



ภาวะตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี Acute Liver Failure in Patients with Dengue

กองแก้ว ย้วนบุญหลิม วท.ม.* วราภรณ์ สมวงษ์ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)**
 ปานจิต โพธิ์ทอง พย.บ.* เอกมณี พัฒนพิพิธไพศาล วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)**
 Kongkaew Younboonhlim M.Sc.* Waraporn Somwong B.Sc. (MT)**
 Panjit Phothong B.N.S.* Akemanee Pattanapipaisam B.Sc. (MT)**

(วันรับบทความ: 6 มิถุนายน พ.ศ.2564/ วันแก้ไขบทความ: 26 กรกฎาคม พ.ศ.2564/ วันตอบรับบทความ: 10 สิงหาคม พ.ศ.2564)
 (Received Date: June 6, 2021, Revised Date: July 26, 2021, Accepted Date: August 10, 2021)

บทนำ

โรคไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever; DHF) เกิดจากยุงลาย (*Aedes aegypti*) ที่มีเชื้อไวรัสเดงกี (dengue virus) เมื่อเชื้อไวรัสเดงกีเข้าสู่กระแสเลือดอาจเกิดผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตและเกิดความเสียหายที่เซลล์ตับโดยตรง ทำให้เกิดการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดจำนวนมาก เมื่อเซลล์ตับถูกทำลายมากขึ้นทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) และภาวะตับวายเฉียบพลัน (fulminant hepatic failure) ตามมาในที่สุด ซึ่งภาวะตับวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนทางตับที่รุนแรงที่สุด พบได้ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยผู้ใหญ่

ผลของการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันและภาวะตับวายเฉียบพลันเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อระบบอื่นๆ ภายในร่างกายที่ส่งผลให้เกิดการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว (multiple organ failure) เช่น ภาวะเลือดออกผิดปกติ (severe bleeding) เนื่องจากตับมีหน้าที่สร้างสารที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ยังมีภาวะลิ่มเลือดกระจายในหลอดเลือด ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) และภาวะสมองบวม อาจทำให้เสียชีวิตลงได้ ดังนั้น การประเมินภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจนถึงภาวะตับวายเฉียบพลัน รวมถึงการทราบประวัติผู้ป่วยว่ามีโรคเกี่ยวกับตับอยู่เดิมหรือไม่นับเป็นข้อมูลที่สำคัญอย่างยิ่งส่วนหนึ่งในการดูแลรักษาพยาบาลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผล

คำสำคัญ: ไข้เลือดออกเดงกี ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ภาวะตับวายเฉียบพลัน

*พยาบาล ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

**นักเทคนิคการแพทย์ งานห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูง โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

*ผู้ประสานการตีพิมพ์เผยแพร่ Email: Kongkaew.you@mahidol.ac.th Tel: 061-1953562



ความเป็นมาและความสำคัญ

ตับ (Liver) เป็นอวัยวะที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในร่างกาย วางตัวอยู่บริเวณทางด้านขวาบนช่องท้อง อยู่ใต้กระบังลม มีบางส่วนที่วางอยู่บนกระเพาะอาหารส่วนด้านซ้ายปลายสุดขึ้นไปทางม้าม ด้านล่างมีถุงน้ำดีอยู่ หน้าที่หลักของตับ เปลี่ยนรูปของสารฮีโมโกลบินที่ได้จากการทำลายเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุจากม้าม เพื่อสร้างน้ำดี สร้างโปรตีน เช่น โกลบูลิน อัลบูมินและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด มีหน้าที่ในการสร้างเม็ดเลือดแดงในช่วงระยะแรกจนถึงอายุครรภ์ที่ 32 สัปดาห์ ควบคุมเมแทบอลิซึมของอาหารจำพวก คาร์โบไฮเดรตและไขมัน กำจัดสารพิษ เป็นแหล่งเก็บสะสมพลังงานในรูปของไกลโคเจน เป็นแหล่งเก็บวิตามินชนิดต่างๆ

ความผิดปกติของตับเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ 1) ตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัส เช่น ไวรัสตับอักเสบนชนิดเอ ชนิดบี ชนิดซีและชนิดอี เองก็ไวรัส เป็นต้น 2) ตับอักเสบเนื่องจากขาดเลือด พบได้ในผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน 3) ตับอักเสบเนื่องจากการได้รับสารพิษและยาบางชนิด เช่น ยาพาเซตามอล เป็นต้น 4) เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกายแพ้ตัวเอง 5) ตับแข็ง (cirrhosis) 6) โรคทางพันธุกรรม เช่น hemochromatosis ที่เกิดจากการสะสมของเหล็กในปริมาณมาก จนส่งผลให้เกิดความเสียหายที่ตับ 7) ท่อน้ำดีตีบตัน (Biliary atresia) การติดเชื้อไวรัสแดงก็เป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดความผิดปกติของตับมากขึ้น ผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันและภาวะตับวายเฉียบพลัน

ไข้เลือดออกแดง

ไข้เลือดออกแดง (dengue hemorrhagic fever; DHF) เกิดจากยุงลาย (*Aedes aegypti*) เชื้อไวรัสแดง (dengue virus) ซึ่งมีทั้งหมด 4 สายพันธุ์ คือ DEN1, DEN2, DEN3 และ DEN4 เป็นพาหะนำโรคโดยยุงลายตัวเมียจะดูดเลือดคนที่ติดเชื้อไวรัสแดง ในกระแสเลือดช่วงมีไข้สูงเข้าไป เชื้อไวรัสจะเพิ่มจำนวนในตัวยุง ใช้เวลาประมาณ 8-10 วัน เชื้อไวรัสจะเข้ากระเพาะยุงและเพิ่มจำนวนในเซลล์ผนังกระเพาะยุง หลังจากนั้นจะเข้าสู่ต่อมน้ำลายของยุงลายพร้อมที่จะปล่อยเชื้อให้กับคนต่อไป¹ ระยะฟักตัวในยุงประมาณ 8-10 วัน เมื่อยุงตัวนี้ไปกัดคนต่อไปจะปล่อยเชื้อไวรัสไปสู่ผู้ถูกกัด เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกายคนไข้ระยะเวลา

ฟักตัวนานประมาณ 5-8 วัน ในการดำเนินโรคต่อไป ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสแดงก็มีการรายงานอาการมีได้ 4 แบบ คือ ไข้แดง (Dengue fever; DF) 2) ไข้เลือดออกแดง (Dengue shock syndrome; DSS) 3) ไข้เลือดออกแดงที่ช็อก (Dengue shock syndrome; DSS) 4) ไข้เลือดออกที่มีอาการแปลกออกไป (Expanded Dengue Syndrome or Unusual Dengue) ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีอาการแปลกออกไป ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกนานและมาโรงพยาบาลด้วยอาการทางสมองจากการที่มีภาวะตับวาย ไตวายหรืออวัยวะอื่นๆ วายร่วมด้วย

การดำเนินโรคของแดง (Clinical course of dengue) นั้นสามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ ระยะไข้ (Acute Febrile) ระยะวิกฤต (Critical Stage) และระยะฟื้นตัว (Convalescent Stage)^{2,3} โดยมีรายละเอียด ดังนี้

1) **ระยะไข้** ผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูงอย่างเฉียบพลัน ส่วนใหญ่ไข้สูงเกิน 38.5 องศาเซลเซียส ผู้ป่วยมักมีหน้าแดง (flushed face) อาจตรวจพบคอแดง (injected pharynx) ได้ เบื่ออาหาร อาเจียน ปวดบ่าตา บางรายอาจมีอาการปวดท้องร่วมด้วย มีอาการปวดที่ชายโครงขวาในระยะที่มีตับโต ส่วนใหญ่จะคลำพบประมาณวันที่ 3-4 นับจากเริ่มป่วย อาการที่พบบ่อย คือพบจุดเลือดออกที่ผิวหนัง (petechiae) ส่วนใหญ่ไข้จะสูงลอยอยู่ 2-7 วัน บางรายที่อาการรุนแรง อาจอาเจียนและถ่ายอุจจาระเป็นเลือด (melena) มักพบร่วมกับผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกนาน เมื่อทดสอบด้วยวิธี tourniquet test มักให้ผลการทดสอบเป็นบวก ซึ่งแสดงถึงหลอดเลือดขนาดเล็กที่มีความเปราะบาง (microvascular fragility) ที่เกิดในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกแดง

2) **ระยะวิกฤต** เป็นระยะที่มีการรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือดฝอย (plasma leakage) โดยรั่วประมาณ 24-48 ชั่วโมง โดยพลาสมาจะรั่วไปอยู่ที่ช่องท้อง ช่องปอดมาก เกิดภาวะ hypovolemic shock ไม่สามารถจับชีพจรและ/วัดความดันได้ (profound shock) ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นพร้อมๆ กับที่มีไข้ลดลง (defervescence) อย่างรวดเร็ว ระยะนี้จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วถ้าไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยสามารถเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงที่อยู่ในภาวะช็อกส่วนใหญ่จะมีสติดี พุดคุยได้ รับรู้ บางรายอาจมีอาการปวดท้องเกิดขึ้นอย่างกะทันหัน ก่อนเข้าภาวะช็อกพบการเปลี่ยนแปลง 2 ประการ คือ 2.1) มีการรั่วของพลาสมา ระดับค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (Hematocrit) เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แต่ปริมาณเม็ดเลือดขาวและปริมาณเกล็ดเลือดลดลง



มีน้ำในช่องปอดและท้องเพิ่มขึ้น ระดับโปรตีนและอัลบูมินในเลือดลดลงต่ำลง 2.2) ระดับ peripheral resistance เพิ่มขึ้น

3) ระยะฟื้นตัว หลังจากที่ผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงก็อยู่ในระยะวิกฤตินานประมาณ 48-72 ชั่วโมง ผู้ป่วยก็จะเริ่มเข้าสู่ระยะฟื้นตัว พลาสมาเริ่มหยุดรั่ว ซีพจรจะช้าลงและแรงขึ้น ความดันโลหิตปกติ ระยะฟื้นตัวใช้เวลา 2-3 วัน มีปริมาณปัสสาวะมากขึ้น (diuresis) ผู้ป่วยเริ่มมีความอยากรับประทานอาหาร อาจพบซีพจรช้า (bradycardia) อาจพบวงกลมเล็ก ๆ สีขาวของผิวหนังปกติท่ามกลางผื่นสีแดง (confluent petechial rash) ผู้ป่วยบางรายมีระดับค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงลดลงจนปกติ ปริมาณเม็ดเลือดขาวและปริมาณเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเป็นค่าปกติ

ระดับความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกแดงก็มีการแบ่งออกเป็น 4 ระดับ (grade) ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ปี พ.ศ. 2540^{1,2}

grade I ผู้ป่วยไม่ซีด มีไข้เฉียบพลัน (acute febrile illness) หมายถึงการมีไข้ประมาณ 2-7 วัน ไข้จึงจะลดลง ผลการทดสอบทูร์นิเก้ (tourniquet test) บวก มีภาวะรั่วซึมของพลาสมาออกนอกเส้นเลือดฝอย ค่าปริมาณเกล็ดเลือด <100,000 เซลล์/ลบ.มม.

grade II ผู้ป่วยไม่ซีด มีแต่เลือดออก เช่น มีจุดออกตามตัว เลือดกำเดาออก (epistaxis) หรืออาเจียนหรือถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสีแดงเข้ม (hematochezia) หรือสีดำ (melena) มีภาวะรั่วซึมของพลาสมาออกนอกเส้นเลือดฝอย ค่าปริมาณเกล็ดเลือด <100,000 เซลล์/ลบ.มม.

grade III ผู้ป่วยซีด (compensated/impending) มีซีพจรเบาเร็ว, pulse pressure แคบ (≤ 20 มิลลิเมตรปรอท) หรือความดันต่ำ (hypotension) หรือมีตัวเย็น เหงื่อออกกระสับกระส่าย (restlessness) ผื่นเย็นชื้น (cold clammy skin) และระยะเวลาคืนกลับของเลือดในหลอดเลือดฝอย (CRT) > 2 วินาที มีภาวะรั่วซึมของพลาสมาออกนอกเส้นเลือดฝอย ค่าปริมาณเกล็ดเลือด <100,000 เซลล์/ลบ.มม.

grade IV ผู้ป่วยที่ช็อกรุนแรง ไม่สามารถจับซีพจรและ/วัดความดันไม่ได้ (profound shock) มีภาวะรั่วซึมของพลาสมาออกนอกเส้นเลือดฝอย ค่าปริมาณเกล็ดเลือด <100,000 เซลล์/ลบ.มม.

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการสำหรับโรคไข้เลือดออกแดง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้เฉียบพลัน และ/หรือมีอาการร่วมที่แสดงทางคลินิกที่ไม่จำเพาะเจาะจง (nonspecific symptoms and signs) ทำให้การตรวจวินิจฉัยแยกโรคอาจเกิดความผิดพลาดได้ ดังนั้นการซักประวัติผู้ป่วยถือเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง อาการที่แสดงออกที่ชัดเจนในผู้ป่วยบางราย คือ การทดสอบทูร์นิเก้จะให้ผลบวก วิธีการทดสอบการทดสอบทูร์นิเก้ คือ การทดสอบหลอดเลือดขนาดเล็กที่มีความเปราะบาง (microvascular fragility) วิธีทำบีบลูกยางของเครื่องวัดความดันเลือด เพื่อให้ถุงลมพองขึ้น โดยที่แรงดันจะอยู่ระหว่างค่ากึ่งกลางของค่าความดันช่วงหัวใจบีบ (systolic blood pressure) และค่าความดันช่วงหัวใจคลาย (diastolic blood pressure) เป็นเวลา 5 นาที หลังจากนั้นให้ปล่อยลมออกจากถุงลมของที่วัดแขนจนหมด รอประมาณ 1 นาที ตรวจดูบริเวณเลือดออกบริเวณผิวหนัง ถ้าพบจุดเลือดออกตั้งแต่ 10 จุดขึ้นไปต่อ 1 ตารางนิ้ว ถือว่าการทดสอบนี้ให้ผลบวก⁴

การตรวจหาความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) พบว่า ปริมาณเม็ดเลือดขาว (white blood cell count) และปริมาณเกล็ดเลือด (platelet count) จะลดลงเรื่อยๆ ตั้งแต่วันที่ 3 ของการมีไข้ ในช่วงไข้เริ่มลดลง โดยเม็ดเลือดขาวจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นในระยะฟื้นตัว จะพบว่าระดับค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงเพิ่มสูงขึ้นเป็นการช่วยในการประเมินภาวะอัตราการรั่วของพลาสมา เพื่อใช้เป็นแนวทางในการให้สารน้ำและประเมินสภาวะเลือดออก มีปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงและมีจำนวน atypical lymphocytes เพิ่มมากขึ้น¹ ส่วนใหญ่สูงขึ้นในวันที่ไข้ลดโดยจะพบประมาณร้อยละ 5-15 และเพิ่มสูงขึ้นในระยะฟื้นตัว

การวินิจฉัยโดยการตรวจเชื้อไวรัส โดยชุดทดสอบ nonstructural protein-1 (NS-1 Antigen) ในกระแสเลือดมักพบในช่วงมีไข้วันที่ 1-4 ถ้าตรวจในวันหลังๆ ของไข้ทำให้การตรวจได้ผลบวกลดลง การตรวจ NS1Ag นี้มีความจำเพาะ (specificity) สูงมากกว่าร้อยละ 95 แต่มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 50-70 และการตรวจหาสารภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเดงกี ชนิดอิมมูโนโกลบูลิน จี (Dengue-Ab IgG) สามารถเริ่มตรวจพบได้ประมาณวันที่ 6 ขึ้นไป และชนิดอิมมูโนโกลบูลิน เอ็ม (Dengue-Ab IgM) สามารถ



ตรวจพบได้ตั้งแต่เริ่มมีไข้ประมาณ 3 วันขึ้นไป โดยวิธี immunochromatographic strip test⁴

การวินิจฉัยโดยตรวจระดับโมเลกุลด้วยวิธี reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือวิธี real time RT-PCR ในการยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี มีค่าความไวร้อยละ 98-99 และมีค่าความจำเพาะร้อยละ 100⁵

การเกิดพยาธิสภาพของเชื้อไวรัสเดงกีต่อตับ

เมื่อเชื้อไวรัสเดงกีเข้าสู่กระแสเลือด ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่เซลล์ตับและ Kupffer โดยตรง ทำให้เซลล์ตับในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีเกิดความเสียหาย เกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) ทำให้มีการหลั่ง pro-inflammatory cytokines ซึ่งทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอยเกิดการรั่วของพลาสมา ถ้ามีการรั่วของพลาสมาออกนอกหลอดเลือดมากจะส่งผลให้เกิดภาวะเดงกีช็อกได้ เมื่อเกิดภาวะเดงกีช็อก จะทำให้การส่งเลือดไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ไม่เพียงพอรวมทั้งเซลล์ตับด้วย การถูกทำลายของเซลล์ตับจะมีความรุนแรงแตกต่างกันขึ้นอยู่กับความรุนแรงของเชื้อ (virulence) เดงกี⁶ สภาพร่างกายของตัวผู้ป่วยเอง (host factor) และปริมาณเชื้อ (viral inoculum) ในผู้ป่วยที่มีตับวายรุนแรงจะมีภาวะสมองบวมน้ำและเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต นอกจากนี้การนี้ยังพบว่าภาวะตับอักเสบมักพบร่วมกับอาการไข้ที่มีนานกว่า 1 สัปดาห์ กลุ่มที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันจะมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่เป็นไข้ถึงมีภาวะตับวายประมาณ 7 วัน ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิตสูง พบว่าการติดเชื้อไวรัสเดงกี serotype 3 และ 4 มักจะทำให้เกิดภาวะตับอักเสบรุนแรง⁸

การตรวจประเมินการทำงานของตับ ประกอบด้วย

1) ระดับอัลบูมินในเลือด เป็นโปรตีนที่สร้างขึ้นจากตับ ในระยะไข้ส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ (มากกว่า 3.5 g/dl) เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะวิกฤตมีการรั่วของพลาสมา พบว่าระดับอัลบูมินในเลือดเริ่มลดลงต่ำกว่า 3.5 g/dl

2) ระดับเอนไซม์ของตับ (Liver function test) ได้แก่ alanine aminotransferase (AST) และ aspartate aminotransferase (ALT) มีค่าสูงขึ้น พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีมีระดับเอนไซม์ AST สูงกว่าเอนไซม์ ALT เนื่องจากเอนไซม์ AST สามารถพบในเซลล์อื่นได้ด้วย เช่น กล้ามเนื้อลาย หัวใจ ลำไส้และเม็ดเลือดแดง เป็นต้น ทั้งเอนไซม์ AST

และเอนไซม์ ALT จะมีระดับสูงที่สุดในระยะวิกฤตหรือวันที่ไข้ลดลง พบว่าผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาจะมีระดับเอนไซม์ AST และเอนไซม์ ALT สูงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีการรั่วของพลาสมา 2-3 เท่า

3) ระดับ Total bilirubin (TB) และ direct bilirubin (DB) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายจะมีค่าสูง เพราะบิลิรูบินเกิดจากการสลายของฮีโมโกลบินจากนั้นตับทำหน้าที่กำจัดบิลิรูบินต่อไป โดยพบว่าอัตราส่วนของค่า DB/TB มากกว่าร้อยละ 20 แสดงว่าปริมาณบิลิรูบินมีเพิ่มขึ้นจากการเกิดการอักเสบของเซลล์ตับ

4) ตรวจวัดค่า prothrombin time (PT) และค่า international normalized ration (INR) เนื่องจากตับทำหน้าที่สร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหลายชนิด ถ้าพบค่าสูงแสดงว่าตับสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลง

5) การตรวจค่า lactate เพื่อประเมินว่าเลือดสามารถไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ เพียงพอหรือไม่ ถ้าค่า lactate สูงแสดงว่า เลือดยังไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ได้ไม่ดี ทำให้เกิด oxygen delivery ที่ไปยังอวัยวะต่างๆ ได้ไม่เพียงพอ

6) การตรวจระดับเกลือแร่ เช่น โซเดียม โพแทสเซียม ไบคาร์บอเนต กลูโคส แมกนีเซียม ฟอสฟอรัส ยูเรีย ไนโตรเจน ครีเอตินิน เป็นต้น อย่างต่อเนื่องเพื่อประเมินอาการทางสมองจากตับวายรุนแรงขึ้น

7) ประเมินการทำงานของตับโดยใช้หลักการประเมินด้วย model for End-Stage Liver Disease (MELD) score หรือ Chid-Turcotte-Pugh Classification⁸

ภาวะแทรกซ้อนทางตับในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี

ภาวะแทรกซ้อนทางตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี เช่น ภาวะตับอักเสบ (hepatitis) ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) ภาวะตับเสียบพลัน ภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง (hyperbilirubinemia) และภาวะตับวายเฉียบพลัน ซึ่งภาวะตับวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนทางตับที่รุนแรง และอาจทำให้ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะตับอักเสบมักมีอาการคลื่นไส้ เบื่ออาหาร ตับโต ปวดท้องและมีภาวะท้องมาน (ascites) ผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการที่พบในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะตับแข็ง ได้แก่ การตรวจหาความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด พบว่าค่าเกล็ดเลือด



ต่ำกว่าน้อยกว่า 140,000 เซลล์/ลบ.มม. ค่าอัลบูมินมีค่าต่ำ เนื่องจากตับมีหน้าที่สร้างโปรตีนหลายชนิด ค่าเอนไซม์ในตับ (liver function test) ประกอบด้วย alanine aminotransferase (AST) และ aspartate aminotransferase (ALT) มีค่าสูงขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) อาจมีความรุนแรงจนทำให้ค่าเอนไซม์ในตับชนิด AST และค่า ALT มากกว่า 1,000 ยูนิตต่อลิตร พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าเอนไซม์ในตับชนิด AST สูงกว่าค่า ALT ประมาณ 2:1 ภาวะแทรกซ้อนทางตับในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี ได้แก่

1) ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติ เนื่องจากตับมีหน้าที่สร้างสารที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือดส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงค่า coagulogram มีภาวะ hypercoagulability ค่า activated partial thromboplastin time (APTT) และ prothrombin time (PT) เป็น prolonged ค่า international normalized ration (INR) ≥ 1.5 ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation; DIC) เกิดขึ้นจากภาวะที่ระบบการแข็งตัวของเลือด (blood coagulation system) และระบบการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic system) ทำงานไม่สมดุลกัน

2) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) มีค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) และค่าซีรีรัมครีแอทีนิน (serum creatinine) มีค่าสูงกว่าค่าปกติ เป็นต้น

3) อาการสมองบวมหน้า (cerebral edema) ส่วนใหญ่มักพบกับผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกที่รุนแรงและเป็นเวลานาน เกิดจากภาวะขาดออกซิเจนนาน

4) ค่าปริมาณน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากในภาวะตับวายทำให้กระบวนการ gluconeogenesis ลดลง และมีการสะสมของไกลโคเจนสะสมในตับลดลง

5) ค่าความผิดปกติของสารอิเล็กโทรไลต์พบว่าต่ำลง เช่น ฟอสฟอรัสต่ำ โพแทสเซียมต่ำ เป็นต้น

6) ผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีโอกาสติดเชื้อมากขึ้น เนื่องจาก เซลล์ kupffer ซึ่งมีหน้าที่ในการกำจัดแบคทีเรียที่จะเข้าสู่ตับ หรือแมคโครฟาจในตับทำงานได้น้อยลง เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลทำงานได้ลดต่ำลง

สาเหตุการเกิดภาวะตับอักเสบรุนแรงจนถึงภาวะตับวายเฉียบพลันมีดังนี้

- 1) ไวรัสเดงกีมีการติดเชื้อโดยตรงที่ตับ¹
- 2) การที่ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลต่อตับ เช่น พาราเซตามอล เพื่อลดอาการไข้ในขนาดสูงกว่ากำหนด (10 มก./กก./ครั้ง) เป็นเวลานานมากกว่า 5-7 วัน ติดต่อกัน²
- 3) ผู้ป่วยอาจมีประวัติตับแข็ง เช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบี แอลกอฮอล์ ตับคั่งไขมัน
- 4) ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะท้องมาน การติดเชื้อในช่องท้อง มะเร็งตับ ภาวะไตวาย เป็นต้น²
- 5) เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกายทำอันตรายต่อตับ (autoimmune hepatitis-AIH) พบว่าเชื้อไวรัสเดงกีจะ activated CD4 cytotoxic T cell ทำให้เกิดการทำลาย HepG2 target cell ซึ่งเป็น cell line ของตับ อีกทั้งระดับของ soluble IL-2 receptor ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะอักเสบของตับอีกด้วย ในบริเวณที่มีการอักเสบของตับพบว่า IL-18 ทำหน้าที่กระตุ้นสารในตับ ทำให้เซลล์ตับถูกทำลายโดยกระบวนการ apoptosis

6) ภาวะอ้วน เนื่องจากผู้ป่วยอ้วนจะมีการสะสมไขมันในตับ ทำให้เกิดตับวายได้ง่ายขึ้น อีกทั้งยังพบว่าเนื้อเยื่อไขมันสามารถหลั่ง proinflammatory cytokines ได้แก่ TNF- ∞ , IL-6 และ IL-1b ทำให้เกิดตับอักเสบได้

การรักษาภาวะตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี

1) การรักษาด้วยการให้สารน้ำ ทางเส้นเลือดดำ เพื่อให้ intravascular volume กลับมาเป็นปกติ แต่ถ้าในผู้ป่วยรายที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำ ควรให้ยา vasopressor หรือ inotropic เพื่อเป็นการรักษา mean arterial pressure (MAP) ให้มากกว่า 75 มม.ปรอท⁷

2) ประเมินการใส่ท่อช่วยหายใจ ในรายที่มี agitation หรือ coma

3) การใช้ยา N-acetylcysteine (NAC)^{8,9} ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันจากการได้รับยาในกลุ่ม acetaminophen และกลุ่ม non-acetaminophen ซึ่ง NAC มีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบโดยกำจัดอนุมูลอิสระ (free radical) ป้องกันการทำลายตับ มีคุณสมบัติเป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant agent) ทำให้ตับสร้าง



กลูตาไธโอน (glutathione) เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) นอกจากนี้ NAC จะทำหน้าที่ทดแทน กลูตาไธโอน ลดลงในระดับส่งผลให้การไหลเวียนเลือดในระดับดีขึ้น ลดอาการซึมลงของอาการทางสมอง ในผู้ป่วยรายที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางสมอง ใช้ในรูปแบบยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีการใช้ยาขนาดที่ต่างกันดังนี้ 1.1) ให้ทางหลอดเลือดดำ NAC 100 มก./กก./วัน นาน 5 วัน. 1.2) ให้ NAC 150 มก./กก. ใน 15 นาที ต่อด้วย 12.5 มก./กก./ชม. นาน 4 ชม. และ 6.25 มก./กก./ชม. จนครบ 72 ชม.

จากรายงานกรณีศึกษาของ Lewis J, Mitra A, Chang M.¹⁰ เรื่อง Acute liver failure in a patient with dengue shock syndrome พบว่า ผู้ป่วยหญิง อายุ 23 ปี มีอาการไข้ คลื่นไส้ ปวดท้อง อุณหภูมิร่างกาย 39.6°C อัตราการเต้นของหัวใจ 110 ครั้งต่อนาที ความดันเลือด 97/58 มม.ปรอท บริเวณช่องท้องส่วนบนด้านขวาและมีจุดเลือดออกกระจายตามแขนขา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าเกล็ดเลือด 13,000 เซลล์/ลบ.มม., AST 1520 U/L, ALT 605 U/L, albumin 2.1 g/d, alkaline phosphatase 53 U/L, total bilirubin 1.6 mg/dL, INR 2.2, Dengue-Ab IgG และ IgM positive, ระดับ acetaminophen (APAP) 9 mg/mL ผู้ป่วยมีไวรัสตับอักเสบรวมด้วย ผลการสแกนคอมพิวเตอร์ พบ มีน้ำในช่องท้องและช่องปอด อีกร่างกายไหลเวียนเลือดในตับผิดปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการให้เกล็ดเลือดและ N-acetylcysteine (NAC) จนการทำงานของตับดีขึ้น

4) การใช้เครื่องฟอกตับเทียมหรือชั่วคราว (temporay liver support or artificial)⁸ เป็นเครื่องที่ช่วยพยุงการทำงานของตับของผู้ป่วยเพื่อรอให้ตับฟื้นตัวมี 2 ระบบ ได้แก่

4.1) Non-cell-based detoxification systems หลักการคือสามารถ detoxification เช่น Plasmapheresis, Single-pass albumin dialysis system (SPAD), Prometheus albumin dialysis system และ Molecular absorbents recirculation system ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมากที่สุด

4.2) Cell-based system หลักการคือสามารถ detoxification และ metabolic support โดยใช้ hepatocyte จากมนุษย์หรือสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเป็นองค์ประกอบในการ circuit

5) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางสมอง (hepatic encephalopathy) เนื่องจากตับมีหน้าที่เปลี่ยนแอมโมเนียเป็นกลูตามีนหรือยูเรีย เมื่อตับวายส่งผลให้กำจัดแอมโมเนียไม่ได้ ควรลดระดับแอมโมเนียในเลือดเนื่องจากแอมโมเนียเป็นพิษต่อระบบประสาทโดยการลดอาหารประเภทโปรตีน โดยการให้แลคตูลอส ควรให้ยาเท่าที่จำเป็น หลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม sedatives และ tranquilizers ยาในกลุ่มนี้ส่งผลให้เกิดอาการรุนแรงขึ้น รักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดไม่ให้ต่ำ เนื่องจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ จะเพิ่มการดูดกลับของแอมโมเนียทางไต และรักษาภาวะเลือดไม่ให้เป็นต่าง เพราะในภาวะที่เลือดเป็นต่างจะทำให้แอมโมเนียถูกเปลี่ยนเป็นแอมโมเนียมากขึ้น

6) การปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation) ยังไม่พบว่ามีรายงานการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในสภาพไม่พร้อมรับการผ่าตัด

บทบาทของพยาบาลในการป้องกันภาวะตับวายเฉียบพลันและการดูแลผู้ป่วยเมื่อมีภาวะตับวายเฉียบพลัน

1) เฝ้าระวังมิให้ผู้ป่วยเกิดภาวะช็อกนาน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะตับวายเฉียบพลัน รายงานในประเทศไทยพบว่า อุบัติการณ์ของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่มาด้วยอาการของภาวะตับวายเฉียบพลันร้อยละ 0.31 โดยอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันถึงร้อยละ 66.7¹² จากการรายงานผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกีที่รักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จำนวน 3,630 คน พบว่าภาวะตับวายเฉียบพลันที่เกิดภายหลังจากมีภาวะช็อกพบ 39 คน (ร้อยละ 95) โดยจะเกิดหลังจากมีภาวะช็อกภายใน 48 ชม. เสียชีวิต 28 คน (ร้อยละ 68) มีภาวะอื่น ๆ ล้มเหลวร่วมด้วยทุกคน¹³

การพยาบาลผู้ป่วยมิให้ผู้ป่วยเกิดภาวะช็อกนาน ผู้ป่วยจะมีอาการช็อกเร็วที่สุด คือ วันที่ 3 ของอาการไข้ ดังนั้นในระยะวิกฤติ ต้องติดตามตัวชีวิตต่อไปนี้ ตลอด 24-48 ชม. ซึ่งประกอบด้วย 1.1) อาการทางคลินิกต่างๆ เช่น อาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน รับประทานอาหารได้น้อยลง เป็นต้น 1.2) ติดตามสัญญาณชีพ ประกอบด้วย อุณหภูมิร่างกาย อัตราการเต้นของชีพจร อัตราการหายใจและค่าความดันโลหิต 1.3) ติดตามค่าความเข้มข้นของเลือด 1.4) ติดตามปริมาณปัสสาวะ (urine output)¹



2) **เฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน** เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีไขมันสะสมในตับ (fatty liver) และในเนื้อเยื่อไขมันจะหลั่งสาร proinflammatory cytokines (TNF- ∞ , IL-6 และ IL-1b) ทำให้เกิดอาการตับอักเสบ ส่งผลให้เกิดตับวายได้ง่ายขึ้น

การพยาบาลผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน ถ้าผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องให้สารน้ำต้องให้ในปริมาณที่เหมาะสม ใช้ actual body weight ในการคำนวณปริมาณน้ำ¹

3) **การป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะสมองบวม** ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองจากเกิดจากเซลล์ตับถูกทำลายถึงร้อยละ 80-85 ส่งผลให้การจำกัดแอมโมเนียไม่ได้ เนื่องจากตับมีหน้าที่ในการเปลี่ยนแอมโมเนียเป็นกลูตามีน (glutamine) หรือยูเรีย ทำให้แอมโมเนียในร่างกายมีปริมาณสูงซึ่งส่งผลต่อระบบประสาท ผู้ป่วยจะมีอาการสับสน ซึม การรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง

การพยาบาลผู้ป่วยมิให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะสมองบวม ลดปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ 3.1) ระดับแอมโมเนีย ด้วยการลดอาหารที่มีโปรตีนให้แลคตูโลสทางสายยางกระเพาะอาหาร ป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร โดยการให้ H2-blocker (ranitidine) หรือ proton pump inhibitor (omeprazole) 3.2) ให้อาหารผู้ป่วยเท่าที่จำเป็น 3.3) ลดสาเหตุที่ทำให้เลือดเป็นด่าง เช่น ให้อาหารควบคุมการอาเจียน ให้อาหารลดกรด ให้โพแทสเซียมคลอไรด์ทดแทนผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะเป็นเวลานาน 3.4) รักษาระดับความอึดตัวออกซิเจนในเลือดแดงให้มากกว่าร้อยละ 95 3.5) จัดทำนอนโดยให้ผู้ป่วยนอนยกศีรษะสูงประมาณ 30 องศา เพื่อป้องกันการสำลัก 3.6) ควบคุมปริมาณสารน้ำ โดยให้ประมาณร้อยละ 80 ของสารน้ำที่ผู้ป่วยต้องการต่อวัน

4) **งดหรือลดการกินยาที่เป็นพิษต่อตับ** เนื่องจากยา paracetamol จะถูก metabolite ที่ตับ พบว่ามีการศึกษาผลของการใช้ยา paracetamol ในผู้ป่วยไข้เลือดออก ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 4 ชม. เมื่อผู้ป่วยมีไข้ ไข้สูงมากกว่า 38°C ขึ้นไป เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการเช็ดตัวลดไข้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา paracetamol เกิดภาวะตับอักเสบ ร้อยละ 22 และมีค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ AST และ ALT มากกว่าค่าปกติ 3 เท่า เทียบกับร้อยละ 10 ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹²

การพยาบาลผู้ป่วยที่มีอุณหภูมิร่างกายสูงได้รับยา paracetamol ควรรับประทานเท่าที่จำเป็น เช่น ในกรณีมีประวัติชักหรือเซ็ดตัวแล้วอุณหภูมิสูงกว่า 39°C สามารถให้ซ้ำได้ทุก 6 ชม. ผู้ใหญ่หรือเด็กโตไม่ควรให้เกินปริมาณ 2 กรัมต่อวัน¹⁴

5) **ติดตามผลการตรวจน้ำตาล** เพื่อประเมินการทำงานของตับ (กรณีผิดปกติ) เนื่องจากภาวะน้ำตาลต่ำ (hypoglycemia) ซึ่งเกิดจากการทำงานของตับผิดปกติ

การพยาบาลในกรณีนี้ที่น้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 60 มล. ต้องรีบรายงานแพทย์ทันที แพทย์อาจพิจารณาให้ 20% หรือ 50% glucose 1-2 มล/กก. ทางหลอดเลือดดำ ถ้าค่ายังไม่ดีขึ้นควรนึกถึงภาวะตับวาย¹

6) **เฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้** ซึมมากขึ้น พุดจาหายบคาย เอะอะไว้วาย เนื่องจากอาจเป็นอาการนำของผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการทางสมองร่วมกับภาวะตับวาย การพยาบาลติดตามผลการตรวจค่าการทำงานเอนไซม์ของตับ AST และ ALT

บทสรุป

ความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยภาวะตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกแดงก็กับผู้ป่วยโรคตับอักเสบชนิดอื่นพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีมีระดับเอนไซม์ AST สูงกว่า ALT ซึ่งต่างจากไวรัสตับอักเสบบี เนื่องจากเอนไซม์ AST มีในเซลล์อื่นด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีภาวะกระตุ้นให้ตับอักเสบอยู่ก่อนแล้ว เช่น ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เอ บี ซี โรคตับแข็ง เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตได้มากขึ้น จากผลการรายงานการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศไทยพบว่า มีรายงานการเสียชีวิตมากถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยเด็กโรคไข้เลือดออกแดงที่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน¹¹ ดังนั้น การได้รับการรักษาก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะช็อกนาน การเฝ้าระวังผู้ป่วยไข้เลือดออกแดงที่มีภาวะอ้วน การงดหรือลดยาที่เป็นพิษต่อตับ จะเป็นสิ่งสำคัญยิ่งในการรอดชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งการให้รักษาพยาบาลอย่างถูกวิธี และทันต่อเวลาถือเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง ซึ่งพบว่าในปัจจุบันมีวิธีการรักษาหลายวิธี เช่น การใช้ยา N-acetylcysteine (NAC) การใช้เครื่องฟอกตับเทียมหรือชั่วคราว การให้สารน้ำอย่างเหมาะสม เป็นต้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางสมองจากภาวะตับวายยังต้องให้การดูแลอย่างใกล้ชิด เช่น การวัด



สัญญาณชีพ อุณหภูมิร่างกาย การประเมินอาการทางสมอง อย่างน้อยทุก 1-2 ชั่วโมง ติดตามผลการตรวจน้ำตาลในเลือด เพื่อประเมินการทำงานของตับ เนื่องจากอาจพบภาวะน้ำตาลต่ำจากการทำงานของตับผิดปกติ ดูแลให้ผู้ป่วยได้รับออกซิเจนให้เพียงพอและได้รับยาตามแผนการรักษาอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการอะละโยวาย อาลภาวะวาด ต้องระวังอุบัติเหตุ เช่น การตกเตียง เป็นต้น

References

1. Kanlayanaruj S, Wangraweewong M, Watcharaseri W, editors. Guidelines for diagnosis and treatment of dengue fever version HM the Queen's 80th Birthday Anniversary. Queen Sirikit National Institute of Child Health. (4th ed.). Bangkok: The War Veterans Organization of Thailand; 2018.
2. World Health Organization (WHO). Comprehensive guideline for prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever. Revised and expanded edition. New Delhi, India: WHO; 2011.
3. World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009.
4. Grande AJ, Reid H, Thomas E, Foster C, Darton TC. Tourniquet test for dengue diagnosis: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS Negl Trop Dis*; 2016; 10e0004888. doi: 10.1371/journal.pntd.0004888.
5. Thanachartwet V, Chamnanchanunt S, Mansanguan C. Dengue hemorrhagic fever. Principles and practice of fever in the tropics. Bangkok: Netikul Printing Co., Ltd; 2020.
6. Kularatne SA, Imbulpitiya IV, Abeysekera RA, Waduge RN, Rajapakse RP, Weerakoon KG. Extensive haemorrhagic necrosis of liver is an unpredictable fatal complication in dengue infection: a postmortem study. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 141. doi: 10.1186/1471-2334-14-141.
7. Cardoso FS, Marcelino P, Bagulho L, Karvellas CJ. Acute liver failure: an up-to-date approach. *J Crit Care* 2017; 39: 25-30.
8. Triprasertsuk S. Guidelines for the treatment of acute liver failure complications in patients with dengue virus. *Dengue*. Bangkok: Tex & Journal Folding Co., Ltd; 2018.
9. Tafere GG, Wondafrash DZ, Demoz FB. Repurposing of N-Acetylcysteine for the treatment of dengue virus-induced acute liver failure. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2020; 12(2): 173-178.
10. Lewis J, Mitra A, Chang M. Acute liver failure in a patient with dengue syndrome. *ACG Case Rep J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 15]. Available from: https://journals.lww.com/acgcr/fulltext/2020/04000/acute_liver_failure_in_a_patient_with_dengue_shock.2.aspx.
11. Ching Tan JM, Hui Tan NW, Thoon KC, Chong CY, Ong C. Dengue fever associated liver failure. *PIDJ* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://pediatric-infectious-disease.imedpub.com/dengue-fever-associated-liver-failure.pdf>.
12. Ministry of Public Health. Diagnostic and care guidelines dengue patients in adults. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2020.
13. Laoprasopwattana K, Jundee P, Pruekprasert P, et al. Outcome of severe dengue viral infection-caused acute liver failure in Thai children. *J Trop Pediatr* 2016; 62(3): 200-205.
14. Gan CS, Chong SY, Lum LC, et al. Regular paracetamol in severe dengue: a lethal combination?. *Singapore Med J* 2013; 54: e35-7.