

# Pediatric Shock: Refractory Shock and Unusual Presentation –Expanded Dengue Syndrome

## ศิวตม ตรีภัทรชยากร

### บทนำ

ในปัจจุบัน พบว่ามีรายงานผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในเด็กที่มาด้วยกลุ่มอาการ expanded dengue syndrome เพิ่มมากขึ้นในทั่วทุกภูมิภาคที่เป็นแหล่งระบาดของโลก โดยกลุ่มอาการดังกล่าวนี้ยังไม่เป็นที่รู้จักในวงกว้างมากนัก แต่จะมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างจากผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีปกติโดยทั่วไปอย่างชัดเจน

แม้ว่าจะยังไม่มีคำอธิบายกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรค แต่กลุ่มอาการดังกล่าวนี้มีความรุนแรงและอัตราการเสียชีวิตสูง อีกทั้งการรักษาประคับประคองการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ก็มีรายละเอียดที่ต่างออกไปจากผู้ป่วยเด็กที่ช็อกจากไข้เลือดออกเดงกีปกติ กุมารแพทย์หรือแพทย์ทั่วไปจึงควรรู้จักกลุ่มอาการดังกล่าว เพื่อให้การรักษาเบื้องต้นและติดต่อส่งตัวผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมและทันเวลาที่

ในบทความนี้ ผู้เขียนมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจลักษณะทางคลินิกของ expanded dengue syndrome สามารถเปรียบเทียบความแตกต่างกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเด็กที่ช็อกจากไข้เลือดออกเดงกีปกติได้ นำเสนอแนวทางในการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยเด็กอย่างเหมาะสม รวมทั้งแนะนำการรักษาประคับประคองผู้ป่วยกลุ่มนี้ในทางกุมารเวชบำบัดวิกฤตที่สามารถทำได้ในประเทศไทยในปัจจุบันให้แก่ผู้อ่านที่สนใจด้วย

## ไซโตไคน์ (cytokines) ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรค

มีรายงานการศึกษาหลายฉบับที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไซโตไคน์ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในเด็กพบว่า<sup>1-6</sup> ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่มีอาการในระดับรุนแรง (severe dengue) ตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2552 พบระดับไซโตไคน์ต่าง ๆ ในเลือดสูงกว่าเด็กปกติที่ไม่ติดเชื้อเดงกี และสูงกว่าในผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเดงกีที่มีระดับอาการไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไซโตไคน์ที่มีการรายงานไว้ในการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องได้แก่ interleukin-2 (IL-2), IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES), hepatocyte growth factor (HGF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), epidermal growth factor (EGF), vascular-cell adhesion molecule 1 (SVCAM-1) และ serum ferritin นอกจากนี้ ยังพบว่าระดับไซโตไคน์ในเลือดที่สูงนี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับความรุนแรงของอาการของผู้ป่วยด้วย

## ลักษณะทางคลินิก

1. **ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในเด็ก<sup>7-9</sup>** มักมาด้วยอาการไข้สูงลอย ปวดศีรษะ ปวดรอบกระบอกตา คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อ หรือปวดข้อโดยเฉพาะข้อใหญ่ ๆ ร่วมด้วย หากมีอาการรุนแรงในระดับที่ 3 ถึง 4 จะพบว่าผู้ป่วยมีพลาสมารั่วออกจากกระแสเลือด ซึ่งอาจไปสะสมในปอดทำให้เกิดอาการหายใจเหนื่อย หอบ ผู้ป่วยอาจมีอาการเลือดออก หรืออาจมีภาวะช็อก เช่น ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงไป ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน ตับอักเสบหรือตับวายเฉียบพลันจากภาวะช็อก ไปจนถึงมีความดันเลือดต่ำกว่าค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 ตามช่วงอายุได้ อาการของอวัยวะภายในล้มเหลวหลายระบบที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเกิดตามหลังภาวะช็อกที่รุนแรงและยาวนาน โดยอาจพบทั้งภาวะไตวายและตับวายเฉียบพลันร่วมด้วยได้

ข้อสังเกตที่สำคัญของผู้ป่วยเด็กที่ช็อกจากไข้เลือดออกเดงกีจะพบว่า อาการช็อกของผู้ป่วยจะเกิดใน ระยะวิกฤต (critical phase) เป็นช่วงที่ผู้ป่วยไข้ลดลงและเริ่มมีเกล็ดเลือดต่ำ ลักษณะทางพลศาสตร์ระบบไหลเวียนเลือดจะเป็นแบบ cold shock เป็นหลัก ผู้ป่วยจะมีลักษณะปลายมือปลายเท้าเย็นจากหลอดเลือดหดตัวเนื่องจากสูญเสียพลาสมาออกไปจากกระแสเลือดเป็นจำนวนมาก คลำชีพจรส่วนปลายได้เบาลง ตรวจพบ capillary refill time ช้ามากกว่า 2-3 วินาที pulse pressure ของความดันเลือดแคบ พบ pulse pressure น้อยกว่า 20 มม.ปรอท รวมถึงอาจพบความผิดปกติของการบีบตัวของหัวใจ (left ventricular systolic ejection fraction; LVEF ต่ำกว่าร้อยละ 50) ได้ถึงร้อยละ 10-30<sup>10,11</sup> ของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในเด็ก

**2. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย expanded dengue syndrome** เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีโดยมีลักษณะของอวัยวะภายในล้มเหลวอย่างรุนแรงหลายระบบร่วมกัน<sup>9,12</sup> ได้แก่ อาการทางระบบประสาทที่ผิดปกติ เช่น อาการชักหรือซีมลง ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด ภาวะไตวายและไตเสียหายเฉียบพลัน และความผิดปกติทางโลหิตวิทยาและไขกระดูก ข้อสังเกตที่สำคัญของผู้ป่วย expanded dengue syndrome ได้แก่ อาการของอวัยวะภายในล้มเหลวอย่างรุนแรงหลายระบบจะเกิดขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับอาการช็อกจากไข้เลือดออกเดงกี เช่น เกิดขึ้นในระยะไข้ (febrile phase) หรือมีอาการเกิดขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะช็อก พบอาการของอวัยวะภายในล้มเหลวหลายระบบจาก expanded dengue syndrome ที่หลากหลาย ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>9,12</sup>

**ตารางที่ 1** อาการของอวัยวะภายในล้มเหลวหลายระบบที่พบได้ใน expanded dengue syndrome

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	ความผิดปกติที่อาจพบ
ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ	ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง, ชัก, encephalopathy, nuchal rigidity, เลือดออกในสมอง, เส้นประสาทอักเสบ, Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis, ADEM, NMO, optic neuritis, myositis, rhabdomyolysis, hypokalemic paralysis พบได้น้อย: encephalitis
ระบบหัวใจ	กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ, เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ, คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (sinus bradycardia, SVT, heart block, SA nodal block, atrial fibrillation), LVEF ต่ำ
ระบบการหายใจ	ปอดอักเสบ, PARDS, เลือดออกในปอด, น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด
ระบบทางเดินอาหาร และตับ	ตับอักเสบเฉียบพลัน, ตับวายเฉียบพลัน, ภาวะน้ำตาลในเลือดเฉียบพลัน, ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน
ไต	ไตเสียหายเฉียบพลัน, ไตอักเสบ (glomerulonephritis), โปรตีนรั่วในปัสสาวะ, IgA nephropathy, HUS, rhabdomyolysis
ระบบโลหิตวิทยา	Cytopenia, ITP, HLH, DIC

ADEM; acute demyelinating (disseminated) encephalomyelitis, DIC; disseminated intravascular coagulopathy, HLH; hemophagocytic lymphohistiocytosis, HUS; hemolytic-uremic syndrome, ITP; idiopathic thrombocytopenic purpura, LVEF; left ventricular ejection fraction, NMO; neuromyelitis optica, PARDS; pediatric acute respiratory distress syndrome, SA; sino-atrial, SVT; supraventricular tachycardia

(เรียบเรียงโดย นพ.ศิริวัณ ตรีภัทรชยากร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 9, 12)

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>13</sup>

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ expanded dengue syndrome ใช้อาการทางคลินิกเป็นสำคัญ โดยในปัจจุบัน ยังไม่มีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะเจาะจงเพื่อวินิจฉัยภาวะนี้ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ มักเป็นการส่งตรวจเพื่อประเมินหาภาวะการทำงานของอวัยวะภายในล้มเหลวตามระบบต่าง ๆ เช่น การส่งตรวจภาพรังสีทรวงอก ในกรณีผู้ป่วยสงสัยภาวะระบบการหายใจล้มเหลว การส่งตรวจเอนไซม์ของหัวใจหรือคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในกรณีผู้ป่วยมีอาการทางระบบหัวใจ การส่งตรวจนับเซลล์เม็ดเลือดหรือดูเสมียร์เม็ดเลือด ในกรณีผู้ป่วยมีความผิดปกติทางโลหิตวิทยา การส่งตรวจค่าการทำงานของไตและเอนไซม์ของตับ ในกรณีผู้ป่วยไตเสียหายเฉียบพลันและตับวาย การส่งตรวจภาพรังสีวินิจฉัยของสมองหรือการส่งตรวจน้ำไขสันหลัง ในกรณีผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาท ซึ่งการจะเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้น แนะนำให้แพทย์พิจารณาให้เหมาะสมเป็นราย ๆ ไป เนื่องจากการส่งตรวจที่กล่าวมาทั้งหมด มักไม่เปลี่ยนแปลงแผนการรักษา และมีการส่งตรวจเพิ่มเติมบางประเภท อาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อผู้ป่วยได้

ในปัจจุบัน ยังไม่สามารถส่งตรวจระดับ inflammatory cytokines จากเลือดของผู้ป่วยในสถานพยาบาลส่วนใหญ่ จึงมักใช้เป็นแนวทางในการให้การรักษาที่จำเพาะเพื่อลดระดับไซโตไคน์ในเลือดลง มีการทำในบางสถานพยาบาลที่สามารถทำการรักษาได้เท่านั้น

## การให้การรักษาเบื้องต้นในสถานพยาบาลระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ

เนื่องจากภาวะ expanded dengue syndrome มีการทำงานของอวัยวะภายในผิดปกติหลายระบบ การให้การดูแลรักษาเบื้องต้นควรเริ่มจากให้การดูแลผู้ป่วยแบบเดียวกับผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีโดยทั่วไปก่อน ได้แก่ การให้สารน้ำอย่างเหมาะสมเพียงพอที่จะไม่ให้เกิดภาวะช็อก และหลีกเลี่ยงภาวะน้ำเกิน ตรวจติดตามอาการและอาการแสดงทางคลินิกพร้อมจดบันทึกเวชระเบียนอย่างเป็นระบบและสม่ำเสมอ ตรวจติดตามสัญญาณชีพของผู้ป่วยและปริมาณปัสสาวะที่ออกต่อชั่วโมง หากผู้ป่วยได้รับสารน้ำในปริมาณมากและสัญญาณชีพยังไม่ดีขึ้น หรือเริ่มมีอาการและอาการแสดงของภาวะน้ำเกิน (เช่น หายใจเหนื่อย เสียงหายใจเบาลง เสียงปอดเคาะที่ป มี fine crepitations จากการฟังเสียงปอด ท้องโตขึ้น) ให้พิจารณาหาสาเหตุที่ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำที่ให้ สาเหตุที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี เช่น กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ, ภาวะความดันในช่องท้องสูง, มีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน, มีภาวะ critical illness related corticosteroid insufficiency (CIRCI) หรือความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมต่าง ๆ เช่น แคลเซียมต่ำในเลือด น้ำตาลต่ำในเลือด หรือภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรง แล้วให้การแก้ไขที่สาเหตุต่อไป

## แนวทางในการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลระดับตติยภูมิและโรงเรียนแพทย์

สมาคมโรคระบบหายใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็กแห่งประเทศไทยร่วมกับราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย ได้ออกคำแนะนำในการพิจารณาส่งตัวผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีในเด็กไปยังสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ สำหรับสถานพยาบาลระดับปฐมภูมิ (โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล) และระดับตติยภูมิ (โรงพยาบาลชุมชน) ในปี พ.ศ. 2567 เมื่อพบว่าผู้ป่วยมีลักษณะดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในเด็กความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป
2. ผู้ป่วยเด็กความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการรุนแรง เช่น ผู้ป่วยเด็กภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคเลือดธาลัสซีเมีย โรคอ้วน เด็กเล็กอายุต่ำกว่า 1 ปี และโรคเม็ดเลือดแดงแตกง่าย เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD
3. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะน้ำเกิน เช่น หายใจเหนื่อย เสียงหายใจเบาลง เสียงปอดเคาะทึบ มี fine crepitations จากการฟังเสียงปอด ท้องโตขึ้น
4. ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันรุนแรง เนื่องจากเป็นอาการหนึ่งที่เกิดขึ้นใน cytokine storm grade 4-5 เช่น ค่าเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) และ aspartate aminotransferase (AST) สูงกว่า 100 ยูนิต/ลิตร และมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง
5. กรณีสถานพยาบาลไม่มีเลือดและส่วนประกอบของเลือดร่วมกับเป็นผู้ป่วยเด็กความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะเลือดออก เช่น เกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/ลบ.มม. ผู้ป่วยเด็กโรคเลือดออกง่ายผิดปกติ หรือได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด

สำหรับสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ (โรงพยาบาลทั่วไป) แนะนำให้พิจารณาส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงเรียนแพทย์ ในกรณีดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยช็อกได้รับยากระตุ้นหัวใจและความดันเลือดที่ต้องการการตรวจติดตามการรักษาที่ไม่สามารถทำได้ เช่น echocardiogram
2. ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในเด็กที่มีอวัยวะภายในล้มเหลวหลายระบบ สงสัย expanded dengue syndrome
3. ผู้ป่วยที่มีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก ให้สารน้ำ synthetic colloid (Dextran-40) ไปแล้ว 15-20 มล./กก./วัน

## การรักษาภาวะภายในล้มเหลวต่างๆ ที่พบใน expanded dengue syndrome

### 1. ภาวะไตเสียหายเฉียบพลันจากไข้เลือดออกเด็งกี

ภาวะไตเสียหายเฉียบพลันเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของไข้เลือดออกเด็งกีในเด็ก และเป็นภาวะหนึ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย expanded dengue syndrome จากการศึกษาในอดีต พบภาวะ acute kidney injury (AKI) ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีในเด็กร้อยละ 14-21<sup>14,15</sup> โดยการวินิจฉัยภาวะไตเสียหายเฉียบพลันในเด็ก นิยมใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)<sup>16</sup> ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยภาวะไตเสียหายเฉียบพลันตาม Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria

ระดับ	ระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine)	ปริมาณปัสสาวะ
1	เพิ่มขึ้นเป็น 1.5-1.9 เท่า หรือเพิ่มขึ้น $\geq 0.3$ มก./ดล. จากเดิม	< 0.5 มล./กก./ชม. นาน 6-12 ชม.
2	เพิ่มขึ้นเป็น 2-2.9 เท่าจากเดิม	< 0.5 มล./กก./ชม. นาน $\geq 12$ ชม.
3	เพิ่มขึ้นเป็น $\geq 3$ เท่าจากเดิม หรือ $\geq 4$ มก./ดล. หรือ ได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือ estimated glomerular filtration rate < 35 มล./นาที/1.73 ตร.ม.	< 0.3 มล./กก./ชม. นาน $\geq 24$ ชม. หรือไม่มีปัสสาวะนาน 12 ชม.

(เรียบเรียงโดย นพ.ศิริวุฒิ ศรีภัทรชยากร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 16)

การรักษาภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน ให้ทำการค้นหาสาเหตุที่สามารถแก้ไขได้ร่วมด้วยเสมอ ร่วมกับให้การรักษาระดับประคองการทำงานของไต ดังแนวทางต่อไปนี้

1. ให้การดูแลทางพลศาสตร์ระบบไหลเวียนเลือดให้คงที่ ทำให้มีสัญญาณชีพที่เหมาะสมตามช่วงอายุ แก้ไขภาวะขาดน้ำโดยการให้สารน้ำหรือเลือดและส่วนประกอบของเลือดอย่างเหมาะสม หรืออาจต้องให้ยากระตุ้น การทำงานของหัวใจและความดันเลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น ไม่ตอบสนองต่อสารน้ำ หรือมีการทำงานของหัวใจผิดปกติร่วมด้วย
2. ประเมินและให้การรักษาภาวะความดันในช่องท้องสูง เช่น ให้ยาระบาย ให้ยาขับปัสสาวะเมื่อผู้ป่วยพ้นจากภาวะช็อก หรืออาจพิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อเจาะระบายน้ำในช่องท้องออกด้วยความระมัดระวัง
3. แก้ไขและตรวจติดตามภาวะความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในเลือดให้เหมาะสม
4. ปรึกษากุมารแพทย์โรคไต เมื่อมีข้อบ่งชี้สำหรับการให้การรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (kidney replacement therapy) เช่น ผู้ป่วยมีความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในเลือดที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วย

ยา ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกินไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ หรือผู้ป่วยมีอาการสับสนจาก uremic encephalopathy โดยทั่วไป แนะนำให้ทำการบำบัดรักษาทดแทนไตด้วย continuous kidney replacement therapy (CKRT) มากกว่าแบบ peritoneal dialysis หรือแบบ intermittent hemodialysis<sup>15,17-19</sup> เนื่องจากให้ความปลอดภัยต่อพลศาสตร์ระบบไหลเวียนเลือดและสัญญาณชีพได้ดีกว่า และเป็นทางเลือกที่ไม่ต้องปรึกษาศัลยแพทย์เพื่อผ่าตัดวางสาย peritoneal catheter จึงมีความปลอดภัยมากกว่าสำหรับผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในเด็ก

## 2. ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อที่พบใน expanded dengue syndrome สามารถแสดงอาการได้หลากหลาย ดังนี้<sup>9,12,20-22</sup>

1. อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ซึมลง สับสน (dengue encephalopathy) ไขสันหลังอักเสบ (transverse myelitis) acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) เส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis and neuromyelitis optica; NMO) หรืออาการที่รุนแรงแต่พบได้น้อย คือ สมองอักเสบตรวจพบเชื้อไวรัสเดงกีจากน้ำไขสันหลัง (dengue encephalitis)
2. อาการเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบชนิด Guillain-Barré syndrome
3. กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) หรือการสลายของกล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis) กล้ามเนื้ออ่อนแรงจาก โปแทสเซียมต่ำในเลือด (hypokalemic paralysis)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ มักจะไม่มีลักษณะจำเพาะที่จะช่วยวินิจฉัยได้ ยกเว้นกรณีสมองอักเสบจากไวรัสเดงกี ซึ่งภาพรังสีวินิจฉัยอาจพบ hypodensity lesions ที่บริเวณก้านสมอง basal ganglia และ thalami ทั้งสองข้าง<sup>20</sup> ส่วนการส่งตรวจน้ำไขสันหลังอาจพบ dengue NS1 antigen และ dengue specific IgM ให้ผลเป็นบวกได้

โดยทั่วไปภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทของ expanded dengue syndrome แนะนำให้การรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก<sup>20-22</sup> โดยหลักการที่สำคัญ ได้แก่ การลดไข้ การเฝ้าระวังและติดตามสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิด การให้ยาระงับปวดและคลายประสาทอย่างเหมาะสม การรักษาอาการชัก การรักษาภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง และการแก้ไขความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในเลือด

## 3. ตับอักเสบเฉียบพลันและตับวายเฉียบพลันจากไข้เลือดออกเดงกี

ภาวะตับอักเสบและตับวายเฉียบพลัน เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี โดยเฉพาะพบในเด็กได้บ่อยกว่าผู้ใหญ่ มีการศึกษาที่รายงานอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากไข้เลือดออกในเด็ก<sup>23-25</sup> พบประมาณร้อยละ 80 และพบอุบัติการณ์ของภาวะตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 15

นอกจากนี้ยังพบว่า มีอัตราการเสียชีวิตจากภาวะตับวายเฉียบพลันจากไข้เลือดออกในเด็กสูงถึงร้อยละ 30-60<sup>25</sup> โดยภาวะทั้งสองนี้เกิดขึ้นจากกลไกหลายอย่างร่วมกัน<sup>24</sup> เช่น การบาดเจ็บของเซลล์ตับโดยตรงจากผลของการติดเชื้อไวรัส การตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติของร่างกาย เซลล์ตับได้รับบาดเจ็บเนื่องจากภาวะช็อก การติดเชื้อในกระแสเลือด หรือเกิดจากการใช้ยาบางอย่างที่ทำให้เกิดการอักเสบของตับร่วมด้วย การวินิจฉัยภาวะตับอักเสบจากไข้เลือดออกเดงกี (dengue hepatopathy) ในเด็ก ให้ใช้ระดับเอนไซม์การทำงานของตับ AST และ ALT สูงขึ้นเมื่อเทียบกับระดับค่าปกติตามช่วงอายุ ดังตารางที่ 3<sup>26</sup>

**ตารางที่ 3** ค่าปกติของระดับเอนไซม์การทำงานของตับ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) ตามช่วงอายุ

ช่วงอายุ	ค่าปกติ (ยูนิต/ลิตร)
<b>Aspartate aminotransferase (AST)</b>	
0-14 วัน	32-162
15 วัน-1 ปี	20-67
1-7 ปี	21-44
7-12 ปี	18-36
12-19 ปี (เด็กชาย)	14-35
12-19 ปี (เด็กหญิง)	13-26
<b>Alanine aminotransferase (ALT)</b>	
0-1 ปี	5-33
1-13 ปี	9-25
13-19 ปี (เด็กชาย)	9-24
13-19 ปี (เด็กหญิง)	8-22

(เรียบเรียงโดย นพ.ศิริวุฒิ ตริภักทรชยากร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 16)

สำหรับการวินิจฉัยภาวะตับวายเฉียบพลัน (pediatric acute liver failure; PALF) จากไข้เลือดออกเดงกี ในเด็ก ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Pediatric Acute Liver Failure (PALF) Study Group 2016<sup>27</sup> และ American Academy of Pediatrics 2022<sup>28</sup> ได้แก่

1. เป็นผู้ป่วยเด็กอายุ 0-18 ปี
2. ไม่มีโรคตับเรื้อรังนำมาก่อน



3. เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันในระยะเวลาไม่นานกว่า 8 สัปดาห์
4. มีผลตรวจเลือดพบว่าค่าเอนไซม์การทำงานของตับผิดปกติรุนแรง ได้แก่ ค่า AST สูงกว่า 100 ยูนิต/ลิตร, ค่า ALT สูงกว่า 100 ยูนิต/ลิตร, ค่า  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GT) สูงกว่า 100 ยูนิต/ลิตร, ค่า total bilirubin สูงกว่า 5 มก./ดล. และค่า direct bilirubin สูงกว่า 2 มก./ดล.
5. มีผลตรวจการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้วิตามิน K (ขนาดยาที่ให้ คือ 1 มก. ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กทารก หรือ 5-10 มก. ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 1 ปี)
  - 5.1 ค่า international normalized ratio (INR) มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 หรือค่า prothrombin time (PT) มากกว่าหรือเท่ากับ 20 วินาที
  - 5.2 ค่า international normalized ratio (INR) 1.5-1.9 หรือค่า prothrombin time (PT) มากกว่าหรือเท่ากับ 15 วินาที ร่วมกับมีอาการของ hepatic encephalopathy (HE)<sup>28</sup> (ตารางที่ 4 และ ตารางที่ 5)

**ตารางที่ 4** อาการและอาการแสดงของ hepatic encephalopathy ในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี

ระยะของ HE	อาการทั่วไป	ปฏิกิริยารีเฟล็กซ์	อาการทางระบบประสาท
Early (I & II)	การนอนหลับผิดปกติ, ร้องกวนมากผิดปกติ, เสียสมาธิ	ปกติ หรือไวเล็กน้อย	ตรวจไม่ได้
Mid (III)	ง่วงซึม หรือกระสับกระส่ายมากผิดปกติ	ไวผิดปกติ	มักตรวจไม่ได้
Late (IV)	IVa: ซึมมาก, ปลุกให้ตื่นได้เฉพาะเมื่อเจ็บ IVb: ซึมมาก ปลุกไม่ตื่น	หายไป	Decorticate หรือ decerebrate posturing

(เรียบเรียงโดย นพ.ศิริวุฒิ ตรีภัทรชยากร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 28)

ตารางที่ 5 อาการและอาการแสดงของ hepatic encephalopathy ในเด็กอายุ 3-18 ปี

ระยะของ HE	อาการทั่วไป	ปฏิกิริยา รีเฟล็กซ์	อาการทาง ระบบประสาท	คลื่นไฟฟ้าสมอง
I	การนอนผิดปกติ, สับสน, อารมณ์ ผิดปกติ, หลงลืมผิดปกติ, ไม่เข้าใจ เวลา / สถานที่ / ผู้คน	ปกติ	มือสั่น, เขียนหนังสือ ไม่ได้	ปกติ หรือพบ diffuse slowing to $\theta$ rhythm, triphasic waves
II	ง่วงซึม หรือเสียความสามารถ ในการยับยั้งตนเอง	ไวผิดปกติ	พูดไม่ชัด, เดินเซ	Abnormal generalized slowing, triphasic waves
III	ซึมมาก, พอทำตามคำสั่งง่าย ๆ ได้บ้าง	ไวผิดปกติ, Babinski +	กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง	Abnormal generalized slowing, triphasic waves
IV	IV <sub>a</sub> : ซึมมาก, ปลุกให้ตื่นได้เฉพาะ เมื่อเจ็บ IV <sub>b</sub> : ซึมมาก ปลุกไม่ตื่น	หายไป	Decorticate หรือ decerebrate posturing	Abnormal, very slow $\delta$ activity

(เรียบเรียงโดย นพ.ศิริวุฒิ ตริภัทรชยากร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 28)

การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยตับอักเสบจากไข้เลือดออกเดงกีในเด็ก คือ การเฝ้าระวังสัญญาณชีพและการรักษาแบบประคับประคอง ร่วมกับติดตามค่าการทำงานของตับเป็นระยะ หากเข้าสู่ภาวะตับวายเฉียบพลันแล้วให้พิจารณาส่งตัวผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการปลูกถ่ายตับโดยเร็วเพื่อให้การรักษาเพิ่มเติม ดังต่อไปนี้<sup>29-34</sup>

1. ให้การดูแลรักษาแบบผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง
2. ให้สารอาหารและสารละลายกลูโคสอย่างเหมาะสม อาจจำกัดปริมาณโปรตีนลดลง โดยเริ่มให้ที่ประมาณ 1 กรัม/กก./วัน ในกรณีผู้ป่วยมี HE ร่วมด้วย
3. ให้ยารักษาภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (ถ้ามี) เช่น sucralfate หรือยาในกลุ่ม proton-pump inhibitors
4. พิจารณาให้ยาระบาย lactulose รับประทาน หากพบว่าผู้ป่วยมีภาวะท้องผูก เพื่อให้ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระออกวันละ 2-4 ครั้ง โดยขนาดยาที่แนะนำคือ 0.5 มล./กก./ครั้ง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 30 มล./กก./ครั้ง
5. อาจพิจารณาให้หรือไม่ให้ N-acetylcysteine (NAC) ทางหลอดเลือดดำก็ได้ โดยขนาดยาตามสูตรต่อไปนี้

- 5.1 NAC 150 มก./กก. ใน 1 ชั่วโมง จากนั้นต่อด้วย 12.5 มก./กก./ชั่วโมง เป็นเวลา 4 ชั่วโมง จากนั้นต่อด้วย 6.25 มก./กก./ชั่วโมง เป็นเวลาทั้งหมด 72 ชั่วโมง หรือ
- 5.2 NAC 100 มก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 6 วัน
6. ในสถานพยาบาลที่มีความพร้อม ควรให้การบำบัดรักษาทดแทนตับ (extracorporeal liver support) ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งที่สามารถทำได้<sup>29,30,32-35</sup> ได้แก่
- 6.1 Single pass albumin dialysis (SPAD): ทำการบำบัดรักษาทดแทนตับด้วยอุปกรณ์ที่ใช้ทำ continuous kidney replacement therapy (CKRT) โดยใช้สารละลาย 4% albumin เป็น dialysate
- 6.2 High volume therapeutic plasma exchange ร่วมกับการบำบัดรักษาทดแทนไตแบบ high volume continuous kidney replacement therapy (HV-TPE + HV-CKRT): ทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดแบบ therapeutic plasma exchange ด้วยปริมาตร 1.5-2 เท่าของปริมาตรเลือดของผู้ป่วย ปริมาตรสูงสุดไม่เกิน 8-12 ลิตร วันละครั้ง หลังเสร็จสิ้น TPE ในแต่ละวันแล้ว ให้ทำการรักษาต่อด้วยการบำบัดรักษาทดแทนไตแบบ HV-CKRT โดยพิจารณาให้การรักษาแบบ HV-TPE + HV-CKRT เป็นจำนวนอย่างน้อย 3 ครั้ง (sessions)
- 6.3 Hemoperfusion/adsorptive therapies: ใช้การรักษาด้วยการดูดซับ (adsorption) ของเสียหรือสารเคมีที่ไม่ต้องการต่าง ๆ ออกจากพลาสมาของผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายในผู้ป่วย PALF เพื่อลดระดับ bilirubin, endotoxins, inflammatory cytokines และ vasoplegic substances โดยส่วนมากมักนิยมให้การรักษาแบบ hemoperfusion ต่อวงจรแบบอนุกรมร่วมไปกับการบำบัดรักษาทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (CKRT) โดยแพทย์พิจารณาเลือกโมเลกุลสาร adsorber ที่มีการศึกษาในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน คือ สาร polystyrene divinylbenzene ซึ่งเป็นสาร adsorber ที่บรรจุในตัวกรอง CytoSorb® (CytoSorbents, New Jersey, USA) และ HA330 & HA330-II (Jafron Biomedical, Guangdong, China)

#### 4. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)<sup>36-39</sup> เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่บ่อย แต่มีความรุนแรงเป็นอันตรายถึงชีวิต โดยกลไกการเกิดความผิดปกติเกิดจากการตอบสนองที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้มีการกระตุ้น macrophages ที่มากเกินไป

ภาวะ HLH ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีในเด็ก จะทำให้มีอาการไข้สูงอยู่เป็นเวลานาน มีตับและม้ามโต มีต่อมน้ำเหลืองโต การตรวจทางห้องปฏิบัติการ complete blood count (CBC) จะพบความผิดปกติแบบ bicytopenia

หรือ pancytopenia โดยหากแพทย์ผู้ดูแลพบว่าผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงร่วมกับผลตรวจ CBC เบื้องต้นที่เข้าได้ ให้พิจารณาปรึกษากุมารแพทย์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก ร่วมกับส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อให้วินิจฉัยภาวะ HLH โดยเร็ว โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ HLH มีดังต่อไปนี้

1. ไข้สูงเท่ากับหรือมากกว่า 38.3 องศาเซลเซียส
2. ม้ามโต
3. Cytopenia: มีเซลล์อย่างน้อย 2 lineages ที่มีความผิดปกติ ได้แก่ hemoglobin  $\leq$  9 กรัม/ดล., เกล็ดเลือด  $\leq$  100,000/มคล., neutrophils  $\leq$  1,000 เซลล์/มคล.
4. ระดับ triglyceride ในเลือดสูง  $\geq$  265 มก./ดล. และ/หรือ fibrinogen ในเลือดต่ำ  $\leq$  150 มก./ดล.
5. ระดับ ferritin ในเลือดสูง  $>$  500 มคก./ลิตร
6. Hemophagocytic activity จากการตรวจไขกระดูก ม้าม หรือต่อมน้ำเหลือง
7. Natural-killer (NK) cell activity ต่ำ  $<$  ร้อยละ 10 ของ lymphocytes ใน peripheral blood sample
8. Interleukin-2 receptor  $\alpha$ -chain (sIL-2R $\alpha$  หรือ sCD25) ในเลือดสูง  $\geq$  2,400 ยูนิต/ลิตร

การรักษาภาวะ HLH<sup>40</sup> ประกอบด้วย การให้การรักษแบบประคับประคอง ร่วมกับการให้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยการพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันให้ปรึกษากุมารแพทย์โรคโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ยาสูตรมาตรฐานสำหรับการรักษา HLH ได้แก่ methylprednisolone 30 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 1 กรัม/วัน) หรือให้ dexamethasone 10 มก./ตร.ม./วัน ทางหลอดเลือดดำ ยาอื่นที่อาจพิจารณาให้เพิ่มเติมได้แก่ intravenous immunoglobulin (IVIg) ขนาด 1 กรัม/กก./วัน ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1-2 วันติดต่อกัน และหากไม่มีการติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรงร่วมด้วย อาจพิจารณาให้ etoposide 150 มก./ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย

## 5. ภาวะ cytokine storm

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cytokine storm<sup>41, 42</sup> ร่วมด้วยนั้น ผู้ป่วยจะมีอาการสำคัญ คือ อาการช็อก โดยมีลักษณะทางพลศาสตร์ระบบไหลเวียนเลือดเป็นแบบ warm shock เช่น pulse pressure กว้าง (ค่า pulse pressure กว้างมากกว่าครึ่งหนึ่งของค่าความดัน systolic ของผู้ป่วย) ผู้ป่วยมีปลายมือปลายเท้าอุ่น ตัวแดง มีผื่น ไข้สูง คลำได้ชีพจรแรง หรือตรวจพบ brisk/flash capillary refill และอาการช็อกจาก cytokine storm นี้ จะเกิดขึ้นในขณะที่ผู้ป่วยยังมีไข้สูง ซึ่งจะแตกต่างจาก cold shock ที่จะเกิดขึ้นในช่วงที่ไข้ลดลงในกรณีผู้ป่วยช็อกจากไข้เลือดออกแดงก็ตามปกติ

การวินิจฉัยภาวะ cytokine storm เป็นการวินิจฉัยจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย โดยไม่ขึ้นกับระดับค่า inflammatory cytokines ต่าง ๆ ที่ตรวจพบในเลือด สาเหตุอื่นที่อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะ cytokine storm นอกเหนือจากไวรัสเดงกี ดังแสดงในตารางที่ 6<sup>5,6,41</sup> และการแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะ cytokine storm ตาม The National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v5.0 (พ.ศ. 2560) มีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 7<sup>42,43</sup>

ตารางที่ 6 สาเหตุของภาวะ cytokine storm

กลุ่มโรค	ตัวอย่างโรค/ภาวะ/กลุ่มอาการที่เป็นสาเหตุ
โรคติดเชื้อ	EBV- & CMV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, group A streptococcus, influenza virus, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, dengue virus
โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน และโรคข้อ	Systemic lupus erythematosus, systemic juvenile idiopathic arthritis, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis
ปฏิกิริยาจากการรักษา	Graft-versus-host disease, chimeric antigen receptor (CAR) T-cells infusion

CMV; cytomegalovirus, EBV; Epstein-Barr virus, SARS-CoV; severe acute respiratory syndrome coronavirus (เรียบเรียงโดย นพ.ศิริวุฒิ ตรีภัทรชยากร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 5, 6, 41)

ตารางที่ 7 การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะ cytokine storm และการรักษาที่แนะนำ

ระดับของ ความรุนแรง	อาการทางคลินิก	การรักษาที่แนะนำ
Grade 1	ไข้สูง หนาวสั่น อาการทางระบบประสาทและความรู้สึกตัวปกติ ไม่มีภาวะช็อก สัญญาณชีพคงที่ คลื่นไส้ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย	ให้ยาบรรเทาอาการ
Grade 2	ไข้สูง พร่องออกซิเจน ความดันเลือดต่ำ (ตอบสนองต่อสารน้ำ)	ให้สารน้ำอย่างเหมาะสม ± ยากระตุ้นหัวใจและความดันเลือดในขนาดต่ำ ให้ออกซิเจนความเข้มข้นต่ำกว่าร้อยละ 40
Grade 3	ไข้สูง มีผื่น มีภาวะช็อก สัญญาณชีพไม่คงที่ ชีพจรเต้นเร็ว พร่องออกซิเจน ซีมีลง สับสน กระสับกระส่าย ไตเสียหายเฉียบพลัน, การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ	ให้สารน้ำอย่างเหมาะสม ร่วมกับยากระตุ้น หัวใจและความดันเลือด 1 ชนิด methylprednisolone 1 มก./กก./วัน ให้ออกซิเจนความเข้มข้นสูงกว่าร้อยละ 40 ± Immunomodulators*
Grade 4	มีอาการช็อกอย่างรุนแรง ระบบหายใจล้มเหลว อวัยวะภายในล้มเหลวหลายระบบ	ใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ ให้สารน้ำอย่างเหมาะสม ร่วมกับยากระตุ้น ความดันเลือดหลายชนิด methylprednisolone 1-2 มก./กก./วัน Immunomodulators *
Grade 5	รุนแรงถึงชีวิต	

\*Immunomodulators ที่มีใช้เพื่อการรักษา เช่น Tocilizumab (anti-IL6 Ab), Infliximab (anti-TNF- $\alpha$  Ab), Etanercept (soluble TNF- $\alpha$  receptor), Anakinra (IL-1 receptor inhibitor) หรือในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมอาจพิจารณาให้การรักษาเพื่อลดระดับ inflammatory cytokines ด้วยการทำ hemoperfusion /adsorptive therapy ก็ได้

(เรียบเรียงโดย นพ.ศิริวุฒิ ตรีภัทรชยากร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 42, 43)

## unสรุป

กลุ่มอาการ expanded dengue syndrome ในผู้ป่วยเด็กที่ป่วยด้วยไข้เลือดออกเด็งก็มีอาการแสดงที่มีความรุนแรง ก่อให้เกิดอวัยวะภายในล้มเหลวหลายระบบและมีอัตราการเสียชีวิตสูง การดูแลเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว ต้องอาศัยการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และอาศัยความร่วมมือแบบสหสาขาวิชาชีพ กุมารแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเด็กไข้เลือดออกเด็งก็ควรมีความตระหนักถึงภาวะนี้เพื่อให้การวินิจฉัยและการส่งต่อผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมมีประสิทธิภาพ ซึ่งจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะนี้ลงได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Patra G, Saha B, Mukhopadhyay S. The relationship between changes in IL-2/IL-18 and liver enzyme with dengue severity. *Cytokine* 2021; 148: 155713.
2. Premaratna R, Rodrigo KM, Anuratha A, de Alwis VK, Perera UD, de Silva HJ. Repeated dengue shock syndrome and ‘dengue myocarditis’ responding dramatically to a single dose of methyl prednisolone. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e565-9.
3. Valero N, Mosquera J, Torres M, et al. Increased serum ferritin and interleukin-18 levels in children with dengue. *Braz J Microbiol* 2019; 50: 649-56.
4. van de Weg CA, Pannuti CS, de Araújo ES, et al. Microbial translocation is associated with extensive immune activation in dengue virus infected patients with severe disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2236.
5. Srikiatkachorn A, Mathew A, Rothman AL. Immune-mediated cytokine storm and its role in severe dengue. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 563-74.
6. Dayarathna S, Jeewandara C, Gomes L, et al. Similarities and differences between the ‘cytokine storms’ in acute dengue and COVID-19. *Sci Rep* 2020; 10: 19839.
7. Country Office for India WHO. National guidelines for clinical management of dengue fever. New Delhi: WHO Country Office for India; 2015.
8. World Health O. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: World Health Organization; 2009.
9. Umakanth M, Suganthan N. Unusual manifestations of dengue fever: A review on expanded dengue syndrome. *Cureus* 2020; 12: e10678.
10. Rahim A, Hameed A, Ishaq U, et al. Cardiovascular sequelae of dengue fever: A systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2022; 20: 465-79.

11. Shivanthan MC, Navinan MR, Constantine GR, Rajapakse S. Cardiac involvement in dengue infection. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 338-46.
12. Rajapakse S, Wattedgama M, Weeratunga P, Sigera PC, Fernando SD. Beyond thrombocytopenia, haemorrhage and shock: the expanded dengue syndrome. *Pathog Glob Health* 2018; 112: 404-14.
13. Mohanty B, Sunder A, Pathak S. Clinicolaboratory profile of expanded dengue syndrome - Our experience in a teaching hospital. *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 1022-7.
14. Mekangkul E, Siripen N, Rianthavorn P. Prevalence and risk factors of acute kidney injury in hospitalized children with dengue infection using Kidney Disease Improving Global Outcomes Criteria. *Indian J Pediatr* 2023; 90: 525.
15. Surasombatpattana S, Sangthawan P, Hortiwakul T, Charoenmak B, Chusri S. Characteristics and outcomes of adults hospitalized with dengue viral infection and acute kidney injury in Southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2021; 105: 425-34.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 19-36.
17. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 412-9.
18. Choudhary P, Kumar V, Saha A, Thakur A. Peritoneal dialysis in critically ill children in resource-limited setting: A prospective cohort study. *Perit Dial Int* 2021; 41: 209-16.
19. Sultana A, Rumana J, Roy S, et al. Renal involvement in children with dengue fever: A study in tertiary care hospital of Bangladesh. *Int J Nephrol* 2020; 40:25267.
20. Trivedi S, Chakravarty A. Neurological complications of dengue fever. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 22: 515-29.
21. Garg RK, Malhotra HS, Jain A, Malhotra KP. Dengue-associated neuromuscular complications. *Neurol India* 2015; 63: 497-516.
22. Sahu R, Verma R, Jain A, et al. Neurologic complications in dengue virus infection: A prospective cohort study. *Neurology* 2014; 83: 1601-9.
23. Prasad D, Bhriguvanshi A. Clinical profile, liver dysfunction and outcome of dengue infection in children: A prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 97-101.
24. Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol* 2021; 13: 1968-76.
25. Sriphongphankul H, Liabsuetrakul T, Osatakul S. Clinical outcomes of children diagnosed dengue-associated acute liver failure with or without N-Acetylcysteine treatment: A retrospective cohort study. *J Trop Pediatr* 2021; 67.
26. McDaniel L. Blood Chemistry and Body Fluids. In: Kleinman K, McDaniel L, Molloy M, editors. *The Harriet Lane Handbook*. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 640-52. e2.



27. Ng VL, Li R, Loomes KM, et al. Outcomes of children with and without hepatic encephalopathy from the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 357-64.
28. Squires JE, McKiernan PJ, Squires RH. Acute liver dysfunction criteria in critically ill children: The PODIUM Consensus Conference. *Pediatrics* 2022; 149: S59-65.
29. Vo LT, Do VC, Trinh TH, Vu T, Nguyen TT. Combined therapeutic plasma exchange and continuous renal replacement therapy in children with dengue-associated acute Liver failure and shock syndrome: Single-center cohort from vietnam. *Pediatr Crit Care Med* 2023; 24: 818-828
30. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position paper on the diagnosis and management of pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 74: 138-58.
31. กรมการแพทย์, กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเด็งกีในผู้ใหญ่ 2563 [cited 2024 April 22]; [Available from: [https://www.dms.go.th/backend//Content/Content\\_File/Bandner\\_\(Small\)/Attach/25640302103903AM\\_CPG%20Adult%20Dengue.pdf](https://www.dms.go.th/backend//Content/Content_File/Bandner_(Small)/Attach/25640302103903AM_CPG%20Adult%20Dengue.pdf)].
32. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing Committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149-62.
33. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - Evidence-based approach from the writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher* 2023; 38: 77-278.
34. Zoica BS, Deep A. Extracorporeal renal and liver support in pediatric acute liver failure. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1119-28.
35. Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1-16.
36. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 27-49.
37. Giang HTN, Banno K, Minh LHN, et al. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. *Rev Med Virol* 2018; 28: e2005.
38. Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, Iyer R, Jayashree M. Severe dengue and associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in PICU. *Indian J Pediatr* 2019; 86: 1094-8.
39. Restrepo Arias VC, Salgado García DM, Merchán-Galvis AM, Narváez CF. Clinical and laboratory characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with severe dengue during the 2019-2020 outbreak in Southern Colombia. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42: e204-11.
40. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.

41. Karki R, Kanneganti TD. The ‘cytokine storm’: molecular mechanisms and therapeutic prospects. Trends Immunol 2021; 42: 681-705.
42. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014; 124: 188-95.
43. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 and v.5.0 (CTCAE): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017 [cited 2024 April 22]; [Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)].

