูปธรรมชัดเจน ในเรื่องการควบคุมป้องกันและการวินิจฉัย ดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกมีการทำหนังสือแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาโรคไข้เลือดออก นำโดยอาจารย์แพทย์หญิงสุจิตรา นิมมานนิตย์ และคณะแพทย์ พยาบาล ผู้เชี่ยวชาญในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกจากทั่วประเทศ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน ได้แก่ การดูแลรักษา ผู้ป่วยไข้เลือดออกเริ่มเป็นระบบและมีผลดีขึ้นมาก ดังนี้

1. กระทรวงสาธารณสุข จัดทำหนังสือแนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกของกระทรวงสาธารณสุข แจกแก่แพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขทั่วประเทศ และมีการปรับปรุงทุก 3-5 ปี ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงในการดูแลรักษาที่ดีขึ้นชัดเจน

2. แพทย์ พยาบาลที่มีหน้าที่ดูแล และรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกทุกเขตทั่วประเทศ โดยเฉพาะกุมารแพทย์ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป และแพทย์ พยาบาลที่จบใหม่ได้เข้าโครงการพัฒนาศักยภาพในการวินิจฉัย/ดูแลรักษาและการส่งต่อผู้ป่วยไข้เลือดออก

3. มีการทำ Tourniquet test และการทำ CBC เพื่อการวินิจฉัยและติดตามเพิ่มขึ้น ทำให้สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อเดงกีได้ในระยะแรก โดยมีการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรกๆ ที่ตีผู้ป่วยนอน และมีการนัดตรวจติดตามพร้อมทั้งทำ CBC ซ้ำ การวินิจฉัยแบ่งเป็นไข้เดงกี (Dengue fever-DF) ไข้เลือดออก (Dengue Hemorrhagic Fever-DHF) และไข้เลือดออกที่ช็อก (Dengue Shock Syndrome-DSS) ตามหลักเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก และมีการวินิจฉัยในระยะแรกเป็น Dengue Infection หรือ Suspected dengue, DF?, DHF? ตามคำนิยามของสำนักโรคระบาดวิทยา (ไข้สูงและมี Tourniquet test positive + Leukopenia) ที่มี Positive Predictive Value (PPV) 70-80%

4. มีการจัดให้ผู้ป่วยไข้เลือดออก อยู่รวมเป็นกลุ่ม (Dengue corner) ในบางโรงพยาบาลมีห้องแยกผู้ป่วยไข้เลือดออก เพื่อป้องกันการติดต่อ

ภายในโรงพยาบาลและเพื่อความสะดวกในการดูแลรักษา มีแบบบันทึกโดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยไข้เลือดออก

5. มีการทำงานเป็นทีม โดยเฉพาะการประสานงานระหว่างแพทย์/พยาบาล ซึ่งทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้ผลดีขึ้นอย่างชัดเจน โดยมีการ Monitor ผู้ป่วยไข้เลือดออกอย่างเป็นระบบ เช่น มีการ Record อาการทางคลินิก, Vital signs, Hematocrit (Hct) และ Urine output

6. มีการดูแลพิเศษในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกนาน เด็กทารก เด็กอ้วน มีเลือดออกมาก มีโรคประจำตัว มีอาการแปลกออกไป (Unusual manifestations)

7. มีการให้เลือดเร็วขึ้น และลดการให้เกล็ดเลือดในรายที่ไม่จำเป็น

8. มีการพัฒนาเพิ่มศักยภาพของโรงพยาบาลชุมชนทั่วประเทศให้มียา สารน้ำ และอุปกรณ์ที่จำเป็นในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออก เช่น มีเครื่องวัดความดันที่มี cuff 3 ขนาด เพื่อทำการตรวจ Tourniquet test มี 10% Dextran-40 in NSS ในโรงพยาบาลชุมชนเกือบทุกแห่ง มีเครื่องตรวจนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ หรือสามารถทำการตรวจ Complete blood count (CBC) ได้ตลอดเวลารวมถึงนอกเวลาราชการ

9. ในปี 2544 เริ่มมีสายด่วนให้คำปรึกษาการรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีอาการรุนแรง มีโรคแทรกซ้อน เป็นโทรศัพท์สายด่วน 24 ชั่วโมง 2 สาย 089-2045522 ตอบโดยแพทย์ 089-2042255

ตอบโดยพยาบาล มีแพทย์โทรศัพท์มาปรึกษาจากทั่วประเทศ ทั้งในภาครัฐและเอกชน โดยมีผู้ป่วยที่ปรึกษาปีละ 200-300 ราย ซึ่งสามารถช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตได้มากกว่าร้อยละ 90

10. มีการพัฒนาระบบ การส่งต่อผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีอาการยุ่งยาก ซับซ้อน มีการติดต่อประสานงานและให้การรักษาผู้ป่วยเบื้องต้น เพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการคงที่พอสมควร (Stable vital signs) ก่อนการส่งต่อที่ถูกต้อง เช่น ต้องแก้ไขภาวะช็อก น้ำตาลต่ำ Acidosis, Hypocalcemia, ให้เลือดหรือปรับ Rate เปลี่ยนชนิดของสารน้ำและการดูแลผู้ป่วยอย่างดีและถูกต้องระหว่างการส่งต่อ

11. มีการทำ Death case conference ในรายที่ผู้ป่วยไข้เลือดออกทุกรายที่เสียชีวิต เพื่อวิเคราะห์หาสาเหตุที่น่าจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต โดยถือเป็นโอกาสพัฒนาและเรียนรู้ข้อผิดพลาดที่อาจจะมีเพื่อให้การรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกดียิ่งๆ ขึ้นไป พบว่าในระยะ 5 ปีที่ผ่านมาผู้ป่วยที่เสียชีวิตร้อยละ 58 เป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง คือ อ้วน ช็อกนาน มีเลือดออกมากและทารก (อายุน้อยกว่า 1 ปี) ส่วนสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตเหมือนเดิม คือ มีภาวะน้ำเกินร้อยละ 75 มีภาวะช็อกนานในโรงพยาบาลร้อยละ 77 ช็อกนานจากบ้านลดลงเป็นร้อยละ 14 ทั้งนี้ประเด็นที่น่าสนใจคือ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตร้อยละ 74 มีการวินิจฉัยที่ล่าช้าคือวินิจฉัยได้ในโรงพยาบาล ในระยะที่ผู้ป่วยมีอาการมากแล้วเช่น มีภาวะช็อกเลือดออกมากหรือมีภาวะน้ำเกิน

### ระบาดวิทยาของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี

- ในระยะ 5 ปีที่ผ่านมา (พ.ศ. 2547- พ.ศ. 2551) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น กลุ่มอายุที่พบผู้ป่วยมากที่สุด ได้แก่ กลุ่มอายุ 10-14 ปี และอายุที่พบมากที่สุดคือ 5-24 ปี พบผู้ป่วยผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 15 ปี) เพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยพบผู้ป่วยผู้ใหญ่ร้อยละ 43.6 ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะว่ามีการควบคุมป้องกันโรคที่ดีขึ้น ทำให้ Transmission rate ลดลงโอกาสที่ผู้ป่วยจะติดเชื้อซ้ำ (ปัจจัยที่จะทำให้เกิดโรคซ้ำเลือดออก) จึงห่างขึ้น

- มีการพบเชื้อ Dengue 3 และ 4 เป็นสัดส่วนเพิ่มมากขึ้น ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อนี้เพิ่มขึ้น มีรายงานพบผู้ป่วยที่มี Liver involvement เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากการที่มี Dengue 3 ซึ่งมีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ/ตับวายมากกว่า Dengue serotype อื่นๆ

### พฤติกรรมของผู้ป่วยและญาติ

- เนื่องจากมีการรณรงค์ให้ประชาชนรู้จักโรคไข้เลือดออก โดยเฉพาะก่อนฤดูกาลที่จะมีการระบาดของโรคอย่างต่อเนื่องทุกปี ทำให้ประชาชนตระหนัก รู้จักวิธีดูแลตัวเองเพิ่มขึ้น มารับการรักษาเร็วขึ้นกว่าเดิมมาก ส่วนใหญ่จะไปพบแพทย์/พยาบาล/เจ้าหน้าที่สาธารณสุข ตั้งแต่มีไข้ในระยะ 2-3 วันแรกหรือก่อนที่จะเข้าสู่ระยะวิกฤตของโรค (ระยะไข้ลง) หรือก่อนที่จะมีอาการช็อก

- เนื่องจากได้รับรู้มากขึ้น ถึงความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก จึงอยากรับการรักษาในโรงพยาบาลมากขึ้น

- ต้องการได้ IV fluid เมื่ออยู่ในโรงพยาบาล เพราะมีความเชื่อว่าจะลดความรุนแรงของโรคได้

### พฤติกรรมของแพทย์/พยาบาล/เจ้าหน้าที่สาธารณสุข

- มีแนวโน้มที่จะรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลเร็วขึ้น เนื่องจากกลัวความผิดพลาดและถูกฟ้องร้องภายหลัง

- ให้ IV fluid แก่ผู้ป่วยตั้งแต่ระยะไข้ และให้ในผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลทุกราย

- มีการให้ยาลดไข้กลุ่ม NSAID เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยผู้ใหญ่

### การรักษาโรคไข้เลือดออกในปัจจุบัน

เน้น 2 ประเด็นสำคัญที่เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต (ภาวะน้ำเกิน และช็อกนานในโรงพยาบาลเนื่องจากวินิจฉัยช้าและมาโรงพยาบาลช้า)

1. การวินิจฉัยการติดเชื้อเด็งกีในระยะแรก และในผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล

- ที่ตึกผู้ป่วยนอก เน้นให้ทำ Tourniquet test และเจาะ CBC พร้อมทั้งนัดตรวจติดตาม รวมถึงทำ CBC ติดตามด้วย เมื่อพบ Leukopenia ( $WBC \leq 5,000$  เซล/ลบ.มม.) ให้ระวังว่าใกล้ไข้ลงหรือ ใกล้เข้าสู่ระยะวิกฤตของโรค ถ้าพบ Thrombocytopenia ( $platelet\ count \leq 100,000$  เซล/ลบ.มม.) ให้ตระหนักว่าผู้ป่วยกำลังเข้าสู่ระยะวิกฤตที่มีการรั่วของพลาสมาถ้าเป็นผู้ป่วยไข้เลือดออก ข้อสำคัญอีกอันหนึ่งคือ ต้องเน้นย้ำอาการสำคัญ/อาการนำของช็อกให้ผู้ป่วยและญาติทราบ และต้องมาโรงพยาบาลทันที (ควรมีแผ่นพับแจก) เพื่อป้องกันภาวะช็อกนานที่ทำให้การรักษายุ่งยาก และผู้ป่วยมีพยากรณ์โรคไม่ดีแม้จะได้รับการรักษาด้วยเทคโนโลยีขั้นสูง

- ที่ตึกผู้ป่วยใน เน้นการทำ Tourniquet test และ CBC เพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อเด็งกีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคอื่น เช่น Acute

febrile illness, Viral infection, Acute Gastritis, Acute Gastroenteritis และอาการไม่ดีขึ้น

2. Proper IV fluid management เพื่อป้องกันภาวะน้ำเกิน โดยมีหลักการดังต่อไปนี้

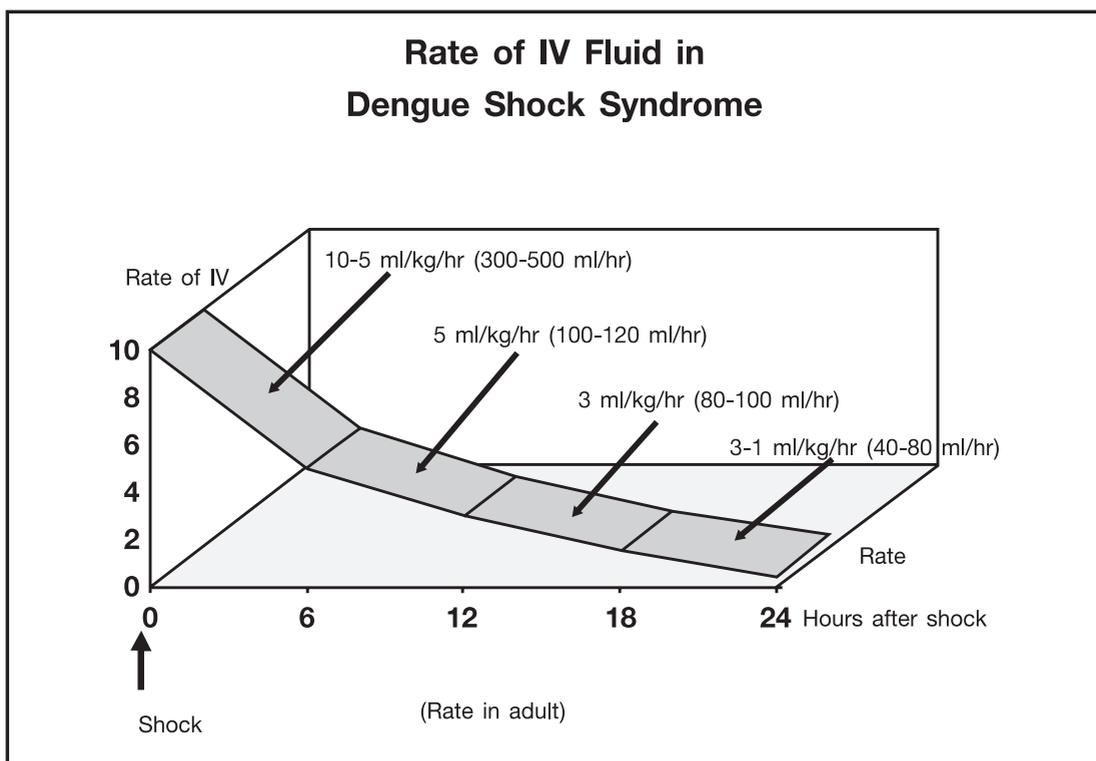
- ไม่ให้ IV fluid ในระยะไข้ ถ้าไม่จำเป็น (Platelet count > 100,000 เซล/ลบมม.) หรือให้ในปริมาณน้อย

- ให้ Isotonic salt solution ในผู้ป่วยทุกรายที่มี Thrombocytopenia และไม่สามารถรับประทานอาหารหรือดื่มน้ำเกลือแร่ได้

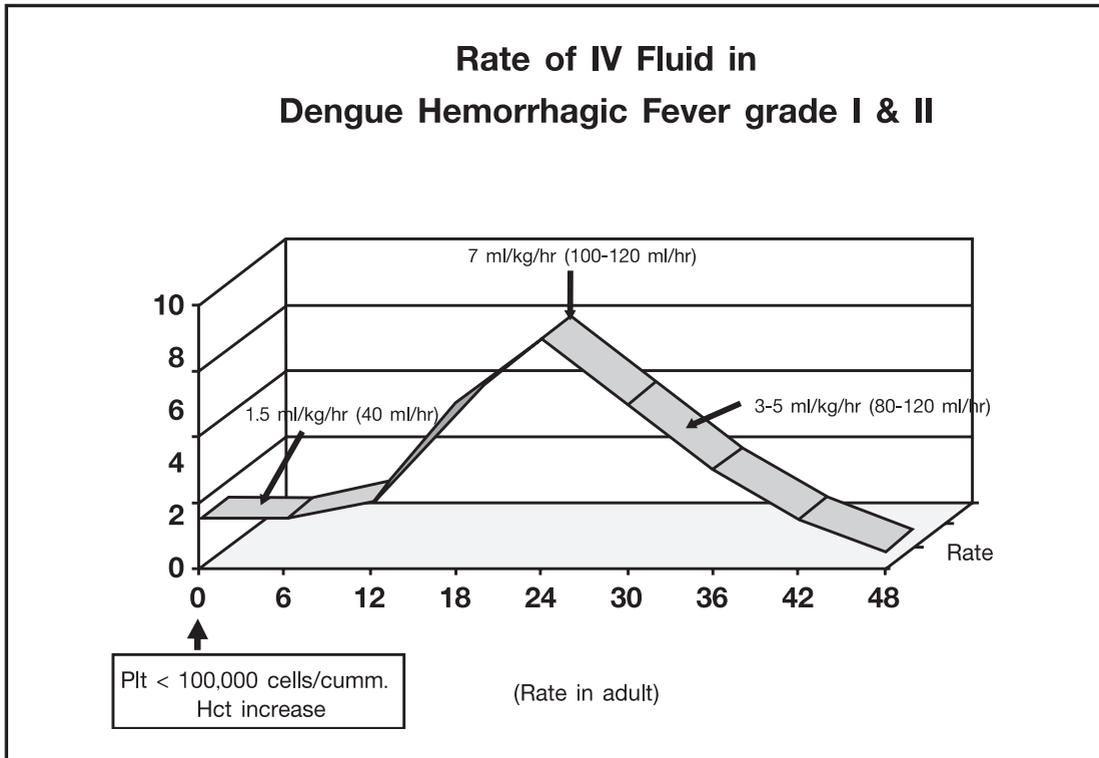
- ปริมาณ IV fluid = Maintenance +5% Deficit ในระยะวิกฤต 24-48 ชั่วโมง โดยคิดตาม Ideal body weight

- ปรับลด Rate ตามอาการทางคลินิก Vital signs, Hct และ Urine output โดยหลักการให้ IV fluid as minimal as possible to maintain intra-vascular volume โดยปรับตามกราฟที่ 1 ถ้าผู้ป่วยมีอาการช็อก และตามกราฟที่ 2 ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการช็อก

กราฟที่ 1



กราฟที่ 2



- ให้ Hyper-oncotic colloid (10% Dextran-40) ในผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมามาก
- ให้ตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (อ้วน ช็อกนาน เลือดออกมาก ทารก มีโรคประจำตัว มีอาการทางสมอง) รวมถึงผู้ป่วยผู้ใหญ่ด้วย ในปัจจุบันอาจตรวจ Rapid test
- ปรับ Rate IV fluid ในผู้ใหญ่ตามตารางที่ 1 ไม่ใช่ Rate เหมือนในผู้ป่วยเด็กที่คิดเป็น ซีซี/กก./ชม

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบ Rate การให้ IV fluid ในเด็กและผู้ใหญ่

	เด็ก (ซีซี/กก./ชม.)	ผู้ใหญ่ (ซีซี/กก./ชม.)
Maintenance/2	1.5	40
Maintenance	3	80
Maintenance + 5% Deficit	5	120
Maintenance + 7% Deficit	7	150
Maintenance + 10% Deficit	10	300-500

เช่น NS1 Ag (มี sensitivity 60-70%) หรือ Polymerase Chain Reaction (PCR-Sensitivity > 90% แต่ราคาแพง) เพื่อการวินิจฉัยระยะแรกที่มีใช้

- ผู้ป่วยผู้ใหญ่ให้คำเนิ่งถึงว่า อาจมีโรคประจำตัวเช่น เบาหวาน ความดัน โรคกระเพาะที่อาจทำให้การดูแลรักษายุ่งยากเพิ่มมากขึ้น

- ผู้ป่วยที่มีอาการหนัก มีภาวะแทรกซ้อนกลุ่มเสี่ยงสูง หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามปกติ (Conventional IV fluid management) ต้องแก้ไขภาวะผิดปกติที่พบได้เสมอคือ

- ❖ A (Acidosis ซึ่งมักจะพบในผู้ป่วยช็อกนาน ซึ่งต้องตรวจดูการทำงานของตับ ไตเพิ่มขึ้น)

- ❖ B (Bleeding - คิดถึง เมื่อ Hct ไม่เพิ่มขึ้น หรือลดลงโดยที่ผู้ป่วยมีอาการเลวลง)

- ❖ C (Calcium - พบต่ำเสมอในผู้ป่วยไข้เลือดออก แต่จะให้เฉพาะรายที่มีอาการรุนแรง มีภาวะแทรกซ้อน และไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามปกติ)

- ❖ S (Sugar - Hypoglycemia)

- ในผู้ป่วยที่มี Massive pleural effusion/ascites และมี Respiratory distress ต้องพิจารณาให้ยา Furosemide ทางหลอดเลือดเป็นระยะๆ จนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นชัดเจน ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ Furosemide คือ ไม่มีปัสสาวะออกมา คือ มี Oliguric renal failure ให้วางแผนการรักษาขั้นต่อไป โดยการใช้เทคโนโลยีขั้นสูงโดยเร็ว เช่น การทำ Peritoneal dialysis, Hemodialysis, Plasmapheresis, Continuous Veno-venous Hemoperfusion, Renal Replacement Therapy หรือ Exchange Transfusion

## ตารางที่ 2 แสดงความแตกต่างของผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลก่อนปี 2542 และปี 2552

	ก่อนปี 2542	ปี 2552
ผู้ป่วยเด็ก	ร้อยละ 90	ร้อยละ 56.4
ผู้ป่วยผู้ใหญ่	< ร้อยละ 10	ร้อยละ 43.6
DF	ร้อยละ 10	ร้อยละ 40-60
DSS	ร้อยละ 40-60	ร้อยละ 10-40
Causes of death		
● Delayed diagnosis after admission	< ร้อยละ 10	ร้อยละ 74
● Prolonged shock from home	ร้อยละ 40	ร้อยละ 14
● Prolonged shock in the hospital	ร้อยละ 5	ร้อยละ 77
● Fluid Overload	ร้อยละ 60	ร้อยละ 75
CFR	ร้อยละ 0.34-0.5	ร้อยละ 0.09

**เอกสารอ้างอิง**

1. ศิริเพ็ญ กัลยานรุจ. ไข้เลือดออก : การดูแลรักษา. สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีบริษัทดีไซร์ จำกัด. กรุงเทพฯ. 2541
2. สุจิตรา นิมมานนิตย์, ศิริเพ็ญ กัลยานรุจ, อรุณ วิทยศุภกร บรรณาธิการ. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคไข้เลือดออกเดงกี พิมพ์ครั้งที่ 1, 2” กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ. 2542, 2543.
3. ศิริเพ็ญ กัลยานรุจ, สุจิตรา นิมมานนิตย์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคไข้เลือดออกเดงกี. ฉบับแก้ไขปรับปรุงครั้งที่ 2. กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ. 2552.
4. Kalayanarooj S. Standardized clinical management : evidence of reduction of dengue hemorrhagic fever case-fatality rate in Thailand. Dengue Bulletin 1999; 23: 10-16.
5. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Guidelines for Dengue Hemorrhagic Fever Case Management. Queen Sirikit National Institute of Child Health. Bangkok Medical Publisher 2004.



## รายงานปริทัศน์ (Review Articles)



## กรอบทศน์ใหม่ในการจำแนกชนิดผู้ป่วยไข้เลือดออก : เหตุใดจึงต้องเปลี่ยน

### New thinking in dengue case classification : why change



ศ. (คลินิก) พญ ศิริเพ็ญ กัลยาณรจ  
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

Chinical Prof. Siripen Kalayanarooj  
Queen Sirikit National Institute of Child  
Health

#### 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 นิมนานิตย์ 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<sup>(15)</sup> แบ่งการติดเชื้อไวรัสเด็งกีเป็น 4 อย่างตามลักษณะอาการของผู้ป่วย คือ

1. Undifferentiated Fever (Viral Syndrome) - UF
2. ไข้เด็งกี (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<sup>(15)</sup> 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 เซล/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) หรือการตรวจ Ultrasound\*\*
- Ascites ตรวจพบโดยการตรวจร่างกาย หรือการตรวจ Ultrasound\*\*
- Hypoalbuminemia - ค่า Serum albumin  $\leq$  3.5 gm% ในผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการปกติ<sup>(6)</sup>

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

จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่า การใช้ WHO case definition ทั้ง 4 ข้อนี้มีความถูกต้อง > 90% ในผู้ป่วย DHF และ > 95% ในผู้ป่วย DSS<sup>(7)</sup>

ใน Routine clinical practice การวินิจฉัย UF หรือ Viral infection จะไม่รวมอยู่ในการติดเชื้อ Dengue เนื่องจากไม่มีการตรวจยืนยันทางน้ำเหลือง ดังนั้นการวินิจฉัยทางคลินิกของการติดเชื้อ Dengue ก็จะแบ่งเป็น 3 อย่างคือ DF, DHF และ DSS เท่านั้น ในระยะ 3-4 ทศวรรษแรกที่มีการระบาดของโรค ไข้เลือดออกผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นเด็กในกลุ่มประเทศ เอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแปซิฟิกตะวันตก ซึ่งได้รับเอาเกณฑ์การวินิจฉัยของ WHO classification ไปใช้โดยไม่มีปัญหา ในระยะหลังที่มีการระบาดของ

โรคไข้เลือดออกมากขึ้น โดยระบาดไปทั่วโลก โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศละตินอเมริกา ซึ่งทำให้เกิดปัญหาว่าไม่สามารถวินิจฉัยโรคตาม WHO classification และ WHO case definition ได้แม้จะมีการยืนยันว่าผู้ป่วยติดเชื้อ Dengue<sup>(1, 3, 4, 5, 9)</sup> ปัญหาที่พบคือ

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

ผู้ป่วยดังกล่าวส่วนใหญ่ไม่มีหลักฐานของ Plasma leakage และ/หรือ ไม่มี Thrombocytopenia ทั้งนี้มีการตั้งสมมุติฐานว่า อาการ/อาการแสดงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือผู้ป่วยในประเทศละตินอเมริกาอาจแตกต่างจากอาการที่พบในเด็กในประเทศแถบเอเชียอาคเนย์และแปซิฟิกตะวันตก หรืออาจเกิดจากไวรัส Dengue ที่มีความรุนแรงต่างกัน

นอกจากนี้ยังมีข้อสังเกตจากบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ว่าการเรียกชื่อโรค DHF/DSS นั้นไม่ได้เน้นเรื่อง Plasma leakage ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรค แต่เน้นหนักในเรื่องเลือดออกมากกว่า ซึ่งบางครั้งอาจทำให้ผู้รักษา/ผู้เกี่ยวข้องไม่เห็นความสำคัญของ Plasma leakage อันจะนำไปสู่ความรุนแรงของโรคได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง และรวดเร็ว ทำให้มีโอกาสรุนแรงในการรักษา/ติดตาม<sup>(9, 12)</sup> 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 ใช้งานและเป็นที่ยอมรับของผู้ใช้ (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 (การรักษาที่ติดผู้ป่วยนอกหรือรับไว้ในโรงพยาบาล 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

การวิเคราะห์ปัญหาข้อหลังในรายงานที่มีปัญหาว่าไม่สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีว่าเป็น 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% หรือในผู้ป่วยที่มีเลือดออกก็จะมีพบ 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<sup>(16)</sup> 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)

2. 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)

3. 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

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

ตารางที่ 1 แสดงข้อเปรียบเทียบระหว่างการวินิจฉัยใน Suggested classification และ WHO classification โดยจะเห็นว่า Suggested classification นี้จะต้องการการตรวจยืนยันการติดเชื้อเด็งกีเป็นส่วนใหญ่ (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 (ซึ่งอาจได้จากการที่ผู้ป่วยมีภาวะซีดอยู่เดิม) หรืออาจมีภาวะช็อก (ที่พบบ่อยคือ 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 ทั้งหมดไม่แน่นอนอน มีปัจจัยหลายอย่างเป็นตัวแปร 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 หรือที่ที่มีผู้ป่วยที่มีการยืนยันการติดเชื้อเด็งกี และในการวินิจฉัยใช้หลักการเดียวกันคือ ไข้ และมีเกณฑ์อีก 2 อย่าง

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

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

Sawadivorn S และคณะ<sup>(11)</sup> 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

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<sup>(6)</sup> ที่รายงานว่าการ 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/อาเจียนและปวดท้องที่มารับการรักษาที่ตึกผู้ป่วยนอก 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 ของประเทศและประสบความสำเร็จในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออกโดยมีอัตราผู้ป่วยตาย < 0.05% มาเป็นเวลามากกว่า 10 ปี (ไม่รวมผู้ป่วยที่รับส่งต่อที่มีอาการรุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อน)

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

การวินิจฉัยการติดเชื้อเด็งกีในระยะแรกได้เป็นสิ่งสำคัญที่สุดจะช่วยในการเฝ้าติดตามอาการก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะวิกฤต 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 แต่**ความรู้สึกของผู้ป่วยและญาติส่วนมากคิดว่าอาการไม่รุนแรง** และทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Dengue without or with warning signs ทุกคนเหมือนกันหมด เช่นเดียวกับ**แพทย์ที่ตรวจก็มีความรู้สึกว่าผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง** ไม่ได้เน้นการมาตรวจติดตาม ประกอบกับจำนวนผู้ป่วยในแต่ละวันก็มากจนเกินความสามารถที่จะตรวจ และให้คำแนะนำโดยละเอียดได้ผลก็คือ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตเกือบจะทั้งหมด เป็นผู้ป่วยที่เคยมาตรวจที่โรงพยาบาลแล้ว และไม่ได้มาตรวจติดตามเพราะได้รับการบอกเบื้องต้น ว่าอาการไม่รุนแรงนั่นคือ ผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลเร็วทุกรายก็จะได้รับการวินิจฉัยว่าไม่รุนแรง ไม่มีการเน้นอาการผิดปกติในแพทย์/พยาบาลที่ตรวจรักษาถึงการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญที่จะตรวจพบในผู้ป่วย

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

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

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

- การ Classify ไม่เน้น Plasma leakage ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีระที่สำคัญของโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วย ส่วนใหญ่ที่จะนำไปสู่อาการ ช็อก และภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญอื่นๆของโรค ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ใน

เวลาอันรวดเร็วถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและทันท่วงที ทำให้แพทย์/พยาบาลที่รักษาไม่ตระหนักและไม่พยายามที่จะหาหลักฐานของ plasma leakage คือ ไม่ได้คำนึงถึง DHF case definition

- เมื่อ Classify เป็น Severe dengue แล้ว การรักษาจะยุ่งยากและมีพยากรณ์โรคไม่ดี และต้องตรวจยืนยันทางน้ำเหลือง เพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกมากหรือมี organs involvement (CNS, Liver, Heart) จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีผลน้ำเหลืองยืนยันการติดเชื้อ 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 Srikiatkachorn A และคณะ<sup>(14)</sup> รายงานว่า WHO classification/case definition นี้มี Sensitivity 62% และ Specificity 92% ซึ่ง WHO classification นี้มีความจำเพาะสูง โดยใช้แค่ข้อมูลทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างง่ายและส่วนมากไม่ต้องการตรวจยืนยันการติดเชื้อเดงกี (ซึ่งไม่มีใน routine clinical practice) ที่สามารถวินิจฉัยได้ในระยะแรกก่อนที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะวิกฤตที่อาจมีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตาม ควร Modify Current WHO Criteria เพื่อให้เพิ่ม Sensitivity ในการวินิจฉัยเพื่อให้สามารถครอบคลุมการวินิจฉัยผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่ได้ จึงมีข้อเสนอการเปลี่ยนแปลงดังต่อไปนี้

- DF ใช้อาการไข้และ Tourniquet test + Leukopenia ( $WBC \leq 5,000$  เซล/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 :**

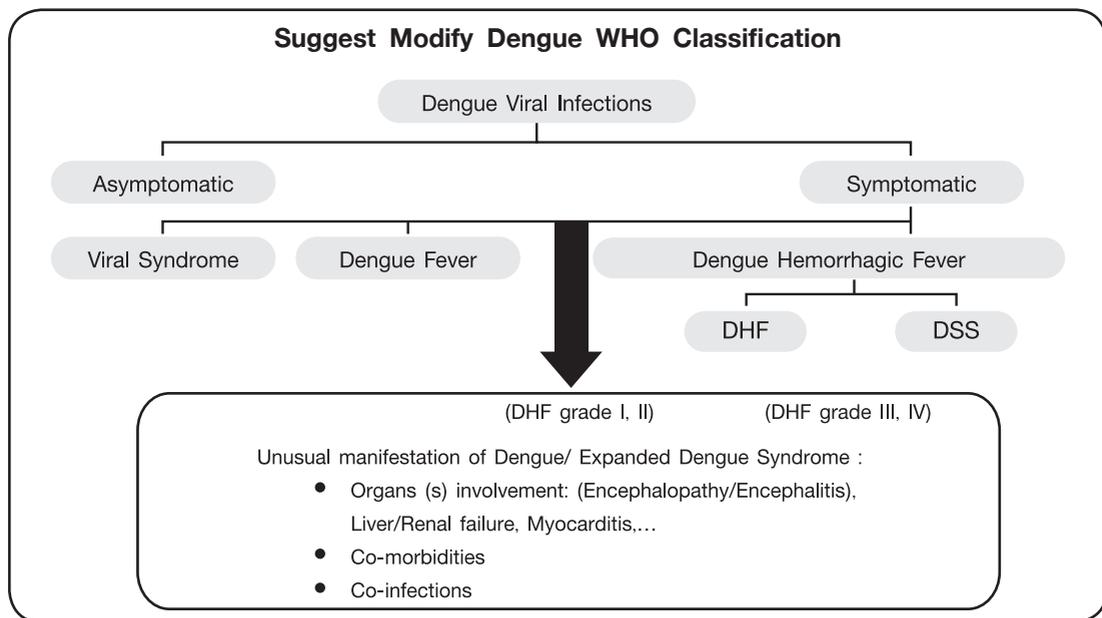
1. Fever

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 (ภาคผนวก) 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, Suntayakorn 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. Srikiatkachorn 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. Srikiatkachorn 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.



## รายงานปริทัศน์ (Review Articles)



## การนำวัคซีนไขเลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย

### Dengue Vaccine Introduction into Thai Expanded Program on Immunization (EPI)



**นพ. จรุง เมืองชนะ**

สำนักงานคณะกรรมการวัคซีนแห่งชาติ  
กรมควบคุมโรค

**Dr. Charung Muangchana**

National Vaccine Committee Office,  
Department of Disease Control



#### บทคัดย่อ

โรคไขเลือดออกเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ วัคซีนโรคไขเลือดออกที่มีประสิทธิภาพคาดว่าจะออกสู่ตลาดในระยะเวลาอีกไม่นาน รายงานนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเสนอแนวทางการนำวัคซีนโรคไขเลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค โดยทำการทบทวนระบบการตัดสินใจเชิงนโยบายในการนำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการและทบทวนประสบการณ์การให้บริการวัคซีนพื้นฐานในโครงการ ทั้งการทบทวนเอกสารและการแลกเปลี่ยนประสบการณ์กับผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องนำผลมาวิเคราะห์เนื้อหาประเด็นสำคัญ

เพื่อนำมาพิจารณาเสนอแนวทางดังกล่าว จากการทบทวนพบว่าโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศไทยมีความพร้อมในการบรรจุวัคซีนชนิดใหม่ที่มีความเหมาะสม และประสบความสำเร็จในการดำเนินงานในระดับที่น่าพอใจ มีความชัดเจนทั้งด้านนโยบายการให้บริการ และระบบการพิจารณา นำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการ โดยกลุ่มอายุที่ควรได้รับวัคซีนไขเลือดออก ในโครงการปกติควรเป็นเด็กอายุน้อยที่สุดที่สร้างภูมิคุ้มกันในระดับที่ป้องกันโรคได้ ส่วนกลุ่มเสี่ยงที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนในกลุ่มอายุอื่น ควรให้ความสำคัญในอันดับรอง ตารางการให้วัคซีนไขเลือดออกควรมีความสอดคล้องกับตารางการให้วัคซีนในปัจจุบันให้มากที่สุด การใช้วัคซีนอาจเริ่มในภาคเอกชนพร้อมๆ ไปด้วยกับดำเนินการโครงการสาธิตในภาครัฐแล้วค่อยๆ ขยายพื้นที่ให้ครอบคลุมประชากรเป้าหมายทั่วทั้งประเทศ นอกจากนี้ ควรดำเนินการเฝ้าระวังอาการข้างเคียงจากการรับวัคซีนในระยะยาว และทำการเฝ้าระวังโรคทั้งในระดับคลินิกและการเฝ้าระวังทางห้องปฏิบัติการร่วมกัน

### Abstract

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a significant public health problem, especially among countries in South-east Asia. An effective dengue vaccine is expected to be made available in the market in a few years. This report was aimed to propose appropriate strategies for dengue vaccine introduction into Thai EPI. Reviewing available documents as well as personal communications with related persons were applied to determine the existing decision making process of new vaccine introduction into the program as well as experiences of immunization services of the program. The appropriate strategies were proposed according to analysis results of the reviews and communications. From the reviews and communications, it was found that Thai EPI was ready for new vaccine introduction, if required, and very successful in the program implementation. It had strong immunization policy and decision making processes for new vaccine introduction. For the appropriate immunization strategies, youngest age group who could generate protective immunity from dengue vaccination should be identified as a target group for a regular immunization program, while a catch-up program for other age group should be ordered as lower priority. An appropriate dengue immunization schedule should be made compatible with the existing schedule as much as possible. From the start, dengue vaccine may be used in a private sector, while the governmental sector should start the program with conducting an immunization pilot program and gradually expanded to cover the target groups nationwide. In addition, an adverse events following immunization surveillance system should be conducted to follow vaccines with long enough period of time, while disease surveillance should be included both clinical and laboratory aspects.

## 1. บทนำ

โรคไข้เลือดออกเกิดจากการติดเชื้อไวรัส ไข้เลือดออก (Dengue virus: DENV) ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม Flavivirus นำโดยยุงลาย (Aedes mosquito) ซึ่งเป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ประชากรโลกประมาณ 2.5 พันล้านคน เสี่ยงต่อการป่วยเป็นโรคไข้เลือดออก มีผู้ป่วยทั่วโลกปีละประมาณ 100 ล้านคน เสียชีวิตประมาณ 10,000 ราย จากประสบการณ์ความสำเร็จในการควบคุมยุงพาหะนำโรคในประเทศคิวบา และสิงคโปร์ทำให้โรคสงบลงได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีการเคลื่อนย้ายของประชากรและสินค้าจากแหล่งที่มีโรคชุกชุม ทำให้มีการอุบัติซ้ำของโรคขึ้นอีก ดังนั้นการดำเนินการควบคุมและป้องกันโรคไข้เลือดออกให้มีประสิทธิภาพจะต้องดำเนินการอย่างต่อเนื่อง และผสมผสานหลายมาตรการพร้อมๆ กัน อันได้แก่ การเฝ้าระวังโรคอย่างมีประสิทธิภาพ การดำเนินการควบคุมโรค เมื่อมีการระบาด การควบคุมยุงพาหะ การให้การรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสมทันที ตลอดจนการใช้วัคซีนและยาต้านไวรัสในอนาคต<sup>(2, 3)</sup>

โดยทฤษฎีแล้วเชื่อว่าเราสามารถพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกที่มีประสิทธิภาพได้ ซึ่งจะเห็นได้จากการที่ในปัจจุบันเรามีวัคซีนที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสในกลุ่มเดียวกับไวรัสก่อโรคไข้เลือดออก (Flavivirus) คือ วัคซีนโรคไขเหลือง และวัคซีนโรคไขสมองอักเสบเจอี

นอกจากนี้ยังพบว่า การติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกตามธรรมชาติจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันจำเพาะต่อเชื้อชนิดนั้นๆ (Serotypes) ตลอดชีวิต โดยวัคซีนโรคไข้เลือดออกที่มีประสิทธิภาพ ควรป้องกันโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัสไข้เลือดออกแต่ละชนิดได้ครบทั้ง 4 serotypes ซึ่งในขณะนี้มีการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกทั้งในระยะก่อนคลินิกและคลินิก (Preclinical and clinical evaluation) รวม 5 ชนิด โดยวัคซีนที่พัฒนามาได้ไกลที่สุดเป็นวัคซีนชนิดตัว เป็น (Yellow fever-Dengue Chimera) ที่พัฒนาโดย Acambis และ Sanofi Pasteur ซึ่งนักวิจัยจากมหาวิทยาลัยมหิดลกำลังทำการทดสอบวัคซีนชนิดนี้ในจังหวัดราชบุรี เป็นการทดสอบวัคซีนในคนในระยะ 2B คาดว่าจะทราบผลการทดสอบภายใน 2-3 ปี ถ้าประสบความสำเร็จก็จะทำการทดสอบในระยะที่ 3 ในหลายประเทศพร้อมกันต่อไป<sup>(5)</sup>

การศึกษาเพื่อทบทวนแนวทางการนำวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ก่อนที่จะมีวัคซีนออกสู่ตลาดเป็นเรื่องที่มีความสำคัญอย่างยิ่ง เพราะจะมีผลช่วยย่นระยะเวลาการนำวัคซีนมาบรรจุในโครงการหลังวัคซีนออกสู่ตลาด ซึ่งจะมีผลทำให้กลุ่มเป้าหมายสำหรับวัคซีนนี้ คือประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อการป่วยเป็นโรคไข้เลือดออกได้รับประโยชน์จากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคเร็วมากยิ่งขึ้น โดยพบว่าที่ผ่านมาประเทศกำลังพัฒนาใช้เวลานำวัคซีนที่ออกสู่ตลาดมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคช้ากว่าประเทศอุตสาหกรรมมาก โดยทั่วไปจะใช้เวลาไม่ต่ำกว่า 10 ปี<sup>(6)</sup>

## 2. วัสดุและวิธีการศึกษา

การหาแนวทางที่เหมาะสมในการนำวัคซีนใช้เลือดออกมามบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ เพื่อเป็นการเตรียมความพร้อมล่วงหน้าในขณะที่ยังไม่ทราบข้อมูลด้านวัคซีนที่ชัดเจนนั้นทำได้ยาก ทั้งในแง่ของกลยุทธ์การสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (Immunization strategy) และการนำกลยุทธ์สู่การปฏิบัติ (Program implementation) เพราะยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับคุณลักษณะที่สำคัญของวัคซีนด้านต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นข้อมูลด้านตารางการบริหารวัคซีน ประสิทธิภาพ/ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ตลอดจนคุณลักษณะที่เกี่ยวข้องกับการบริหารจัดการวัคซีน (Logistics)

ผู้ศึกษาได้ทำการทบทวนระบบและประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจเชิงนโยบายในการนำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุ ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค และทบทวนประสบการณ์การให้บริการวัคซีนพื้นฐานในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ ทั้งการทบทวนเอกสาร และการแลกเปลี่ยนประสบการณ์กับผู้ที่เกี่ยวข้องกับโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ทั้งผู้ที่ปฏิบัติงานในปัจจุบัน และผู้ที่เคยปฏิบัติงานในอดีตบางท่าน แล้วนำมาวิเคราะห์เนื้อหาในประเด็นสำคัญ เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเสนอแนวทางการนำวัคซีนใช้เลือดออกมามบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ

## 3. ผลการศึกษา

### 3.1 โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค

โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย

ได้เริ่มก่อตั้ง ในปี พ.ศ. 2520 ซึ่งขณะนั้นได้มีการให้วัคซีนป้องกันโรคจำนวน 6 ชนิด ได้แก่ วัคซีนโปลิโอ (OPV) วัณโรค วัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน และ โทพอยด์ หลังจากนั้นก็ได้มีการเพิ่มจำนวนวัคซีน มากขึ้นจนปัจจุบันมีทั้งหมด 10 ชนิด (Immunogens) ประกอบไปด้วย โปลิโอ วัณโรค วัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี วัคซีนรวมหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม และไข้สมองอักเสบเจอี (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ยังมีการให้วัคซีนใช้หัดใหญ่ตามฤดูกาลในบุคลากรทางการแพทย์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 เป็นต้นมา และขยายไปยังกลุ่มเสี่ยงคือ ผู้มีโรคประจำตัว 7 โรค ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2551

อย่างไรก็ตามยังไม่มี การนำวัคซีนป้องกันโรคใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในช่วง 10 ปีมานี้ วัคซีนที่นำเข้ามาบรรจุในโครงการล่าสุดคือ วัคซีนรวมหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม (MMR) ในปี พ.ศ. 2540 ในปี พ.ศ. 2548 เป็นเพียงการเปลี่ยนวัคซีนตับอักเสบบีชนิดเดี่ยวเป็นวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี<sup>(7)</sup> สำหรับวัคซีนใช้หัดใหญ่ยังไม่ได้ นำเข้าในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค เป็นเพียงการให้วัคซีนในกลุ่มเป้าหมายพิเศษเท่านั้น การให้บริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคส่วนใหญ่ให้บริการในคลินิกเด็กดี (Well-baby clinic) บางส่วนให้ในตึกหลังคลอดและในโรงเรียนสำหรับเด็กนักเรียน ป.1 และ ป. 6 (ตารางที่ 1)

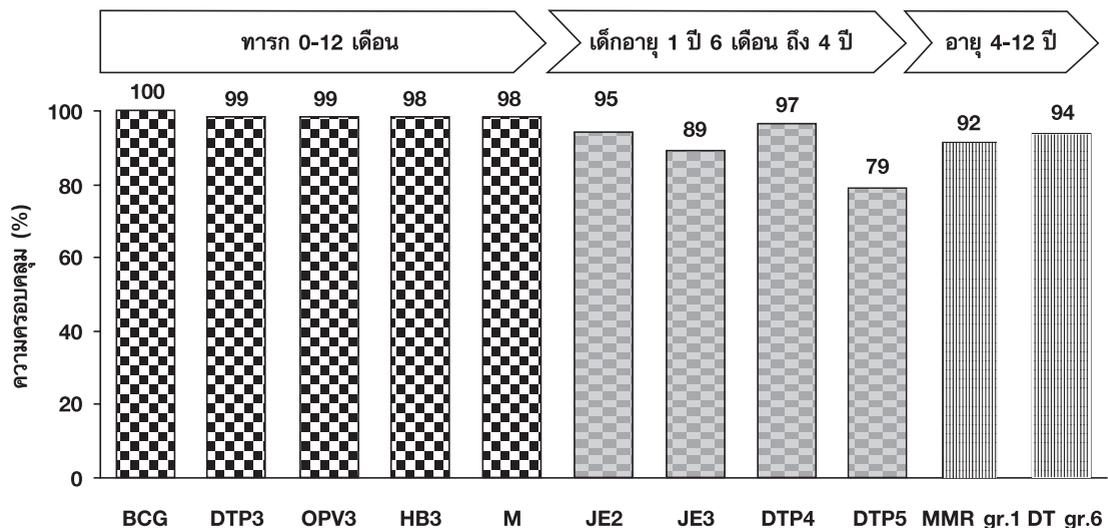
**ตารางที่ 1** ตารางและการจัดบริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในปัจจุบัน

อายุ	วัคซีน	การจัดบริการ
แรกเกิด	วัณโรค (BCG), ตับอักเสบบี (HB1)	หลังคลอด
2 เดือน	โปลิโอ (OPV <sub>1</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี (DTP <sub>1</sub> -HB <sub>2</sub> )	คลินิกเด็กดี
4 เดือน	โปลิโอ (OPV <sub>2</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน (DTP <sub>2</sub> )	คลินิกเด็กดี
6 เดือน	โปลิโอ (OPV <sub>3</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี (DTP <sub>3</sub> )	คลินิกเด็กดี
9 - 12 เดือน	หัด-หัดเยอรมัน-คางทูม (MMR <sub>1</sub> )	คลินิกเด็กดี
1 ปี 6 เดือน - 2 ปี	โปลิโอ (OPV <sub>4</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน (DTP <sub>4</sub> ), ไขสมองอักเสบเจอี (JE <sub>1, 2</sub> )	คลินิกเด็กดี
2 ปี 6 เดือน - 3 ปี	ไขสมองอักเสบเจอี (JE <sub>3</sub> )	คลินิกเด็กดี
4 ปี	โปลิโอ (OPV <sub>5</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน (DTP <sub>5</sub> )	คลินิกเด็กดี
4 - 7 ปี	หัด-หัดเยอรมัน-คางทูม (MMR <sub>2</sub> )	อนามัยโรงเรียน
12-16 ปี	คอตีบ-บาดทะยัก (DT)	อนามัยโรงเรียน

จากผลการสำรวจการให้บริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคครั้งล่าสุด เมื่อปี พ.ศ. 2551 พบว่า วัคซีนที่มีลักษณะต่อไปนี้มี ความครอบคลุมการได้รับวัคซีนมากกว่า ร้อยละ 90 ขึ้นไป ได้แก่

วัคซีนที่ให้ไม่เกิน 4 ครั้ง วัคซีนที่ให้ในเด็กทารก และวัคซีนที่ให้พร้อมกันหลายชนิด (รูปที่ 1) วัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน เข็มที่ 5 มีความครอบคลุมต่ำที่สุดคือ ร้อยละ 79 อาจเป็นไปได้ว่าเกิดจาก

**รูปที่ 1** ผลการสำรวจความครอบคลุมของการได้รับวัคซีนขั้นพื้นฐานและวัคซีนในนักเรียน พ.ศ. 2551<sup>(9)</sup>



จำนวนครั้งของการให้วัคซีนมากเกินไปและ/หรือ เจ้าหน้าที่ไม่ได้นัดหมายให้กลุ่มเป้าหมายมารับวัคซีน เพราะการเพิ่มการให้วัคซีนเข็ม 5 เพื่อดำเนินการในปี พ.ศ. 2543 (เป็นเวลา 8 ปี นับถึงวันสำรวจ) เมื่อเทียบกับเข็มที่ 4 ที่ได้เริ่มดำเนินการในปี พ.ศ. 2534 จากการนิเทศติดตามพบว่า เจ้าหน้าที่จำนวนมากยังไม่ได้นัดให้เด็กมารับวัคซีนเข็มที่ 5 ซึ่งถ้าได้นัดหมายผู้ปกครองอาจจะพาเด็กมารับวัคซีนในระดับความครอบคลุมที่ใกล้เคียงกับครั้งอื่นๆ ก่อนหน้านี้นี้ก็เป็นได้

**3.2 นโยบายการให้วัคซีน** นโยบายการให้วัคซีนพื้นฐานในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทยได้ดำเนินการตามที่รัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย พ.ศ. 2550 มาตรา 51 วรรค 2 ความว่า “บุคคลย่อมมีสิทธิได้รับการบริการสาธารณสุขจากรัฐ ซึ่งต้องเป็นไปอย่างทั่วถึงและมีประสิทธิภาพ” และวรรค 3 ความว่า “บุคคลย่อมมีสิทธิได้รับการป้องกัน และขจัดโรคติดต่ออันตรายจากรัฐอย่างเหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย และทันต่อเหตุการณ์” นั่นคือ รัฐธรรมนูญกำหนดให้การได้รับวัคซีนพื้นฐานเป็นสิทธิของคนไทยอย่างเท่าเทียมกัน ดังนั้นโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศจึงได้รับการสนับสนุนจากรัฐบาลเสมอมา ซึ่งเป็นการดำเนินการภายใต้รัฐธรรมนูญ โดยรัฐบาลสนับสนุนงบประมาณ เพื่อจัดซื้อวัคซีนทั้งหมดที่ใช้ในโครงการที่ผ่านมางบประมาณการซื้อวัคซีนที่ใช้ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคมีมูลค่ารวมกว่า 800 ล้านบาทต่อปี ทั้งนี้ไม่รวมวัคซีนใช้หัดใหญ่ตามฤดูกาล และใช้หัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ซึ่งในปี พ.ศ. 2552 ใช้งบ-

ประมาณซื้อวัคซีนเฉพาะวัคซีนใช้หัดใหญ่ทั้ง 2 ชนิด ไม่ต่ำกว่า 1,000 ล้านบาท นอกจากนี้การบริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคถูกกำหนดให้สถานบริการสาธารณสุขภาครัฐทุกแห่งจัดให้บริการเป็นบริการพื้นฐาน (Basic package) และกำหนดให้การบริการต้องมีคุณภาพปลอดภัยและไม่เสียค่าใช้จ่าย<sup>(11)</sup>

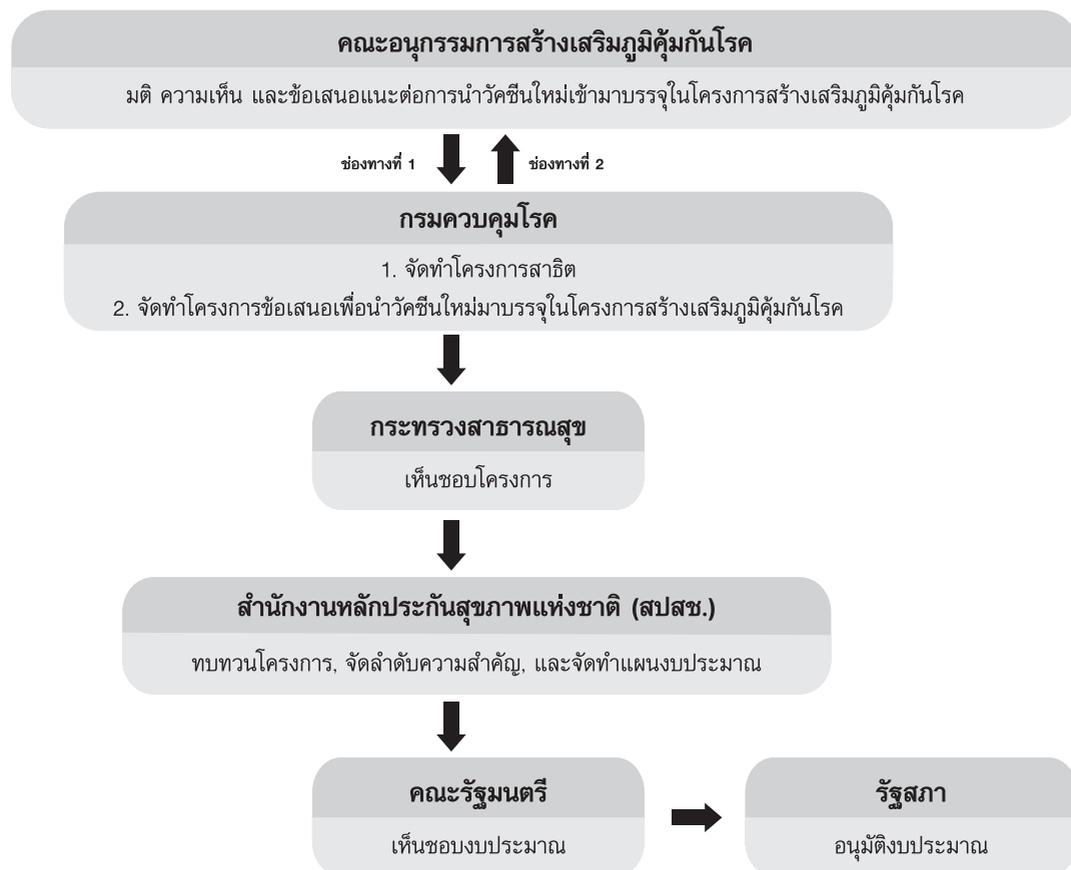
**3.3 ระบบการพิจารณา** ในปัจจุบันการนำวัคซีนชนิดใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทยเป็นบทบาทหน้าที่โดยตรงของกรมควบคุมโรค โดยอาจเริ่มต้นพิจารณาการนำวัคซีนเข้าได้ 2 ช่องทางคือ ช่องทางแรกเริ่มที่คณะอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค และช่องทางที่สองเริ่มที่กรมควบคุมโรค โดยกรมควบคุมโรคจะขอรับฟังความเห็นจากคณะอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ศุภมิตร ชุณหสวัณวัฒน์, ติดต่อส่วนตัว) ถ้าคณะอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคมีมติเห็นชอบกรมควบคุมโรคก็จะดำเนินการศึกษาการให้วัคซีนในโครงการสาธิต ซึ่งดำเนินการในบางพื้นที่ (Pilot project) เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ของบริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรควัคซีนตัวใหม่ร่วมกับวัคซีนที่บรรจุอยู่ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคเดิม ตัวอย่าง เช่น การจัดทำโครงการสาธิตการนำวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี ทดแทนวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน และวัคซีนตับอักเสบบีชนิดเดี่ยว (Monovalent) ซึ่งได้ดำเนินการในจังหวัดเชียงรายก่อนที่จะนำมาขยายให้บริการทั่วประเทศในภายหลัง หลังจากนั้นกรมควบคุมโรคจะจัดทำโครงการข้อเสนอการนำวัคซีนใหม่มาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคเพื่อเสนอให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

(สปสช.) ทบทวนและจัดลำดับความสำคัญของโครงการ เพื่อพิจารณาดำเนินการขออนุมัติงบประมาณจากคณะรัฐมนตรีและรัฐสภาต่อไป (รูปที่ 2)

**3.4 เกณฑ์การพิจารณา** คณะอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค กรมควบคุมโรค และ สปสช. พิจารณานำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค 2 ประเด็นหลัก คือ ประเด็นด้านนโยบายและประเด็นด้านการดำเนินการโครงการในทางปฏิบัติ (Policy and programmatic issues)

ซึ่งประเด็นแรกจะมียอดงบประมาณที่จำกัด 5 ข้อ คือ การจัดลำดับความสำคัญของโรค (Prioritization) การประเมินภาระโรค (Disease burden) การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข และงบประมาณสนับสนุนโครงการ (Economical evaluation and financing) ความปลอดภัยและประสิทธิผล (Safety and efficacy) ของวัคซีน และเครื่องมือทางเลือกในการควบคุมป้องกันโรค (Alternative intervention)

**รูปที่ 2** แสดงขั้นตอนการนำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย



การจัดลำดับความสำคัญของโรค ดำเนินการ โดยพิจารณาจากการให้ความสำคัญกับโรคต่างๆ ของผู้ที่เกี่ยวข้อง (Stakeholders) ซึ่งพิจารณาจาก หลายมุมมอง เช่น การพิจารณาขนาดปัญหาความ รุนแรง การเปรียบเทียบกับผลที่ได้รับจากการนำ ทรัพยากรไปดำเนินการควบคุมป้องกันโรคอื่นส่วน การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เป็นข้อมูลเชิงประจักษ์ที่สำคัญในการนำมาใช้ พิจารณาว่าการให้วัคซีนใหม่มีความคุ้มค่าหรือไม่ โดยการเปรียบเทียบระหว่างค่าใช้จ่ายการให้บริการ วัคซีนกับผลที่ได้รับจากการที่ผู้ป่วยมีจำนวนลดลง จากการได้รับวัคซีน ทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาโรค การสูญเสียโอกาสในการทำงานจากการป่วย การดูแล รักษาและการตาย ตลอดจนคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นจาก การไม่ป่วยหรือไม่พิการจากโรค อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า การนำวัคซีนใหม่มาบรรจุในโครงการสร้างเสริม ภูมิคุ้มกันโรคจะมีความคุ้มค่า ความเป็นไปได้ (Feasibility) ของโครงการยังขึ้นอยู่กับความสามารถ ในการจัดซื้อจัดหาวัคซีน (Affordability and supply) เพราะถ้าวัคซีนมีราคาสูงเกินความสามารถ ในการจ่ายก็ไม่สามารถที่จะนำวัคซีนมาบรรจุใน โครงการได้

### 3.5 โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค

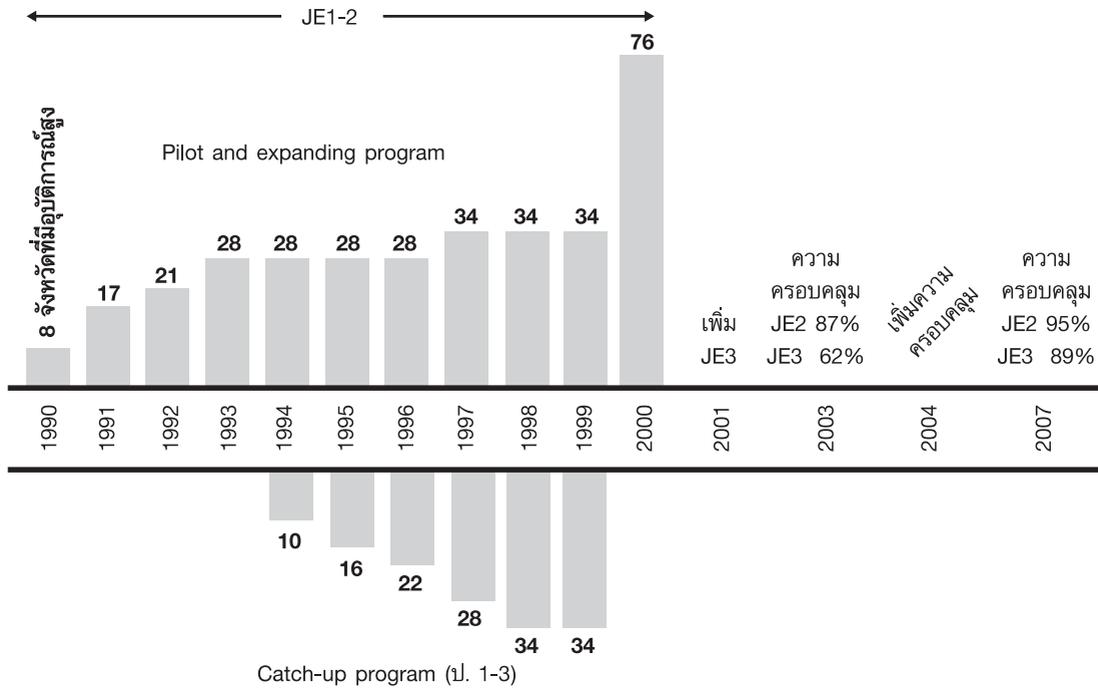
#### ใช้สมองอักษะเจอี

โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรควัคซีน ใช้สมองอักษะเจอี เป็นโครงการที่น่าสนใจ อาจนำ มาใช้เป็นต้นแบบในการดำเนินการสำหรับวัคซีน ใช้เลือดออก วัคซีนใช้สมองอักษะเจอี เริ่มต้นให้

วัคซีนสองครั้งแก่เด็กอายุ 1 ปีครึ่ง ถึง 2 ปี โดย ให้ในบางจังหวัดทางภาคเหนือที่มีอุบัติการณ์ของ โรคสูง เริ่มต้นครั้งแรกใน 8 จังหวัด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 ต่อมาขยายพื้นที่ให้บริการวัคซีนนี้เพิ่มมากขึ้น เรื่อยๆ จนครบทุกจังหวัดในภาคเหนือ รวมถึงจังหวัด ในภาคอื่นๆ ที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง จนถึงปี พ.ศ. 2543 จึงขยายให้วัคซีนชนิดนี้ครอบคลุมทั้งประเทศ และเพิ่มให้วัคซีนเข็มที่สาม เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โรคในเด็กอายุ 2 ปีครึ่งถึง 3 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544<sup>(7)</sup> นอกจากนี้ได้เริ่ม catch-up program สำหรับเด็ก (ป.1-3) ที่ไม่ได้รับวัคซีนตามโครงการปกติในช่วง อายุ 1 ปีครึ่ง ถึง 2 ปี ในปี พ.ศ. 2537 ดำเนินการ จำนวน 10 จังหวัด ในพื้นที่อุบัติการณ์ของโรคสูง และค่อยๆ ขยายเป็น 34 จังหวัด ในปี พ.ศ. 2542 ซึ่งโครงการทั้งหมดใช้ระยะเวลาขยาย โครงการจน ครอบคลุมทั่วประเทศรวม 11 ปี นับตั้งแต่การเริ่ม โครงการใน 8 จังหวัด ทางภาคเหนือ (รูปที่ 3)

การที่ระยะเวลาในการดำเนินโครงการ สร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคใช้สมองอักษะเจอีใช้เวลา ค่อนข้างมากกว่าที่จะดำเนินโครงการได้ครอบคลุม ทั้งประเทศนั้นมีเหตุผลอยู่หลายประการที่สำคัญ ได้แก่ พื้นที่เสี่ยงของโรคใช้สมองอักษะเจอีมีความ ชัดเจน ทำให้สามารถเลือกพื้นที่ดำเนินการได้ไม่ยาก โดยได้เลือกดำเนินการให้วัคซีนในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ สูงก่อนประกอบกับมีปัญหาในเรื่องของปริมาณวัคซีน มีไม่เพียงพอที่จะขยายโครงการได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้น จึงต้องค่อยๆ ขยายไปยังพื้นที่ที่มีความเสี่ยงต่ำใน ภายหลัง (ยงยุทธ หวังรุ่งทรัพย์, ติดต่อบริษัท)

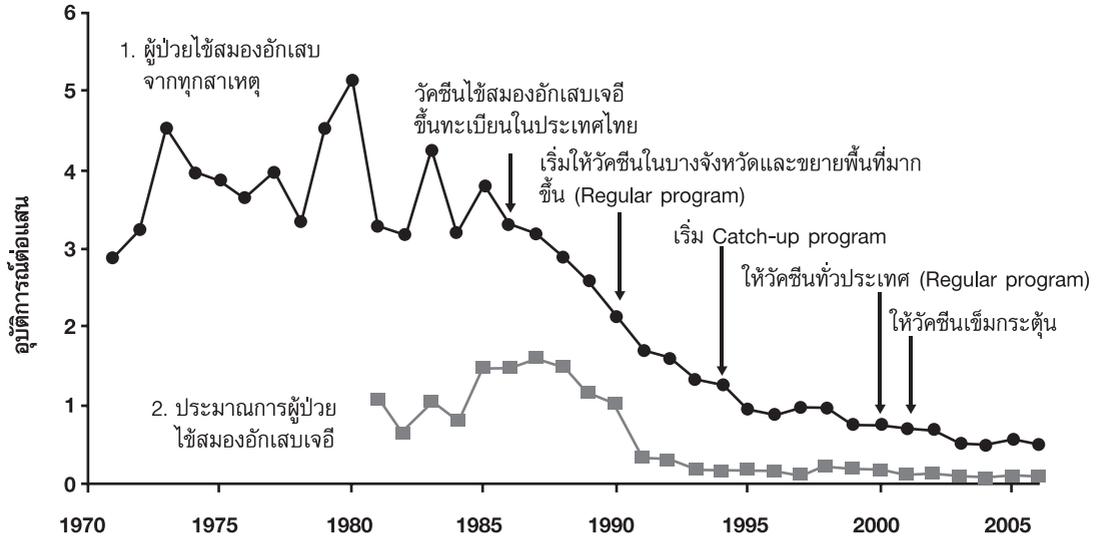
**รูปที่ 3** แสดงขั้นตอนการนำวัคซีนใช้สมองอักเสบเจอีมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย



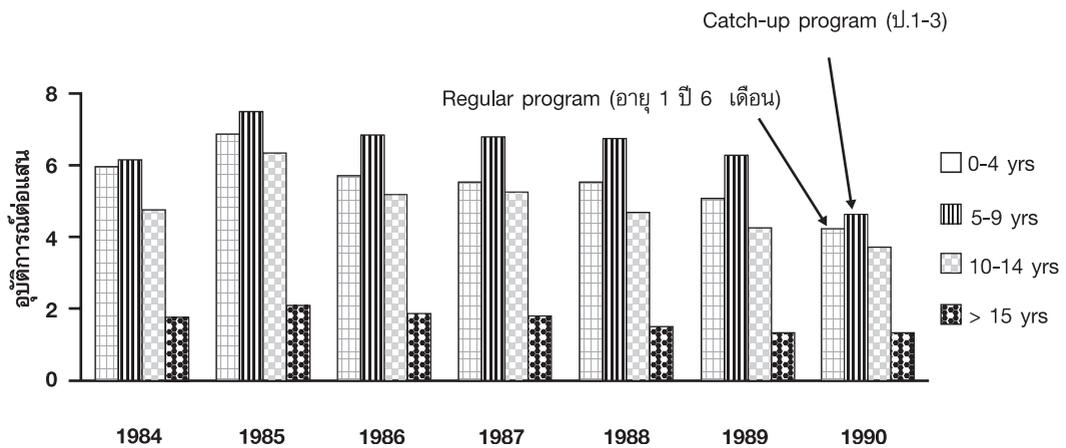
แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากผลกระทบต่ออุบัติการณ์ของโรคใช้สมองอักเสบเจอี (รูปที่ 4) แสดงให้เห็นว่าการใช้กลยุทธ์ โดยเริ่มให้วัคซีนในพื้นที่เสี่ยงสูงก่อน ให้วัคซีนเฉพาะกลุ่มเด็กอายุ 1 ปีครึ่ง ถึง 2 ปี ทำให้อุบัติการณ์ลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากปีแรก (ค.ศ. 1990) และลดลงอยู่ในระดับเกือบคงที่ ภายใน 4 ปี หลังจากให้วัคซีนครอบคลุมเพียง 28 จังหวัด ซึ่งยังไม่ได้เริ่มดำเนินการ catch-up program แสดงให้เห็นว่า catch-

up program อาจมีผลน้อยต่อการลดอุบัติการณ์ของโรคดังจะเห็นได้จากประมาณการผู้ป่วยใช้สมองอักเสบเจอี จากผลการตรวจสิ่งส่งตรวจของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ลดต่ำลงก่อนจะเริ่ม catch-up program และไม่ได้ลดลงต่ำกว่าเดิมอย่างชัดเจนหลังมี catch-up program ทั้งที่ catch-up program ดำเนินการในกลุ่มเสี่ยง (pl.1-pl.3 ในรูปที่ 5) ซึ่งเป็นสิ่งที่ควรคำนึงในการใช้ catch-up program สำหรับวัคซีนตัวอื่น

**รูปที่ 4** แสดงอุบัติการณ์โรคไข้สมองอักเสบจากทุกสาเหตุและไข้สมองอักเสบเจอีในประเทศไทยรายปี และกลยุทธ์ในการให้วัคซีนไข้สมองอักเสบ

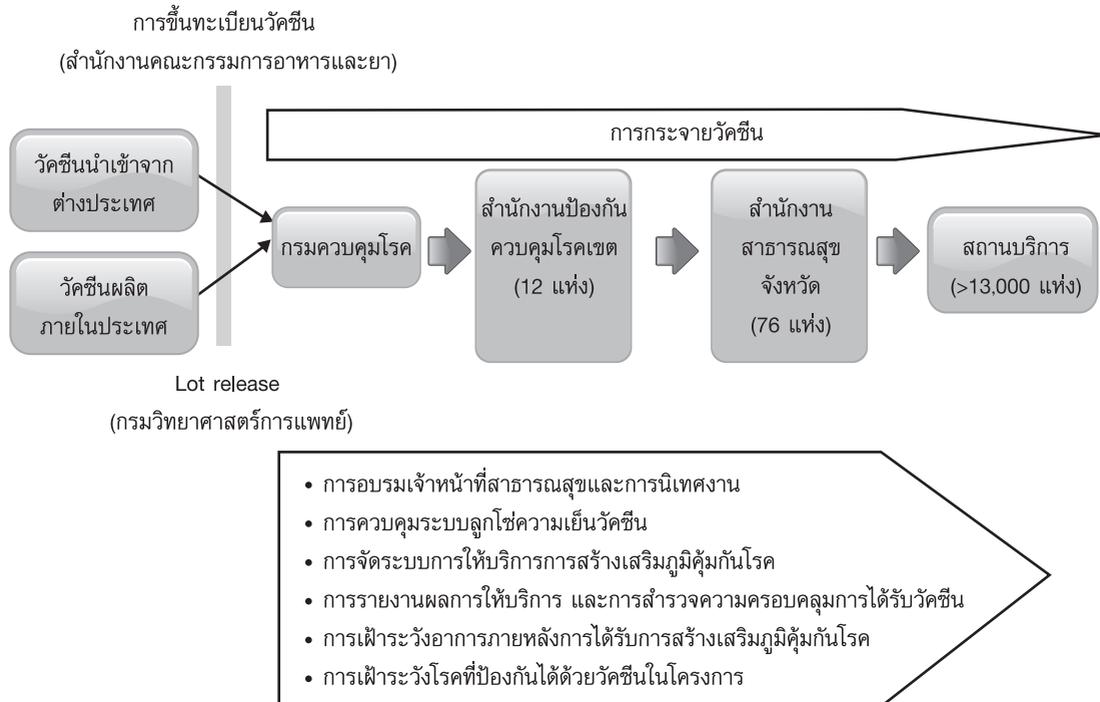


**รูปที่ 5** แสดงอุบัติการณ์โรคไข้สมองอักเสบเจอีรายปีในประเทศไทยก่อนการนำวัคซีนมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ก่อนปี ค.ศ. 1990) จำแนกตามกลุ่มอายุ และกลยุทธ์ในการให้วัคซีนไข้สมองอักเสบ



### 3.6 แผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค

#### รูปที่ 6 แผนงานการให้บริการในงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในปัจจุบัน



ในภาวะปกติทั่วไป วัคซีนที่นำเข้ามาจากต่างประเทศหรือผลิตขึ้นเองภายในประเทศจะต้องผ่านการจดทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อน และก่อนที่จะนำวัคซีนแต่ละรุ่นมาใช้ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ตัวอย่างของวัคซีนในแต่ละรุ่นจะต้องผ่านการตรวจวิเคราะห์หรือได้รับการทบทวนเอกสารเกี่ยวกับคุณลักษณะของวัคซีนโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยในปัจจุบันกรมควบคุมโรคเป็นผู้จัดซื้อวัคซีนทั้งหมดที่ใช้ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค โดยดำเนินการกระจายวัคซีนทุกเดือนจากกรมควบคุมโรคไปสู่นายงานในส่วนภูมิภาค (รูปที่ 6) การกระจายวัคซีนและการเก็บรักษาวัคซีนจะต้องมีระบบการควบคุมและติดตามระดับอุณหภูมิเพื่อให้มั่นใจได้ว่าวัคซีน

อยู่ภายใต้อุณหภูมิที่เหมาะสม ซึ่งขณะนี้กำลังดำเนินการเพื่อปรับเปลี่ยนระบบการจัดซื้อและการกระจายวัคซีน โดยเปลี่ยนผู้จัดซื้อจากกรมควบคุมโรคเป็นองค์การเภสัชกรรม และกระจายวัคซีนไปยังสถานบริการโดยตรง ไม่ผ่านสำนักงานป้องกันควบคุมโรคเขตและสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอีกต่อไป

#### 4. วิจารณ์และข้อเสนอ

จากผลการทบทวนเพื่อหาแนวทางการนำวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกมารับใช้ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย ทำให้เห็นได้ว่าประเทศไทยมีระบบการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคที่เข้มแข็งและประสบความสำเร็จในการดำเนินงานอยู่ในระดับที่น่าพอใจ ดังจะเห็นได้จากระดับความ

ครอบคลุมการได้รับวัคซีนพื้นฐานอยู่ในเกณฑ์ที่ดี เมื่อเทียบกับประเทศอื่นๆ ทั่วโลก มีความชัดเจนในเรื่องของนโยบายด้านการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค และระบบการพิจารณานำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการ ซึ่งเกณฑ์การพิจารณามีความสอดคล้องตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก อย่างไรก็ตามระบบการพิจารณาดังกล่าวอาจไม่ถูกใช้ เนื่องจากการอาจมีการแทรกแซงจากนอกระบบ เพราะระบบไม่ได้ถูกรับรองโดยกฎหมาย รวมทั้งผู้พิจารณาอาจไม่ได้ใช้เกณฑ์พิจารณาในข้อ 3.4 เหล่านี้ อาจทำให้การพิจารณานำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการขาดความเหมาะสมได้

#### 4.1 ข้อเสนอในการนำวัคซีนป้องกันโรคใช้เลือดออกมาใช้ในประเทศไทย

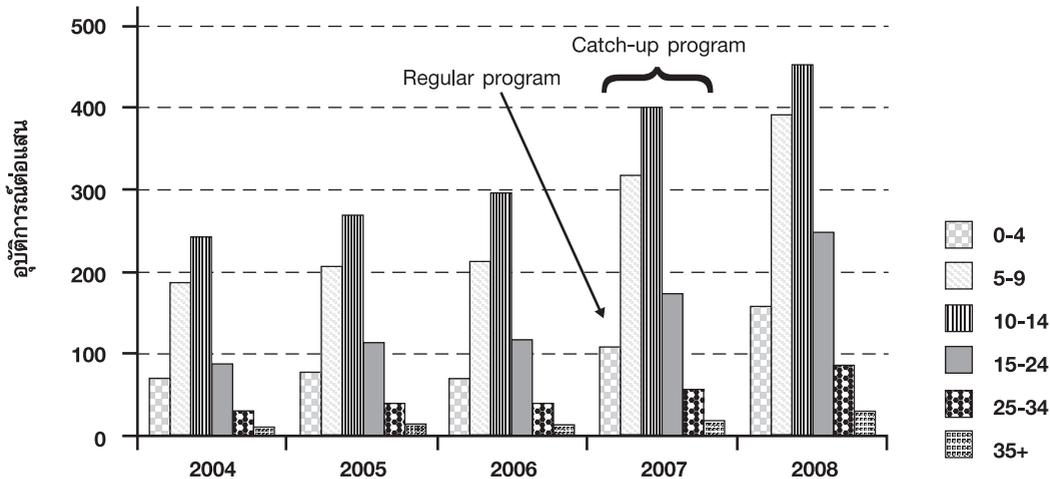
##### 4.2.1 กลยุทธ์การสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค

**การกำหนดกลุ่มอายุที่ควรได้รับวัคซีนในโครงการปกติ (Regular program)** จากผลการพิจารณาวัคซีนโดยสำนักระบาดวิทยาพบผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ตั้งแต่เด็กทารกจนถึงวัยผู้ใหญ่ ดังนั้นถ้าวัคซีนสามารถป้องกันโรคได้เป็นระยะเวลาานเพียงพอ (Long duration of protection) ครอบคลุมอายุที่เสี่ยงต่อโรค การให้วัคซีนตั้งแต่วัยทารกจะมีความเหมาะสมและคุ้มค่ากว่าการให้วัคซีนในเด็กโต ดังนั้นกลุ่มที่ควรได้รับวัคซีนไข้เลือดออกเป็นครั้งแรกในโครงการปกติคือ เด็กอายุน้อยที่สุดที่สร้างภูมิคุ้มกันในระดับที่ป้องกันโรคได้ (รูปที่ 7) โดยวัคซีนตัวเป็นอาจถูกรบกวนจากแอนติบอดีที่ได้รับจากแม่ ในกรณีให้วัคซีนทารกเร็วเกินไป หรือถ้าให้เข้าไปอาจทำให้เด็กป่วยด้วยโรคนี้อ่อน จึงควรพิจารณาอายุที่มีความเหมาะสมที่สุดในการให้วัคซีนโดยใช้ข้อมูลด้านต่างๆ มาพิจารณาร่วมกัน

**การพิจารณาให้วัคซีนกลุ่มอายุที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีน (Catch-up program)** กลุ่มเสี่ยงที่อายุเกินกำหนดของการให้วัคซีนในโครงการปกติ ถ้ามีวัคซีนจำนวนมากเพียงพอ ก็ควรที่จะได้รับวัคซีนเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามควรให้ความสำคัญกับกลุ่มนี้ในอันดับรองเพราะผลของ catch-up program ต่อการลดอุบัติการณ์ของโรคอาจไม่ชัดเจน จึงอาจไม่คุ้มทุนทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เพราะต้องใช้วัคซีนจำนวนมากและดำเนินการให้ครอบคลุม ประชากรเป้าหมายกระทำไต่ยากที่ผ่านมาประเทศไทย ยังมีประสิทธิภาพไม่มากนักในการให้วัคซีนกลุ่มที่อายุมากกว่า 12 ปี หรือกลุ่มวัยรุ่น ซึ่งเป็นกลุ่มของนักเรียนมัธยม นักศึกษาวิทยาลัย-มหาวิทยาลัย และวัยทำงาน ถ้าต้องการให้วัคซีนในกลุ่มนี้จึงควรพิจารณาหากกลยุทธ์ที่เหมาะสม (รูปที่ 7)

**ตารางการให้วัคซีน** ควรสอดคล้องกับตารางการให้วัคซีนในปัจจุบันให้มากที่สุด เพราะการให้พร้อมกับวัคซีนชนิดอื่นจะทำให้ความครอบคลุมของการได้รับวัคซีนสูง อย่างไรก็ตาม ต้องคำนึงถึงปัญหาการรบกวนกันของวัคซีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งระหว่างวัคซีนชนิดตัวเป็นด้วยกัน เช่น วัคซีนหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม ตารางการให้วัคซีนไข้เลือดออก อาจมีความแตกต่างจากการให้วัคซีนทั่วไป เพราะปัจจุบันวัคซีนไข้เลือดออกชนิดตัวเป็นที่พัฒนา โดย Acambis และ Sanofi Pasteur<sup>(16)</sup> ที่กำลังดำเนินการทดสอบทางคลินิกภาคสนามระยะ 2B ในจังหวัดราชบุรี ต้องฉีด 3 เข็ม แต่ละเข็มห่างกัน 6 เดือน<sup>(5)</sup> ซึ่งเป็นการให้วัคซีนระหว่างเข็มที่ห่างกันมาก เมื่อเทียบกับวัคซีนชนิดอื่นจากตารางการให้วัคซีนในปัจจุบัน

**รูปที่ 7** แสดงอุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกในประเทศไทยรายปี จำแนกตามกลุ่มอายุ และกลยุทธ์การให้วัคซีนไข้เลือดออก



**4.2.2 การนำกลยุทธ์สู่การปฏิบัติ** การนำวัคซีนไข้เลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย อาจเริ่มจากการใช้วัคซีนในภาคเอกชนก่อนเช่นเดียวกับวัคซีนชนิดอื่น เช่น วัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี, วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV, วัคซีนไวรัสโรตา, วัคซีนป้องกันโรคอีป เป็นต้น หลังจากนั้นดำเนินการในลักษณะของโครงการสาธิตก่อนขยายพื้นที่ครอบคลุมประชากรเป้าหมายให้มากขึ้นเรื่อยๆ จนครอบคลุมทั่วทั้งประเทศ ดังประสบการณ์การดำเนินโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคไข้มองอักษะเจอี ในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกในภาคต่างๆ ไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับโรคไข้มองอักษะเจอี<sup>(15)</sup> ดังนั้นการพิจารณาพื้นที่เพื่อให้วัคซีนไข้เลือดออกในช่วงเริ่มต้น อาจมีความยุ่งยากกว่า

ควรดำเนินการเฝ้าระวังติดตามอาการข้างเคียงในผู้ได้รับวัคซีนในระยะยาว เพราะการได้รับ

วัคซีนไข้เลือดออก อาจทำให้อาการ และอาการแสดงทางคลินิกจากการติดเชื้อไข้เลือดออกมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นจากปรากฏการณ์ antibody-dependent enhancement ถึงแม้ว่าผลการทดสอบวัคซีนนี้ทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2 ตลอดจนผลการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลสนับสนุนปรากฏการณ์นี้มากนักก็ตาม นอกจากนี้ควรมีการดำเนินการเฝ้าระวังโรคทั้งระดับคลินิกและระดับห้องปฏิบัติการ โดยควรเฝ้าระวังโรคในระดับที่สามารถแสดงให้เห็นถึงผลกระทบของการให้วัคซีนต่ออุบัติการณ์การเกิดโรคทั้งในภาพรวม และจำแนกตามชนิดของเชื้อทั้ง 4 ชนิด ซึ่งการดำเนินการ เพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยการเฝ้าระวังทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อและการแยกชนิดของเชื้อร่วมด้วย โดยผลกระทบจากการให้วัคซีนไข้เลือดออกอาจเห็นผลกระทบในการลดอุบัติการณ์ของโรคเร็วกว่าวัคซีนไข้มองอักษะเจอี เพราะวัคซีนไข้เลือดออกจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันชุมชน (Herd immunity) ซึ่งทำให้

ผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนได้รับการป้องกันโรคไปด้วย ในขณะที่ไม่พบภูมิคุ้มกันชุมชนในโรคไข้สมองอักเสบเจอี<sup>(18,19)</sup>

โดยสรุปประเทศไทยมีความพร้อมในการบรรจุวัคซีนใหม่เข้าในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค การพิจารณานำวัคซีนใช้เลือดออกมาบรรจุในโครงการวัคซีนที่มีความปลอดภัยมีประสิทธิภาพดี ราคาเหมาะสม และการบริหารวัคซีนมีความสอดคล้องกับตารางการให้วัคซีนในปัจจุบันจะมีโอกาสสูงที่จะได้รับการบรรจุเข้าในโครงการโดยอาจมีการใช้วัคซีนในภาคเอกชนก่อนนำเข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ซึ่งควรจะดำเนินการในรูปของโครงการสาธิตก่อนแล้วจึงขยายไปทั่วประเทศ โดยพิจารณาเริ่มให้วัคซีนในกลุ่มอายุที่น้อยที่สุดก่อน ส่วนกลุ่มเสี่ยงอื่นที่ยังไม่ได้รับวัคซีนอาจให้วัคซีนในภายหลัง นอกจากนี้ควรจัดเตรียมข้อมูลที่ใช้ในการพิจารณานำวัคซีนเข้ามาบรรจุในโครงการ

## 5. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.สุชาติ เจตนเสน, นพ.ประยูร กุณาตล, นพ.ศุภมิตร ชุณหะวัณ, นพ.ยงยุทธ หวังรุ่งทรัพย์, พญ.ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ นพ.พรศักดิ์ อยู่เจริญ และภญ.กนกพร เมืองชนะ

### เอกสารอ้างอิง

- Gubler DJ. Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever : a global public health problem in the 21<sup>st</sup> century. In: Scheld WM, Armstrong D, Hughes JM, editors. Emerging infections I. Washington DC: Asmpress; 1998. p. 1
- Eng-Eong Ooi and Duane Gubler. Dengue in Southeast Asia: epidemiological characteristics and strategic challenges in disease prevention. *Cad Saude Publica*. 2009; 25 Suppl 1:S115-24.
- กฤษณา เพ็งสา. ใช้เลือดออก. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2547; 13: 533-42.

- Pediatric dengue vaccine initiative (PDVI), About dengue vaccines, [http://www.pdvi.org/about\\_dengue\\_vaccine/about\\_dengue\\_vaccine.asp](http://www.pdvi.org/about_dengue_vaccine/about_dengue_vaccine.asp) (accessed December 9, 2009).
- Arunee Sabchareon. Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: development update in Thailand. Joint International Tropical Medicine Meeting 2009, meeting abstract book: 114.
- Richard Mahoney and James Maynard. The introduction of new vaccines into developing countries. *Vaccines* 1999; 17: 646-52.
- กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, มุกดา ตฤชณานนท์, ศุภมิตร ชุณหะวัณ, ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ, บรรณาธิการ. ตำราวัคซีนและการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรคมิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2550.
- จุฬารัตน์ ทวารนันท์, สุพินดา ตีระรัตน์, ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ, และคณะ. การบริหารจัดการวัคซีน เวชภัณฑ์ วัสดุอุปกรณ์ป้องกันในงานควบคุมโรคไข้หวัดนกและไข้หวัดใหญ่. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด, 2551.
- ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ และ เอมอร ราชบุรีจำเริญสุข, บรรณาธิการ. การสำรวจความครอบคลุมของการได้รับวัคซีนขั้นพื้นฐานและวัคซีนในนักเรียน พ.ศ. 2551. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรคมิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2552.
- รัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย พุทธศักราช 2550 (2550, 24 สิงหาคม). ราชกิจจานุเบกษา. เล่มที่ 124 ตอนที่ 47 ก.
- Supamit Chunsuttiwat, Thailand's immunization policy, 2006, slides.
- Supamit Chunsuttiwa, Beverley-Ann Biggs, James Maynard, Piyanit Thammampornpilas, Monthakarn Prasertsawat. Comparative evaluation of a combined DTP-HB vaccine in the EPI in Chiangrai Province, Thailand. *Vaccine* 2002; 21: 188-193.
- World Health Organization and UNICEF. Global immunization data 2008, [http://www.who.int/immunization/newsroom/Global\\_Immunization\\_Data.pdf](http://www.who.int/immunization/newsroom/Global_Immunization_Data.pdf). (Accessed December 10, 2009).
- World Health Organization (WHO). Vaccine introduction guideline, adding a vaccine to a national immunization program: decision and implementation. Geneva: Department of immunization, 2005.

15. ภาสกร อัครเสวี, พงษ์ศิริ วัฒนาสุรกิตต์, สมชาย เวียงพิทักษ์, และคณะ. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2551. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก ในพระบรมราชูปถัมภ์ (สำนักกิจการโรงพิมพ์), 2552.
16. Pediatric dengue vaccine initiative (PDVI), About dengue vaccines, [http://www.pdvi.org/about\\_dengue\\_vaccine/about\\_dengue\\_vaccine.asp](http://www.pdvi.org/about_dengue_vaccine/about_dengue_vaccine.asp) (accessed December 9, 2009).
17. Guy B, Chanthavanich P, Gimenez S, Sirivichayakul C, Sabchareon A, Begue S, Yoksan S, Luxemburger C, Lang J. Evaluation by flow cytometry of antibody-dependent enhancement (ADE) of dengue infection by sera from Thai children immunized with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 3563-74.
18. Eng-Eong Ooi, Kee-Tai Goh, Duane Gubler. Dengue Prevention and 35 Years of Vector Control in Singapore. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12: 887-893.
19. Tom Solomon. Control of Japanese Encephalitis — Within Our Grasp? *N Engl J Med* 2006; 355: 869-871.





## ศิลปะแห่งอำนาจ (The Art of Power) : The New York Times Bestseller

จำเป็นศรี สุริยะวิภาดา  
สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง  
กรมควบคุมโรค

Champensri Suriyawipada  
Bureau of Vector Borne Disease,  
Department of Disease Control

หนังสือเล่มนี้ชื่อ “ศิลปะแห่งอำนาจ” ดิษ นัท ฮันท์ เป็นผู้เขียน จิตร ติตทเสถียร และ สังฆะหมู่บ้านพลัม ประเทศไทย เป็นผู้แปล สำนักพิมพ์ ฟรีมายด์ (Free M-I-N-D) กรุงเทพมหานคร โทร. 0-2-637-8601 พิมพ์ครั้งที่ 3., 2552. ([www.plumvillage.org](http://www.plumvillage.org) และ [www.thaiplumvillage.org](http://www.thaiplumvillage.org))

หนังสือ “ศิลปะแห่งอำนาจ” ของ ดิษ นัท ฮันท์ ได้รับการตีพิมพ์ทั่วโลกกว่า 80 ประเทศ จำนวนมากกว่า 1.5 ล้านเล่ม ก็เพราะการกล่าวถึง หรือพูดเกี่ยวกับ อำนาจนั้น เป็นเรื่องที่สังคมมีความเชื่อว่าจะทำให้มนุษย์เราควบคุมสถานการณ์ชีวิตของตัวเองได้ แม้ว่า มีผู้รู้มากมายทราบว่าอำนาจมันเป็นของมีพลัง สามารถพาเราไปสู่ความไขว่เขวที่ไม่เคยรู้จบ หรือสิ้นสุดได้ไม่จำกัดกาล เช่น ตำแหน่ง และเงิน เป็นต้น และเมื่อพลังอำนาจถูกแรงขับที่จะให้ได้มาซึ่งอำนาจที่ควบคุมเสมือนได้ แต่มันก็จะไม่ใช่ว่าเป็นความสำเร็จที่แท้จริงเสมอ หากเป็นความปรารถนาอำนาจ ชื่อเสียง และความมั่งคั่ง การแสวงหาสิ่งเหล่านี้เราต้องรู้ว่าสามารถนำไปสู่หนทางสำเร็จที่แท้จริงหรือไม่ อยากรู้จะมีหรือ? มีความสำเร็จที่ความหมายจริงแท้ อย่างเดียวคือ การแปรเปลี่ยนกิเลสต่างๆ ความกลัว

ความโลภ และความโกรธในตัวเอง และเป็นสิ่งที่มีประโยชน์ในการดำรงชีวิต โดยไม่ก่อความเสียหายใดๆ

เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้มากมายหลากหลาย แต่จะกล่าวถึงการสร้างความสำเร็จให้มีความสุข ซึ่งสามารถปฏิบัติได้อย่างเรียบง่าย เป็นรูปธรรมและให้ผลชัดเจนเป็นผลดีต่อตัวเรา ครอบครัว ชุมชน และสังคมโลก การกระทำที่ “เป็นความสุข” ที่เป็นจริง ขึ้นนั้น หากจะตั้งปณิธานให้เกิดประเสริฐสูงสุดได้ ทั้งต่อตัวเองและสามารถมอบความสุขให้แก่ผู้อื่น ต้องมีการเจริญสติที่เต็มเปี่ยมด้วยความตระหนักรู้ และรู้จักอำนาจในมิติทางจิตวิญญาณอย่างดี โดยจะต้องดูแลตนเองเสียก่อนนั่นคือ การฝึกฝนอย่างสม่ำเสมอที่จะดูแลทั้งร่างกายและจิตใจตัวเองให้ดี เมื่อมีความมั่นคงดีแล้วเท่านั้น เราจึงถึงความสมบูรณ์พร้อมและสามารถดูแลคนที่เรารักจริงได้ และก็จะสร้างความเป็นสุขให้แก่ผู้อื่นและสิ่งต่างๆ ที่สำคัญได้ตามความเป็นจริง เพราะอำนาจนั้นมีความดีอยู่เพียงอย่างเดียวคือ การเพิ่มพูนความสุขของตนเองและผู้อื่น ความสงบสุขนั้นเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในชีวิตของคนเรา ทว่าเรายังคงเป็นทุกข์อยู่เกือบตลอดเวลากับการวิ่งไล่ตามหาความสุขในอดีตหรือในอนาคต

หนังสือ “ศิลปะแห่งอำนาจ (The Art of Power)” นี้ แม้เป็นแนวปรัชญาพุทธศาสตร์ แต่เป็นพื้นฐานของการดำรงชีวิตที่ต้องใช้อำนาจจากตัวเราเองมาเป็นแรงขับให้ได้มา ซึ่งความสุขเป็นแนวทางที่เป็นความลึกซึ้งจากการนำเอาสิ่งค้นพบจากผู้เขียน ดิช นัท ฮันท์ ท่านเป็นชาวเวียดนาม แต่

ต้องลี้ภัยอย่างเป็นทางการไปพำนักที่ประเทศฝรั่งเศส จากการมุ่งมั่นที่กล้าหาญในการรณรงค์ หยุดการสนับสนุนสงครามและเน้นสันติภาพปลุกจิตสำนึกคนทั่วโลก จนได้รับรางวัลโนเบลสาขาสันติภาพในปี พ.ศ. 2510





วารสารโรคติดต่อ นำโดยแมลง เป็นวารสารวิชาการ จัดพิมพ์เผยแพร่โดย สำนักโรคติดต่อ นำโดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข มีกำหนดออกปีละ 2 ฉบับ คือ มกราคม-มิถุนายน และ กรกฎาคม-ธันวาคม

Journal of the Vector-borne Diseases is an academic journal. The Journal published by Bureau of the Vector – borne Diseases, Department of Disease Control, Ministry of Public Health 2 issues/year (January – June and July – December)

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อบริการทางวิชาการเกี่ยวกับโรคติดต่อ นำโดยแมลง แก่เจ้าหน้าที่ นักวิชาการ และประชาชน
2. เป็นเวทีและสื่อกลางเผยแพร่ผลงานทางวิชาการ

### Objectives

1. Service technical of the Vector – borne Diseases for staffs academics and public.
2. Be a forum and mediate publish academic papers.

### คณะกรรมการ

นพ.วิชัย สติมัย	บรรณาธิการบริหาร
บุษบง เจาทานนท์	รองบรรณาธิการบริหาร
นพ.อนุพงศ์ สุจริยากุล	บรรณาธิการอาวุโส
ดร.วไลกัญญา พลาศรัย	บรรณาธิการอาวุโส
ซูวีวรรณ จิระอมรมนิมิต	รองบรรณาธิการอาวุโส
ดร.วรรณภา สุวรรณเกิด	บรรณาธิการ
ดร.สุภาวดี พวงสมบัติ	บรรณาธิการ
ดร.ประยุทธ์ สุดาทิพย์	บรรณาธิการ
ดร.คณัจฉรีย์ ชานิสพงศ์	บรรณาธิการ
เชิดชัย แก้วปา	บรรณาธิการ
อนันต์ พระจันทร์ศรี	บรรณาธิการ
ศิริพร ยงชัยตระกูล	บรรณาธิการ

### Editorial Board

Dr. Wichai Satimai	Executive Editor
Bussabong Chaontanont	Associate Executive Editor
Dr. Anupong Sujariyakul	Senior Editor
Dr. Valaikanya Plasai	Senior Editor
Chuvevan Jiraamonnimit	Associate Senior Editor
Dr. Wannapa Suwonkerd	Associate Editor
Dr. Supawadee Pongsombat	Associate Editor
Dr. Prayuth Sudathip	Associate Editor
Dr. Kanutcharee Thanispong	Associate Editor
Cherdchai Kaewpa	Associate Editor
Anan Prachansri	Associate Editor
Siriporn Yongchaitrakul	Associate Editor

### คณะที่ปรึกษา

นพ.ประพนธ์ ตั้งศรีเกียรติกุล	ประธาน
นพ.พินันท์ แดงหาญ	ที่ปรึกษา
นพ.สรารัฐ สุวัฒน์ทัพพะ	ที่ปรึกษา
นพ.จิรพัฒน์ ศิริชัยสินธพ	ที่ปรึกษา
ศ.พญ.ศิริเพ็ญ กัลยาณรจ	ที่ปรึกษา
ศ.ธีรภาพ เจริญวิริยภาพ	ที่ปรึกษา
พญ.กรองทอง ทิมสาร	ที่ปรึกษา
พญ.จันทน์สุดา วงศ์ศรีชนาลัย	ที่ปรึกษา

### Board of Advisors

Dr. Praon Tungrikertikul	Chair
Dr. Pinan Dangharn	Advisor
Dr. Saravudh Suvannadabba	Advisor
Dr. Jeeraphat Sirichaisinthop	Advisor
Clinical Prof. Siripen Kalayanaroj	Advisor
Dr. Teeraphap Charoenviriyaphap	Advisor
Dr. Krongthong Timasan	Advisor
Dr. Chansuda Wongsrichanalai	Advisor

### ฝ่ายบริหารจัดการ

นราพร เชื้อนัย	ผู้จัดการ
อนุ บัวเฟื่องกลิ่น	รองผู้จัดการ
รัชณี คำโม่	ผู้ช่วยผู้จัดการ

### Management

Naraporn Khuanyoung	Manager
Anu Buafuengklin	Assistant Manager
Rachanee Kammong	Associate Manager

### กราฟฟิคดีไซน์เนอร์

เจริญพงษ์ ชูหนูช

### Graphic Designer

Charoenpong Choonuch

### สำนักงาน

สำนักโรคติดต่อ นำโดยแมลง  
กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข  
ถ.ติวานนท์ ตำบลตลาดขวัญ จังหวัดนนทบุรี 11000  
โทร 02 590 3137 โทรสาร 02 591 8422  
เว็บไซต์ <http://www.thaivbd.org>

### Office

Bureau of the Vector – borne Diseases,  
Department of Disease Control, Ministry of Public  
Health, Tiwanon Rd., Nonthaburi 11000  
Tel. 662 590 3137 Fax: 662 591 8422  
Website: <http://www.thaivbd.org>