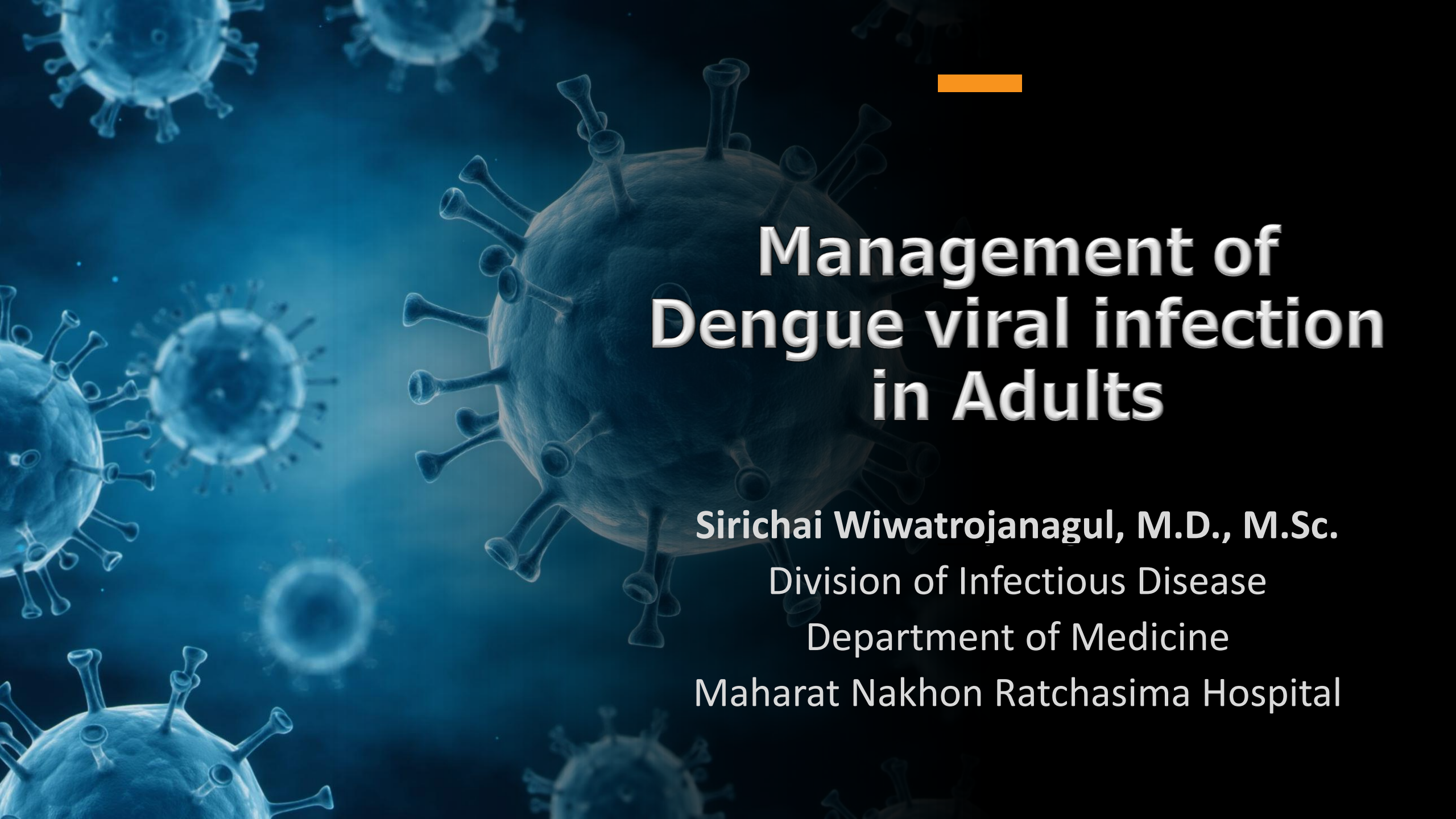




Management of Dengue viral infection in Adults

Sirichai Wiwatrojanagul, M.D., M.Sc.

Division of Infectious Disease

Department of Medicine

Maharat Nakhon Ratchasima Hospital



รายงานสถานการณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2566

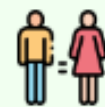
ประจำสัปดาห์การระบาดที่ 24

1 มกราคม - 21 มิถุนายน 2566

รายงานเพิ่มจากสัปดาห์ที่ผ่านมา

ป่วย	24,090	ราย
อัตราป่วย	36.40	/100,000 ปชก.
ตาย	20	ราย
อัตราป่วยตาย	0.08	ร้อยละ

ป่วย **+2,633** ราย
ตาย **+1** ราย



เพศหญิง : เพศชาย

1 : 1.1

เพศ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ชาย	12,407	51.5%
หญิง	11,683	48.5%

อาชีพ	จำนวน (ร...	ร้อยละ
นักเรียน	11,253	46.7%
ไม่ทราบ	4,422	18.4%
รับจ้าง	4,317	17.9%
เกษตรกรรม	1,301	5.4%
อื่นๆ	916	3.8%

1 - 5 / 15



มากที่สุด (ปี)

97

มัธยฐาน (ปี)

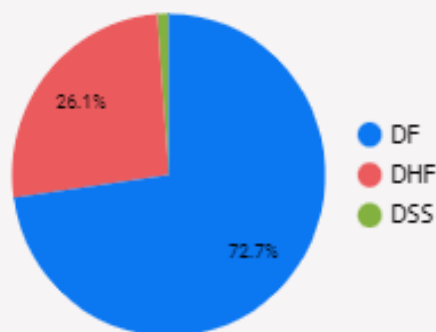
17

น้อยสุด (ปี)

0

กลุ่มอายุ	ป่วย	อัตราป่วย	ตาย	อัตราป่วยตาย
0-4 ปี	1,563	52.06	3	0.19
5-14 ปี	8,312	109.56	4	0.05
15-24 ปี	5,545	66.11	4	0.07
25-34 ปี	3,658	39.24	5	0.14
35-44 ปี	2,111	21.22	2	0.09
45-54 ปี	1,301	12.73	2	0.15
55-64 ปี	892	10.53	0	0.00
65 ปีขึ้นไป	708	8.81	0	0.00

สัดส่วนผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก
จำแนกตามกลุ่มอาการ



สถานการณ์โรคไข้เลือดออก จำแนกรายภาค

ภาค	ป่วย (ราย)	อัตราป่วย	ตาย (ราย)	อัตราป่วยตาย (%)
ภาคใต้	5,712	60.25	7	0.12
กรุงเทพฯ	2,945	52.99	1	0.03
ภาคกลาง (ไม่รวมกทม.)	7,837	46.20	10	0.13
ภาคเหนือ	3,920	31.77	0	0.00
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	3,676	16.83	2	0.05



ข้อมูลผู้ป่วยเสียชีวิต



ข้อมูลจากรายงานการเฝ้าระวังโรคทางระบาดวิทยา (506) กองระบาดวิทยา ณ วันที่ 21 มิถุนายน 2566

จัดทำโดย กลุ่มระบาดวิทยาและตอบโต้ภาวะฉุกเฉิน กองโรคติดต่อภายในโดยแมลง กรมควบคุมโรค โทร. 0 2590 3133 Email: dvbdresponse@ddc.mail.go.th



รายงานสถานการณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2566

ประจำสัปดาห์การระบาดที่ 24

	2566	2565	2564	2563	2562	2561
 ป่วย (ราย)	24,090	7,960	5,106	23,588	42,303	27,473
อัตราป่วย (/100,000 ปชก.)	36.40	14.68	7.72	35.54	63.63	41.44
 ตาย (ราย)	20	7	4	16	62	40
อัตราป่วยตาย (ร้อยละ)	0.08	0.08	0.08	0.07	0.15	0.15

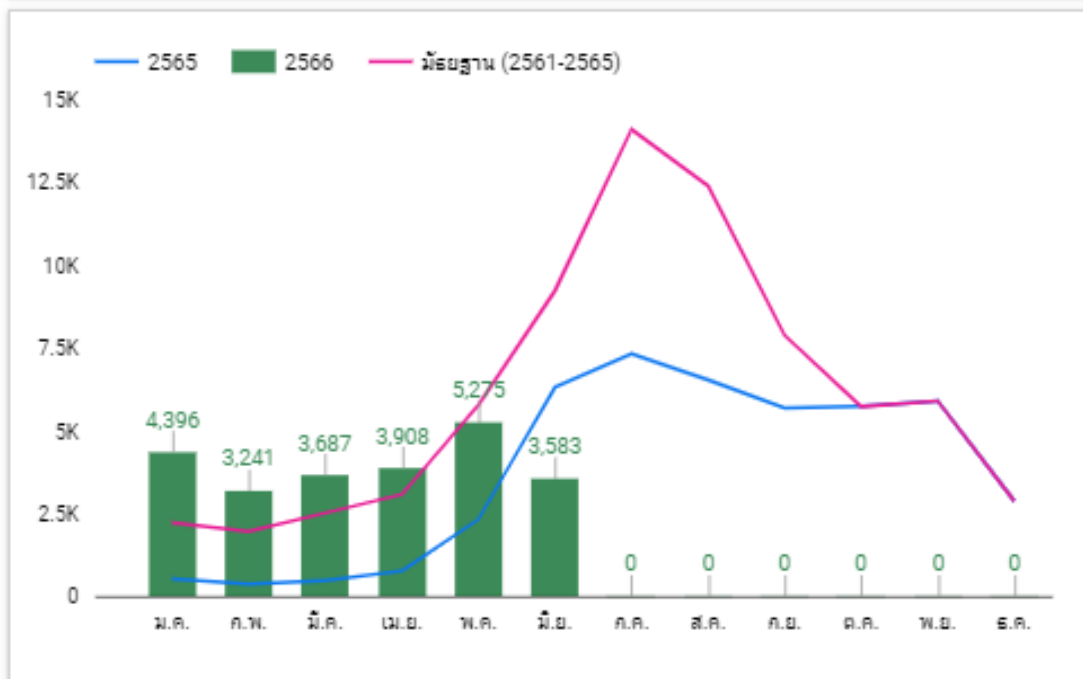
จำนวนผู้ป่วย พ.ศ.2566 **มากกว่า** พ.ศ.2565 ณ ช่วงเวลาเดียวกัน **3 เท่า**



รายงานสถานการณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2566

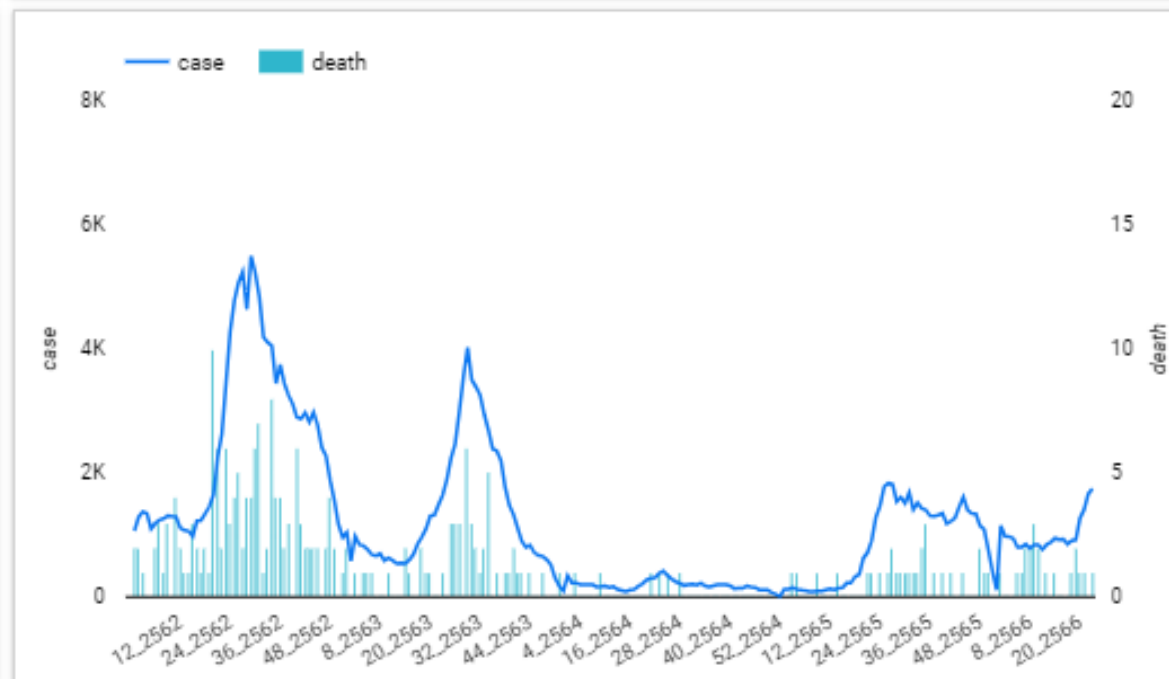
ประจำสัปดาห์การระบาดที่ 24

จำนวนผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกรายเดือน พ.ศ.2566
เปรียบเทียบ พ.ศ.2565 และมัธยฐาน 5 ปีย้อนหลัง



พฤษภาคมมีผู้ป่วยมากกว่าปีที่แล้ว 2.3 เท่า

จำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตโรคไข้เลือดออกรายสัปดาห์ พ.ศ.2562 - 2566



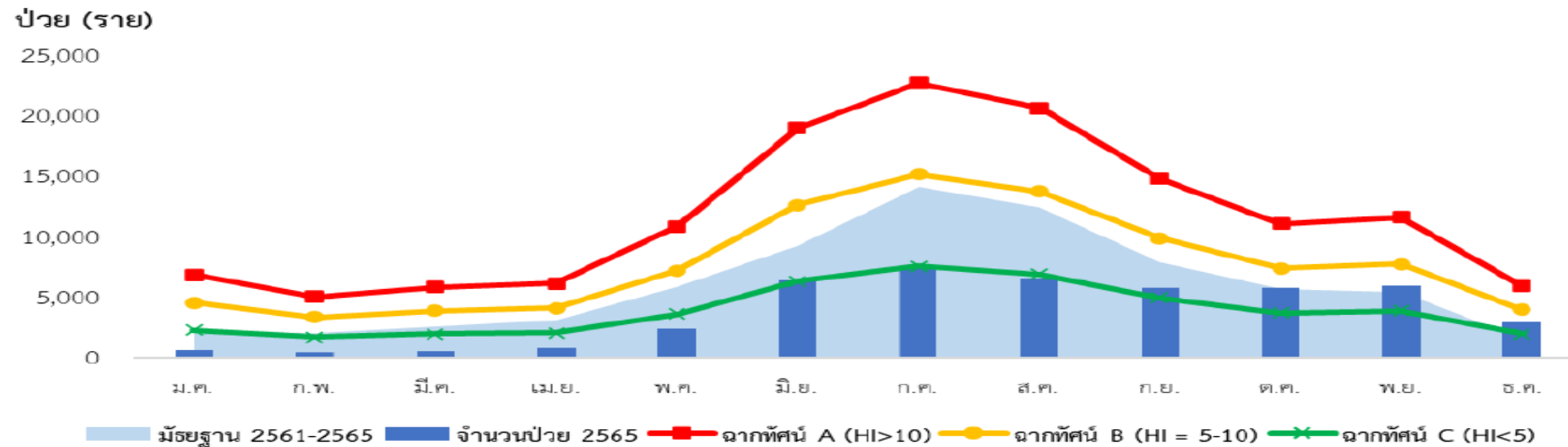
แนวโน้มเพิ่มขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 20 โดยมีผู้ป่วย 1,000-1,700 ราย/สัปดาห์

ข้อมูลจากรายงานการเฝ้าระวังโรคทางระบาดวิทยา (506) กองระบาดวิทยา ณ วันที่ 21 มิถุนายน 2566

จัดทำโดย กลุ่มระบาดวิทยาและตอบโต้ภาวะฉุกเฉิน กองโรคติดต่อภายใน กรมควบคุมโรค โทร. 0 2590 3133 Email: dvbdresponse@ddc.mail.go.th

ผลพยากรณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2566

เปรียบเทียบปี พ.ศ. 2565 และมัธยฐานย้อนหลัง 5 ปี

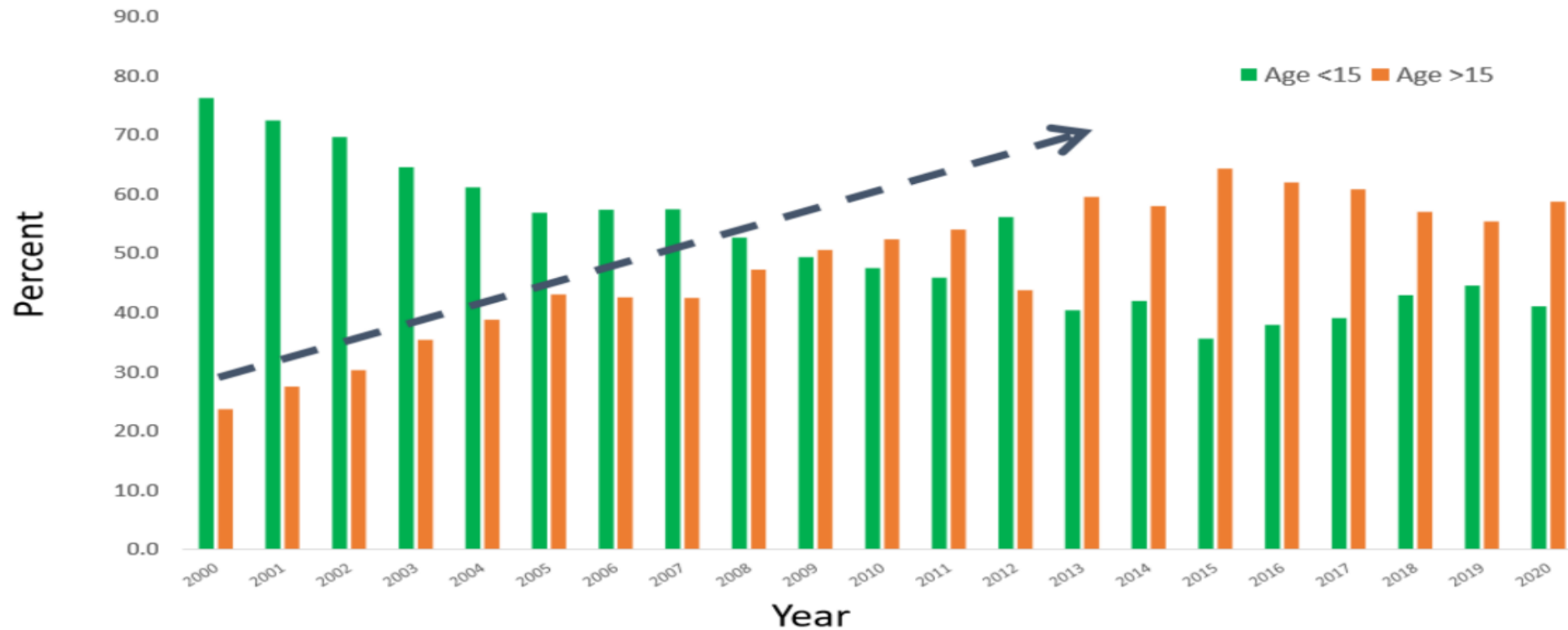


ฉากทัศน์	ป่วยทั้งปี (ราย)	เสียชีวิต (ราย)
A ไม่สามารถดำเนินการมาตรการได้ เช่น ประชาชนไม่ให้ความร่วมมือ (HI มากกว่า 10)	140,091	140
B ดำเนินมาตรการป้องกันและควบคุมโรคตามมาตรการปกติ (HI เท่ากับ 5 – 10)	93,394	90
C ประชาชนดูแลบ้านตนเองและทุกหน่วยงานดูแลสถานที่ไม่ให้มีแหล่งน้ำขัง (HI น้อยกว่า 5)	46,697	50

เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย

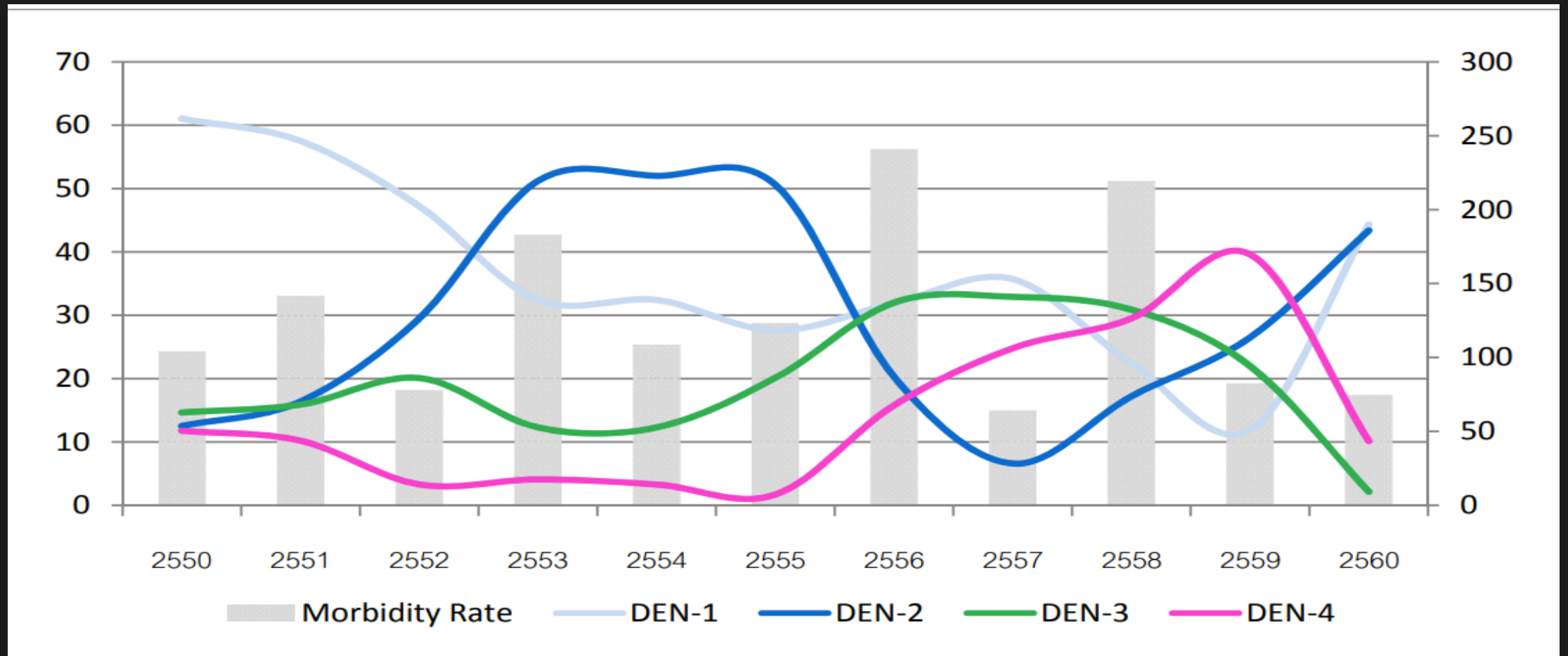
พ.ศ. 2543 – 2563

Proportion of dengue cases in children and adults in Thailand 2000-2020



Bureau of Epidemiology, D. o. D. C., MoPH, Thailand (2020). "Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control." Annual Epidemiology Surveillance Report (2010 to 2020), Report 506, Retrieved 03/03/2021, from <http://203.157.15.110/boe/home.php>.

แสดงแนวโน้มการไหลเวียนของเชื้อไวรัสเดงกี ปีพ.ศ. 2550-2560



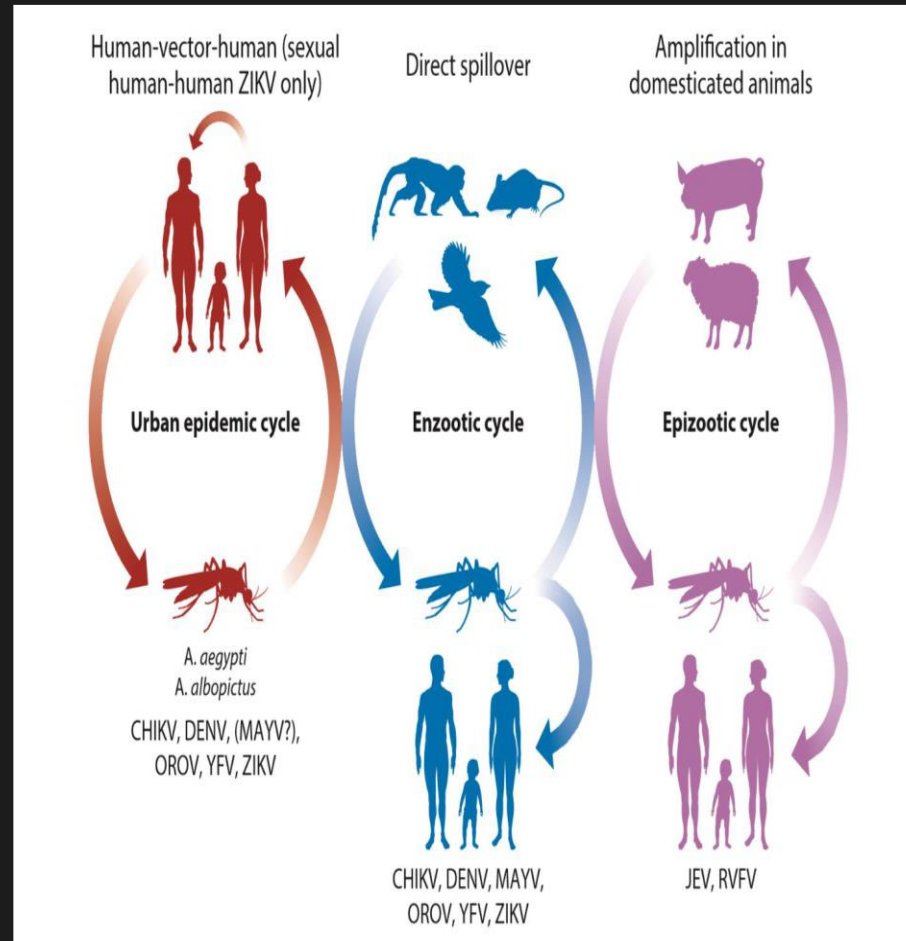
Animal-Arthropod-Man Cycle

- **Flaviviruses**

- Yellow Fever virus
- Dengue virus
- Japanese encephalitis
- West Nile virus
- Zikavirus

- **Togavirus**

- Chikungunya



- Bunyaviruses
- Nairovirus
- Phleboviruses
- Orbiviruses
- Vesicoviruses
- Thogotoviruses
- Asfavirus

Man-Arthropod-Man Cycle

Dengue virus (DENV)

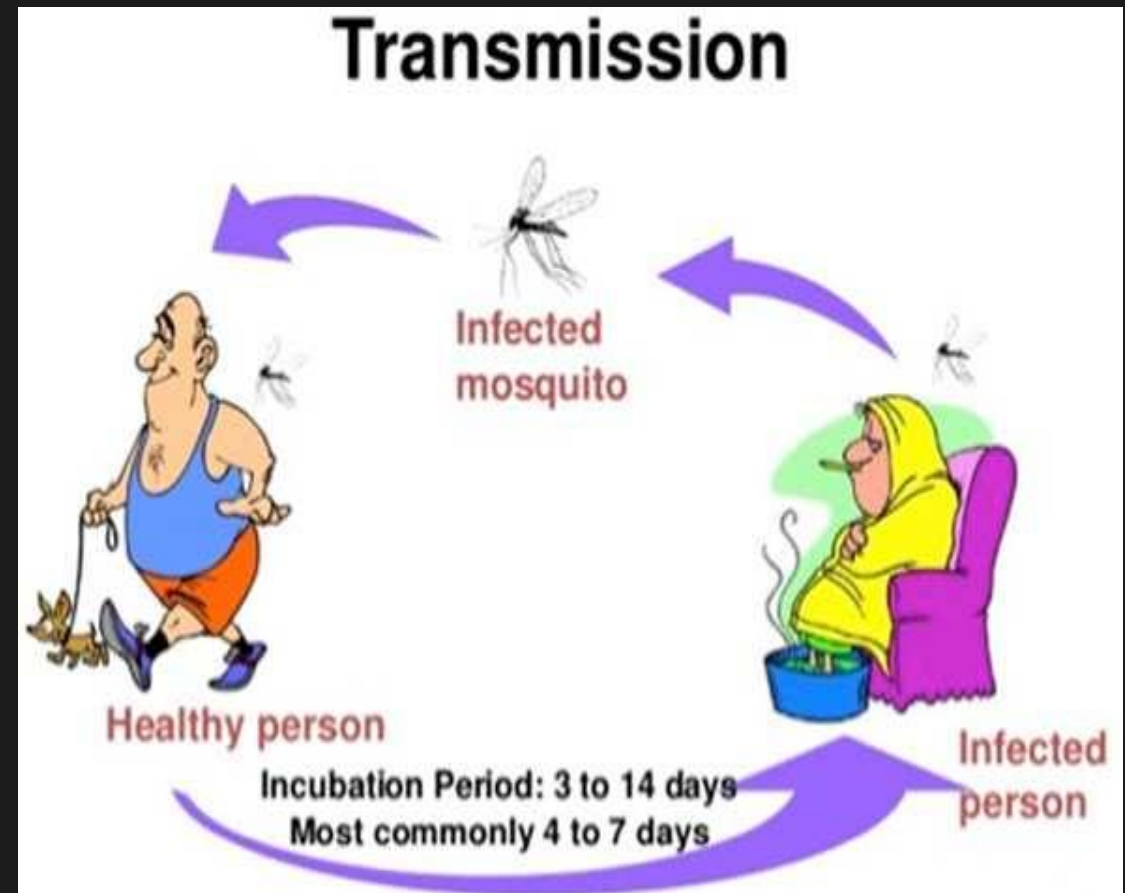
- 4 serotypes (DENV1-DENV4)

Chikungunya (CHIKV)

- - 3 Lineages (ESCA, Asian, IOL)

Zika virus (ZIKV)

- - 3 Lineages (African, Asian, West African)



Arbovirus Infections : Clinical Syndromes

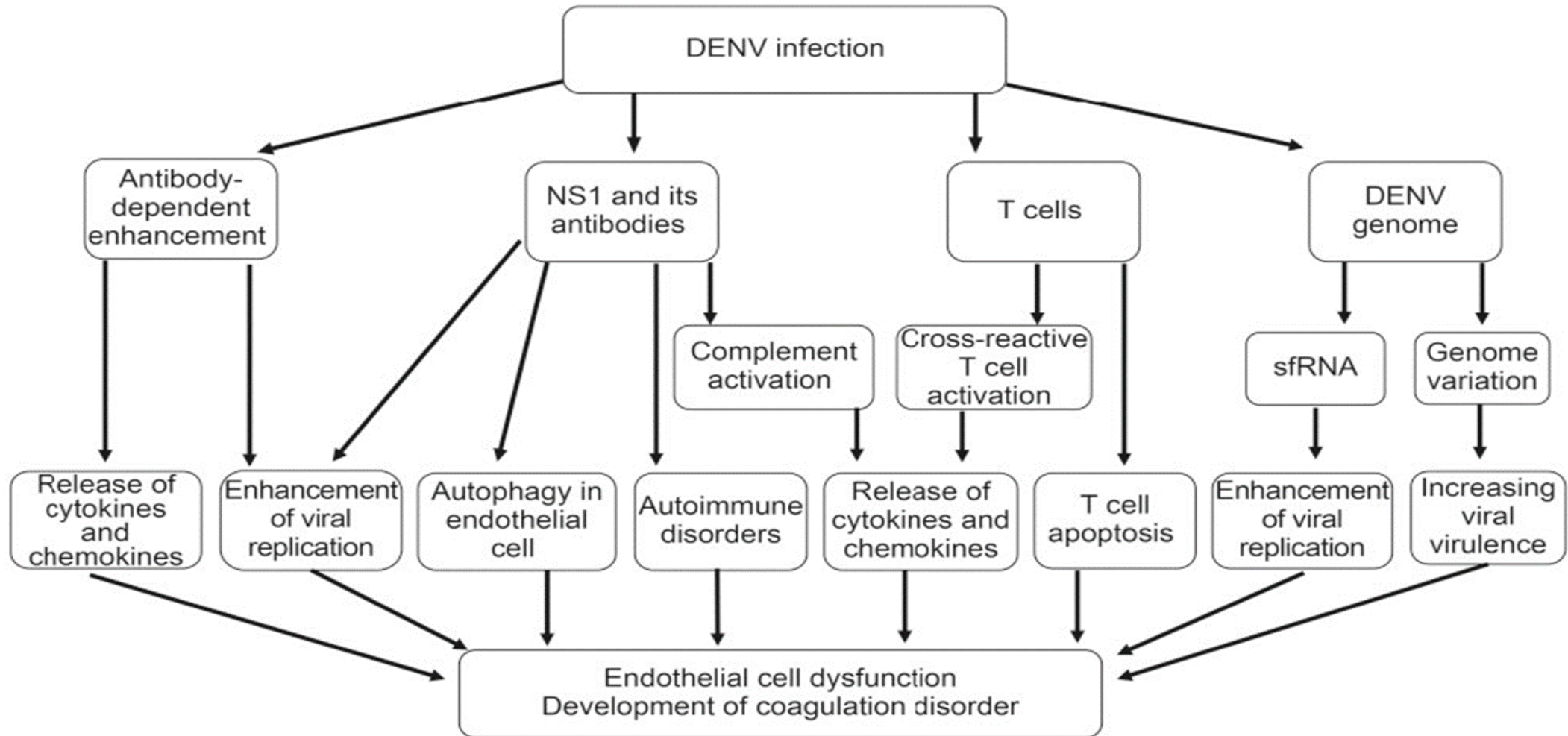
- Short incubation period 3-10 days
- Most cases are asymptomatic (except ZIKV, CHIKV)
- Fever and flu-like symptoms,
 - possibly associated with rash -> ZIKV, CHIKV, DENV
 - with arthralgia -> CHIKV, MAYV
 - with jaundice -> RVFV, YFV
- Encephalitis or meningoencephalitis
 - common -> OROV, YFV
 - less commonly DENV, CHIKV and ZIKV
- Hemorrhagic fever -> DENV, RVFV

Chikungunya, Zika, and Dengue Infection

Parameters	Chikungunya	Zika	Dengue
Genus	Alphavirus	Flavivirus	Flavivirus
Ratio of symp/asmp	8.5/10	1/5-1/6	1/4-1/9
Headache	+	+	+++
Arthralgia	+++	+	+/-
Myalgia	++	+	+++
Conjunctivitis	++	+++	-
Fever	++	+	+++
Maculopapular rash	++	+++	+
Neutropenia	+	-	++
Lymphopenia	+++	-	++
Thrombocytopenia	+/-	+/-	+++
Shock syndrome	-	-	+++
Edema of extremities	-	++	-

MussoD, et al. ClinMicrobiolRev 2016: 29:487–524
Shuaib et al. The American Journal of Medicine 2016.

Pathogenesis of Dengue infection



Pang X, et,al.. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. Virologica Sinica. 2017 Feb 1;32(1):16-22.

Transmission

- Dengue Virus

- Small single-stranded RNA virus comprising four distinct serotypes.
- Genus Flavivirus, family Flaviviridae.

- The vectors

- *Aedes* mosquitoes, principally *Ae. aegypti*.

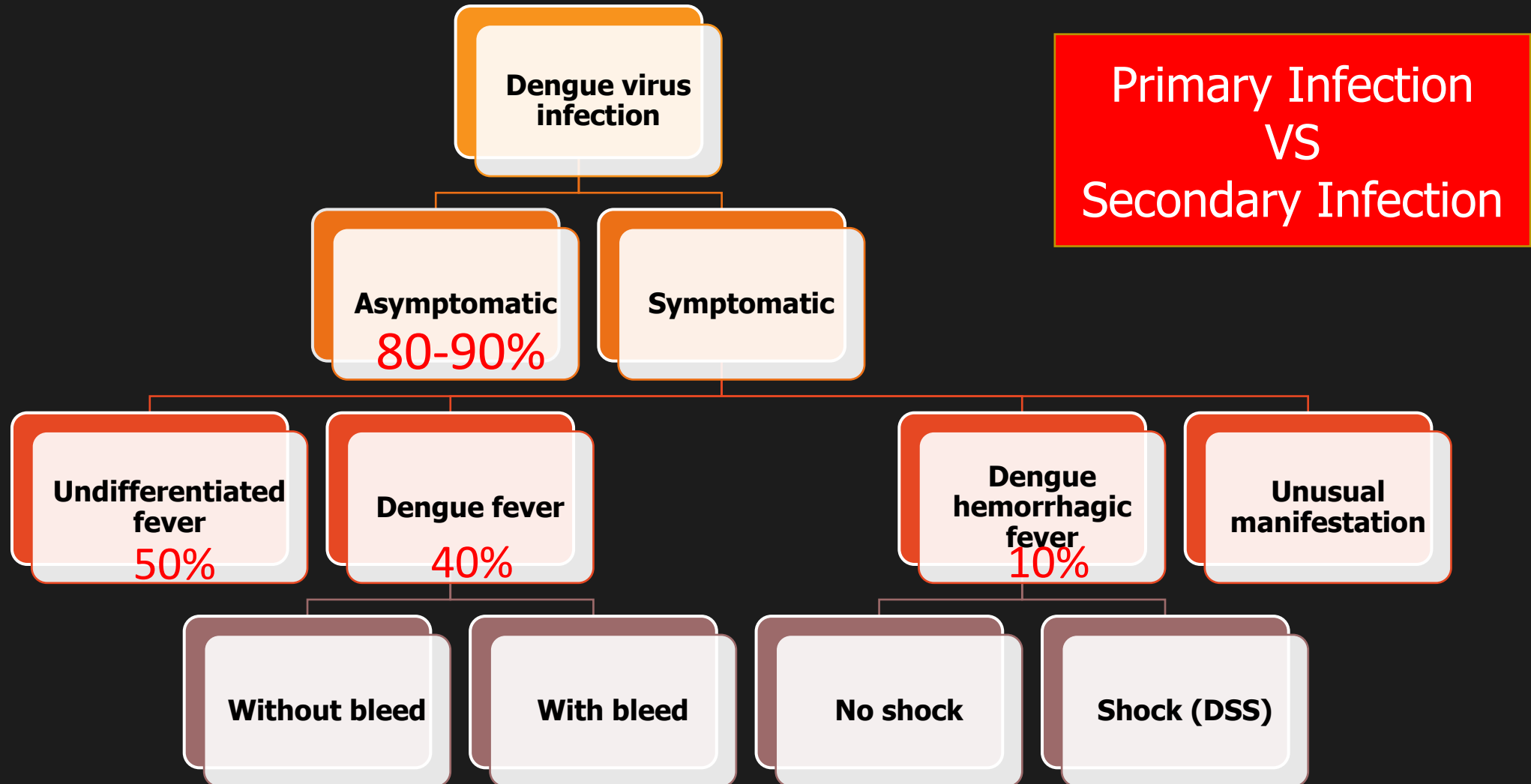
- The host

- an incubation period of 4 -10 days

- Transmission of the dengue virus

- Humans are the main amplifying host of the virus.
- Dengue virus circulating in the blood of viremic humans is ingested by female mosquitoes during feeding.

Clinical Manifestation of Dengue Viral Infection



เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เดงกี (dengue fever: DF)

Probable case หรือ ผู้ป่วยที่น่าจะเป็นไข้เดงกี

ผู้ป่วยที่มีอาการไข้เฉียบพลัน 2-7 วัน ร่วมกับอาการ อาการแสดง สิ่งตรวจพบอย่างน้อย 2 ข้อ

- ปวดศีรษะ
- ปวดบ้นตา
- ปวดกล้ามเนื้อ
- ปวดข้อหรือปวดกระดูก
- ผื่นแดงบริเวณผิวหนัง
- มีจุดเลือดออกบริเวณผิวหนัง หรือมีเลือดกำเดาไหล
- ภาวะเลือดออกผิดปกติโดยพบว่า มีผลการทดสอบด้วย tourniquet test ให้ผลบวก
- ปริมาณเม็ดเลือดขาว $< 5,000$ ตัว/ลบ.มม.
โดยมีเม็ดเลือดขาวชนิด atypical lymphocytes เพิ่มขึ้น
- ค่าฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นร้อยละ 5–10
- ปริมาณเกล็ดเลือด $< 150,000$ ตัว/ลบ.มม.

Tourniquet Test

- Inflate blood pressure cuff to a point midway between systolic and diastolic pressure for 5 minutes
- **Positive test** : 20 or more petechiae per 1 inch²
- The meta-analysis for dengue diagnosis by Tourniquet test
- The sensitivity was 58% (95% CI, 43%-71%)
- The specificity was 71% (95% CI, 60%-80%)

เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เดงกี (dengue fever: DF)

Definite case หรือ ผู้ป่วยยืนยันว่าเป็นไข้เดงกี

ผู้ป่วยที่ได้ผลบวกจากการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี

■ ผู้ป่วยที่มีไข้ 1-5 วัน

- Non structural protein-1 (NS-1 antigen)
 - Rapid strip tests : Sen40-81%, Spec 76-97%
 - ELISA : Sen60-75%, Spec 71-95%
- Reverse transcriptase polymerase chain reaction(RT-PCR) : Sen98-99%, Spec100%

■ ผู้ป่วยที่มีไข้มานานกว่า 5 วันหรือไม่มีไข้แล้ว

- Anti-dengue antibody (IgM/IgG)
 - Rapid strip test : Sen 6-96%, Spec 69-92%
 - HIA, ELISA or immunoblot technology : Sen 96-99%, Spec 78-91% (esp. repeat next 2 weeks)

การตรวจ วิธีการทดสอบ และการแปลผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี

	Sample characteristics	Diagnostic methods	Methodology	Time to results	Interpretation
Confirm dengue infection	-Acute serum	Nucleic acid detection*	RT-PCR, Real time PCR	1-2 days	Positive, Serotype
			NS-1 Ag rapid	1 day	Positive
			NS-1 Ag ELISA	1 day	Positive
	-Acute serum -Convalescent serum	IgM and IgG seroconversion	ELISA	1-2 days	Form negative IgM to positive IgM in pair sera
			HAI	1-2 days	Form negative IgG to positive IgG in pair sera or 4-fold increase IgG level among pair sera
			Neutralization	≥ 7 days	
Probable dengue	-Single serum	IgM, IgG detection	Rapid	Min	Positive
			ELISA**	1-2 days	High IgG level by ELISA or HIA (≥1280)
			HIA	1-2 days	

*ผลบวกจากการทดสอบ มักลดลงในกรณีที่ส่งตรวจหลังจากมีไข้เกิน 3 วัน
**การวินิจฉัยด้วยวิธี ELISA โดย anti DEN IgM : anti DEN IgG ≥ 1.8 ให้วินิจฉัยว่าเป็น primary infection
แต่ถ้าหาก anti DEN Ab IgM : anti DEN Ab IgG < 1.8 ให้วินิจฉัยว่าเป็น secondary infection

Acute serum : วันที่ 1-5 ของการมีไข้
Convalescent serum วันที่ 15-21 หลังการตรวจครั้งแรก
Single serum : หลังวันที่ 5 ของการมีไข้

เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever: DHF)

ผู้ป่วยที่มีอาการไข้เฉียบพลันและสูงลอย 2-7 วัน ร่วมกับมีลักษณะอาการทางคลินิก และมีการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการทั้ง 2 ข้อ ดังต่อไปนี้

■ ลักษณะอาการทางคลินิก

1. ภาวะเลือดออกผิดปกติ
 - เลือดออกบริเวณผิวหนัง ได้แก่ ผลการทดสอบด้วยtourniquet test ให้ผลบวก มีจุดเลือดออก หรือมีจ้ำเลือด
 - เลือดออกในบริเวณเยื่อเมือกต่างๆได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล เลือดออกในทางเดินอาหาร และประจำเดือนมานอกรอบหรือมามากผิดปกติจากเดิม
2. ตับโต มักกดเจ็บ ปวดท้อง หรืออาเจียน
3. ภาวะเดงกีช็อก (dengue shock syndrome: DDS)
 - มีการไหลเวียนเลือดล้มเหลว (circulatory failure) โดยตรวจพบว่า มีชีพจรเต้นเร็วและเบา ผิวหนังเย็นซีด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มือและเท้าเย็น ค่า pulse pressure < 20 mmHg
 - มีค่าความดันเลือดต่ำ (hypotension) ร่วมกับมีภาวะ tissue hypoperfusion เช่น หน้ามืดจะเป็นลม เวียนศีรษะ ปัสสาวะลดลง กระสับกระส่าย ระดับความรู้สึกตัวลดลง หรือมีcapillary refill time มากกว่า 2 วินาที

■ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. มีหลักฐานการรั่วของพลาสมาได้แก่
 - ภาวะเลือดเข้มข้นขึ้น โดยมีการเพิ่มขึ้น ของค่าฮีมาโตคริต มากกว่า/เท่ากับร้อยละ 20 เมื่อเปรียบเทียบกับค่าฮีมาโตคริตเดิม
 - มี pleural effusion มีascites และ/หรือมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ (< 3.5 กรัม/มิลลิลิตรในผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการปกติ หรือ < 4 กรัม/มิลลิลิตรในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน)
2. มีปริมาณเกล็ดเลือด < 100,000 ตัว/ลบ.มม.

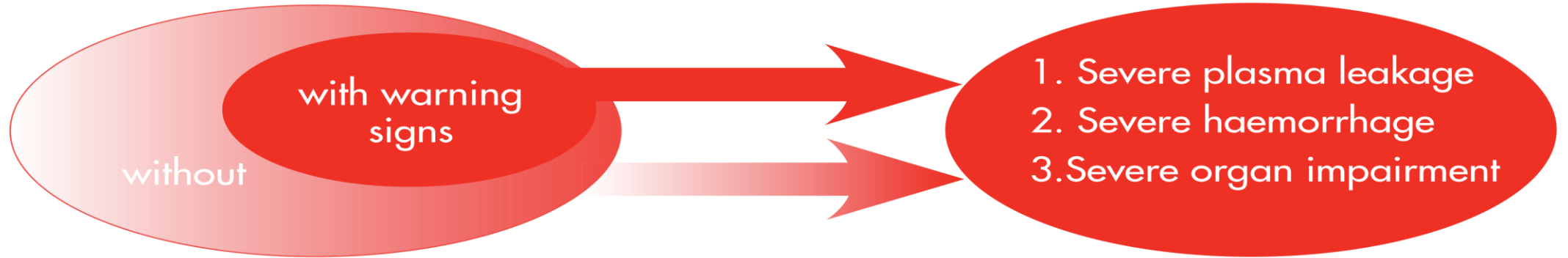
Grading the Severity of Dengue Hemorrhagic Fever

Grade	Symptoms	Labs
I	tourniquet test positive, easy bruising	• Leukopenia • Plt < 100,000 cell/mm³ • No evidence of leakage
II	Spontaneous bleeding	• Plt < 100,000 cell/mm³ • Hct rising > 20%
III (DSS)	Circular failure (weak pulse, hypotension, restlessness)	• Plt < 100,000 cell/mm³ • Hct rising > 20%
IV (DSS)	Profound shock with undetectable blood pressure and pulse	• Plt < 100,000 cell/mm³ • Hct rising > 20%

Expanded Dengue Syndrome / Unusual Manifestations of Dengue

- Encephalopathy / encephalitis
- Hepatic failure
- Renal failure
- Dual infection
- DHF patient with underlying conditions

DENGUE ± WARNING SIGNS



SEVERE DENGUE

CRITERIA FOR DENGUE ± WARNING SIGNS

Probable dengue

live in /travel to dengue endemic area.

Fever and 2 of the following criteria:

- Nausea, vomiting
- Rash
- Aches and pains
- Tourniquet test positive
- Leukopenia
- Any warning sign

Laboratory-confirmed dengue

(important when no sign of plasma leakage)

Warning signs*

- Abdominal pain or tenderness
- Persistent vomiting
- Clinical fluid accumulation
- Mucosal bleed
- Lethargy, restlessness
- Liver enlargement >2 cm
- Laboratory: increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count

*(requiring strict observation and medical intervention)

CRITERIA FOR SEVERE DENGUE

Severe plasma leakage

leading to:

- Shock (DSS)
- Fluid accumulation with respiratory distress

Severe bleeding

as evaluated by clinician

ICU

Severe organ involvement

- Liver: AST or ALT ≥ 1000
- CNS: Impaired consciousness
- Heart and other organs

OPD

IPD

who dengue: guidelines for diagnosis treatment, prevention and control

Severe dengue

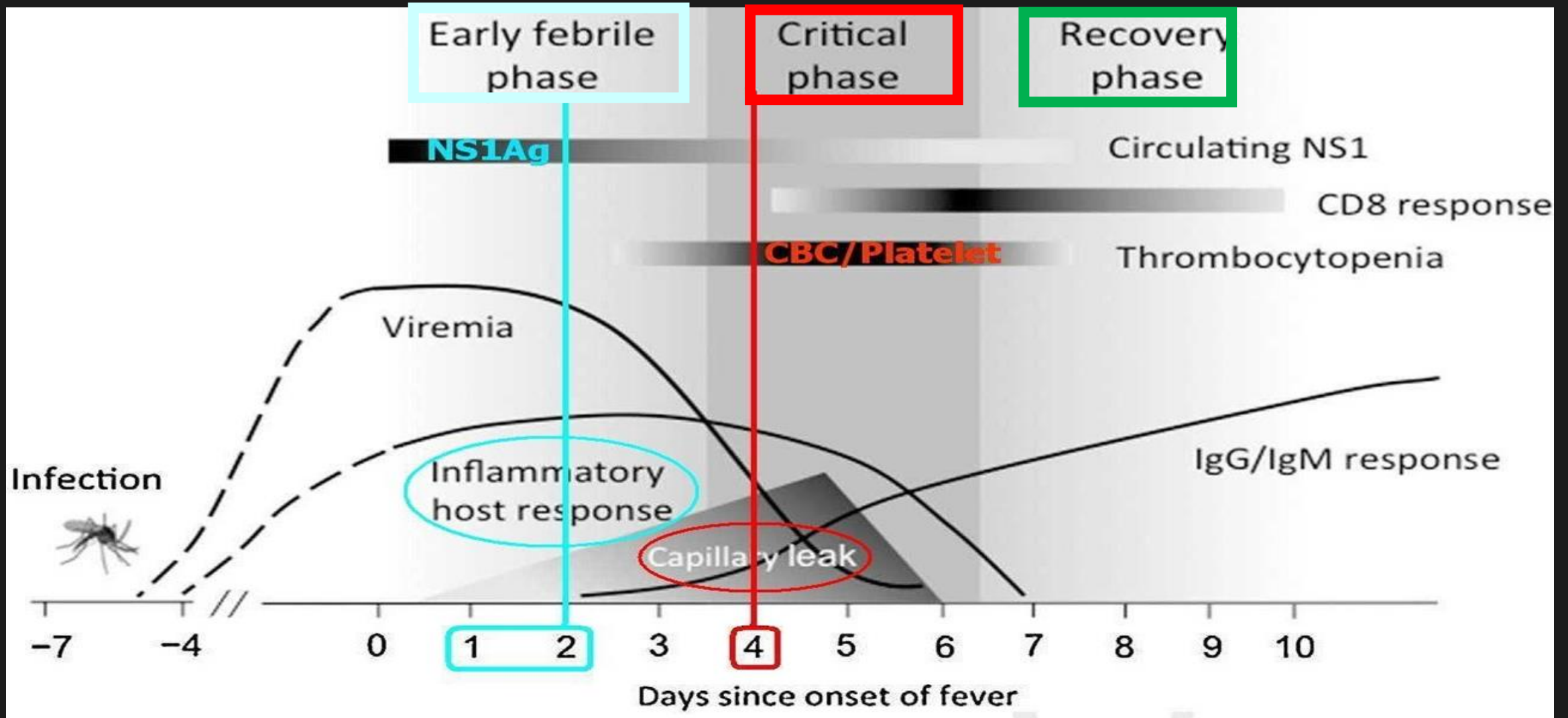
Presenting with fever of 2–7 days plus any of the followings:

- **plasma leakage** that may lead to shock (dengue shock) and/or fluid accumulation, with or without respiratory distress
- **severe bleeding**
- **severe organ impairment** : Liver, Kidney, CVS, Respi

Severity of Dengue Infection

WHO SEARO 1997 Guideline	WHO 2009 Guideline
❖ Undifferentiated fever ❖ Dengue fever ❖ Dengue hemorrhagic fever # DHF grade I # DHF grade II # DHF grade III # DHF grade IV	❖ Probable dengue ❖ Dengue without warning signs ❖ Dengue with warning signs ❖ Severe dengue # Severe plasma leakage # Severe bleeding # Severe organ involvement

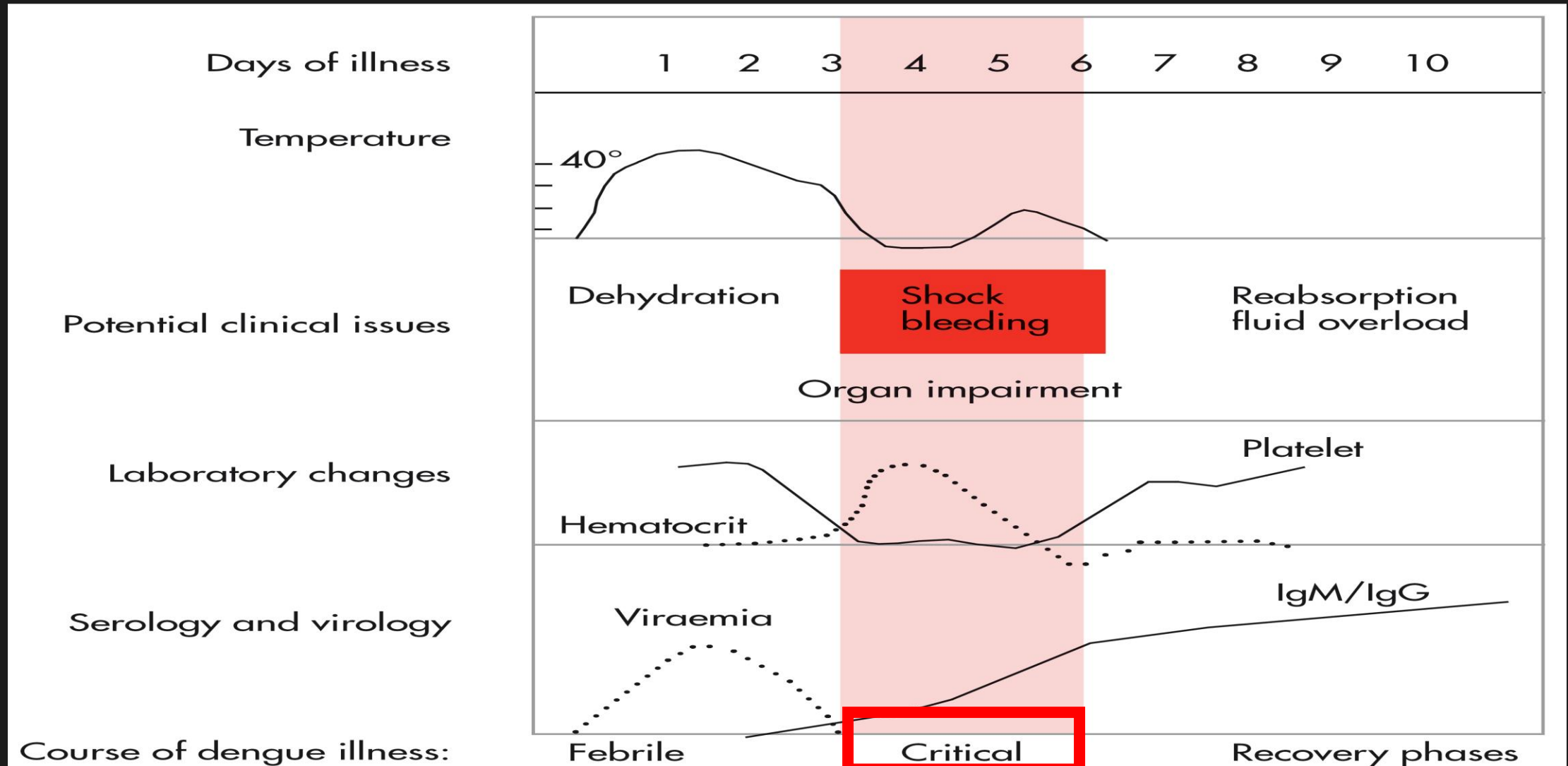
Pathogenesis and Clinical Course



The Various Clinical Problems During the Different Phases of Dengue

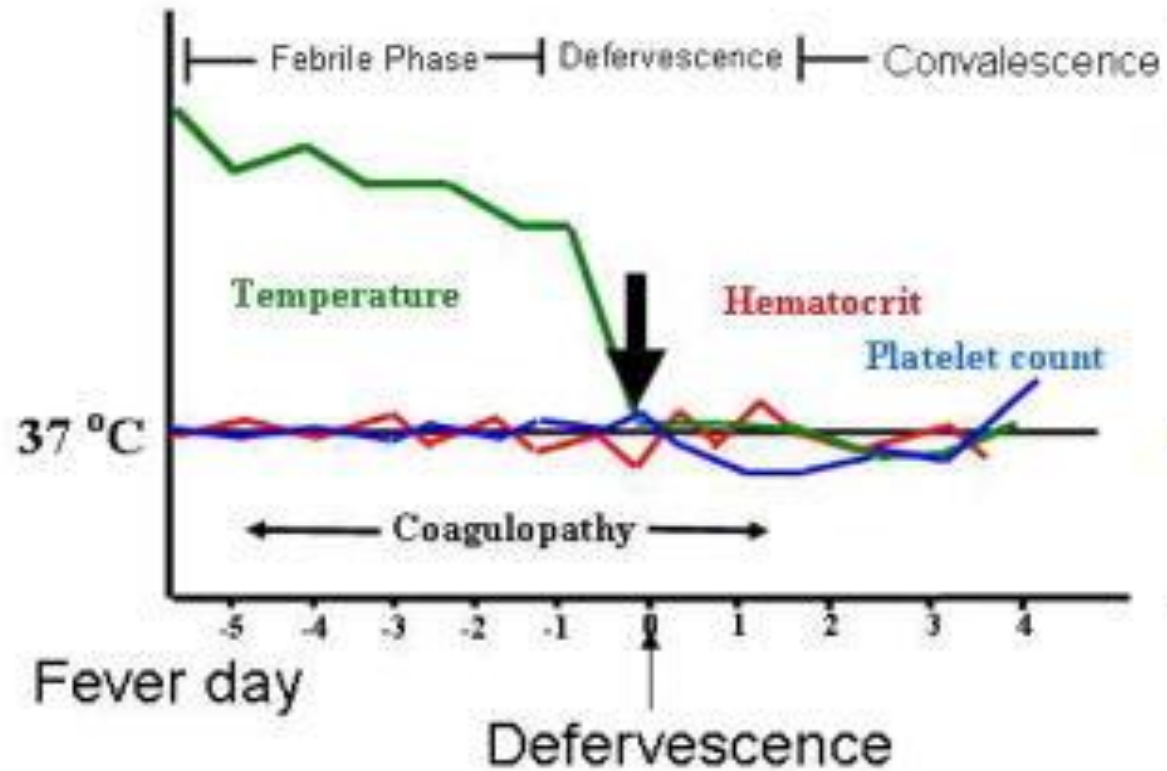
Phase	Clinical
Febrile phase	Dehydration; high fever may cause neurological disturbances and febrile seizures in young children
Critical phase	Shock from plasma leakage; severe hemorrhage; organ impairment
Recovery phase	Hypervolemia (only if intravenous fluid therapy has been excessive and/or has extended into this period)

The course of dengue illness

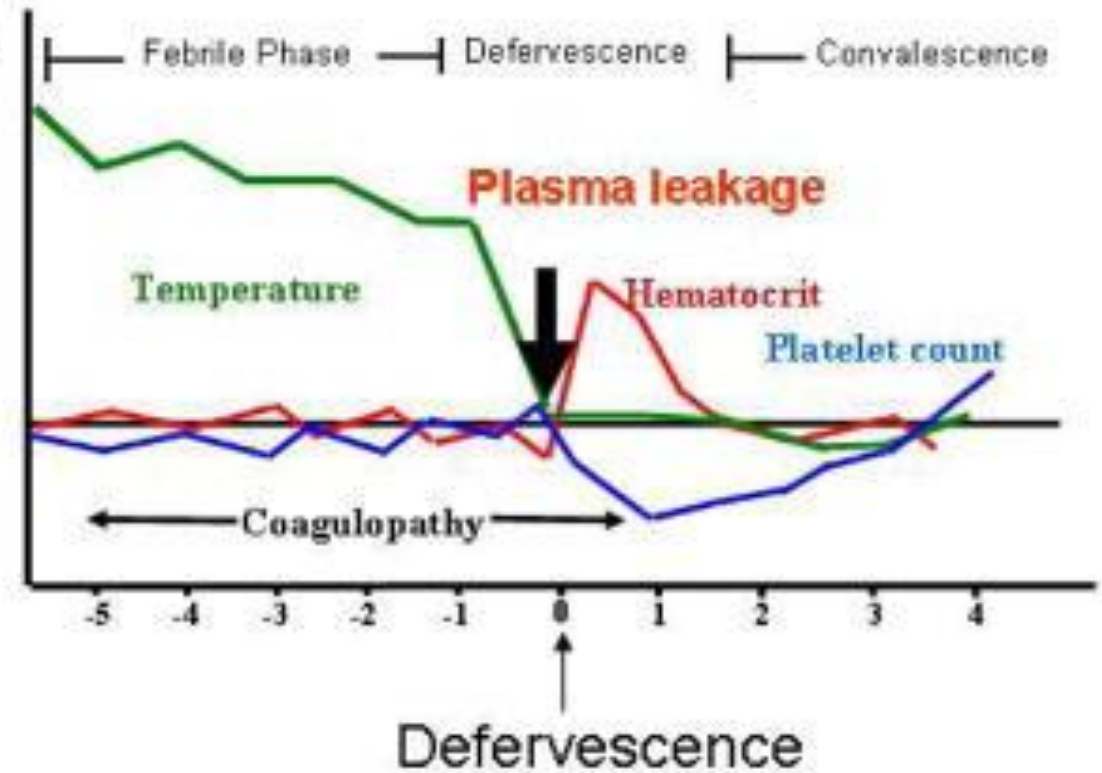


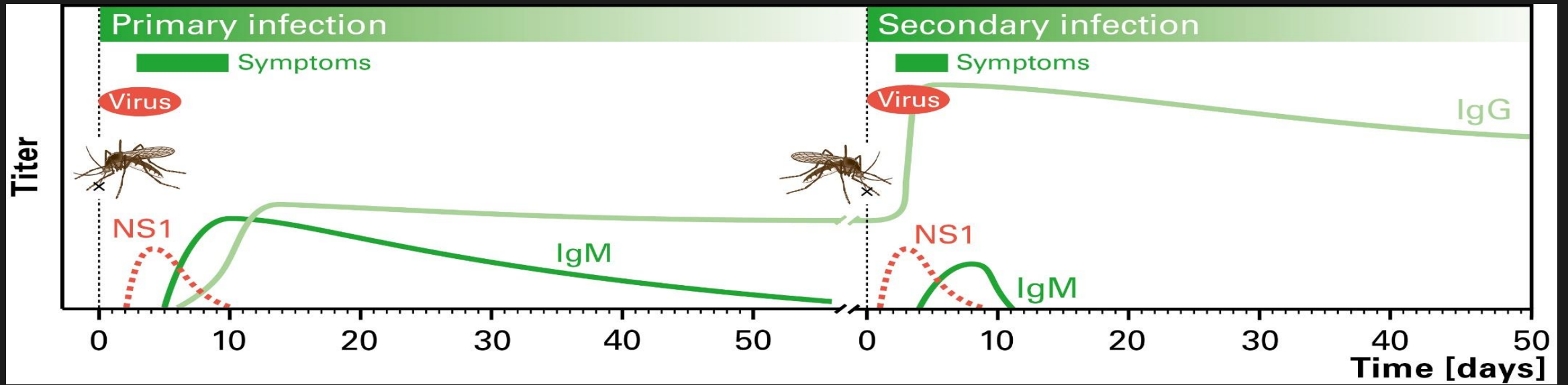
Clinical Course

DF



DHF





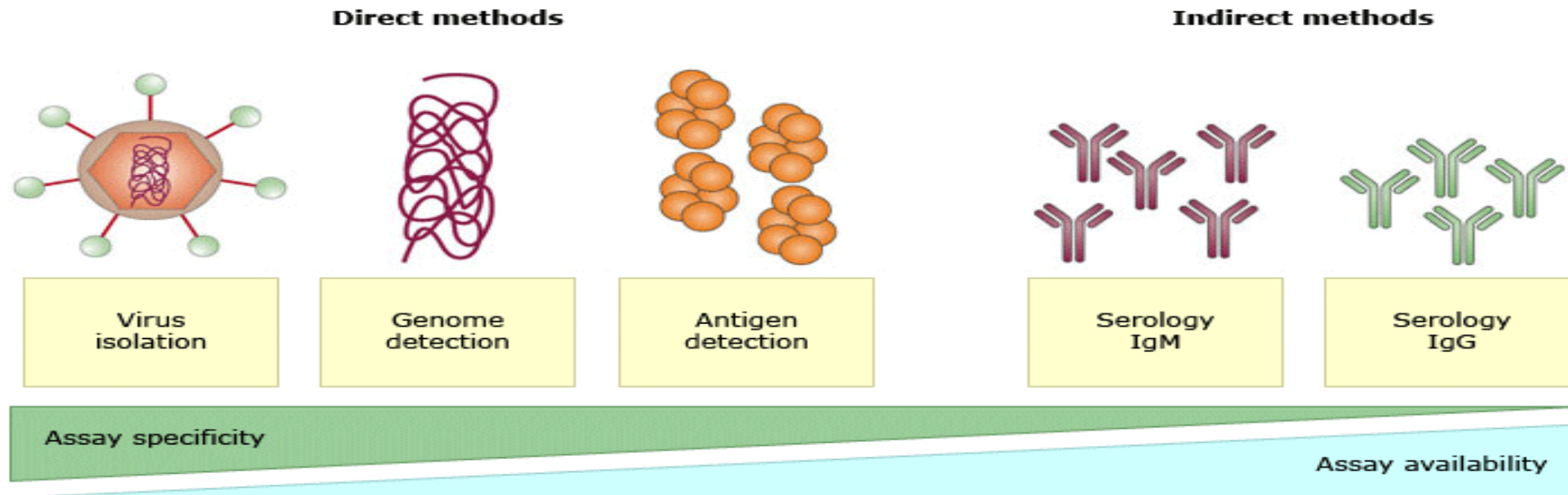
Primary Infection

1. NS1 Antigen
 - Day 1 after onset of fever and up to Day 9.
2. IgM antibodies
 - From the day 5 after onset of fever and rise for 1-3 weeks, then for up to 60 days.
3. IgG antibodies
 - From the day 10-14 after onset of fever and persists for life.

Secondary Infection

1. NS1 antigens
 - Day 1 after onset of fever and up to Day 9.
 - Not detectable once anti-NS1 IgG antibodies are produced
 - Appeared in short period
2. IgM antibodies
 - Produced at low or undetectable levels or for a shorter period than in a primary infection.
3. IgG antibodies
 - Rising rapidly 1-2 days after onset of symptoms

Comparison of Diagnostic Tests according to their accessibility and confidence



Comparative merits of laboratory methods for diagnosis of dengue infection.

Ig: immunoglobulin.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Microbiology. Peeling RW, Artsob H, Pelegriño JL, et al. Evaluation of diagnostic tests: Dengue. Nat Rev Microbiol 2010; 8:S30. Copyright © 2010.

www.nature.com/nrmicro.

การตรวจ วิธีการทดสอบ และการแปลผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี

	Sample characteristics	Diagnostic methods	Methodology	Time to results	Interpretation
Confirm dengue infection	-Acute serum	Nucleic acid detection*	RT-PCR, Real time PCR	1-2 days	Positive, Serotype
			NS-1 Ag rapid	1 day	Positive
			NS-1 Ag ELISA	1 day	Positive
	-Acute serum -Convalescent serum	IgM and IgG seroconversion	ELISA	1-2 days	Form negative IgM to positive IgM in pair sera
			HAI	1-2 days	Form negative IgG to positive IgG in pair sera or 4-fold increase IgG level among pair sera
			Neutralization	≥ 7 days	
Probable dengue	-Single serum	IgM, IgG detection	Rapid	Min	Positive
			ELISA**	1-2 days	High IgG level by ELISA or HIA (≥1280)
			HIA	1-2 days	

*ผลบวกจากการทดสอบ มักลดลงในกรณีที่ส่งตรวจหลังจากมีไข้เกิน 3 วัน

**การวินิจฉัยด้วยวิธี ELISA โดย anti DEN IgM : anti DEN IgG ≥ 1.8 ให้วินิจฉัยว่าเป็น primary infection แต่ถ้หาก anti DEN Ab IgM : anti DEN Ab IgG < 1.8 ให้วินิจฉัยว่าเป็น secondary infection

Acute serum : วันที่ 1-5 ของการมีไข้
Convalescent serum วันที่ 15-21 หลังการตรวจครั้งแรก
Single serum : หลังวันที่ 5 ของการมีไข้

Management of Dengue viral infection

1. Does the patient have dengue or other illnesses?
2. Which phase of dengue(febrile/critical/recovery)?
date/onset of illness, time to defervescence, trending of Hct, WBC, Platelet count
3. What is the hydration state?
oral fluid intake / diarrhea / vomiting / urine output
4. Are dengue warning signs present?
yes -> hospitalization for close monitoring
5. What is the hemodynamic state?
stable / compensated shock / hypotensive shock
6. What is the best medical plan for the patient?

A stepwise approach to the management of dengue

- Step I—Overall assessment
- Step II—Diagnosis, assessment of disease phase and severity
- Step III—Management
 - Group A – patients who may be sent home
 - Group B – patients who should be referred for in-hospital management
 - Group C – patients who require emergency treatment and urgent referral when they have severe dengue

Hemodynamic Assessment

Parameters	Stable circulation	Compensated shock	Hypotensive shock
Hypotensive shock	Clear and lucid	Clear and lucid (shock can be missed if you do not touch the patient)	Change of mental state (restless, combative)
Capillary refill time	Brisk (<2 sec)	Prolonged (>2 sec)	Very prolonged, mottled skin
Extremities	Warm and pink extremities	Cool peripheries	Cold, clammy extremities
Peripheral pulse volume	Good volume	Weak and thread	Feeble or absent
Heart rate	Normal for age	Tachycardia	Severe tachycardia with bradycardia in late shock
Blood pressure	- Normal for age - Normal pulse pressure for age	- Normal systolic pressure but rising diastolic pressure - Narrowing pulse pressure - Postural hypotension	- Narrowed pulse pressure(<20 mmHg) - Hypotension or Unrecordable blood pressure
Respiratory rate	Normal for age	Tachypnea	- Metabolic acidosis - hyperpnoea/ Kussmaul's breathing

Clinical presentation of warning signs

No warning signs

**Patient with fever < 3 days
(no warning sign and clinical stable)**

Out-patient Care

- Investigation for other dis.

OPD follow up every 1-2 days until patient has no fever for 2 days

- Follow symptoms and signs of DF/DHF
- Find warning signs
- Hydration with electrolyte fluid
- Aware of therapy with paracetamol NSAIDs, H2-blocker

Investigation every 1-3 days:

- CBC - Tourniquet test

**Patient with 4-10 days of fever
Check symptoms and signs of plasma leakage syndrome**

No Leakage

Indication for hospitalization

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| - Clinical judgment | - Acute renal failure, |
| - Significant bleeding | hepatic failure, heart |
| - Dengue shock syndrome (DSS) | failure, alteration of |
| - Hematocrit > 50 % | consciousness, |
| - Platelet < 20,000/ mm ³ | severe hypoxemia |
| - AST or ALT > 500 IU/mL | - Pregnant woman |
| | - Morbid obesity |
| | - Difficult to out-patient care |

**Hospitalization
(depend on physician's decision)**

warning signs

- Abdominal pain or tenderness
- Persistent vomiting
- Clinical fluid accumulation
- Mucosal bleed
- Lethargy, restlessness
- Liver enlargement >2 cm
- Increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count

Leakage syndrome

Hospitalized patient with probable or definite dengue infection

Follow up symptoms and signs of DF/DHF and warning signs

- Support care and hydration with electrolyte fluid
- Aware of therapy with paracetamol and unnecessary drugs such as NSAIDs, aspirin, antiplatelet agents and H₂-blocker
- Consider investigations : CBC (every 1-3 days)
AST, ALT (every 1-3 days as indicated such as severe vomiting, hepatomegaly, pregnancy) PT, APTT in case of abnormal bleeding
Definite diagnosis (NS1, PCR, ELISA, rapid chromatographic)
Laboratory diagnosis for other diseases

Symptoms and signs of abnormal bleeding (exclude petechiae)

- Severe bleeding eg. GI bleeding, intracerebral haemorrhage etc.
- Find etiology of bleeding and consider platelet transfusion and blood transfusion (keep platelet > $50 \times 10^9/L$)
- Consider packed red cell and fresh frozen plasma (FFP) for patient with unstable hemodialysis due to severe bleeding

Diagnosis of plasma leakage syndrome (one of the followings)

Hematocrit > 50 or Evidence of plasma leakage eg. Hemoconcentration (increased > 20% of normal Hct)
Pleural effusion, Hypotension, Hypoalbuminemia

Diagnosis of plasma leakage syndrome (one of the followings)

Hematocrit > 50% or

Evidence of plasma leakage eg. Hemoconcentration (increased > 20% of normal Hct), Pleural effusion

Hypotension, Hypoalbuminemia

Plasma leakage

Diagnosis DHF stage II

Supportive treatment and close monitoring

Give crystalloid

Monitoring hypotension, pulse pressure < 20 mmHg, poor tissue perfusion

Hypotension, shock and pulse pressure < 20mmHg

Assess hydration and abnormal bleeding

Start treatment with 500-1,000 mL/hr of crystalloid

Evaluation 1-2 hrs after treatment

2 hrs after treatment

Persistent hypotension, pulse pressure < 20 mmHg

Change IV to colloids eg. fresh frozen plasma (FFP), albumin, dextran

Persistent Hypotension, shock : Consider invasive monitoring and consider vasopressor

No plasma leakage

Fever ?

Fever

- Supportive treatment
- Follow up S/S of DF, DHF
- Monitoring warning signs
- Investigation for other dis.

No Fever

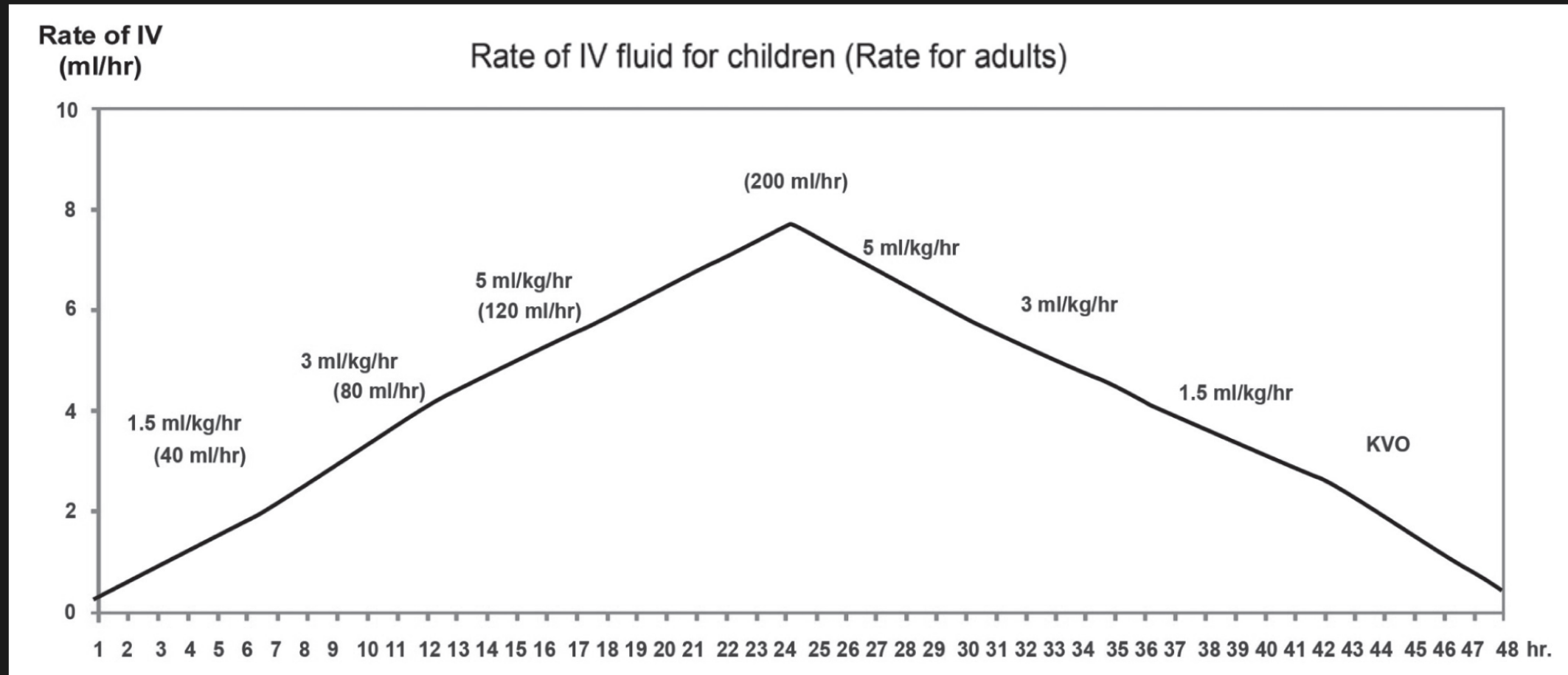
No fever > 1 day
Consider discharge when patient has

- No bleeding
- Increasing and level of Platelet > 20,000 /mm³
- May sent investigation for definite Dx

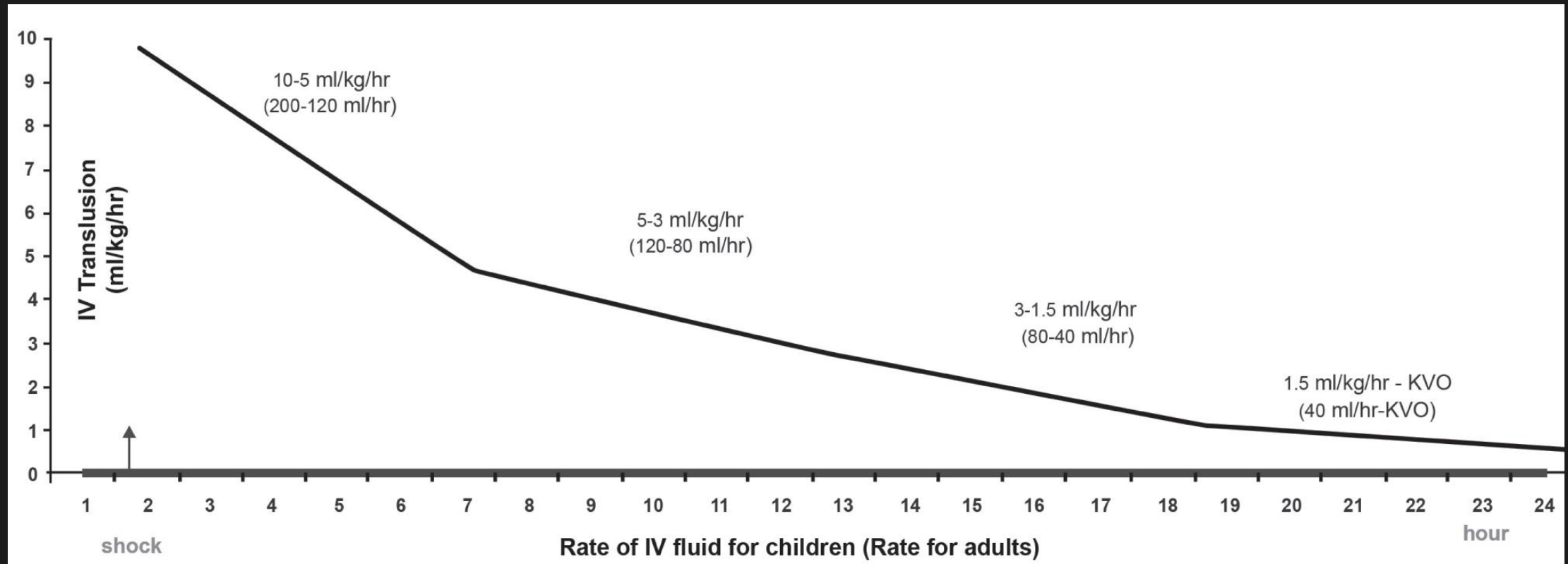
Normotension & pulse pressure > 20 mmHg
Oral/IV fluid (depend on clinical status, Hct, Volume and Sp gr of Urine)

Assessment of Convalescent stage

Rate of IV in DHF (Grade I, II)



Rate of IV in DHF (Grade III, IV)



Rate IV fluid in child (ml/kg/hr.)	Rate IV fluid in Adult (ml/kg/hr.) *	Reference
1.5	40-50	M/2
3	80-90	Maintenance
5	100-120	M + 5% deficit
7	120-150	M + 7% deficit
10	300-500	M + 10% deficit

ในผู้ใหญ่แนะนำให้คืดน้ำหนักตัวตาม IBW แต่ไม่เกิน 50 กิโลกรัม

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไข้เลือดออกระยะที่ 2 และมีการรั่วของพลาสมา (plasma leakage)

ความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ และ pulse pressure > 20 mmHg	ความดันโลหิตต่ำ และ/หรือ pulse pressure < 20 mmHg	ภาวะช็อก	ภาวะช็อก แม้ได้รับสารน้ำ crystalloid solution อย่างเต็มที่แล้ว
- พิจารณาให้สารน้ำทางเส้นเลือดได้แก่ 5%D saline , NSS เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการ อาเจียน และรับประทาน อาหาร/ดื่มน้ำเกลือแร่ไม่ได้ โดยเริ่มที่ให้ในอัตรา 40-80 ml/hr - เมื่อผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่ระยะวิกฤต ให้ค่อยๆ เพิ่มอัตราการให้สารน้ำทางเส้นเลือด โดยปรับตามอาการทางคลินิก, vital signs, Hct, ปริมาณปัสสาวะและความถ่วงจาเพาะของปัสสาวะ	- IV isotonic crystalloid เช่น 0.9%saline หรือ RLS 5-7 ml/kg/hr x1-2 hr - ถ้า clinical และ parameter ดีขึ้น ให้ลดสารน้ำเป็น 3-5 ml/Kg/hr x 2 -4 hr จากนั้นลดสารน้ำเป็น 2-3 ml/Kg/hr จนอาการคงที่ - ถ้า clinical และ parameter ไม่ดีขึ้น /แยลง ให้เพิ่มสารน้ำเป็น 7-10 ml/Kg/hr อีก 1-2 ชม (ภายใน 2-4 ชม) และประเมินอาการ ถ้าไม่ดีขึ้น (ภายใน 2-4 ชม) ให้การรักษาแบบผู้ป่วยภาวะช็อก	- IV isotonic crystalloid - ถ้า clinical และ parameter ดีขึ้น ให้ลดสารน้ำเป็น 5-7 ml/Kg/hr x 1-2 hr และปรับลดตามลำดับ *ถ้า clinical และ parameter ไม่ดีขึ้น /แยลง ให้เปลี่ยนสารน้ำเป็น colloid solution เช่น 5% albumin, Dextran, FFP 10 ml/kg/hr x 1 hr และประเมินอาการ ถ้าไม่ดีขึ้น รักษาแบบผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก แม้ได้รับสารน้ำ crystalloid solution อย่างเต็มที่แล้ว	- พิจารณาหาสาเหตุร่วม - เช่น severe bleeding, metabolic acidosis, severe sepsis, pneumothorax เป็นต้น และเริ่มให้ยาประคองความดันโลหิต (vasopressor) เช่น norepinephrine ขนาด เริ่มต้นที่ 0.1-0.2 mcg/kg/min และปรับขนาดยาทุก 10-15 นาที (max dose 1-2 mcg/kg/min) - เมื่ออาการดีขึ้นให้พิจารณาลดสารน้ำและลดยาประคองความดันโลหิตลง

การรักษา และข้อมูลทางคลินิกที่เหมาะสมนำมาใช้ในบริบทต่างๆ

การรักษา/ข้อมูลทางคลินิก	รพ.ชุมชน	รพ.ทุติยภูมิ,ตติยภูมิ	ICU
Fluid challenge	/	/	/
Mental status	/	/	/
Hemodynamic	/	/	/
parameters: HR, BP	/	/	/
Capillary refill	/	/	/
Urinalysis	/	/	/
Urine output, fluid balance	/	/	/
Lactate		/	/
Dynamic pressure parameters e.g. Pulsepressure variation (PPV), SVV, IVC collapsibility, PLR testing			/
Staticpressure parameters e.g. CVP			/
Echocardiogram			/
ScvO2			/

การให้สารน้ำในผู้ใหญ่

- หลักการให้สารน้ำในผู้ใหญ่ เพื่อให้มีสารน้ำเพียงพอจนเริ่มมี tissue perfusion ได้ดีเท่านั้น เช่น ปัสสาวะออกไม่เกิน 20-40 มล./ชม. อัตราชีพจร 90-100 ครั้ง/นาที, pulse pressure > 20 มม.ปรอท และมีลักษณะทางคลินิกคือ รู้ตัวดี มือเท้าไม่เย็นซีด เป็นต้น อาจจะมีการปรับปริมาณสารน้ำให้ได้ หากผู้ป่วยมีการสูญเสียสารน้ำมาก จากการอาเจียนและอุจจาระร่วง
- ไม่มีภาวะช็อก: ให้ดื่ม น้ำเกลือแร่ โดยหลีกเลี่ยงการให้สารน้ำทางหลอดเลือด ยกเว้นมี อาเจียนมากไม่สามารถดื่ม น้ำเกลือแร่ได้ หรือมี Hct สูงขึ้น หรือมีภาวะการขาดสารน้ำ (dehydration) อย่างชัดเจน โดยขนาดที่ให้ไม่ควรเกิน 40 มล./ชม. (และให้ไม่ควร เกิน 20 มล./ชม. ในระยะ maintenance) โดยเพิ่ม อัตราของสารน้ำตามความจำเป็นเมื่อมี Hct สูงขึ้น

การให้สารน้ำในผู้ใหญ่

- **ในระยยะวิกฤต** คิดปริมาณสารน้ำไม่เกิน 4,600 มล. ในระยยะ 24-48 ชม. โดยไม่ควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ นานเกิน 2 วันหลังผู้ป่วยมีภาวะช็อก หรือ 3 วัน หลังจากผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซล/ลบ.มม.
- **Impending shock** : เริ่มให้ 5% D/NSS 300-500 มล./ชม. ในเวลา 1 ชม. แล้วลดอัตราการครึ่งหนึ่งทุก 1-2 ชม. ในช่วง 6 ชม. แรก ก่อนจะลดเหลือ 80 มล./ชม. ใน 6- 12 ชม. ต่อมา และเหลือ 40 มล./ชม. จนถึง KVO ภายในเวลา 24 ชม.
- **Profound shock** : ให้ NSS free flow 10-15 นาที จนวัด BP ได้แล้ว ให้สารน้ำต่อเหมือนใน impending shock ถ้ายังไม่สามารถวัดความดันโลหิตได้ภายใน 15-30 นาที ต้องหาภาวะแทรกซ้อนและแก้ไขทันที ที่พบบ่อยคือ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และช่องท้อง, hypocalcemia, hypoglycemia และ severe acidosis และพิจารณาให้ FFP, Albumi

Crystalloid

- **Isotonic crystalloid** : 5% dextrose in normal saline, 0.9% sodium chloride (ให้มากระวังภาวะ hyperchloremic acidosis)
- **Balanced crystalloid** : acetated Ringer's, lactated Ringer's with or without 5% dextrose

Colloid

- **Indication:**
 - DHS with non response crystalloid (Hct rising, Hypotension, pulse weak)
 - Volume overload in critical phase
- **Hyper-oncotic:** Dextran 40
 - Dose: 10ml/kg/hr (max. 30ml/kg/day, 1L/day)
 - SE; AKI and coagulopathy
- **Iso-oncotic:** FFP, 5% albumin
 - FFP dose: 5-10ml/kg/hr (max. 40ml/kg/day)

Pitfalls in Management of Dengue Viral Infection in Adults

- **Lack of awareness**
- **Plasma leakage:** Intravascular hemolysis, bleeding, persistence Fever
- **Severe bleeding** : concealed bleeding, hemolysis
- **Hemodynamic abnormality**
 - DSS in adults
 - Monitoring in DHF/DSS adult patients
 - Rate and volume of IV replacement in DHF/DSS
 - Avoid inadequate volume / volume overload
- **Elevated liver enzyme** : More unnecessary drugs (toxicity, adverse reaction)
- **Unusual manifestations** :
 - **Co-infection**
 - Other underlying diseases in adult/elderly

Causes of fluid overload are:

- Excessive and/or too rapid intravenous fluids;
- Incorrect use of hypotonic rather than isotonic crystalloid solutions;
- Inappropriate use of large volumes of intravenous fluids in patients with unrecognized severe bleeding
- Inappropriate transfusion of fresh-frozen plasma, platelet concentrates and cryoprecipitate
- Continuation of intravenous fluids after plasma leakage has resolved (24–48 hours from defervescence)
- Co-morbid conditions such as congenital or ischemic heart disease, chronic lung and renal diseases.

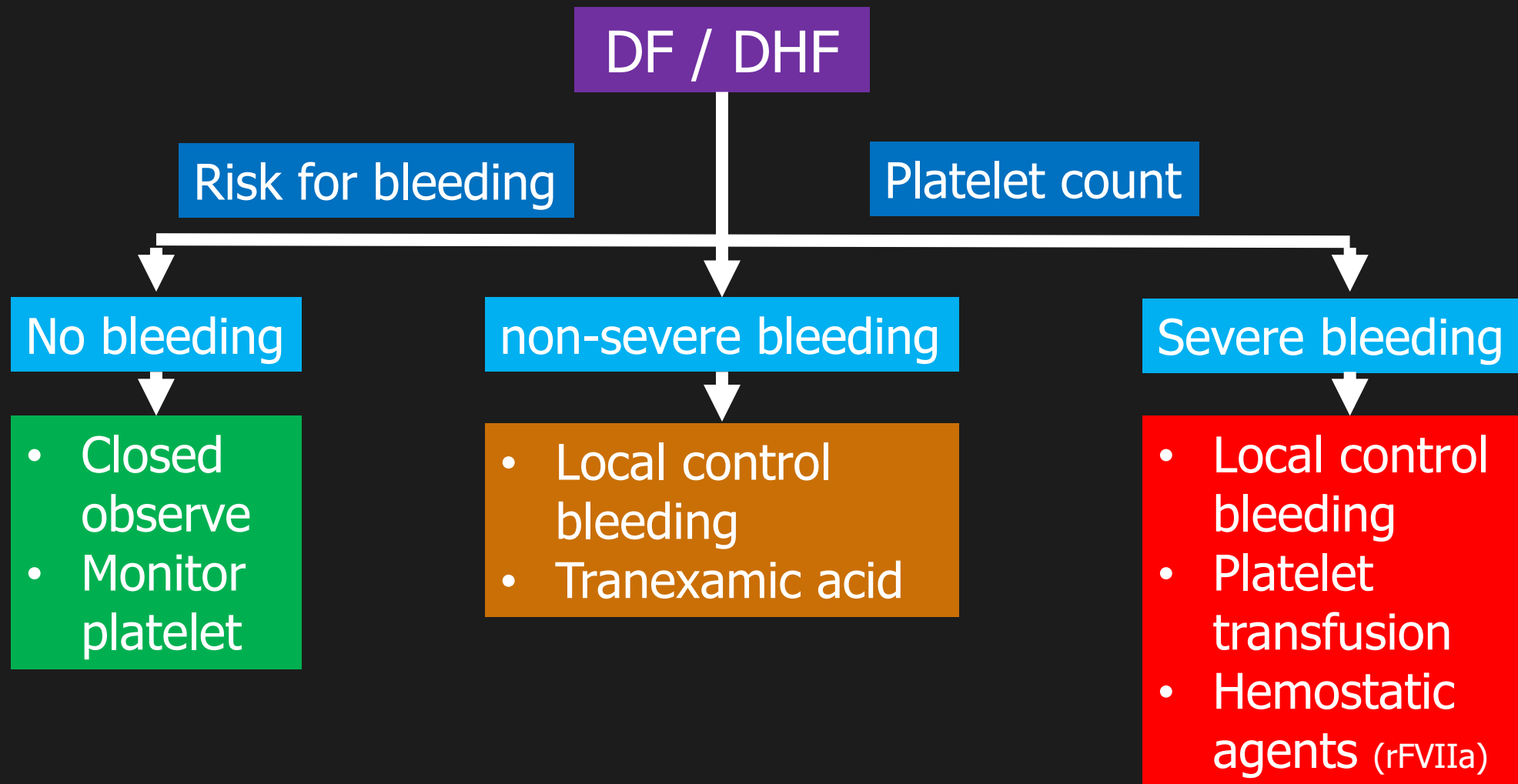
Bleeding

- Usually from the gastrointestinal tract, and/or vagina in adult females
- Patients at **risk of major bleeding** :
 - – Prolonged/refractory shock;
 - – Hypotensive shock and renal or liver failure and/or severe and persistent metabolic acidosis;
 - – **Given non-steroidal anti-inflammatory agents;**
 - – **Pre-existing peptic ulcer disease;**
 - – **On anticoagulant therapy;**
 - – Have any form of trauma, including intramuscular injection.
- **Patients with hemolytic conditions are at risk of acute hemolysis with hemoglobinuria and will require blood transfusion**

Severe bleeding can be recognized

- Persistent and/or severe overt bleeding in the presence of unstable hemodynamic status, regardless of the hematocrit level
- A decrease in hematocrit after fluid resuscitation together with unstable hemodynamic status;
- Refractory shock that fails to respond to consecutive fluid resuscitation of 40-60 ml/kg;
- Hypotensive shock with low/normal hematocrit before fluid resuscitation
- Persistent or worsening metabolic acidosis + a well- maintained systolic blood pressure, especially in those with severe abdominal tenderness and distension.

แนวทางการพิจารณาให้การรักษาสำหรับ ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยเดงกี



แนวทางการดูแลผู้ป่วยผู้ป่วยแดงก็ที่ได้รับยากลุ่ม Antiplatelet agents

- ผู้ป่วยที่ได้รับยา ticagrelor ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็น aspirin หรือ clopidogrel
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดพร้อมกัน (dual antiplatelet therapy: DAPT) สามารถลดเหลือ clopidogrel เพียงชนิดเดียวได้อย่างปลอดภัย ในกรณีต่อไปนี้
 - acute coronary syndrome ที่ได้รับการใส่ drug eluting stent และได้รับ DAPT มากกว่า 1 ปี หรือในกรณีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสูงควรได้รับ DAPT มากกว่า 6 เดือน
 - stable coronary artery disease ที่ได้รับการใส่ drug eluting stent และได้รับ DAPT มากกว่า 6 เดือน หรือในกรณีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสูงควรได้รับ DAPT มากกว่า 1 เดือน
 - ผู้ป่วยเส้นเลือดในสมองอุดตันที่ได้รับ DAPT มากกว่า 21 วัน
- ในกรณีที่ผู้ป่วยยังอยู่ในช่วงเวลาที่ไม่สามารถหยุด DAPT ได้ให้พิจารณาดังนี้
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกไม่รุนแรงหรือไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล ให้รับประทาน DAPT ต่อผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในระดับรุนแรงปานกลางคือ hemoglobin ลดลงมากกว่า 3 กรัม/มิลลิลิตร หรือ ต้องเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลจากภาวะเลือดออกให้ลดยาลงเหลือเพียง clopidogrel
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในระดับรุนแรงมากคือ hemoglobin ลดลงมากกว่า 5 กรัม/มิลลิลิตร หรือมีโอกาเสียชีวิตให้หยุดยา
- **ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญร่วมประเมิน**

แนวทางการดูแลผู้ป่วยผู้ป่วยแดงก็ที่ได้รับยา Anticoagulants

- ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านลิ่มเลือดชนิดรับประทาน (warfarin หรือ direct oral anticoagulants) ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็น unfractionated heparin
- อาจพิจารณาหยุดยาต้านลิ่มเลือดในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่มี CHA₂DS₂-VASc score 1 คะแนน
- ผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 25,000 ตัว/ลบ.มม. ให้พิจารณาหยุดยาต้านลิ่มเลือด (ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจมาก่อน อาจพิจารณาหยุดยาได้ 10-14 วัน)
- **ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญร่วมประเมิน**

Dengue in Pregnancy

ผลของการติดเชื้อเดงกีต่อการตั้งครรภ์

- คลอดก่อนกำหนด
- Pre-eclampsia
- ทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อย
- การผ่าตัดคลอดและการแท้งสูงขึ้น
- ความเสี่ยงของการติดเชื้อเดงกีในทารกมักเกิดในสตรีตั้งครรภ์ที่มีการ ติดเชื้อในระยะใกล้คลอด (มีไข้ก่อนคลอด 1 สัปดาห์)
- อาจเกิดการเสียชีวิตหากมีการคลอดหรือการผ่าตัดในช่วง critical phase
- ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่แสดงว่าว่าการติดเชื้อเดงกีระหว่างตั้งครรภ์ทำให้ ทารกเกิดความพิการแต่กำเนิด

Dengue in Pregnancy

ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรค

- สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นไข้เลือดออกแดงก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการรุนแรง (severe dengue hemorrhagic fever และ dengue shock syndrome) และ เสียชีวิตสูงกว่าสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรภ์
- อายุครรภ์มากขึ้น มีโอกาสที่จะมีอาการรุนแรงกว่าอายุครรภ์น้อยโดย เฉพาะในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ - การวินิจฉัยยากขึ้นเนื่องจากผลของการเปลี่ยนแปลงจาก physiologic of pregnancy

Normal Pregnancy VS Dengue VS HELLP

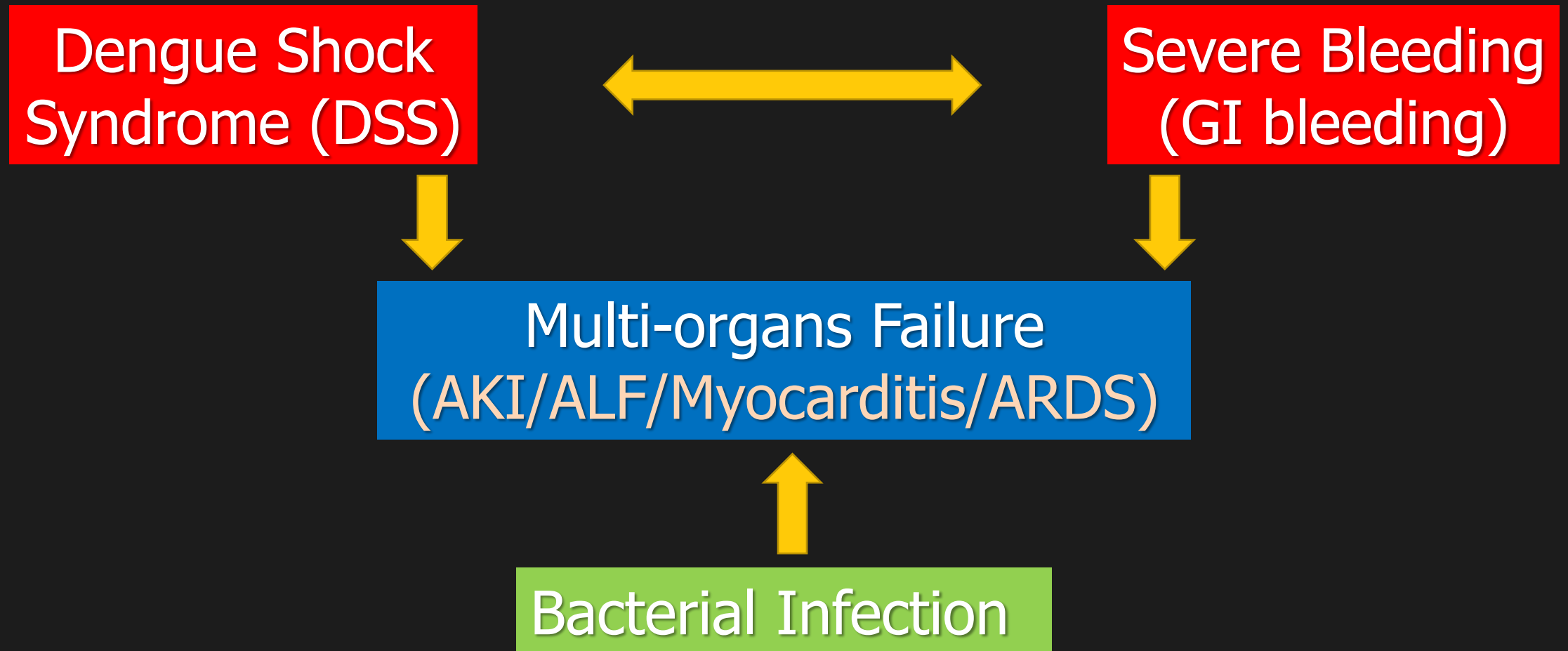
	Normal Pregnancy	Dengue	HELLP
Fever	Blunted febrile response	+	-
Bleeding	Bleeding can be due to Obstetrical cause	+ (mild to severe)	- (DIC in severe)
Abdominal pain	+/-	+/-	+/-
Ascites, Pleural effusion	-	+ (Plasma leakage)	-
WBC	Elevated	Leukopenia	No specific changes
Thrombocytopenia	+	+	+
Hematocrit	Decreased	Increased	Normal / decreased
Hemolysis	-	-	+
Liver enzymes	Mild Elevated	Mild to severe Elevated	Mild to moderate Elevated

ข้อบ่งชี้ในการส่งตัวผู้ป่วยไข้เลือดออกใน ผู้ใหญ่มายังโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา

- Severe bleeding เช่น อาเจียนเป็นเลือด จมูกต้องได้รับ blood component
- Platelet count $< 10,000$ cell/mm³
- Severe plasma leakage
 - Dengue shock syndrome
 - Hemoconcentration ที่ได้ 5%DNSS แล้วค่า Hct ไม่ลดลง $\leq 3\%$ ต่อเนื่องกัน ≥ 3 ครั้ง หรือภายใน 12 ชั่วโมง

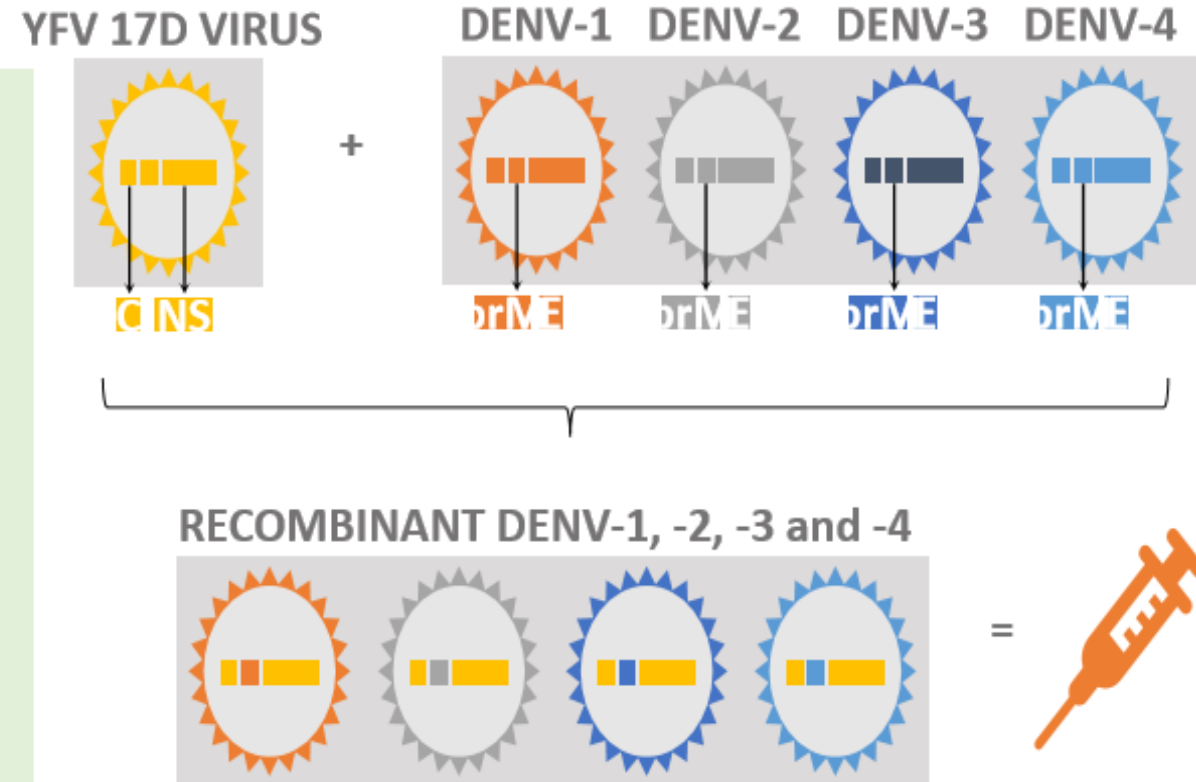
- Severe organ involvement
 - Severe hepatitis: AST หรือ ALT ≥ 500
 - CNS involvement: ผู้ป่วยซึม สับสน สงสัย dengue encephalitis, encephalopathy
 - Acute kidney injury
 - Acute respiratory failure
- Co-morbid disease เช่น DKA, ESRD, Morbid obesity, Pregnancy (2nd -3rd trimester)
- เมื่อการรักษาทำได้ไม่สะดวกที่โรงพยาบาลชุมชน

Causes of Death in Adults with Dengue



CYD-TDV dengue vaccine

- A live recombinant tetravalent dengue vaccine
- The first dengue vaccine to be licensed
- Use in individuals 9-45 years of age **living in endemic areas**
- Given as a 3-dose series on a 0, 6, 12 month
- 0.5 mL to be administered subcutaneously
- Recommended only in individuals with prior dengue infection**



[Vaccines and immunization: Dengue \(who.int\)](http://www.who.int)

Guirakhoo F et al. J Virol. 2004

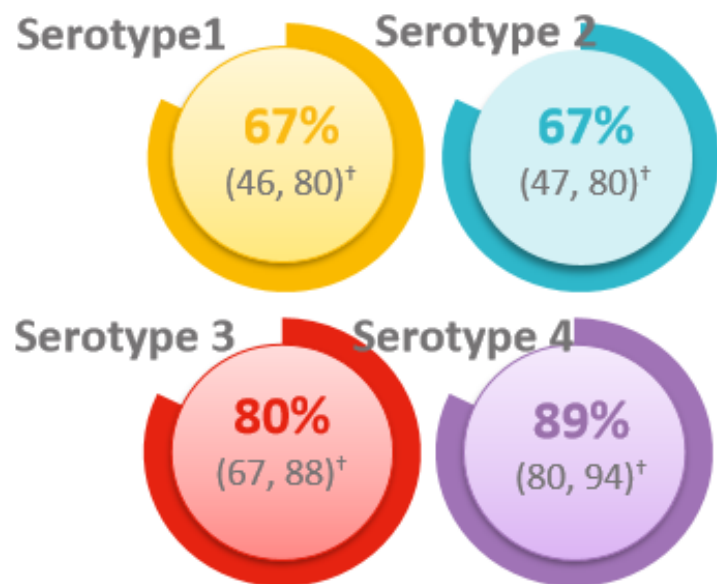
Guirakhoo F et al. J Virol. 2001

Guy B et al. Vaccine. 2011

Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy

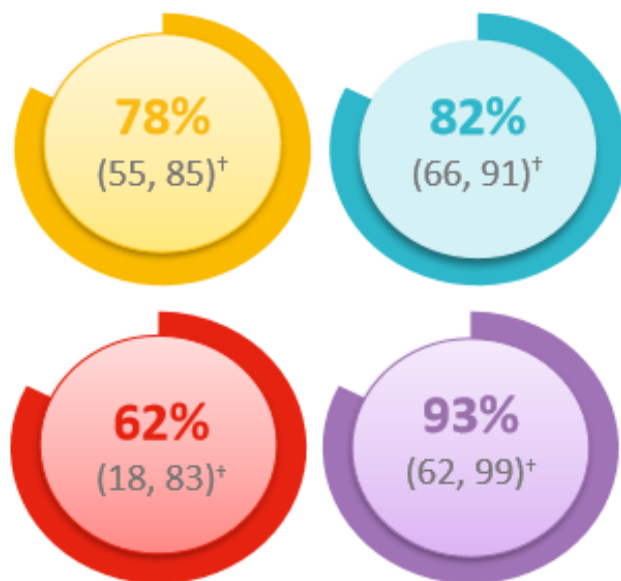
Vaccine efficacy against symptomatic dengue

25 months after first vaccine injection



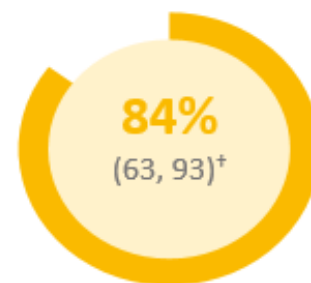
Vaccine efficacy* against hospitalized dengue

Up to 5 years after vaccination



Vaccine efficacy* against severe dengue

Up to 5 years after vaccination



Inconclusive due to limited number of cases

คำแนะนำการใช้วัคซีนไข้เลือดออกโดยสมาคมโรคติดเชื้อ

- ในเด็กที่อายุมากกว่า **9 ปี** ที่มีประวัติเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อน สามารถให้วัคซีนนี้โดยไม่จำเป็นต้องตรวจเลือด และอาจพิจารณาให้วัคซีนนี้โดยไม่ตรวจเลือดในสมาชิกในบ้านของผู้ป่วยไข้เลือดออก
- ในกรณีนอกเหนือจากข้างต้น ควรตรวจเลือดก่อนการฉีดวัคซีน และให้วัคซีนเฉพาะเมื่อพบว่าเคยติดเชื้อมาก่อน โดยใช้การตรวจที่มีเพื่อการวินิจฉัยโรค
- ในผู้ใหญ่ อาจพิจารณาให้วัคซีนได้โดยไม่จำเป็นต้องตรวจเลือดก่อน ทั้งนี้เพราะหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ใหญ่ในประเทศไทยติดเชื้อแล้วมากกว่าร้อยละ **90** แต่อาจพิจารณาแนะนำให้ตรวจเลือด ก่อนฉีดวัคซีนด้วยหากทำได้



ขอบคุณครับ