



ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก : การทบทวนวรรณกรรม

Clinical Complication Factors Associated with Mortality Patients with Dengue Hemorrhagic Fever (DHF): A Literature Review

สิรภัทร โชคอำนวยสิทธิ์^{1*}, บุญญพัฒน์ ไชยเมล์² และ สมเกียรติยศ วรเดช²

Siraphat Chokumnuaysit^{1*}, Bhunyabhadh Chaimay² and Somkiattiyos Woradet²

นิสิตหลักสูตรสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา มหาวิทยาลัยทักษิณ^{1*},

สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา มหาวิทยาลัยทักษิณ²

Student in Master of Public Health Program, Faculty of Health and Sports Science, Thaksin University^{1*},

Department of Public Health, Faculty of Health and Sports Science, Thaksin University²

(Received: September 07, 2019; Revised: January 24, 2021; Accepted: February 04, 2021)

บทคัดย่อ

ปัจจุบันโรคไข้เลือดออกยังคงเป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก และผู้ที่ป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ในกรณีที่ขาดการเข้าถึงบริการทางการแพทย์และการได้รับการดูแลที่เหมาะสมอย่างทันท่วงที บทความวิชาการครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก โดยทำการทบทวนบทความวิจัยจากฐานข้อมูลทั้งในระดับชาติและนานาชาติ เช่น Pubmed, Scopus, Mathsciet, ERIC และ Web of Science ซึ่งผลการทบทวนปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกนำเสนอด้วยแผนภูมิต้นไม้ (Forest Plot) โดยการกำหนดจากค่าอัตราส่วนความเสี่ยงของปัจจัยเสี่ยง (Odds Ratio; OR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence Interval; 95%CI) ที่ได้จากการศึกษา จากการทบทวนบทความวิจัยดังกล่าวสามารถจำแนกปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ได้แก่ การตกเลือด การรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือด การมีน้ำในช่องท้อง ภาวะน้ำเกิน ภาวะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะช็อกยาวนาน ภาวะพลาสมารั่วในช่องปอดและท้อง การติดเชื้อในตับ โรคสมองจากโรคตับ ภาวะตับวายเฉียบพลัน ตับโต ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ ภาวะไตวายเฉียบพลัน การติดเชื้อในโรงพยาบาล และภาวะการหายใจล้มเหลว

ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขที่ดูแลผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกควรเฝ้าระวังปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกดังกล่าว เพื่อเป็นการป้องกันและลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ต่อไป

คำสำคัญ: ภาวะแทรกซ้อน, ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก, การเสียชีวิต, โรคไข้เลือดออก, การทบทวนวรรณกรรม

*ผู้ให้การติดต่อ (Corresponding e-mail: siraphat_sasuk@hotmail.com เบอร์โทรศัพท์ 093-7151677)



Abstract

Dengue hemorrhagic fever (DHF) remains a major medical and public health problem in tropical and sub-tropical climates worldwide, mostly in urban and semi-urban areas. Individuals diagnosed with DHF are more likely to die in case of lacking to access medical health services and receiving appropriate medical care immediately. The purpose of this article aimed to present a literature review related to clinical complication factors associated with mortality among patients with DHF. Thai national and international databases were systematically reviewed from Pubmed, Scopus, Mathscinet, ERIC and Web of Science. The results of reviewing related to clinical complication factors were presented as forest plot (or blobbogram) by determining odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) from those reviewed research articles. Results revealed that clinical complication factors associated with mortality among patients with dengue hemorrhagic fever are as following: bleeding, plasma leakage, ascites, fluid overload, pleural effusion, prolonged shock, serous space, liver abscess, hepatic encephalopathy, hepatic failure, hepatomegaly, septic shock, acute kidney injury, nosocomial infection, and respiratory failure. Therefore, medical and health professionals should intensively attend patients with dengue hemorrhagic fever in order to surveillence those clinical complication factors associated with mortality.

Keywords: Dengue Hemorrhagic Fever, DHF, Complications, Mortality, Clinical Complications, Literature Review

บทนำ

ปัจจุบันโรคไข้เลือดออกยังคงเป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก โรคไข้เลือดออกเป็นโรคติดต่อซึ่งมีสาเหตุมาจากไวรัสเดงกี (Dengue Virus) ติดต่อกันโดยยุงลายบ้าน (Aedes Aegypti) เป็นพาหะนำโรค พบระบาดครั้งแรกในประเทศฟิลิปปินส์เมื่อปี พ.ศ. 2497 หลังจากนั้นได้มีการระบาดไปยังภูมิภาคต่างๆ ทั่วโลก โดยเฉพาะในภูมิภาคเขตร้อนและเขตอบอุ่น (Kalayanarooj, 2011) ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกจำแนกการป่วยตามกลุ่มอาการออกเป็นไข้เด็งกี (Dengue Fever: DF) ไข้เลือดออกเด็งกี (Dengue Haemorrhagic Fever: DHF) และไข้เลือดออกช็อก (Dengue Shock Syndrome: DSS) (World Health Organization, 2012) การเจ็บป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกส่งผลกระทบต่อภาระค่าใช้จ่ายของครอบครัว โดยเฉพาะค่าใช้จ่ายในการบริการทางการแพทย์ การรักษาพยาบาล และค่าใช้จ่ายอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องจากการเสียชีวิต จากการหยุดงาน ตลอดจนอาจส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตก่อนวันอันควร

องค์การอนามัยโลกรายงานว่าโรคไข้เลือดออกเป็น 1 ใน 40 โรค ที่หวนกลับมาแพร่ระบาดใหม่กว่า 100 ประเทศทั่วโลก มีผู้ติดเชื้อปีละประมาณ 50-100 ล้านคน (World Health Organization, 2012) มากกว่าครึ่งของผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล (Siripen, 2013) นอกจากนี้ มีรายงานการเสียชีวิตด้วยโรคไข้เลือดออกทั่วโลกประมาณ 25,000 รายต่อปี (Kalayanarooj, Vangveeravong, & Vatcharasaeevee, 2014) ปัจจุบันโรคไข้เลือดออกในประเทศไทยถือว่าเป็นโรคประจำถิ่น (Endemic) มีการระบาดใหญ่ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2501 เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน (Department of Disease Control, Bureau of Epidemiology, Thailand, 2019) โรคไข้เลือดออกในประเทศไทยมีการระบาดที่มีแบบแผน ซึ่งมีลักษณะการระบาดแบบปีเว้นปี หรือ ปีเว้นสองปี (Tiawilai, 2013) แต่ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาพบรูปแบบการกระจายของโรคไม่แน่นอน มีความแตกต่างตามพื้นที่ ฤดูกาล และมีการระบาดรุนแรงในช่วงฤดูฝน (Frederico, Tiago, Cristina, Liliane, Daniela, Claudio et al, 2015) จากข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556-

2560 พบว่า อัตราป่วยเท่ากับ 241.03, 63.25, 222.58, 97.71 และ 81.68 ต่อแสนประชากร ตามลำดับ อัตราป่วยตายเท่ากับ 0.09, 0.12, 0.10, 0.10 และ 0.13 ต่อแสนประชากร ตามลำดับ (Bureau of Epidemiology, Thailand, 2019) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าอัตราป่วยมีแนวโน้มลดลง แต่ในทางกลับกันอัตราป่วยตายกลับมีแนวโน้มสูงขึ้น นอกจากนี้จากการรายงานการศึกษาภาระโรคของประชากรไทยปี พ.ศ. 2560 (Health Intervention and Technology Assessment Program, 2017) พบว่า โรคไข้เลือดออกเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 10 อันดับแรก

ปัจจุบันโรคไข้เลือดออกเป็นโรคที่ยังไม่สามารถป้องกันได้ด้วยวัคซีน เมื่อมีการเจ็บป่วยต้องได้รับการรักษาอย่างจำเพาะเจาะจงและทันที่แบบประคับประคองตามอาการ (Khun, & Manderson, 2007) การขาดการดูแลเอาใจใส่อย่างใกล้ชิดอาจนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อน มีการดำเนินของโรคที่ไม่ดีส่งผลกระทบต่อความเสียหายของอวัยวะภายใน และเสียชีวิตในที่สุด จากการรายงานพยากรณ์โรคไข้เลือดออกประเทศไทย พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีภาวะเลือดออก (72.14%) อาการช็อคจากอวัยวะล้มเหลว (68.53%) ภาวะน้ำเกิน (55.12%) ภาวะอ้วน (41.11%) การมีโรคประจำตัว (39.11%) การติดเชื้อ (33.09%) การวินิจฉัยล่าช้า (18.23%) กลุ่มเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 1 ปี (11.11%) และการได้รับยาสเตียรอยด์ (7.33%) (Bureau of Epidemiology, Thailand, 2018) ซึ่งเห็นได้ว่าสาเหตุที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตประมาณครึ่งหนึ่งเกิดจากปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก ส่งผลให้การรักษามีความยุ่งยากและซับซ้อนเพิ่มขึ้น หากผู้ป่วยได้รับการรักษาล่าช้าอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ในเวลาอันรวดเร็ว

ดังนั้น บทความวิชาการครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก เพื่อนำปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกจากการทบทวนดังกล่าวไปประยุกต์ใช้ในการเฝ้าระวัง วางแผนการดูแลรักษาในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก และเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย ต่อไป

ผลการทบทวนวรรณกรรม

จากการทบทวนวรรณกรรมปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า มีการศึกษาทางวิทยาการระบาดที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกของโรคไข้เลือดออก จำนวน 57 บทความ เมื่อใช้กรอบ PICO ในการค้นหาให้ได้มาซึ่งงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดย Population (P) กำหนดกลุ่มตัวอย่างที่เราต้องการค้นคว้าคือ ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่เสียชีวิต Intervention (I) คือ ปรากฏการณ์ที่เราต้องการ คือการมีภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก ภาวะร่วมกับการเสียชีวิตโรคไข้เลือดออก Comparison Group (C) คือ การรักษาในโรงพยาบาล การวินิจฉัยโรคไข้เลือดออก ส่วนของ Outcome of Interest (O) คือ ภาวะแทรกซ้อนขณะป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกแล้วส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต โดยบริบทที่ศึกษาจะเป็นบริบทของโรงพยาบาลรัฐบาลและเอกชน รวมถึงโรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลศูนย์ การเขียนกรอบ PICO ถือเป็นปัจจัยสำคัญ เพื่อให้สามารถกำหนดทิศทางการค้นคว้าได้ตรงประเด็น และต้องคำนึงถึงความสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรม เมื่อใช้กระบวนการ PICO ได้มาซึ่งบทความที่เกี่ยวข้องที่ใช้ในการทบทวนวรรณกรรม จำนวน 23 บทความ จำแนกเป็นการศึกษาทางวิทยาการระบาดชนิด Retrospective Cohort Study จำนวน 12 บทความ Case Control Study จำนวน 9 บทความ Cohort Study จำนวน 1 บทความ และการศึกษาชนิด Cross Sectional Study จำนวน 1 บทความ ซึ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มประเทศอเมริกาใต้ (บราซิล และโบลิเวีย) เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (ไทย เวียดนาม อินโดนีเซีย และมาเลเซีย) เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (ไต้หวัน) และเอเชียใต้ (อินเดีย ปากีสถาน) จากบทความวิจัยดังกล่าวสามารถจำแนกปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกออก ได้แก่ การตกเลือด การรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือด การมีน้ำในช่องท้อง ภาวะน้ำเกิน ภาวะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะช็อกยาวนาน ภาวะพลาสมารั่วในช่องปอดและท้อง การติดเชื้อในตับ โรคสมองจากโรคตับ ภาวะตับวายเฉียบพลัน ตับโต ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ ภาวะไตวายเฉียบพลัน การติดเชื้อในโรงพยาบาล และภาวะการหายใจล้มเหลว ผลการ

ทบทวนดังกล่าวสามารถสรุป และนำเสนอด้วยกราฟ Forest Plot ดังแสดงในภาพ 1 2 และ 3 มีรายละเอียดของแต่ละปัจจัยดังนี้

1. การตกเลือด

จากการทบทวนวรรณกรรมปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกของการตกเลือด (Bleeding) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า ปัจจัยการตกเลือดมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก โดยที่การศึกษาทางวิทยาการระบาดแสดงให้เห็นว่าการตกเลือดมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกซึ่งบางการศึกษารายงานว่าผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีการตกเลือดมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 1.74 - 10.27 เท่า (Kauara, Frederico, Valdelaine & Mari, 2015; Vijay, Tribhuvan, Ravindra, Aaradhna, Meetu, Pradeep et al, 2011; Siripen & Suchitra, 2005; Giselle, Eliane & Elisabeth, 2013; Yuan Liang, Chee Peng, Narwani, Ariza, Pik Pin & Wee Kooi, 2016; Ing-Kit, Chung-Hao, Wen-Chi, Yi-Chun, Ching-Yen & Chang, 2018; Cristina, Miyuru, Layani & Shirom, 2015; Tantawichien, 2007; Rosemary, Daniel, Bernardino, Vanderson, Ricardo, Cristiano et al, 2016) ในทางกลับกันการศึกษาจำนวนหนึ่งชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีการตกเลือดมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตลดลงประมาณร้อยละ 12 - 81 (Luciano, Narayan & Andrew, 2009; Giselle, Eliane & Elisabeth, 2013; Jujun, Herry & Djatnika, 2007; Chin-Ming, Khee-Siang, Wen-Liang, Kuo-Chen, Hui-Chun, Chiu-Yin et al, 2016; Tiago, Antonio, Cedric, Catherine, Rochea, Adrian et al, 2015; Kauara, Ahmed, Husain, Frederico & Valdelaine, 2016; Frederico, Tiago, Cristina, Liliane, Daniela, Claudio et al, 2015) ดังแสดงในภาพ 1

2. การรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือด

สำหรับการรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือด (Plasma Leakage) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ซึ่งการศึกษาทางวิทยาการระบาดรายงานว่า การรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือดมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีการรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือดมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 2 เท่า (OR = 1.98; 95%CI: 1.40-2.81) (Kauara, Frederico, Valdelaine & Mari, 2015) (OR = 2.01; 95%CI: 1.09-3.02) (Shigeki, Charnchudhi, Dusit, Indhira, Arino & Tadashi, 2008) (OR = 1.89; 95%CI: 1.32-4.56) (Voranus, Yanee & Yong, 2009) นอกจากนี้ การศึกษาของ Rosemary, Daniel, Bernardino, Vanderson, Ricardo, Cristiano, et al. (2016) รายงานว่าผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีปัจจัยการรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือดมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 1.42 เท่า (OR = 1.42; 95%CI: 0.76-2.68) อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 2

3. ภาวะการมีน้ำในช่องท้อง

ในส่วนของการศึกษาปัจจัยภาวะมีน้ำในช่องท้อง (Ascites) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะน้ำในช่องท้องมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 1.40 ถึง 1.80 เท่า (OR = 1.40; 95%CI: 0.90-1.97) (Yuan Liang, Chee Peng, Narwani, Ariza, Pik Pin & Wee Kooi, 2016) (OR = 1.60; 95%CI: 1.00-1.95) (Tantawichien, 2007) (OR = 1.80; 95%CI: 1.01-3.06) (Vijay, Tribhuvan, Ravindra, Aaradhna, Meetu, Pradeep et al, 2011) อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาทางวิทยาการระบาดพบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะน้ำในช่องท้องมีโอกาสเสียชีวิตลดลงร้อยละ 93 (OR = 0.07; 95%CI: 0.02-0.26) (Luciano, Castelo, Dina, Susana, Kiliana & Reinaldo, 2010) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 2

4. ภาวะน้ำเกิน

ปัจจัยของการมีภาวะน้ำเกิน (Fluid Overload) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก โดยการศึกษาของ Siripen, & Suchitra (2005) รายงานว่าผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะน้ำเกินมีโอกาสเสี่ยง

กับการเสียชีวิตประมาณ 2 เท่า ($OR = 2.08$; $95\%CI: 1.05-3.31$) ในขณะที่การศึกษาของ Frederico, Tiago, Cristina, Liliane, Daniela, Claudio et al. (2015) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะน้ำเกินมีโอกาเสียชีวิตลดลงร้อยละ 20 ($OR = 0.80$; $95\%CI: 0.16-2.19$) อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าวนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 2

5. ภาวะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

ในส่วนการศึกษาทางวิทยาการระบาดเพื่อศึกษาปัจจัยของภาวะการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า การศึกษาของ Vijay, Tribhuvan, Ravindra, Aaradhna, Meetu, Pradeep et al. (2011) และการศึกษาของ Tantawichien (2007) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมีโอกาเสียชีวิตประมาณ 2 เท่า ($OR = 1.90$; $95\%CI: 1.06-3.27$) และอาจสูงถึง 8 เท่า ($OR = 7.90$; $95\%CI: 3.50-12.79$) ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษาของ Frederico, Tiago, Cristina, Liliane, Daniela, Claudio et al. (2015) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมีโอกาเสียชีวิตประมาณ 2 เท่า ($OR = 1.58$; $95\%CI: 0.55-4.56$) อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าวนี้ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางกลับกันการศึกษาของ Luciano, Narayan & Andrew (2009) และการศึกษาของ Luciano, Castelo, Dina, Susana, Kiliana, & Reinaldo (2010) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมีโอกาเสียชีวิตลดลงประมาณร้อยละ 94 ($OR = 0.06$; $95\%CI: 0.01-0.69$) และร้อยละ 86 ($OR = 0.14$; $95\%CI: 0.04-0.63$) ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 2

6. ภาวะช็อกยาวนาน

สำหรับการศึกษาภาวะช็อกยาวนาน (Prolonged Shock) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ซึ่งการศึกษาทางวิทยาการระบาดของ Chin-Ming, Khee-Siang, Wen-Liang, Kuo-Chen, Hui-Chun, Chiu-Yin, et al. (2016) และการศึกษาของ Kauara, Frederico, Valdelaine & Mari (2015) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะช็อกยาวนานมีโอกาเสียชีวิตประมาณ 3 เท่า ($OR = 3.19$; $95\%CI: 1.61-6.13$; $OR = 3.24$; $95\%CI: 2.29-4.58$) ตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษาของ Muhammad, Jackson, Ashhad, Safia & Manickam (2014) และการศึกษาของ Tauqeer, Amer, Azmi, Azreen & Yusra (2017) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะช็อกยาวนานมีโอกาเสียชีวิตประมาณ 2 เท่า ($OR = 1.90$; $95\%CI: 1.20-2.90$; $OR = 2.30$; $95\%CI: 1.20-4.30$) ในทางกลับกันการศึกษาของ Nguyen, Trong, Huan-yao, Lebich, Kao-jean, Chiou et al. (2005) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะช็อกยาวนานมีโอกาเสียชีวิตลดลงประมาณร้อยละ 45 ($OR = 0.55$; $95\%CI: 0.07-4.46$) อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 2

7. การรั่วของพลาสมาในช่องปอดและท้อง

การศึกษาทางวิทยาการระบาดของ Frederico, Tiago, Cristina, Liliane, Daniela, Claudio et al. (2015) กับปัจจัยการรั่วของพลาสมาในช่องปอดและท้อง (Serous Space) ในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีโอกาเสียชีวิตประมาณ 3 เท่า ($OR = 2.74$; $95\%CI: 0.79-9.41$) อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 2

8. การติดเชื้อในตับ

สำหรับปัจจัยภาวะการติดเชื้อในตับ (Liver Abscess) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะการติดเชื้อในตับมีโอกาเสียชีวิตประมาณ 1.4 เท่า ($OR = 1.38$; $95\%CI: 1.07-1.93$) (Rismala, Alan & Damayanti, 2006) ซึ่งปัจจัยภาวะการติดเชื้อในตับเป็นปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่ำ ในขณะที่การศึกษาของ Yuan Liang, Chee Peng, Narwani, Ariza, Pik Pin, Wee Kooi (2016) รายงานว่าผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีปัจจัยภาวะการติดเชื้อในตับมีโอกาเสียชีวิตประมาณ 1.90 เท่า ($OR = 1.90$; $95\%CI: 0.90-3.60$) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 3

9. โรคสมองจากโรคตับ

ในส่วนของปัจจัยของโรคสมองจากโรคตับ (Hepatic Ecephalopathy) จากการศึกษาของ Voranush, Yanee, & Yong (2009) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีโรคสมองจากโรคตับมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 1.4 เท่า ($OR = 1.39$; $95\%CI: 1.14-1.63$) นอกจากนี้ การศึกษาของ Siripen & Suchitra (2005) รายงานว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีโรคสมองจากโรคตับมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 3 เท่า ($OR = 2.74$; $95\%CI: 0.86-8.19$) ในขณะที่การศึกษาของ Nguyen, Trong, Huan-Yao, Lebich, Kao-Jean, Chiou et al. (2005) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 34 ($OR = 0.66$; $95\%CI: 0.26-1.20$) ทั้งนี้ผลการศึกษานี้ของ Siripen & Suchitra (2005) และ Nguyen, Trong, Huan-yao, Lebich, Kao-jean, Chiou et al. (2005) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 3

10. ภาวะตับวายเฉียบพลัน

ปัจจัยภาวะตับวายเฉียบพลัน (Hepatic Failure) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก จากการศึกษาของ Nguyen, Trong, Huan-Yao, Lebich, Kao-Jean, Chiou et al. (2005) และ Siripen, & Suchitra (2005) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 1.5 เท่า ($OR = 1.55$; $95\%CI: 0.48-5.01$; $OR = 1.54$; $95\%CI: 0.90-4.88$) ตามลำดับ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 3

11. ภาวะตับโต

การศึกษาทางวิทยาการระบาดของภาวะตับโต (Hepatomegaly) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า ภาวะตับโตมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก โดยที่การศึกษาของ Voranush, Yanee, & Yong (2009); Vijay, Tribhuvan, Ravindra, Aaradhna, Meetu, Pradeep et al. (2011) และการศึกษาของ Rismala, Alan & Damayanti (2006) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตตั้งแต่ 1.45 ถึง 2.40 เท่า ($OR = 1.45$; $95\%CI: 1.32-1.54$; $OR = 1.70$; $95\%CI: 1.03-2.77$; $OR = 2.40$; $95\%CI: 1.60-3.50$) ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษาของ Luciano, Castelo, Dina, Susana, Kiliana & Reinaldo (2010) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตลดลงประมาณร้อยละ 92 ($OR = 0.08$; $95\%CI: 0.02-0.31$) อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Tantawichien (2007) และการศึกษาของ Frederico, Tiago, Cristina, Liliane, Daniela, Claudio et al. (2015) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 1 เท่า ($OR = 1.30$; $95\%CI: 0.40-4.20$; $OR = 1.14$; $95\%CI: 0.29-4.58$) ตามลำดับ ทั้งนี้ผลการศึกษาทั้ง 2 การศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 3

12. ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ

ปัจจัยภาวะช็อคจากการติดเชื้อ (Septic Shock) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก Frederico, Tiago, Cristina, Liliane, Daniela, Claudio et al. (2015) รายงานว่าผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะช็อคจากการติดเชื้อมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 4.5 เท่า ($OR = 4.50$; $95\%CI: 2.53-7.25$) ในขณะที่การศึกษาของ Luciano, Castelo, Dina, Susana, Kiliana & Reinaldo (2010) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะช็อคจากการติดเชื้อมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 95 ($OR = 0.05$; $95\%CI: 0.01-0.15$) ดังแสดงในภาพ 3

13. ภาวะไตวายเฉียบพลัน

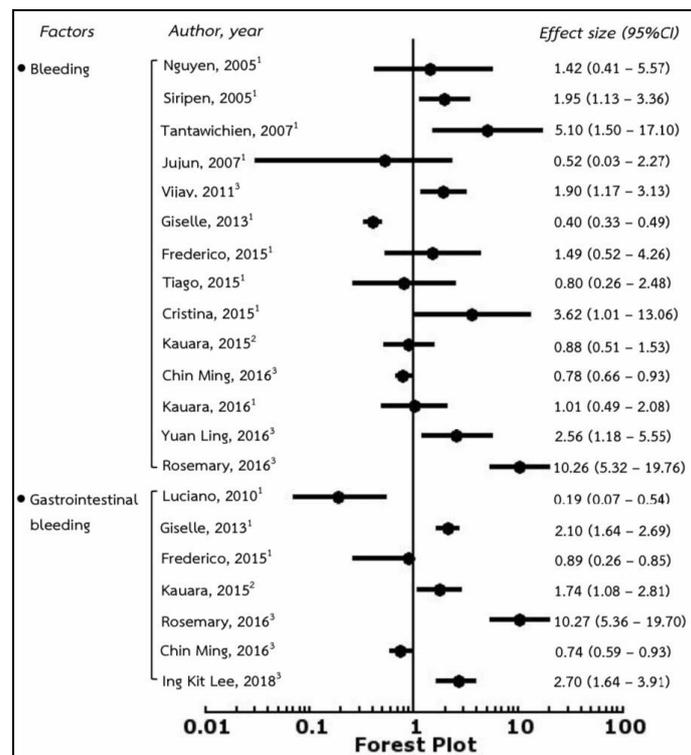
การศึกษาปัจจัยภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 3 เท่า ($OR = 2.98$; $95\%CI: 1.66-5.34$) (Muhammad, Jackson, Ashhad, Safia & Manickam, 2014) นอกจากนี้ การศึกษาของ Shi-Yu, Ing-Kit, Jien-Wei, Chia-Te & Lin (2015) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันมีโอกาสเสียชีวิตประมาณ 5 เท่า ($OR = 5.32$; $95\%CI: 4.05-6.62$) ตามลำดับ ดังแสดงในภาพ 3

14. การติดเชื้อในโรงพยาบาล

สำหรับปัจจัยการติดเชื้อในโรงพยาบาล (Nosocomial Infection) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก การศึกษาทางระบาดวิทยารายงานว่า การติดเชื้อในโรงพยาบาลมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการศึกษาของ Siripen & Suchitra (2005) และ Kauara, Frederico, Valdelaine & Mari (2015) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาลมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 2 เท่า ($OR = 1.85$; $95\%CI$: 1.28-2.68; $OR = 1.98$; $95\%CI$: 0.95-4.10) ตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษาของ Yuan Liang, Chee Peng, Narwani, Ariza, Pik Pin & Wee Kooi (2016) รายงานว่าผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีการติดเชื้อในโรงพยาบาลมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตสูงถึง 61.60 เท่า ($OR = 61.60$; $95\%CI$: 35.60-98.30) ดังแสดงในภาพ 3

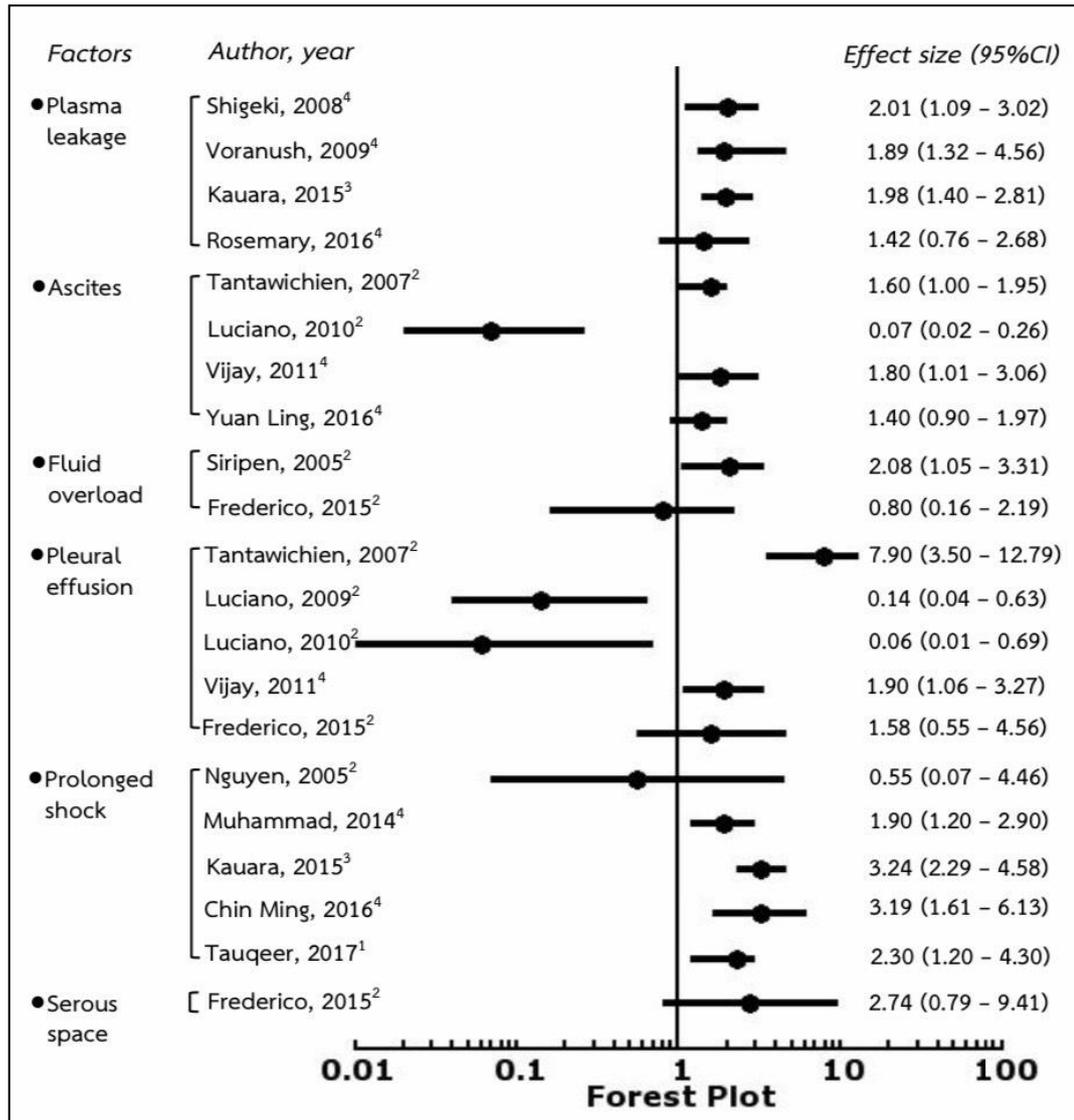
15. ภาวะการหายใจล้มเหลว

ในส่วนของการศึกษาปัจจัยภาวะการหายใจล้มเหลว (Respiratory Failure) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวมีโอกาสเสี่ยงกับการเสียชีวิตประมาณ 1.53 ถึง 6.30 เท่า ($OR = 1.53$; $95\%CI$: 0.43-5.40) (Luciano, Castelo, Dina, Susana, Kiliana & Reinaldo, 2010) ($OR = 3.20$; $95\%CI$: 1.76-7.53) (Muhammad, Jackson, Ashhad, Safia, & Manickam, 2014) ($OR = 6.30$; $95\%CI$: 3.40-10.70) (Yuan Liang, Chee Peng, Narwani, Ariza, Pik Pin, & Wee Kooi, 2016) อย่างไรก็ตาม การศึกษา Luciano, Castelo, Dina, Susana, Kiliana & Reinaldo (2010) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาทางวิทยาการระบาดของ Nguyen, Trong, Huan-yao, Lebich, Kao-jean, Chiou et al. (2005) พบว่า ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวมีโอกาสเสียชีวิตลดลงร้อยละ 35 ($OR = 0.65$; $95\%CI$: 0.18-2.09) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพ 3



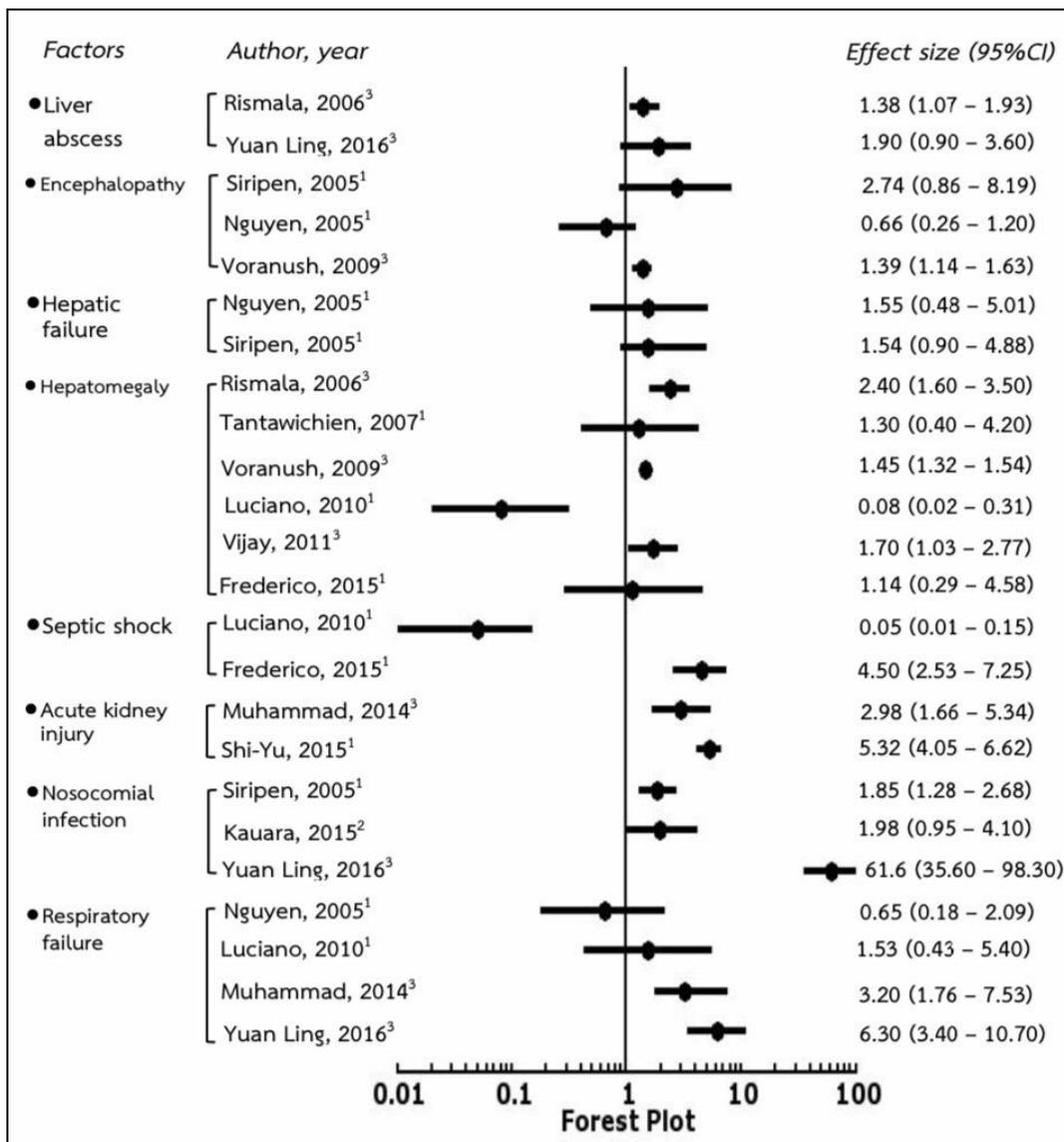
Note: Effect Size = Odds Ratio: OR, 95 Percent Confidence Interval: 95%CI ¹Cross-Sectional Study, ²Case Control Study, ³Cohort Study, ⁴Retrospective Cohort Study

ภาพ 1 ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก



Note: Effect Size = Odds Ratio: OR, 95 Percent Confidence Interval: 95%CI ¹Cross-Sectional Study, ²Case Control Study, ³Cohort Study, ⁴Retrospective Cohort Study

ภาพ 2 ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก



Note: Effect Size = Odds Ratio: OR, 95 Percent Confidence Interval: 95%CI ¹Cross-Sectional Study, ²Case Control Study, ³Cohort Study, ⁴Retrospective Cohort Study

ภาพ 3 ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก

สรุป

ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ได้แก่ การตกเลือด การรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือด การมีน้ำในช่องท้อง ภาวะน้ำเกิน ภาวะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะช็อกยาวนาน ภาวะพลาสมารั่วในช่องปอดและท้อง การติดเชื้อในตับ โรคสมองจากโรคตับ ภาวะตัวบวมเฉียบพลัน ตับโต ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ ภาวะไตวายเฉียบพลัน การติดเชื้อในโรงพยาบาล และภาวะการหายใจล้มเหลว

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในกลุ่มทวีปอเมริกาใต้ โดยเฉพาะในประเทศบราซิล ซึ่งมีจำนวนบทความวิจัยเป็น 1 ใน 3 ของบทความวิจัยที่ได้ทบทวนวรรณกรรมทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบว่ามีบทความวิจัยในประเทศไทยจำนวน 4 บทความ ซึ่งประเทศทั้งสองดังกล่าวอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีอัตราการป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกสูง ที่ตั้งอยู่ในเขตร้อนชื้นตามแนวเส้นศูนย์สูตร และมีภูมิอากาศที่เหมาะสมกับการเกิดโรคไข้เลือดออก (Thisyakorn, & Thisyakorn, 2014) เมื่อพิจารณาจากบทความวิจัยที่ได้

ทบทวนวรรณกรรมพบว่าเป็นการศึกษาทางวิทยาการระบาดที่มีรูปแบบการวิจัยชนิด Case Control Study และ Retrospective Cohort Study ซึ่งการศึกษาทางวิทยาการระบาดเชิงวิเคราะห์ดังกล่าว เป็นรูปแบบการวิจัยที่เหมาะสมสำหรับการตอบคำถามในกรณีที่มีผลลัพธ์ (Outcome) ของการศึกษามีน้อยหรือเป็นโรคที่หาได้ยาก (Rare Disease) (Surasak, & Nathapol, 2014) เป็นต้น

นอกจากนี้ การศึกษาในกรณีที่ใช้การทบทวนข้อมูลการเสียชีวิตจากเวชระเบียนสามารถทำให้การศึกษามีขนาดของจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่มากขึ้น ทำให้ผลการศึกษามีความแม่นยำมากขึ้น ซึ่งสามารถพิจารณาได้จากค่าช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Percent Confidence Interval) ที่มีขนาดแคบมากเมื่อกำหนดในกราฟ Forest plot อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาจำนวนไม่น้อยที่แสดงให้เห็นว่ามีจำนวนขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาไม่เพียงพอ เนื่องจากมีค่าช่วงความเชื่อมั่นที่กว้างมาก (Bhunyabhadh, 2019) เมื่อพิจารณาจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาทั้งหมด พบว่าขนาดของกลุ่มตัวอย่างมีความหลากหลายมาก (Vary) ซึ่งมีขนาดของกลุ่มตัวอย่างตั้งแต่ 53-1,853 คน นอกจากนี้ จากการศึกษาในกรณีที่ทำการศึกษาด้วยรูปแบบการวิจัยชนิด Case Control Study และ Retrospective Cohort Study อาจส่งผลกระทบต่อชนิด Selection bias และ Information bias ได้ (Bhunyabhadh, 2019) เนื่องจากการเก็บรวบรวมข้อมูลทุติยภูมิจากการทบทวนเวชระเบียน

ความสำคัญของการรักษาในกรณีของการป่วยด้วยโรคไข้เลือดออก คือ การเฝ้าระวังเพื่อไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนขณะเข้ารับการรักษา (Jirakanjanakit, Sanohsomneing, Yoksan, & Bhamarapavati, 2014) เนื่องจากโรคไข้เลือดออกเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี (Dengue Virus) ที่มีอยู่หลายบ้าน (Aedes Aegypti) เป็นพาหะนำโรค ซึ่งไม่มียารักษาเฉพาะโรค (Khun & Manderson, 2007) ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคไข้เลือดออกต้องได้รับการรักษาแบบประคับประคองตามอาการเพียงเท่านั้น เมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้นในร่างกาย เชื้อไวรัสจะส่งผลกระทบต่อระบบการทำงานของอวัยวะภายใน (Yamada, Takasaki, Nawa, Kurane & Yamada, 2012) โดยเฉพาะอย่างยิ่งทำให้มีการรั่วไหลของระบบสารน้ำในร่างกายออกจากเซลล์ ส่งผลให้อวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวในที่สุด (Yuwadee, 2016) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ได้แก่ การตกเลือด การรั่วของพลาสมาออกนอกเส้นเลือด การมีน้ำในช่องท้อง ภาวะน้ำเกิน ภาวะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะช็อกยาวนาน ภาวะพลาสมารั่วในช่องปอดและท้อง การติดเชื้อในตับ โรคสมองจากโรคตับ ภาวะไตวายเฉียบพลัน ตับโต ภาวะช็อคจากการติดเชื้อ ภาวะไตวายเฉียบพลัน การติดเชื้อในโรงพยาบาล และภาวะการหายใจล้มเหลว ในกรณีนี้ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ส่งผลให้การรักษามีความยุ่งยากและซับซ้อน และมีโอกาสเสียชีวิตสูงขึ้น

ข้อเสนอแนะ

จากผลการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าว บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขควรเฝ้าระวัง และสังเกตอาการที่นำไปสู่การมีภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกดังกล่าวอย่างเข้มงวด และควรวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกตามแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดอย่างใกล้ชิด เพื่อลดปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก นอกจากนี้ ควรมีการศึกษาปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกดังกล่าวเพื่อเป็นการยืนยันปัจจัยเสี่ยงกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ต่อไป

References

Chaimay, B. (2019). *Public Health Research Methods*. (4th ed.). Songkhla: Numsin Advertisement. (in Thai)



- Chin-Ming, C., Khee-Siang, C., Wen-Liang, Y., Kuo-Chen, C., Hui-Chun, C., Chiu-Yin, Y., et al. (2016). The Outcomes of Patients with Severe Dengue Admitted to Intensive Care Units. *Medicine, 95*, 1-5.
- Cristina, G., Miyuru, C., Layani, C., Shirom, S. & Lakmini, W. (2015). Delayed Anxiety and Depressive Morbidity among Dengue Patients in a Multi-Ethnic Urban Setting: First Report from Sri Lanka. *Int J Ment Health Syst, 20*, 1-7.
- Department of Disease Control, Bureau of Epidemiology. (2019). *Surveillance Database*. Retrieved May 30, 2019 from <https://apps.boe.moph.go.th/>.
- Frederico, A., Tiago, P., Cristina, H., Liliane, B., Daniela, P., Claudio, D., et al. (2015). Clinical Profiles and Factors Associated with Death in Adults with Dengue Admitted to Intensive Care Units Minas Gerais Brazil. *Plos one, 10*(1), 1-16.
- Giselle, H, Eliane, D., & Elisabeth, C. (2013). Determinants of Mortality From Severe Dengue in Brazil: A Population-Based Case-Control Study. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 88*(1), 670-676.
- Health Intervention and Technology Assessment Program. (2017). *Health Technology Assessment Database in Thailand Health Technology Assessment Program and Policy*. Nonthaburi. (in Thai)
- Ing-Kit, L., Chung-Hao, H., Wen-Chi, H., Yi-Chun, C., Ching-Yen, T., Chang, K., et al. (2018). Prognostic Factors in Adult Patients with Dengue: Developing Risk Scoring Models and Emphasizing Factors Associated with Death 7 Days After Illness Onset and 3 Days After Presentation. *Journal of Clinical Medicine, 396*(1), 15-30.
- Jirakanjanakit, N., Sanohsomneing, T., Yoksan, S., & Bhamarapravati, N. (2014). The Micro-Focus Reduction Neutralization Test for Determining Dengue and Japanese Encephalitis Neutralizing Antibodies in Volunteers Vaccinated Against Dengue. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 91*(1), 614-617.
- Jujun, J., Herry, G., & Djatnika, S. (2007). Clinical Risk Factors for Dengue Shock Syndrome in Children. *Paediatr Indones, 47*(1), 7-11.
- Kalayanarooj, S. (2011). Dengue Classification: Current WHO VS. The Newly Suggested Classification For Better Clinical Application?. *Journal of Med Assoc Thailand, 94*(3), 74-84.
- Kalayanarooj, S., Vangveeravong, M., & Vatcharasaeevee, V. (2014). Clinical Practices Guidelines of Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever for Asian Economic Community. *Bangkok Medical Publisher, 4*(1), 607-611.
- Kauara, C., Ahmed, M., Husain, S., Frederico, F., & Valdelaine, E. (2016). Dengue Related Deaths at Ibn-Sina Hospital- Al-Mukalla: Causes and Alarming Signals. *Copyright I MedPub, 16*(1), 1-7.
- Kauara, C., Frederico, F., Valdelaine, E., & Mari, C. (2015). Factors Associated with Death From Dengue in the Atate of Minas Gerais, Brazil: Historical Cohort Study. *Tropical Medicine and International Health, 20*(1), 211-218.
- Khun, S., & Manderson, L. (2007). Health Seeking and Access to Care For Children with Suspected Dengue in Cambodia: an Ethnographic Study. *BMC Public Health, 7*(1), 262-269.

- Luciano, P., Castelo, B., Dina, C., Susana, H., Kiliana, N., & Reinaldo, S. (2010). Clinical and Epidemiological Characterization of Dengue Hemorrhagic Fever Cases in Northeastern, Brazil. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 43(1), 355-358.
- Luciano, P., Narayan, G., & Andrew, W. (2009). Diagnosis of Dengue: Strengths and Limitations of Current Techniques and Prospects for Future Improvements. *Licensee InTech*, 3(1), 56-73.
- Muhammad, K., Jackson, T., Ashhad, U., Safia, A., & Manickam, R. (2014). Predictors of Hospital Stay and Mortality in Dengue Virus Infection-Experience from Aga Khan University Hospital Pakistan. *BMC Research Notes*, 473(1), 1-7.
- Nguyen, T., Trong, L., Huan-yao, L., Lebich, L., Kao-jean, H., Chiou, F., et al. (2005). Association Between Sex Nutritional Status Severity of Dengue Hemorrhagic Fever and Immune Status in Infants with Dengue Hemorrhagic Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 72(1), 370-374.
- Rismala, D., Alan, R., & Damayanti, R. (2006). Clinical Features of Dengue Hemorrhagic Fever and Risk Factors of Shock Event. *Paediatrica Indonesiana*, 46(1), 144-148.
- Rosemary, C., Daniel, B., Bernardino, C., Vanderson, S., Ricardo, A., Cristiano, F., Megumi, S., & Jose, B. (2016). Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue, Brazil. *PLOS ONE*, 1884, 1-10.
- Shigeki, H., Charnchudhi, C., Dusit, S., Indhira, K., Arino, Y., & Tadashi, S. (2008). Clinical Features and Differences between Child and Adult Dengue Infection in Rayong Province, Southeast Thailand. *Southeast ASIAN J Trop Med Public Health*, 39(1), 252-259.
- Shi-Yu, H., Ing-Kit, L., Jien-Wei, L., Chia-Te, K., & Lin, W. (2015). Clinical Features of and Risk Factors for Rhabdomyolysis among Adult Patients with Dengue Virus Infection. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(1), 75-81.
- Siripen, K., & Suchitra, N. (2005). Is dengue Severity Related to Nutritional Status?. *Arch Pathol Lab Med*, 36(1), 378-384.
- Siripen, K., Wangerawong, K., & Warunee W. (2013). *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dengue Hemorrhagic Fever HM the King's 80th Birthday Anniversary*. (2th ed.). Queen Sirikit National Institute of Child Health, Department of Medical Services, and Ministry of Public Health. (in Thai)
- Surasak, S., & Nathapol, S. (2014). Critical Appraisal for Health Research Articles. *Naresuan Phayao Journal*, 7(1), 286-297.
- Tantawichien, T. (2007). Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever in Adolescents and Adults. *Paediatrics and International Child Health*, 32(10), 22-27.
- Tauqeer, H., Amer, H., Azmi, S., Azreen, S., & Yusra, H. (2017) Determinants of Mortality and Prolonged Hospital Stay among Dengue Patients Attending Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Retrospective Analysis. *BMJ Open*, 1136, 1-12.
- Thisyakorn, U., & Thisyakorn, C. (2014) Dengue Hemorrhagic Fever. In: Dupont HL, Steffen R, eds. Textbook of Travel Medicine and Health. *B.C. Decker Inc*, 52(3), 312-314.
- Tiago, R., Antonio, G., Cedric, J., Catherine, A., Rochea, M., Adrian, R., et al. (2015). Nonlinear and Delayed Impacts of Climate on Dengue Risk in Barbados: A Modelling Study. *Plos Medicine*, 10(1), 1-24.
- Tiawilai, A. (2013). Degue during Infancy. *Thai J Pediatr*, 52(1), 56-60. (in Thai)



- Vijay, G., Tribhuvan, P., Ravindra, M., Aaradhna, S., Meetu, G., Pradeep, K., et al. (2011). Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. *Journal of Tropical Pediatrics*, 57(1), 451-456.
- Voranush, C., Yanee, H., & Yong, P. (2009). Liver Function Test Results and Outcomes in Children with Acute Liver Failure Due to Dengue Infection. *Southeast ASIAN J Trop Med Public Health*, 40(1), 47-53.
- World health Organization. (2012). *Handbook for Clinical Management of Dengue*. Geneva: WHO, p.1-10.
- Yamada, K., Takasaki, T., Nawa, M., Kurane, I. & Yamada, K. (2012). Virus Isolation as One of The Diagnostic Methods for Dengue Virus Infection. *Journal Clin Virol*, 24(3), 203-209.
- Yuan-Liang, W., Chee-Peng, H., Narwani, H., Ariza, Z., Pik Pin, G., & Wee-Kooi, C. (2016). A Two-Year Review on Epidemiology and Clinical Characteristics of Dengue Deaths in Malaysia, 2013-2014. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 1371, 1-16.
- Yuwadee, K. (2016). Comparison of Clinical Features of Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever in Pediatric Patients in Phatthalung Hospital. *Medical Journal*, 30(1), 139-147. (in Thai)