


การศึกษาความชุกและลักษณะทางคลินิกของโรคติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส  
ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่มีอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด



นางสาวธนิณี เพ็ชรวิจิตร

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5098-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A PROSPECTIVE STUDY OF ENTEROVIRUS INFECTION  
IN INFANTS UNDER 3 MONTHS OF AGE WITH CLINICAL SEPSIS



Miss Taninee Petwijit

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pediatrics

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-5098-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความชุกและลักษณะทางคลินิกของโรคติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่มีอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด
โดย	นางสาว ธนินี เพ็ชรวิจิตร
สาขาวิชา	กุมารเวชศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ทนายท คีสุคจิต
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สันติ ปุณณะหิตานนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

( ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล )

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

( ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อภิชัย คงพัฒนา โยธิน )

.....อาจารย์ที่ปรึกษา

( ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ทนายท คีสุคจิต )

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

( ศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา )

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

( ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สันติ ปุณณะหิตานนท์ )

.....กรรมการ

( อาจารย์นายแพทย์วิโรจน์ พงษ์พันธุ์เลิศ )

ฉินนี้ เพ็ชรวิจิตร : การศึกษาความชุกและลักษณะทางคลินิกของโรคติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส ในผู้ป่วยเด็ก อายุต่ำกว่า 3 เดือนที่มีอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด ( A PROSPECTIVE STUDY OF ENTEROVIRUS INFECTION IN INFANTS UNDER 3 MONTHS OF AGE WITH CLINICAL SEPSIS) อาจารย์ที่ปรึกษา : ผศ.นพ.ทยา ทวีสุดจิต , อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ.นพ.ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา , ผศ.นพ.สันติ ปุณณะหิตานนท์, 37 หน้า ISBN 974-17-5098-6

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาความชุก ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรคติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 3 เดือนที่มีอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด

**รูปแบบการวิจัย** การวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า

**สถานที่ศึกษา** แผนกผู้ป่วยใน ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

**ประชากร** ผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 3 เดือน ที่มีอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยใน ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือนเมษายน 2546 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2547 โดยไม่รวมคนไข้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือคนไข้ที่นอนโรงพยาบาลนานเกิน 14 วัน

**วิธีการศึกษา** ผู้ป่วยที่เข้ากฎเกณฑ์การศึกษา จะได้รับการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ประวัติ ผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และจะได้รับการตรวจเลือดและ/หรือน้ำไขสันหลังเพื่อหาสารพันธุกรรมของเอนเทอโรไวรัสด้วยวิธีการ NASBA และจะได้รับการติดตามการดำเนินโรคและการรักษาที่ได้รับขณะอยู่โรงพยาบาล

**ผลการศึกษา** มีผู้ป่วยเด็กที่เข้าร่วมการศึกษา 56 ราย แบ่งเป็นคนไข้ที่แผนกทารกแรกเกิด 20 รายและที่ตึกสก.(เคยกลับบ้านหลังจากคลอด) 36 ราย พบผู้ป่วยติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสร้อยละ 36.1 ของผู้ป่วยเด็กซึ่งเคยกลับบ้านหลังจากคลอดแล้ว และ Admit ด้วยเรื่องสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด และไม่พบผู้ติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยที่แผนกทารกแรกเกิดเลย กลุ่มอาการที่พบมากที่สุดคือไข้สูงโดยไม่มีอาการตามระบบอื่น โดยพบ 10 ราย (ร้อยละ 76.9), ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 23.1) มีอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ อาการสำคัญที่พบเรียงตามลำดับคือ ไข้สูง (ร้อยละ 92), ชีมีลง (ร้อยละ 54), มีผื่น (ร้อยละ 54) จากผลการตรวจน้ำไขสันหลัง พบมี CSF Pleocytosis 7 ราย(ร้อยละ 58) ,พบการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสในระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย 10 ราย (ร้อยละ 76.9) ระยะเวลาเจ็บป่วยเฉลี่ยนาน 3 วัน ทุกรายกลับบ้านได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน ผู้ป่วยติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสร้อยละ 76.9 ได้ยาปฏิชีวนะทางเส้นเลือดเฉลี่ยนาน 5 วัน ระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลเฉลี่ยนาน 8.1 วัน

**บทสรุป** การติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสพบเป็นสาเหตุสำคัญของผู้ป่วยเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 3 เดือนที่มีอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยพบร้อยละ 36.1 ของผู้ป่วยเด็กซึ่งเคยกลับบ้านหลังจากคลอดแล้ว และถูกรับตัวไว้รักษาที่แผนกผู้ป่วยในด้วยเรื่องสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด อาการสำคัญได้แก่ ไข้สูงโดยไม่มีอาการตามระบบอื่น ชีมีลง มีผื่น การตรวจหาสารพันธุกรรมเอนเทอโรไวรัสด้วยวิธีการ NASBA ในเลือดและ /หรือน้ำไขสันหลัง พบว่าเป็นวิธีที่รวดเร็วและมีความไวสูงในการวินิจฉัยโรคนี้

ภาควิชา ..... ลายมือชื่อนิติ.....  
 สาขาวิชา..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา.....2546..... ลายมืออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....  
 ลายมืออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4674730330 : MAJOR PEDIATRICS

**KEY WORDS :** ENTEROVIRUS /SEPSIS / INFANTS/ NASBA

TANINEE PETWIJIT: A PROSPECTIVE STUDY OF ENTEROVIRUS INFECTION IN INFANTS UNDER 3 MONTHS OF AGE WITH CLINICAL SEPSIS. THESIS ADVISER: ASSOC.PROF. TAYARD DESUDCHIT,M.D. THESIS COADVISER: PROF.THIRAVAT HEMACHUDHA,M.D. AND ASSOC.PROF. SANTI PUNNAHITANONDA,M.D. 37 pp. ISBN 974-17-5098-6

**Objective:** To study the prevalence,clinical presentation and laboratory findings of enterovirus infection in infants under 3 months of age with clinical sepsis.

**Design:** Prospective descriptive study

**Setting:** Pediatric in-patients units,King Chulalongkorn Memorial Hospital,Bangkok

**Patients:** All infants less than 90 days of age with clinical sepsis admitted to general wards and nursey wards, King Chulalongkorn Memorial Hospital for sepsis evaluation from April 2003 to Febuary 2004. Patients excluded immunocompromised hosts or who admitted longer than 14 days.

**Methods:** Patients who met criteria were prospectively studied. History taking ,physical examination and laboratory findings were recorded.Specimens of blood and cerebrospinal fluid were tested for enteroviruses using NASBA techniques. Patients were followed to determine the duration management and outcome of their illness.

**Results:** A total of 56 infants were enrolled,36 were admitted to the pediatric wards and 20 had been hospitalized since birth in the neonatal intensive care unit ( NICU)or nursery wards. An enterovirus was detected in 13 (36.1%) of the patients admitted to the pediatric wards. In contrast, none of the NICU/ Nursery patients developed enteroviral disease. Of those 13 patients infected with enteroviruses,10 (76.9%) presented with fever without localizing signs, 3 ( 23.1%) presented with aseptic meningitis or meningoencephalitis. The most common clinical presentation was high grade fever (92%),lethargy (54%) and rash (54%). 76.9% of enterovirus positive infants had evidence of CNS involvement, but only 53.8% had CSF pleocytosis. Average duration of illness was 3 days. All enterovirus infected patients had an uncomplicated recovery. 76.9% of enterovirus infected infants receiving parenteral antibiotics for a mean of 5 days. Average length of stay was 8.1 days.

**Conclusion:** Enterovirus infections are an important cause of sepsis in infants under 3 months of age. An enterovirus was detected in 13 (36.1%) of the patients admitted to the pediatric wards because of suspected sepsis. Most enterovirus infected patients presented with fever without localizing signs, lethargy and rash. NASBA in serum and/or CSF was a rapid and sensitive method for diagnosis of enterovirus infection.

Department/Program..... Student's signature.....

Field of study..... Advisor's signature.....

Academic year.....2003.....Co-adviser's signature.....

Co-adviser's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องมากมาย ขอขอบพระคุณทุกท่านดังกล่าวนี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ทนายทนาย ดิสุคจิต อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระวัฒน์ เหมะจุธา และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สันติ ปุณณะหิตานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ซึ่งได้จุดประกายความคิด ให้คำแนะนำและ กำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด

คุณภัททา ผู้มีศีล และคุณสุภาภรณ์ วัชรพฤกษาคี นักวิทยาศาสตร์ประจำศูนย์ ปฏิบัติการ โรคทางสมอง ซึ่งให้ความช่วยเหลืออย่างมากในด้านชีวโมเลกุล และกรุณาให้คำแนะนำ และข้อมูลต่างๆ ในการวิจัยอย่างดียิ่ง

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์ของนิสิตระดับปริญญา มหาบัณฑิต ศูนย์ปฏิบัติการ โรคทางสมอง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ช่วย สนับสนุนการวิจัยครั้งนี้

ผลความดีและประโยชน์ที่ได้รับจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ขอมอบให้แก่ผู้ป่วยเด็ก ทุก ๆ คน

ท้ายที่สุดผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และ สมาชิกในครอบครัวทุกท่าน ที่เป็นแรงสนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้นิพนธ์เสมอมา

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
บทที่ 1. บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
ข้อตกลงเบื้องต้น .....	2
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
บทที่ 3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	9
รูปแบบการวิจัย.....	9
ประชากรและตัวอย่าง.....	9
การสังเกตและการวัด.....	10
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	11
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	12
บทที่ 4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	13
ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป.....	13
ผลการวิเคราะห์ลักษณะทางคลินิก.....	14
ผลการวิเคราะห์การตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	18
บทที่ 5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	22
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	25
รายการอ้างอิง.....	26
ภาคผนวก.....	29
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	37



## สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1. แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้จากการศึกษา.....	13
2. แสดงข้อมูลทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสใน กลุ่มคนไข้ตึกสก.....	15
3. อาการและอาการแสดงที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส.....	17
4. แสดงลักษณะผื่นที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส.....	18
5. ผลการตรวจนับเม็ดเลือด.....	18
6. ผลการตรวจน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส.....	19
7. ผลการตรวจนับเม็ดเลือด และการตรวจทางเคมีของน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ เอนเทอโรไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยตึกสก.....	20
8. แสดงผลการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยเด็กตึกสก.ที่มีอาการสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด.....	21
แผนภูมิ	
1. แสดงอุบัติการณ์ของการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสแยกตามเดือน.....	14

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา ( Background and Rationale )

ในกลุ่มคนไข้เด็กเล็กซึ่งมีการติดเชื้อ อาการและอาการแสดงอาจแยกไม่ได้ว่าภาวะดังกล่าวเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดแต่เพียงอย่างเดียวหรือมีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบร่วมด้วย เนื่องจากอาการเยื่อหุ้มสมองอักเสบในเด็กเล็กมักไม่ชัดเจน และไม่มีอาการเฉพาะเจาะจง รวมถึงการแยกสาเหตุระหว่างการติดเชื้อแบคทีเรีย ออกจากการติดเชื้อไวรัส โดยอาศัยลักษณะต่างๆ ทางคลินิก อย่างเดียวอาจทำได้ยาก แนวทางปฏิบัติส่วนใหญ่ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่มีไข้ หรือสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือดคือ ต้องรับตัวเข้ามานอนโรงพยาบาล ทำการตรวจเพาะเชื้อจากเลือด น้ำไขสันหลัง ปัสสาวะ และการตรวจอื่นๆ ที่จำเป็น และเริ่มให้ยาปฏิชีวนะเป็น empirical antibiotics ระหว่างรอผลเพาะเชื้อ<sup>(1)</sup>

งานวิจัยก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของการติดเชื้อในคนไข้กลุ่มนี้เป็นจากเชื้อไวรัส ถึง 90%<sup>(2)</sup> ซึ่งพบว่าไวรัสก่อโรคที่พบบ่อยที่สุดอยู่ในกลุ่ม Non-Polio Enterovirus (25-45%) และพบกลุ่มอาการ aseptic meningitis ในคนไข้กลุ่มนี้ได้บ่อย (62-75%)<sup>(3,4,5)</sup>

สำหรับการติดเชื้อ Enterovirus ในผู้ป่วยเด็กเล็ก สามารถแสดงอาการได้รุนแรงแตกต่างกัน ตั้งแต่ไม่แสดงอาการ ไปจนถึงมีอาการติดเชื้อรุนแรงในหลายระบบ ในกลุ่มเด็กทารกแรกเกิดที่อายุน้อยกว่า 2 สัปดาห์เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่จะแสดงอาการติดเชื้อรุนแรงในหลายระบบได้<sup>(6)</sup> (Sepsis – like syndrome) และอาจมาด้วยอาการของการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (meningitis , encephalitis), myocarditis ,pneumonitis กลุ่มที่อาการรุนแรงมากมักมีความผิดปกติของตับ ( Hepatic necrosis ) และ มีปัญหาการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (disseminated intravascular coagulopathy) ในกลุ่มนี้มีอัตราการตายสูงถึง 25-40%<sup>(7)</sup> ซึ่งจากอาการและอาการแสดงไม่สามารถแยกจากการติดเชื้อจากแบคทีเรียได้ นอกจากอาศัยการส่งตรวจหาเชื้อ Enterovirus ทั้งโดยวิธี viral culture หรือตรวจหา viral genome ด้วยวิธีทางอณูชีววิทยา

ในอดีต เราสามารถตรวจหาเชื้อก่อโรค (etiologic agents) ในคนไข้กลุ่มนี้ได้ค่อนข้างน้อย เดิมทีการตรวจหาเชื้อก่อโรคในกลุ่มเชื้อไวรัส จำเป็นต้องใช้วิธีการเพาะเชื้อ ( viral isolation in cell culture ) ซึ่งใช้เวลานานประมาณ 2-3 อาทิตย์ และความไว (sensitivity) ในการตรวจพบเชื้อค่อนข้างต่ำ<sup>(8)</sup>

ปัจจุบัน ด้วยเทคนิคทางอณูชีววิทยา เช่น polymerase chain reaction (PCR) หรือ nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) อาศัยการตรวจ viral nucleic acid จาก น้ำไขสันหลังและจาก clinical specimens ต่างๆ ทำให้การตรวจวินิจฉัยหาเชื้อก่อโรคในคนไข้กุ่มนี้เป็นไปได้ด้วยความรวดเร็ว และจากการงานวิจัยจำนวนมาก พบว่าเป็นวิธีที่มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) เหนือกว่าวิธีการเพาะเชื้อแบบเดิม<sup>(8-13)</sup> ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อการวินิจฉัยและการวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วย ช่วยลดการใช้จ่ายปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น ลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล และลดค่าใช้จ่ายต่างๆ<sup>(14,15)</sup>

ในรพ.จุฬาลงกรณ์ ได้มีการนำเทคนิค nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) มาใช้ตรวจหาเชื้อไวรัสในกลุ่ม Enterovirus ตั้งแต่ปี 2545 เหตุและผลดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ โดยมีเป้าหมายเพื่อศึกษาความชุก ลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ enterovirus โดยการใช้ NASBA test ในคนไข้เด็กเล็ก อายุน้อยกว่า 3 เดือน ที่แสดงอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) เพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาคนไข้กลุ่มนี้ต่อไป

#### วัตถุประสงค์ของการวิจัย ( Objectives )

เพื่อศึกษาความชุก ลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรคติดเชื้อ Enterovirus ในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่แรกเกิดถึง 90 วัน ที่มีอาการและอาการแสดงสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด ( Sepsis )

**รูปแบบการวิจัย** Prospective descriptive study

#### ข้อตกลงเบื้องต้น ( Assumption )

ผู้ป่วยเด็กตั้งแต่แรกเกิดถึง 90 วัน ที่มา present ด้วย clinical sepsis คือมีอาการและอาการแสดงต่างๆ ดังต่อไปนี้ ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป

1. อุณหภูมิกายไม่สม่ำเสมอ ( Temperature irregularity ) มี Hypo- หรือ Hyperthermia
2. พฤติกรรมผิดปกติ : ซึมลง, ภาวะวณกระวาย, กินนมไม่ดี
3. อาการทางระบบหายใจผิดปกติ : Apnea, cyanosis, Respiratory distress
4. อาการทางระบบทางเดินอาหาร : feeding intolerance, vomiting, diarrhea, abdominal distension , hepatomegaly, splenomegaly

5. อาการทางระบบประสาท : ชัก, หมดสติ, tone กล้ามเนื้อผิดปกติ
6. อาการแสดงทางผิวหนัง : poor peripheral perfusion, cyanosis, mottling, pallor, petichiae, rashes, sclerema, jaundice
7. การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึม : Hypo/ Hyperglycemia, metabolic acidosis
8. อาการทางระบบไหลเวียนโลหิต : Shock, poor tissue perfusion
9. อาการทางระบบโลหิตวิทยา : Leukopenia, Leukocytosis, thrombocytopenia, abnormal coagulation

การวินิจฉัย enterovirus infection อาศัยการที่คนไข้มีอาการและอาการแสดงต่างๆ ของการติดเชื้อตามเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับการตรวจพบ enterovirus genome (ด้วยวิธีการ NASBA) ใน systemic specimens ได้แก่ เลือด และ/หรือ น้ำไขสันหลัง

การวินิจฉัย enteroviral meningitis อาศัยการที่คนไข้มีอาการและอาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ( ไข้, ปวดศีรษะ, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, อาเจียน, ซึมลงหรือกระสับกระส่าย, ชัก, nuchal rigidity , อื่นๆ ) และตรวจพบเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังมากกว่าปกติ ( CSF pleocytosis ) ร่วมกับการตรวจพบ enterovirus genome ใน systemic specimens อื่นๆ ( Blood, urine, stool ) หรือการตรวจพบ enterovirus genome ในน้ำไขสันหลัง ( Cerebrospinal fluid: CSF) โดยวิธีการ NASBA โดยมีหรือไม่มี CSF pleocytosis ก็ได้

#### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย ( Operational definition )

- CSF pleocytosis หมายถึงมีจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังมากกว่าปกติ ( มากกว่าค่าปกติ + 2 SD ) ได้แก่

CSF WBC > 22/mm<sup>3</sup> ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 4 สัปดาห์

CSF WBC > 15 / mm<sup>3</sup> ในผู้ป่วยเด็กที่อายุ 4-8 สัปดาห์

CSF WBC > 7/ mm<sup>3</sup> ในผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่า 8 สัปดาห์

- Hypothermia หมายถึง core ( rectal) temperature < 36.5 องศาเซลเซียส
- Hyperthermia หมายถึง core ( rectal) temperature >38.0 องศาเซลเซียส หรือ axillary temperature >37.5 องศาเซลเซียส
- Leukopenia หมายถึง มีจำนวน WBC จาก CBC < 5,000 /mm<sup>3</sup>
- Leukocytosis หมายถึง มีจำนวน WBC จาก CBC > 20,000 /mm<sup>3</sup>
- Thrombocytopenia หมายถึง มีจำนวนเกร็ดเลือด < 100,000/mm<sup>3</sup>

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ( Expected benefits and application )

1. เพื่อทราบความชุก ลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ของการติดเชื้อ Enterovirus ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กแรกเกิดถึง 90 วัน ที่มาด้วยอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) เพื่อเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยและแนวทางการรักษาคนไข้กลุ่มนี้ต่อไป
2. ทำให้สามารถประเมินการนำ NASBA test มาใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อ Enterovirus ว่ามีประโยชน์หรือไม่ อย่างไร อาจเป็นข้อมูลเบื้องต้นว่าคนไข้กลุ่มใดบ้างจะได้ประโยชน์ในการส่งตรวจ test นี้



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ( Review of literatures )

Enterovirus เป็น single- stranded RNA virus อยู่ใน Family Picornaviridae ประกอบด้วย Poliovirus ( Type 1,2,3 ), Non Poliovirus ( 23 Coxsackie A, 6 Coxsackie B, 29 Echovirus , 5 Unclassified Enterovirus ) เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบบ่อยในเด็ก ซึ่งมีอาการรุนแรงได้แตกต่างกันในหลายระบบ <sup>( 16 )</sup> ได้แก่

1. Respiratory – common cold, pharyngitis, herpangina, stomatitis, pneumonia, pleurodynia
2. Skin – exanthem
3. Neurologic – aseptic meningitis, encephalitis, GBS, paralytic poliomyelitis
4. Gastrointestinal – vomiting, diarrhea, hepatitis
5. eye – acute hemorrhagic conjunctivitis
6. heart – myopericarditis

#### Pathogenesis <sup>( 8,16 )</sup>

การติดต่อ ( transmission ) หลักคือทาง fecal – oral route ทางอื่นที่เป็นได้คือ respiratory routes หรือการถ่ายทอดจากแม่ไปสู่ลูกในระหว่างตั้งครรภ์

ระยะฟักตัวของโรค ( incubation period ) ประมาณ 3-10 วัน

เมื่อรับเชื้อเข้าสู่ร่างกาย เชื้อจำนวนหนึ่งจะแบ่งตัวที่บริเวณ nasopharynx และแพร่ไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณทางเดินหายใจส่วนบน เชื้อส่วนใหญ่จะถูกกลืนลงสู่ทางเดินอาหาร จับกับ specific receptors ที่เซลล์ลำไส้ ( enterocyte ) จากนั้นแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง Peyer 's patches ในชั้น lamina propria และแบ่งตัวจำนวนมากที่นี้ และทำให้เกิด minor viremia ประมาณวันที่ 3 ของการติดเชื้อ จากนั้นจะแพร่กระจายสู่อวัยวะต่างๆ ( CNS, Lungs, heart, อื่นๆ. ) เชื้อจะแบ่งตัวตามอวัยวะต่างๆ เหล่านี้ และทำให้เกิด major viremia ประมาณวันที่ 3-7 เชื้อไวรัสอาจแพร่สู่ระบบประสาทส่วนกลางตั้งแต่วัยแรก หรือเกิดในช่วงหลังจาก major viremia ก็ได้

Diagnostic tests การวินิจฉัยโรคอาจทำได้โดยวิธีการต่างๆ ดังนี้

1. การเพาะเชื้อไวรัส ( viral isolation ) จาก clinical specimens ต่างๆ
2. วิธีการทาง molecular ได้แก่ PCR, NASBA ตรวจหา viral genome โดยตรง

3. วิธีการทาง serology โดยต้องมีการตรวจพบ rising ของ viral specific neutralizing antibody ที่เจาะห่างกัน 4 สัปดาห์ มีข้อจำกัดถ้าไม่มี specific serotype ที่สงสัย  
**การรักษา** เป็นการรักษาประคับประคองตามอาการ ( supportive treatment )

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาการนำ antiviral drug คือ Pleonaril และ intravenous

Immunoglobulin มาใช้ในกลุ่มคนไข้ทารกแรกเกิดที่มีอาการรุนแรง และกลุ่มคนไข้ภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่ผลการศึกษายังไม่สรุปถึงประโยชน์แน่ชัด<sup>(8)</sup>

- Baraff LJ (1993)<sup>(17)</sup> ตีพิมพ์ Practice guideline สำหรับเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 90 วันที่มาด้วยไข้ ว่าควรมี extensive laboratories investigation และให้ antibiotics เป็น expectant therapy
- Rothrock SG<sup>(18)</sup> (1997) ทำ meta-analysis พบ persistent bacteremia 7% และ meningitis 2.7% ในกลุ่ม non-toxic children with untreated pneumococcal bacteremia
- Baraff LJ (1992)<sup>(2)</sup> ทำ meta-analysis พบว่าสาเหตุของไข้ในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 90 วัน 90% เกิดจากเชื้อไวรัส มีเพียง 10% ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย
- Kramer MS ,Shapiro ED (1997)<sup>(19)</sup> กล่าวถึงประเด็นสำคัญหลายอย่าง ที่คัดค้าน practice guideline เดิม ซึ่งทำให้เกิดการอยู่โรงพยาบาลนานเกินความจำเป็น และมีความเสี่ยงในการได้รับยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น และเพิ่มปัญหาเชื้อดื้อยาในอนาคต
- ปัจจุบัน แนวทางรักษาค้นไขกลุ่มนี้ยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ ( Bauchner H,1997)<sup>(20)</sup>
- Non-Polio enterovirus เป็นสาเหตุที่สำคัญของไข้ และการนอนโรงพยาบาลของคนไข้เด็กเล็กน้อยกว่า 3 เดือน ดังในหลายงานวิจัยดังนี้
- Byington CL<sup>(3)</sup> (1999) ศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ Non-Polio enterovirus ในคนไข้เด็กอายุน้อยกว่า 90 วันที่มีไข้ จำนวน 345 คน โดยวิธีการ PCR พบเชื้อ enterovirus 89 คน ( 25.8%) และพบ 75 % มีการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย
- Krober MS<sup>(4)</sup> (1985) ศึกษาสาเหตุของการติดเชื้อในเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือน พบว่า 15% เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย 41% แยกเชื้อไวรัสได้ และ Non-Polio enterovirus เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดถึง 35 % ของการติดเชื้อทั้งหมด และพบว่ามี aseptic meningitis ( แยกเชื้อไวรัสได้จากน้ำไขสันหลัง ) เกิดร่วมได้โดยที่ไม่มี CSF pleocytosis ( 11 จาก 54 คน )



- Dagan R (1989)<sup>(5)</sup> ศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อ enterovirus ในกลุ่มคนไข้เด็กเล็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่รับเข้ามานอนรพ. ด้วยเรื่องการติดเชื้อ ( exclude คนไข้ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียชัดเจนออก ) พบว่าสามารถ isolate เชื้อ enterovirus จาก clinical specimens ต่างๆ ได้ถึง 42%

Modlin JF (1988)<sup>(6)</sup> ตีพิมพ์ review เรื่อง Perinatal Enteroviral infection ไว้ว่าสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก Coxsackie group B และ Echovirus โดยมีอาการรุนแรงได้แตกต่างกัน ตั้งแต่ไม่มีอาการไปจนถึงมีอาการแสดงในหลายระบบ และเสียชีวิตได้ common clinical syndrome ได้แก่ meningo-encephalitis, pneumonia, myocarditis, hepatitis ซึ่งจากอาการและอาการแสดงอาจแยกได้ยากจากการติดเชื้อแบคทีเรีย การติดต่อกันมีทั้งติดจาก Intrauterine transmission ซึ่งมักมีอาการรุนแรง และมักแสดงอาการภายใน 1-2 สัปดาห์แรก หรืออาจติดในระหว่างการคลอดและหลังคลอด ( post natal transmission) โดยจะเป็นจากแม่สู่ลูก ( พบได้ 30-50%) โดยได้รับเชื้อจากสิ่งคัดหลั่งจากช่องคลอดหรือเลือดมารดาในระหว่างการคลอด หรือติดจาก Non-maternal source ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของโรคได้แก่ Virus strain , mode of transmission, presence of passively acquired serotype-specific maternal antibody

Abzug MJ (1993)<sup>(21)</sup> ศึกษาทารกแรกเกิดอายุน้อยกว่า 14 วัน ที่พิสูจน์แล้วว่ามี การติดเชื้อ enterovirus จำนวน 29 คน พบว่าส่วนใหญ่เป็นเด็กคลอดครบกำหนด , ไม่มีปัญหาในช่วง Immediate postnatal period , มี 5 รายที่มีอาการรุนแรงในหลายระบบ ( pneumonitis, hepatitis thrombocytopenia, bleeding, meningitis) marker of severe disease ได้แก่ early age of illness onset, maternal viral symptoms at delivery, absence of fever and irritability, tachynea, positive serum viral culture ) และเสนอว่า antiviral therapy อาจมีประโยชน์ในคนไข้กลุ่มนี้

Abzug MJ (2001)<sup>(7)</sup> ศึกษาผู้ป่วยทารก 16 ราย ที่แสดงอาการของ neonatal enterovirus hepatitis and coagulopathy พบว่าจะมีอาการในช่วง 1-7 วันแรก ( เฉลี่ย 3.8 วัน ) มีอัตราตายสูงถึง 31 % แต่เมื่อติดตามคนไข้ที่รอดชีวิต พบว่าพยากรณ์โรคดีมาก

การวินิจฉัยการติดเชื้อ enterovirus ในอดีตจำเป็นต้องอาศัยการเพาะเชื้อไวรัส ซึ่งมีข้อจำกัด เนื่องจากใช้เวลานาน และมีความไวต่ำ ปัจจุบัน ด้วยเทคนิคทาง molecular เช่น polymerase chain reaction (PCR) หรือ nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) อาศัยการตรวจ Viral nucleic acid จาก CSF และจาก clinical specimens ต่างๆ ทำให้การตรวจวินิจฉัยหาเชื้อก่อโรคในคนไข้กลุ่มนี้เป็นไปด้วยความรวดเร็ว และจากการงานวิจัยจำนวน



มาก พบว่าเป็นวิธีที่มีความไว ( sensitivity) และความจำเพาะ ( specificity) เหนือกว่าวิธีการเพาะเชื้อแบบเดิม<sup>(8-13)</sup> ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อการวินิจฉัยและการวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วย ช่วยลดการใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น ลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลและลดค่าใช้จ่ายต่างๆ<sup>(14,15)</sup>

Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) เป็นวิธีการซึ่งมีความไวเทียบเท่ากับวิธี PCR และสามารถ amplify RNA templates ได้โดยตรง จึงอาจมีประโยชน์กว่า PCR บ้างเล็กน้อยในการ detect กลุ่ม RNA virus เนื่องจากอาศัยขั้นตอนที่น้อยกว่าและลดโอกาสเกิด cross-contamination ในขั้นตอนต่างๆ<sup>(22)</sup> นอกจากนั้นการใช้ consensus primers and probe ( Panenterovirus ) ในการวินิจฉัยการติดเชื้อ enterovirus จะสามารถตรวจได้ทั้งกลุ่ม poliovirus และ non-polio enterovirus ชนิดต่างๆ ได้ในการตรวจเพียงครั้งเดียว



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย ( Research design )

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า (Prospective descriptive study)

#### ระเบียบวิธีวิจัย ( Research methodology )

##### 3.1 ประชากรและตัวอย่าง ( Population and sample )

ประชากรเป้าหมาย ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กตั้งแต่แรกเกิดถึง 90 วัน ที่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในกระแสเลือดดังกล่าวข้างต้น ที่มารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเดือนเมษายน 2546 ถึงกุมภาพันธ์ 2547

##### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N = Z^2 \alpha_{/2} PQ / d^2$$

กำหนดให้  $d$  = ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ ( Acceptable error ) = 0.1

$P$  = Incidence ของ Enterovirus infection ในกลุ่มคนไข้เด็กน้อยกว่า 90 วันที่

สงสัย neonatal sepsis = 25.8 % <sup>(3)</sup>

$$Q = 1 - P$$

$Z\alpha_{/2}$  = confidential interval = 95% = 1.96

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.26) (0.74)}{(0.1)^2} = 73.9$$

ขนาดตัวอย่างโดยประมาณคือ 74 คน

##### กฎเกณฑ์ที่คัดเลือกเข้ามาศึกษา ( Inclusion criteria )

ผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 90 วัน ที่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในกระแสเลือดตามเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้นตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ที่มารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา ( Exclusion criteria )

1. ผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็น immunocompromised Host ได้แก่ผู้ป่วยโรค immunodeficiency ต่างๆ ทั้ง primary และ secondary, ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดเทียบเท่า Prednisolone มากกว่า 2 mg/kg/day นานเกิน 2 สัปดาห์, ได้รับยาเคมีบำบัด , ผู้ป่วยโรคมะเร็ง
2. ผู้ป่วยที่นอนอยู่ในโรงพยาบาลนานเกิน 2 สัปดาห์ ที่แสดงอาการของการติดเชื้อครั้งใหม่ ระหว่างที่นอนอยู่ในโรงพยาบาล

### 3.2 การสังเกตและการวัด ( Observation and Measurement )

#### 1. การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัย enterovirus infection อาศัยการที่คนไข้มีอาการและอาการแสดงต่างๆ ของการติดเชื้อตามเกณฑ์ดังกล่าวในข้อตกลงเบื้องต้น ( Assumption ) ร่วมกับการตรวจพบ enterovirus genome ( ด้วยวิธีการ NASBA ) ใน systemic specimens ได้แก่ เลือด และ/หรือ น้ำไขสันหลัง

#### NUCLEIC ACID SEQUENCE-BASED AMPLIFICATION (NASBA), โดยใช้ NucliSense<sup>®</sup> Basic Kit <sup>(23)</sup>

เป็นวิธีการเพิ่มจำนวน nucleic acid คล้ายกับวิธี polymerase chain reaction ( PCR ) ถูกพัฒนาขึ้นมาครั้งแรกในปี 1990 โดย Guatelli และคณะ มีข้อแตกต่างอยู่ที่อาศัย enzyme ต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ avian myeloblastosis virus reverse transcriptase, RNase H, T7 RNA polymerase สามารถใช้ amplify ได้ทั้ง DNA และ RNA template sequence และผลที่ได้คือ RNA ที่ complementary กับ target sequence

ตรงกันข้ามกับวิธี PCR วิธี NASBA สามารถ amplify RNA templates ได้โดยตรง จึงมีประโยชน์มากในการตรวจวินิจฉัยกลุ่ม RNA virus เนื่องจากอาศัยขั้นตอนที่น้อยกว่าและลดโอกาสเกิด cross-contamination ในขั้นตอนต่างๆ

ปัจจุบัน nucleic acid amplification techniques ได้กลายเป็น test of choice ในการตรวจหาเชื้อก่อโรคในระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากเชื้อไวรัสในหลายโรค เช่น Herpes simplex encephalitis, Enteroviral meningitis, HIV related opportunistic diseases of the CNS เนื่องจากเป็นวิธีที่มี sensitivity และ specificity สูง และได้ผลรวดเร็ว เหนือกว่าวิธี viral isolation โดยการใช้ cell culture

## 2. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

### NucliSense® Basic Kit

เป็น RNA amplification test kit ประกอบด้วย reagents ต่างๆ ที่จำเป็นในขบวนการ nucleic acid release, extraction, RNA amplification, ECL detection มีขั้นตอนต่างๆ ดังนี้

1. Nucleic acid release นำ clinical sample ใส่ใน Nucli Sens lysis buffer ที่ประกอบด้วย guanidine thiocyanate และ Triton X-100
2. Nucleic acid isolation ใช้ Basic kit isolation reagents สกัดแยก RNA โดยวิธีการของ Boom
3. RNA amplification ใช้ Basic kit reagents ที่ประกอบด้วย enzyme 3 ชนิด คือ AMV-RT, E. coli RNase, T7 RNA polymerase และใช้ specific oligonucleotide primers 2 ชนิดคือ

Primer1: 5'-AATTCCTAATACGACTCACTATAGGGCACCGGATGGCCAATCCA-3'  
( ส่วนที่ขีดเส้นใต้เป็นส่วนที่ encoding T7 RNA polymerase promoter )

Primer2: 5'-GATGCAAGGTCGCATATGAGGGTGTGAAGAGCCTATTGAG-3'  
( ส่วนที่ขีดเส้นใต้เป็นส่วนที่ใช้ใน ECL detection )

และอาศัยปฏิกิริยา isothermal ( อุณหภูมิเดียว) ในการ amplify RNA โดยวิธีการของ Fox

4. Nucleic acid detection โดยวิธี electrochemiluminescence ( ECL) โดยใช้ Nucli Sens Reader อ่านผลเป็นค่า ECL signal

จากการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจหาเชื้อ enterovirus โดยวิธีการ NucliSense® Basic Kit เทียบกับ RT- PCR พบว่ามี Sensitivity ไม่แตกต่างกัน โดย end point detection sensitivity based on NucliSense® Basic Kit  $\leq$  1 tissue culture infective dose 50% ( TCID<sub>50</sub> ) หรือ  $\leq$  100 copies RNA input และมี specificity สูงต่อ Enterovirus

### 3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล ( Data Collection )

ผู้ปกครองและผู้ป่วยเด็กที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น จะได้รับอธิบาย และความสำคัญในการวินิจฉัยโรคเพื่อประโยชน์ในการรักษา และยินยอมให้ผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ โดยเก็บข้อมูลต่อไปนึ่งลงในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ อาการนำที่ทำให้ต้องมาโรงพยาบาล และอาการสำคัญอื่นๆ ประวัติการคลอด ประวัติมารดา ประวัติครอบครัว ข้อมูลด้านสังคม

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจร่างกาย วัดสัญญาณชีพ เพื่อบันทึกอาการแสดงต่างๆ

ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ

อาการและอาการแสดงและการรักษาที่ได้รับระหว่างอยู่โรงพยาบาล ( Hospital course )

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการภายใน 24-48 ชม.หลัง Admit ดังนี้

1. เจาะเลือด เพื่อดู complete blood count (CBC) ,hemo culture, blood sugar โดยส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล
2. เจาะน้ำไขสันหลังตรวจ CSF cell count and differential count, protein, sugar, gram stain ,culture for aerobe , ทั้งนี้ต้องไม่มี contraindication ทางกายภาพ
3. การตรวจ sepsis work up อื่นๆ ตามข้อบ่งชี้ ได้แก่ Urine analysis, Urine culture, chest X-ray และอื่นๆ

4. การส่งตรวจ NASBA for Panenterovirus ทำดังนี้

4.1 EDTA Blood หรือ Clotted blood 1 มิลลิลิตร

4.2 น้ำไขสันหลังที่เก็บด้วยวิธี sterile technique 0.2-0.5 มิลลิลิตร

ทุก Specimens จะได้รับการเก็บในตู้เย็น 4 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำส่ง ห้องปฏิบัติการภายใน 48- 72 ชั่วโมง

5. ผู้ป่วยที่มี CSF pleocytosis จะส่งตรวจน้ำไขสันหลังก่อน ส่วนกลุ่มที่ไม่มี CSF pleocytosis จะส่งเลือดตรวจ NASBA for Panenterovirus ก่อน ถ้าหากได้ผลบวกจะตรวจตัวอย่างที่เหลือเป็นลำดับต่อไป ( โดยเก็บไว้ที่ห้องปฏิบัติการใน kit ที่ใส่น้ำยา preserve RNA )

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล ( Data analysis )

นำเสนอข้อมูลในรูปของค่าเฉลี่ย ( MEAN  $\pm$  SD ) , ร้อยละ ( Percent ) , พิสัย ( range ) เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ในผู้ป่วยที่วินิจฉัย enterovirus infection กับกลุ่มที่ไม่เป็น โดยใช้ Unpaired t- test หรือ Chi-square ตามความเหมาะสม

P-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล ( Result )

#### ข้อมูลทั่วไป

จากการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่แสดงอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด ที่มารับการตรวจที่แผนกผู้ป่วยในของฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2546 ถึงวันที่ 29 กุมภาพันธ์ 2547 มีผู้ป่วยเข้ารวมการศึกษาทั้งหมด 56 ราย อายุตั้งแต่ 1 วันถึง 87 วัน แบ่งเป็นเพศชาย 32 ราย และเพศหญิง 24 ราย โดยแบ่งคนไข้ออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มคนไข้ที่อยู่ที่แผนกทารกแรกเกิด ( อยู่โรงพยาบาลตั้งแต่แรกคลอด ) มีจำนวน 20 คน และคนไข้ที่เข้ารับการรักษาที่ตึกสก. ( ซึ่งเคยกลับบ้านหลังจากคลอดแล้ว ) จำนวน 36 คน ข้อมูลอื่นๆ ดังแสดงในตาราง

#### ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้จากการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มที่ 1 ( สก.) จำนวน 36 คน	กลุ่มที่ 2 ( แผนกทารกแรกเกิด) จำนวน 20 คน	P Value
น้ำหนักแรกเกิด,ค่าเฉลี่ย กรัม (range)	2744 ( 1350-3660 )	2604 (1290-4020 )	0.445 <sub>a</sub>
อายุเมื่อเริ่มทำการศึกษา,ค่าเฉลี่ย วัน (range)	38 ( 7-87 )	2.8 ( 1-11 )	<0.001 <sub>a</sub>
เพศ ชาย/หญิง ( สัดส่วน )	20/16 (1.25 )	12/8 ( 1.5 )	0.968 <sub>b</sub>
Positive results of NASBA for enterovirus,จำนวนผู้ป่วย คน(ร้อยละ)	13 ( 36.1 %)	0	0.002 <sub>c</sub>
Positive results of bacterial culture, จำนวนผู้ป่วย คน(ร้อยละ)	7 ( 19.4%)	5 ( 25%)	0.737 <sub>c</sub>

a. two tailed *t* – test.

b. two sided Chi-square.

c. two sided Fisher's exact.

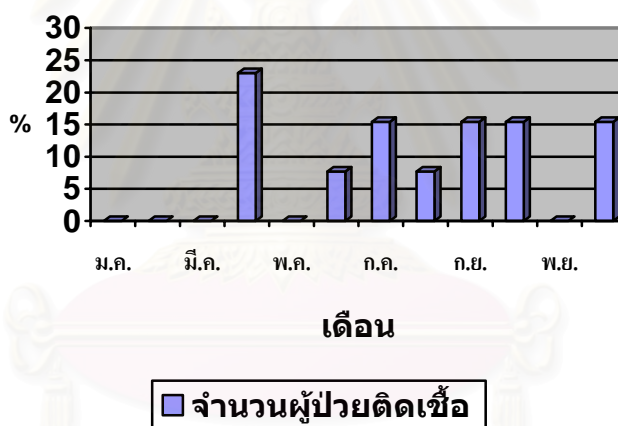


## อุบัติการณ์

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจตัวอย่างเลือด และ/หรือ น้ำไขสันหลัง อย่างน้อย 1 ตัวอย่าง โดยวิธีการnucleic acid sequence-based amplification (NASBA) พบว่าการทดสอบให้ผลบวกสำหรับ Panenterovirus จำนวน 13 คน โดยอยู่ในกลุ่มคนไข้ซึ่งเข้ารับการรักษาที่ตึกศก.ทั้งหมด คิดเป็น ร้อยละ 36.1 ของผู้ป่วยเด็กซึ่งเคยกลับบ้านหลังจากคลอดแล้ว และมา Admit ที่ตึกศก.เนื่องด้วยสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด พบผู้ป่วยได้ตลอดปี โดยพบมากที่สุดในเดือนเมษายน ( พบผู้ป่วย 3 ราย ) ดังแผนภูมิที่ 1

**แผนภูมิที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ของการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสแยกตามเดือน**

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสแยกตามเดือน



## ผลการวิเคราะห์ลักษณะทางคลินิก

### อาการและอาการแสดง ( Signs and symptoms )

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสทั้งหมดอยู่ในกลุ่มที่เข้ารับการรักษาที่ตึกศก. ซึ่งเป็นเด็กที่เคยกลับบ้านหลังจากคลอดแล้ว อายุที่พบอยู่ในระหว่าง 14 วันถึง 80 วัน ทั้งหมดเป็นเด็กที่ไม่เคยเจ็บป่วยมาก่อน ไม่มีปัญหาในช่วงแรกคลอด พบเป็นเพศชาย 9 คน เพศหญิง 4 คน อัตราส่วนชายต่อหญิงเท่ากับ 2.3 Clinical syndrome ที่พบมากที่สุดคือ Sepsis without localizing signs คิดเป็นร้อยละ 76.9 คือมาด้วยอาการไข้สูงโดยไม่มีอาการตามระบบที่เฉพาะเจาะจงชัดเจน ผู้ป่วย



1 รายมาด้วยอาการแบบ Meningoencephalitis (ไข้ ซึม ชักแบบ Focal) อีก 2 รายมีอาการสงสัย เยื่อหุ้มสมองอักเสบ คือมีไข้และมี signs of meningeal irritation อาการสำคัญที่พบเรียงตามลำดับ คือ ไข้สูง (92%) ซึมลง (54%) มีผื่น(54%) คุณคนมได้น้อย(38%) Hyperreflexia (38%) ระยะเวลา ไข้โดยเฉลี่ยนาน 2 วัน นานที่สุดคือ 8 วัน อาการอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอ็นเทอโรไวรัส ในกลุ่มคนไข้ตึกสก.**

characteristic	Enterovirus positive n=13	Enterovirus negative n=23	P Value
น้ำหนักแรกเกิด,ค่าเฉลี่ย กรัม(range)	2983 ( 2500-3500)	2619 (1350-3660)	0.035 <sub>a</sub>
อายุเมื่อเริ่มทำการศึกษา,ค่าเฉลี่ย วัน (range)	35.7 (14-80)	39.3 (7-87)	0.672 <sub>a</sub>
เพศ ชาย/หญิง( สัดส่วน )	9/4(2.3)	11/12 (0.9)	0.372 <sub>b</sub>
Syndrome Classification			
- Clinical sepsis ,without localizing sign	10 ( 76.9%)	10(43.5%)	
- meningitis/meningoencephalitis	3 (23.1%)	4 (17.4%)	
- clinical sepsis with focal signs/symptoms	0	9 (39.1%)	
Peak temperature ,celcius (range)	38.9 (37.5-40)	38.4 (36.8-40.5)	0.064 <sub>a</sub>

characteristic	Enterovirus positive N=13	Enterovirus negative N=23	P Value
จำนวนผู้ป่วยที่ได้ Antibiotics (ร้อยละ)	10 ( 76.9%)	16 (69.6%)	1.000 <sub>c</sub>
จำนวนผู้ป่วยที่ได้ Acyclovir (ร้อยละ)	2 (15.4%)	2 (8.7%)	0.609 <sub>c</sub>
Duration of antibiotic therapy, วัน (range)	5 (0-13)	4.8 (0-14)	0.858 <sub>a</sub>
Duration of acute illness, วัน (range)	3.2 (2-7)	3.5 (1-14)	0.787 <sub>a</sub>
Length of stay, วัน (range)	8.1 (3-17)	15 (2-84)	0.143 <sub>a</sub>
ill contacts, คน (ร้อยละ)	9 (69.2%)	4 (17.4%)	0.003 <sub>c</sub>
Bacterial culture positive ,คน (ร้อยละ)	0	7 (30.4%)	0.034 <sub>c</sub>

a. Two-tailed *t* test.

b. Two-sided Chi-square (continuity correction)

c. Two-sided Fisher's exact.

**ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส**

อาการและอาการแสดง	Enterovirus positive n=13	Enterovirus negative n=23	P-Value
Fever	12 (92.3%)	18 (78.3%)	0.385
Lethargy	7(53.8%)	13 (56.5%)	1.000
Rash	7 (53.8%)	3 (13.0%)	0.018
Poor feeding	5 (38.5%)	14 (60.9%)	0.344
Hypereflexia	5 (38.5%)	4 (17.4%)	0.235
Irritable	3 (23.1%)	4 (17.4%)	0.686
Meningeal irritation	2 (15.4%)	0	0.124
URI	1 (7.7%)	5 (21.7%)	0.385
Vomiting	2 (15.4%)	7 (30.4%)	0.438
Diarrhea	1 (7.7%)	5 (21.7%)	0.385
Seizure	1 (7.7%)	4 (17.4%)	0.634
Hypertonia	1 (7.7%)	2 (8.7%)	1.000
Apnea	0	4 (17.4%)	0.274
Respiratory distress	0	3 (13%)	0.288
Poor tissue perfusion	0	2 (8.7%)	0.525

ลักษณะที่สำคัญรองลงมาจากไข้สูงคือผื่น ซึ่งพบได้หลายแบบ ส่วนใหญ่ผื่นมักขึ้นในวันที่ 2-3 ของไข้ โดยพบเป็น Maculopapular rash มากที่สุด( 38.5%) รองลงมาคือ Petichial rash ( 23.1%) ดังแสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4 แสดงลักษณะผื่นที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชทีเอชไอไวรัส**

MP rash	5 ( 38.5%)
Petichial	3 ( 23.1%)
Mottling	1 ( 7.7%)
Pustulovesicular	1 ( 7.7%)
No rash	3 ( 23.1%)

#### การดำเนินโรค ( Hospital course )

ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต ระยะเวลาเจ็บป่วย ( duration of acute illness ) โดยเฉลี่ย 3 วัน (2-7วัน) ไม่มีใครมีการติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรงนอกเหนือระบบประสาทส่วนกลาง เช่น myocarditis necrotizing hepatitis ผู้ป่วยทุกรายกลับบ้านได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน ผู้ป่วย 10 ราย ( ร้อยละ 76.9 ) รับประทานยารักษาทางเส้นเลือด เฉลี่ยนาน 5 วัน ระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลเฉลี่ยนาน 8.1 วัน มีผู้ป่วย 2 รายได้รับยา Acyclovir ทางเส้นเลือดด้วย

#### ผลการวิเคราะห์การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**ตารางที่ 5 ผลการตรวจนับเม็ดเลือด ( Complete blood counts : CBC )**

( จำนวน /mm <sup>3</sup> )	EV positive n=13	EV negative n=23	P value
Total leukocyte count	10,433 (7,600-15,900)	12,520 (5,500-30,100)	0.209
Granulocytes	4,114 (1,457-6,314)	5,469 (780-15,050)	0.219
Lymphocytes	4,976 (1,705-9,063)	5,376 (1,464-10,535)	0.628
Platelets	477,000	397,000	0.149

หมายเหตุ ตัวเลขในวงเล็บคือ Range

**ตารางที่ 6 ผลการตรวจน้ำไขสันหลัง ( CSF findings ) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส**

ผู้ป่วย	CSF WBC ( / mm <sup>3</sup> )	CSF EV	Serum EV	CSF ANC	CSF Glucose	CSFGlucose/BS ratio	CSF protein
1	8	Neg.	Pos.	0	43	0.56	65
2	330	Pos.	Pos.	293	46	0.56	120
3	10	Neg.	Pos.	0	42	0.57	59
4	5	Pos.	-	0	52	0.48	41
5	1	-	Pos.	0	50	0.84	71
6	161	-	Pos.	0	49	0.65	62
7	30	Pos.	Neg.	0	29	0.4	146
8	115	Pos.	Pos.	23	39	0.39	69
9	205	Pos.	Pos.	148	54	0.67	112
10	12	Pos.	Pos.	0	47	0.49	32
11	18	Pos.	-	0	46	0.51	104
12	0	Pos.	Pos.	0	51	0.65	53
13	560	Pos.	Pos.	73	44	0.44	55

Neg. หมายถึง ตรวจไม่พบเชื้อเอนเทอโรไวรัสโดยวิธีการ NASBA

Pos. หมายถึง ตรวจพบเชื้อเอนเทอโรไวรัสโดยวิธีการ NASBA

- หมายถึง ไม่ได้ตัวอย่างส่งตรวจ

ANC หมายถึง Absolute neutrophils count

คนไข้ทุกราย ได้รับการทำ Lumbar puncture พบว่ามี CSF pleocytosis จำนวน 7 คน ในผู้ป่วย 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.8 ได้ส่งตรวจน้ำไขสันหลัง NASBA for Panenterovirus จำนวน 11 ราย (ผู้ป่วย 2 รายมีตัวอย่างน้ำไขสันหลังไม่พอตรวจ) พบเชื้อเอนเทอโรไวรัส 9 ราย และมี 3 ราย ที่ตรวจพบ เชื้อเอนเทอโรไวรัสในน้ำไขสันหลัง แต่ไม่มี CSF pleocytosis

สรุปผู้ป่วยที่พบว่าติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสในระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย จากเกณฑ์วินิจฉัยคือ ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังมากกว่าปกติ (CSF pleocytosis) ร่วมกับตรวจพบ enterovirus genome ใน systemic specimens (Blood) หรือการตรวจพบ enterovirus genome ในน้ำไขสันหลังโดยมีหรือไม่มี CSF pleocytosis ก็ได้ มีจำนวน 10 รายคิดเป็นร้อยละ 76.9 โดยคนไข้ส่วนใหญ่ไม่มีอาการและอาการแสดงของเชื้อหุ้มสมองอักเสบชัดเจน สำหรับผลการตรวจนับเม็ดเลือดและการตรวจทางเคมีของน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส ทั้งหมด ดังแสดงในตารางที่ 7

**ตารางที่ 7 แสดงผลการตรวจนับเม็ดเลือดและการตรวจทางเคมีของน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยตึกสก.**

	Enterovirus positive	Enterovirus negative	P value
CSF WBC (/mm <sup>3</sup> )	111.9 ± 168.9 (0-560)	37.9 ± 139.4 (0-650)	0.170
CSF Glucose ( mg/dl)	45.5 ± 6.55 (29-54)	51.9 ± 17.5 (2-95)	0.219
CSF Glucose/Blood sugar	0.55 ± 0.13 (0.39-0.84)	0.62 ± 0.19 (0.03-0.97)	0.247
CSF ANC (/mm <sup>3</sup> )	41.3 ± 87.3 (0-293)	26.3 ± 113.5 (0-533)	0.685
CSF Protein	76.1 ± 33.8 (32-146)	98.8 ± 73.9 (24-321)	0.307

หมายเหตุ ตัวเลขที่แสดงในตารางคือค่า Mean ± SD (Range)

ตารางที่ 8 แสดงผลการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยเด็กตึกสก.ที่มีอาการสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือดในการวินิจฉัยนี้

การวินิจฉัย	จำนวนผู้ป่วย (คน)
Enterovirus infection	13
Viral infection,unspecified	3
Dengue infection	1
RSV pneumonia	3
Rotavirus gastroenteritis	2
Other viral gastroenteritis	1
Herpes simplex encephalitis	2
Chlamydia pneumonia	1
Bacterial meningitis	1
Urinary tract infection	2
Bacterial skin infection ( pustulosis)	1
Orbital cellulitis	1
Necrotizing enterocolitis	1
Sepsis,unspecified	1
Noninfectious diagnosis	3
Total	36

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### อภิปรายผลการวิจัย

แนวทางปฏิบัติส่วนใหญ่ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่มีไข้ หรือสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือดคือ ต้องรับตัวเข้ามานอนโรงพยาบาล ทำการตรวจเพาะเชื้อจากเลือด น้ำไขสันหลัง ปัสสาวะ และการตรวจอื่นๆ ที่จำเป็น และเริ่มให้ยาปฏิชีวนะเป็น empirical antibiotics ระหว่างรอผลเพาะเชื้อ<sup>(1)</sup> งานวิจัยจำนวนมากในต่างประเทศพบว่า Non-Polio Enterovirus เป็นสาเหตุของไข้หรืออาการแสดงของการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ถึง 25-45% โดยอาจพบอุบัติการณ์สูงถึง 50% โดยเฉพาะอย่างยิ่งในฤดูร้อน และพบกลุ่มอาการ aseptic meningitis ในคนไข้กลุ่มนี้ได้บ่อย (62-75%)<sup>(3,4,5)</sup>

สำหรับที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ก่อนหน้านี้การวินิจฉัยการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสทำได้ยากเพราะต้องอาศัยวิธีเพาะเชื้อไวรัส (Viral culture) หรือการตรวจทางน้ำเหลือง (Serologic studies) ซึ่งไม่มีห้องปฏิบัติการสำหรับการตรวจดังกล่าวในโรงพยาบาล ทำให้ไม่มีข้อมูลอุบัติการณ์ของโรครวมถึงลักษณะทางคลินิกต่างๆ ปัจจุบันได้มีการนำเทคนิคทางอณูชีววิทยา เช่น polymerase chain reaction (PCR) หรือ nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) อาศัยการตรวจ viral nucleic acid จาก CSF และจาก clinical specimens ต่างๆ ทำให้การตรวจวินิจฉัยหาเชื้อก่อโรคในคนไข้กลุ่มนี้เป็นไปด้วยความรวดเร็ว และจากการงานวิจัยจำนวนมาก พบว่าเป็นวิธีที่มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) เหนือกว่าวิธีการเพาะเชื้อแบบเดิม<sup>(8-13)</sup>

ในงานวิจัยนี้เป็น Prospective study โดยใช้วิธี NASBA ซึ่งเป็นวิธีที่ทำได้ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปี 2545 โดย ตรวจตัวอย่างเลือดและน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่มีไข้ หรือสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยพบความชุกของการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสคิดเป็นร้อยละ 36.1 ของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาที่ตึกสก. ด้วยเรื่องสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งเป็นกลุ่มคนไข้ที่เคยกลับบ้านหลังจากคลอดแล้ว ในช่วงเดือนเมษายน 2546 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2547 สำหรับในกลุ่มคนไข้ที่แผนกทารกแรกเกิดซึ่งนอนโรงพยาบาลตั้งแต่แรกคลอด ไม่พบผู้ป่วยติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส แม้แต่รายเดียว ในการศึกษาพบว่าอายุคนไข้ที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสที่น้อยที่สุดคือ 14 วัน ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต ไม่มีใครมีการติดเชื้อแบบรุนแรงนอกเหนือระบบประสาทส่วนกลาง เช่น myocarditis , necrotizing hepatitis ผู้ป่วยทุกรายกลับบ้านได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน ในการศึกษาจึงสันนิษฐานว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับเชื้อจากสิ่งแวดล้อม

แบบ Horizontal transmission เนื่องจากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า Intrauterine transmission มักมีอาการรุนแรง และมักแสดงอาการภายใน 1-2 สัปดาห์แรก<sup>(6,7,21)</sup> Abzug MJ (2001)<sup>(7)</sup> ศึกษาผู้ป่วยทารก 16 ราย ที่แสดงอาการของ neonatal enterovirus hepatitis and coagulopathy พบว่าจะมีอาการในช่วง 1-7 วันแรก (เฉลี่ย 3.8 วัน) มีอัตราการตายสูงถึง 31 % ในการศึกษาที่ไม่พบผู้ป่วยติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสเลยในกลุ่มคนไข้ที่แผนกทารกแรกเกิดซึ่งนอนโรงพยาบาลตั้งแต่แรกคลอด ข้อมูลดังกล่าวตรงกับการศึกษาของ Verboon-Maciolek MA และคณะ (2003)<sup>(24)</sup> ซึ่งไม่พบการติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วย NICU เช่นกันโดยสันนิษฐานว่าเมื่อคนไข้กลับบ้าน การดูแลสุขอนามัยเช่นการล้างมือก่อนและหลังสัมผัสเด็ก ทำได้ไม่ดีเท่ากับช่วงที่อยู่โรงพยาบาล

ในกลุ่มคนไข้ที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสในการศึกษานี้ พบว่าทั้งหมดเป็นเด็กที่สุขภาพแข็งแรงมาก่อน คลอดครบกำหนด และไม่มี Perinatal complication พบเป็นสัดส่วนเพศชายต่อหญิง เท่ากับ 2.3 (9 คน: 4 คน) ซึ่งการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าอุบัติการณ์ในชายกับหญิงไม่ต่างกัน<sup>(3)</sup> ในต่างประเทศกลุ่มยุโรปและอเมริกา อุตบัติการณ์จะมากในช่วงฤดูร้อนและฤดูใบไม้ร่วง<sup>(3,25)</sup> แต่ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยประปรายตลอดทั้งปี โดยพบมากที่สุดเดือนเมษายน อาการที่เด่นชัดที่สุด คือไข้สูง พบในคนไข้ในการศึกษานี้ถึง 92% รองลงมาได้แก่อาการซึม ผื่น คุณคนมได้น้อย ส่วนใหญ่ (76.9 %) มาด้วย Clinical syndrome แบบ Fever without localizing signs พบเพียง 3 รายซึ่งมีอาการบ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อทางระบบประสาทร่วมด้วย ( มีชัก ซึม 1 ราย, คอแข็ง 2 ราย ) ผื่นพบเป็นอาการสำคัญโดยพบถึง 53.8% พบได้หลายแบบ แต่ที่พบมากที่สุดคือ Maculopapular rash (38.5%) รองลงมาคือ Petichial rash (23.1%) คนไข้ที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส พบมี CSF pleocytosis 7 ราย ( 53.8%) และ 9 ราย ตรวจพบเชื้อเอนเทอโรไวรัสในน้ำไขสันหลังด้วย แม้ว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไม่มีอาการของการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น Bulging anterior fontanell, meningeal signs ชัดเจน มีผู้ป่วย 3 รายที่ตรวจพบเชื้อในน้ำไขสันหลัง แต่ไม่มี CSF pleocytosis ซึ่งอาจเป็นเพราะการศึกษานี้ ใช้ข้อมูลจากการเจาะน้ำไขสันหลังเพียงครั้งเดียวในวันแรกที่เข้ามาอนโรงพยาบาล ซึ่งอาจยังไม่เกิด CSF cellular reaction ซึ่งถ้ามีการติดตามเจาะน้ำไขสันหลังผู้ป่วยกลุ่มนี้ในวันต่อไป อาจพบ CSF pleocytosis ในภายหลังได้ เนื่องจากขบวนการดังกล่าวเป็น Dynamic process ดังนั้นการใช้ NASBA test ตรวจน้ำไขสันหลัง จะช่วยให้วินิจฉัยการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสในระบบประสาทส่วนกลาง ก่อนที่จะมี CSF pleocytosis ได้ถูกต้องมากขึ้น ซึ่งบางครั้งการแยกผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีอาการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางโดยอาศัยเพียงอาการและอาการแสดงอาจทำได้ยาก ข้อมูลดังกล่าวอาจมีความสำคัญในการตรวจติดตามอาการและพยากรณ์โรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

ในการวิจัยนี้พบว่าทั้งการตรวจเลือดและน้ำไขสันหลัง NASBA test for Panenterovirus มีประโยชน์มากในการวินิจฉัยการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส โดยพบว่าจากผู้ป่วย 13 รายได้รับการตรวจเลือด 11 รายให้ผลบวกถึง 10 ราย มีผู้ป่วย 1 ราย ( หมายเลข 7 ในตารางที่ 6 ) ซึ่งมีอาการของ Meningoencephalitis และมี CSF Pleocytosis แต่ไม่พบเชื้อไวรัสในกระแสเลือด ในผู้ป่วยรายนี้มาโรงพยาบาลช่วงที่ไข้ลดลงแล้ว สันนิษฐานว่าพ้นจากระยะ Viremia แล้ว ดังนั้นผู้วิจัยคิดว่าหากไม่สามารถเก็บน้ำไขสันหลังได้หรือตัวอย่างน้ำไขสันหลังไม่พอตรวจ ในรายที่สงสัยหรือไม่สงสัยเชื้อหุ้มสมองอักเสบก็ตาม การตรวจเลือดในระยะที่ยังมีไข้อยู่ น่าจะมีประโยชน์มากในการวินิจฉัยการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส ซึ่งประเด็นนี้อาจต้องศึกษาต่อไปเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่แน่ชัด

ผู้ป่วยติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสในการศึกษานี้มีระยะเวลาเจ็บป่วยเฉลี่ยนาน 3 วัน ( 2-7 วัน ) โดยคนไข้ทุกคนสามารถกลับบ้านได้โดยอาการเป็นปกติ อย่างไรก็ตามต้องมีการติดตามผลในระยะยาวต่อไป เนื่องจากมีรายงานจาก Baker RC และคณะ<sup>(26)</sup>ว่าจะพบพัฒนาการทางภาษาล่าช้าได้ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสก่อนอายุ 3 เดือน โดยเฉพาะในด้าน Receptive languages

ผู้ป่วย 10 ราย (76.9%) ได้รับความประทุษร้ายทางเส้นเลือด เฉลี่ยนาน 5 วัน ระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลเฉลี่ยนาน 8.1 วัน การใช้ NASBA test for Panenterovirus อาจใช้เป็นการตรวจเสริมการตรวจอื่นๆ ในผู้ป่วยเด็กเล็กที่สงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด ดังในหลายงานวิจัย<sup>(27-29)</sup>ที่พบว่าการตรวจทางอณูชีววิทยา เช่น polymerase chain reaction (PCR) หรือ nucleic acid sequence-based amplification ( NASBA ) for enterovirus ซึ่งทำได้อย่างรวดเร็ว มีประโยชน์ช่วยลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล ลดการใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น ลดค่าใช้จ่ายต่างๆ รวมถึงลดความกังวลของผู้ปกครองเรื่องการวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่มี CSF pleocytosis น่าจะได้รับประโยชน์มากที่สุด ในงานวิจัยหลายแห่งพบว่าการตรวจดังกล่าวมีผลทำให้เปลี่ยนแปลงแนวทางการดูแลรักษาคนไข้ด้วย<sup>( 14,15,27,28)</sup>

สถาบันนวัตกรรมการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสพบเป็นสาเหตุสำคัญของผู้ป่วยเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยพบร้อยละ 36.1 ของผู้ป่วยซึ่งเคยกลับบ้านหลังจากคลอดแล้ว และรับตัวเข้าอนโรพยาบาลด้วยเรื่องสงสัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด อาการสำคัญได้แก่ไข้สูงโดยไม่มีอาการตามระบบที่เฉพาะเจาะจง ซึมลง มีผื่น คุณนมได้น้อย การตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัสด้วยวิธีการ Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) ในเลือดและ/หรือน้ำไขสันหลัง พบว่ามีประโยชน์สูง ช่วยในการวินิจฉัยโรคและทำให้เข้าใจลักษณะทางคลินิกของโรคติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสได้ดีมากขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดได้แก่ ขนาดตัวอย่างในการศึกษายังมีปริมาณน้อย และไม่ได้ส่งการเพาะเชื้อไวรัส (Viral culture) ควบคู่ทำให้ขาดข้อมูลของชนิดเชื้อเอนเทอโรไวรัสที่แน่นอน และไม่ได้ตรวจตัวอย่างเลือดและน้ำไขสันหลังในทันทีทุกราย จึงอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในภายหน้า โดยเพิ่มขนาดตัวอย่าง และตรวจตัวอย่างเลือดและน้ำไขสันหลังให้ได้เร็วที่สุด เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่รวดเร็ว เนื่องจากการตรวจดังกล่าวในประเทศไทยยังมีราคาแพง ( 1,500 บาทต่อการตรวจ 1 ครั้ง ) จึงจำเป็นต้องประเมินว่า test นี้มีความคุ้มค่า มีประโยชน์ในแง่เปลี่ยนแปลงการรักษา ลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลและลดค่าใช้จ่ายต่างๆ จริ่งตั้งรายงานในต่างประเทศหรือไม่

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. McCarthy PL. Controversy in pediatrics :What tests are indicated for the child under 2 with fever? Pediatr Rev. 1979 ;1 : 51-56.
2. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, Stephen ML. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis.Pediatr Infect Dis J. 1992 ;11(4) :257-64.
3. Byington CL, Taggart EW, Carroll KC, Hillyard DR. A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigation of the incidence of nonpolio enteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. Pediatrics. 1999 ;103(3) :E27.
4. Krober MS, Bass JW, Powell JM, Smith FR, Seto DS. Bacterial and viral pathogens causing fever in infants less than 3 months old. Am J Dis Child. 1985 ; 139(9): 889-92.
5. Dagan R, Hall CB, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology and laboratory diagnosis of infection with viral and bacterial pathogens in infants hospitalized for suspected sepsis. J Pediatr. 1989 ;115(3) :351-6.
6. Modlin JF. Perinatal echovirus and group B coxsackievirus infections. Clin Perinatol. 1988 ;15(2) :233-46.
7. Abzug MJ. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. Pediatr Infect Dis J. 2001 ;20(8) :758-63.
8. Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis. 1995 ;20(4) :971-81.
9. Yerly S, Gervaix A, Simonet V, Cafilisch M, Perrin L, Wunderli W. Rapid and sensitive detection of enteroviruses in specimens from patients with aseptic meningitis. J Clin Microbiol. 1996 ;34(1) :199-201.
10. Van Vliet KE, Glimaker M, Lebon P, Klapper PE, Taylor CE, Ciardi M, van der Avoort HG , Diepersloot RJ, Kurtz J, Peeters MF, Cleator GM, van Loon AM. Multicenter evaluation of the Amplicor Enterovirus PCR test with cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. The European Union Concerted Action on Viral



- Meningitis and Encephalitis. J Clin Microbiol. 1998 ;36(9) :2652-7.
11. Li A, Chen Z, Liu Q. Detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and encephalitis and its clinical significance Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2001 ;15(4) :371-3.
  12. Verstrepen WA, Bruynseels P, Mertens AH. Evaluation of a rapid real-time RT-PCR assay for detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid specimens. J Clin Virol. 2002 ;25 Suppl 1:S39-43.
  13. Monpoeho S, Coste-Burel M, Costa-Mattioli M, Besse B, Chomel JJ, Billaudel S, Ferre V. Application of a real-time polymerase chain reaction with internal positive control for detection and quantification of enterovirus in cerebrospinal fluid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002 ;21(7) :532-6.
  14. Schlesinger Y, Sawyer MH, Storch GA. Enteroviral meningitis in infancy: potential role for polymerase chain reaction in patient management. Pediatrics. 1994 ; 94 : 157-62.
  15. Stellrecht KA, Harding I, Woron AM, Lepow ML, Venezia RA. The impact of an enteroviral RT-PCR assay on the diagnosis of aseptic meningitis and patient management. J Clin Virol. 2002 ;25 Suppl 1:S19-26.
  16. American Academy of Pediatrics. Enterovirus ( Nonpolio)infection. In: Pickering LK,ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious diseases. 25<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village,IL : American Academy of Pediatrics ;2000 : 236-238.
  17. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, Powell KR, Schriger DL. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. Ann Emerg Med. 1993 ;22(7) :1198-210.
  18. Rothrock SG, Harper MB, Green SM, Clark MC, Bachur R, McIlmail DP, Giordano PA, Falk JL. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia? A meta-analysis. Pediatrics. 1997 ;99(3) :438-44.
  19. Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child: a commentary on recent practice guidelines. Pediatrics. 1997 ;100(1) :128-34.

20. Bauchner H, Pelton SI. Management of the young febrile child: a continuing controversy. Pediatrics. 1997 ;100(1) :137-8.
21. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. Pediatr Infect Dis J. 1993 ;12(10) :820-4.
22. Heim A, Schumann J. Development and evaluation of a nucleic acid sequence based amplification (NASBA) protocol for the detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid samples. J Virol Methods. 2002 ;103(1) :101-7.
23. Fox JD, Han S, Samuelson A, Zhang Y, Neale ML, Westmoreland D. Development and evaluation of nucleic acid sequence based amplification (NASBA) for diagnosis of enterovirus infections using the NucliSens Basic Kit. J Clin Virol. 2002 ;24 (1-2) : 117-30.
24. Verboon-Maciolek MA, Nijhuis M, van Loon AM, van Maarsseveen N, van Wieringen H, Pekelharing-Berghuis MA, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer A, Diepersloot RJ, Thijsen SF. Diagnosis of enterovirus infection in the first 2 months of life by real-time polymerase chain reaction. Clin Infect Dis. 2003 ;37(1):1-6.
25. Rotbart HA, McCracken GH Jr, Whitley RJ, Modlin JF, Cascino M, Shah S, Blum D. Clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children. Pediatr Infect Dis J. 1999 ;18(10) :869-74.
26. Baker RC, Kummer AW, Schultz JR, Ho M, Gonzalez del Rey J. Neurodevelopmental outcome of infants with viral meningitis in the first three months of life. Clin Pediatr (Phila). 1996 ;35(6) :295-301.
27. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. JAMA. 2000 ;283(20) :2680-5.
28. Robinson CC, Willis M, Meagher A, Gieseke KE, Rotbart H, Glode MP. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. Pediatr Infect Dis J. 2002 ;21(4) :283-6.
29. Marshall GS, Hauck MA, Buck G, Rabalais GP. Potential cost savings through rapid diagnosis of enteroviral meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1997 ;16(11) :1086-7.





**ภาคผนวก**

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมของผู้ร่วมการศึกษา  
ความชุก ลักษณะทางคลินิก และการวินิจฉัยการติดเชื้อ Enterovirus ในผู้ป่วยเด็กอายุ  
น้อยกว่า 3 เดือนที่สงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือด

ชื่อ-สกุล ..... เพศ ..... HN ..... AN .....

ชื่อแพทย์ผู้วิจัย ผู้วิจัยหลัก พญ.ธนินี เพ็ชรวิจิตร

อาจารย์ที่ปรึกษาและผู้วิจัยร่วม ผศ.นพ.ทนายาท ดีสุดจิต, ศ.นพ.ธีระวัฒน์ เหมะจุธา ,  
อ.นพ.สันติ ปุณณะทิตานนท์

เนื่องด้วยคณะแพทย์ผู้วิจัย วิทยานามดังกล่าวข้างต้น มีความประสงค์ทำการศึกษาวินิจฉัย เรื่องความชุก  
ลักษณะทางคลินิก และการวินิจฉัยการติดเชื้อ Enterovirus ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่สงสัยการติดเชื้อ  
ในกระแสเลือด จึงใคร่ขอความร่วมมือให้บุตรหลานของท่าน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยในเบื้องต้นว่าสงสัยการติดเชื้อ  
ในกระแสเลือด ได้เข้าร่วมการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ คณะผู้วิจัยขอเรียนชี้แจงที่มาและรายละเอียดของโครงการวิจัยดังนี้

ในกลุ่มคนไข้เด็กเล็ก อาการและอาการแสดงของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดและภาวะเยื่อหุ้มสมอง  
อักเสบอาจไม่ชัดเจน และไม่มีอาการเฉพาะเจาะจง รวมถึงการแยกการติดเชื้อแบคทีเรียที่อาจก่อโรครุนแรง  
ต่อไปได้ ออกจากการติดเชื้อไวรัส โดยอาศัยลักษณะต่างๆ ทางคลินิกอย่างเดียวอาจทำได้ยาก แนวทางปฏิบัติ  
ส่วนใหญ่ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนที่มีไข้ หรือสงสัยการติดเชื้อในกระแสเลือดคือ รับเข้ามานอน  
โรงพยาบาล ทำการตรวจเพาะเชื้อจากเลือด น้ำไขสันหลัง ปัสสาวะ และการตรวจอื่นๆ ที่จำเป็น และเริ่มให้ยา  
ปฏิชีวนะ ระหว่างรอผลเพาะเชื้อ มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของการติดเชื้อในคนไข้กลุ่มนี้เป็น  
จากเชื้อไวรัส ถึง 90% ซึ่งพบว่าไวรัสก่อโรคที่พบบ่อยที่สุดคือกลุ่ม Non-Polio Enterovirus ( 25-45%)

ปัจจุบัน ด้วยเทคนิคทางชีวโมเลกุล อาศัยการตรวจสารพันธุกรรมในเลือด น้ำไขสันหลัง และสิ่งคัดหลั่ง  
อื่นๆ ทำให้การตรวจวินิจฉัยหาเชื้อก่อโรคในคนไข้กลุ่มนี้เป็นไปด้วยความรวดเร็ว ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อการวินิจฉัย  
และการวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วย ช่วยลดการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น ลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล และ  
ลดค่าใช้จ่ายต่างๆ จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ โดยมีเป้าหมาย เพื่อศึกษาความชุก ลักษณะทางคลินิก ผลการ  
ตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการใช้ เทคนิคทางชีวโมเลกุล เพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสกลุ่ม Enterovirus ใน  
คนไข้เด็กเล็ก อายุ น้อยกว่า 3 เดือน ที่แสดงอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด

บุตรหรือเด็กในปกครองของท่านจะได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ โดยที่แพทย์ผู้รักษา  
อาจสามารถหาสาเหตุของการติดเชื้อ หรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบว่าเป็นจากเชื้อไวรัสที่พบบ่อย เช่นกลุ่ม  
Enterovirus ซึ่งจะช่วยให้ลดการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น ลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล และลดค่าใช้จ่าย  
ต่างๆ นอกจากนั้นความรู้ที่ได้จากการศึกษานี้ จะนำไปใช้ประโยชน์และเป็นแนวทางในการวินิจฉัยและรักษา  
คนไข้กลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

บุตรหลานของท่าน จะได้รับการตรวจร่างกาย ตรวจเลือด และน้ำไขสันหลังและส่งเพาะเชื้อสำหรับ  
แบคทีเรีย และการตรวจอื่นๆ ที่จำเป็นตามมาตรฐานการรักษา และจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดและน้ำไขสัน  
หลังเพิ่มเติมอีก 1-2 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสกลุ่ม Enterovirus ซึ่งจะเก็บพร้อมการ  
เจาะเลือดและน้ำไขสันหลังเพื่อการวินิจฉัยตามปกติที่ต้องทำอยู่แล้ว การตรวจเหล่านี้ไม่มีอันตรายเนื่องจากใช้  
ปริมาณตัวอย่างเลือดและน้ำไขสันหลังเพียงเล็กน้อย และบางส่วนเป็นการตรวจซึ่งทำอยู่แล้วเมื่อมาพบแพทย์  
การตรวจดังกล่าวท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ



PROTOCOL FOR  
A PROSPECTIVE STUDY OF ENTEROVIRUS INFECTION IN INFANTS  
UNDER 3 MONTHS OF AGE WITH CLINICAL SEPSIS

ชื่อ-สกุล \_\_\_\_\_ เพศ \_\_\_\_\_ HN \_\_\_\_\_ AN \_\_\_\_\_  
อายุขณะทำการศึกษา \_\_\_\_\_ วัน วัน เดือน ปี เกิด \_\_\_\_\_ Ward \_\_\_\_\_

**Inclusion criteria**

- อายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 90 วัน
- อาการและอาการแสดงสงสัยการติดเชื้อตามเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น **ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป**
1. Temperature irregularity       Hyperthermia Rectal temp. > 38.0 ° C / Axillary temp > 37.5 ° C
- or       Hypothermia Rectal temp. < 36.5 ° C
2. Behavior       Lethargy       Irritable       poor feeding
3. Respiratory       Apnea       tachypnea       retraction
- Grunting       flaring alar nasi       cyanosis
4. Cardiovascular       Hypotension/shock       poor tissue perfusion
5. G.I       feeding intolerance
- Abdominal distension       vomiting       diarrhea
- hepatomegaly       splenomegaly
6. Neuro.       lethargy       irritable       coma
- seizure       bulging AF       hypertonia       hypotonia
- hyperreflexia       absence Moro's reflex
7. Skin       cyanosis       mottling       pallor
- petichiae       rashes       sclerema       jaundice
8. Metabolic       hypoglycemia
- hyperglycemia       metabolic acidosis
9. Hematologic       leukopenia ( wbc < 5,000 /mm<sup>3</sup>)       leukocytosis ( wbc > 20,000/mm<sup>3</sup>)
- thrombocytopenia ( PLT < 100,000 /mm<sup>3</sup>)       abnormal coagulation

**Exclusion criteria**

- Immunocompromised Host ได้แก่ผู้ป่วยโรค Immunodeficiency ต่างๆ ทั้ง primary และ secondary, รับประทานยากดภูมิคุ้มกันในขนาดเทียบเท่า Prednisolone มากกว่า 2 mg/kg/day นานเกิน 2 สัปดาห์, รับประทานเคมีบำบัด , ผู้ป่วยโรคมะเร็ง
- ผู้ป่วยที่นอนอยู่ในโรงพยาบาลนานเกิน 2 สัปดาห์ ที่แสดงอาการของการติดเชื้อครั้งใหม่ ระหว่างที่นอนอยู่ในโรงพยาบาล

## แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ( CASE RECORD FORM )

### Protocol for A prospective study of enterovirus infection

#### in Infants under 3 months of age with clinical sepsis

ชื่อ-สกุล \_\_\_\_\_ เพศ \_\_\_\_\_ HN \_\_\_\_\_ AN \_\_\_\_\_  
 อายุขณะทำการศึกษา \_\_\_\_\_ วัน วัน เดือน ปี เกิด \_\_\_\_\_ Ward \_\_\_\_\_  
 วันที่รับเข้ารพ. \_\_\_\_\_ วันที่จำหน่ายจากรพ. \_\_\_\_\_  
 ชื่อมารดา \_\_\_\_\_ HN มารดา \_\_\_\_\_ AN มารดา \_\_\_\_\_  
 ที่อยู่ \_\_\_\_\_ เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ \_\_\_\_\_  
 Discharge Diagnosis \_\_\_\_\_

#### 1. Maternal history

Age \_\_\_\_\_ years  
 para \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_  
 ANC x \_\_\_\_\_ ครั้ง at \_\_\_\_\_  
 Serology Anti HIV \_\_\_\_\_ VDRL \_\_\_\_\_ HBsAg \_\_\_\_\_ other \_\_\_\_\_  
 Medication/ substance \_\_\_\_\_  
 Maternal illness  within 2 wk antepartum  within 1 wk postpartum  
 yes \_\_\_\_\_  No  
 Mode of delivery \_\_\_\_\_  
 OB complication  yes \_\_\_\_\_  No  
 Membrane ruptured \_\_\_\_\_ hours prior to delivery  
 Signs of chorioamnionitis  yes \_\_\_\_\_  No

#### 2. Social history

Marital status \_\_\_\_\_  
 Occupation อาชีพมารดา \_\_\_\_\_ อาชีพบิดา \_\_\_\_\_  
 รายได้ ( บิดา มารดา รวมกัน )  < 10,000 บาท  10,000 -20,000 บาท  
 20,000 -30,000 บาท  > 30,000 บาท

#### 3. Infant history

Birth weight \_\_\_\_\_ gram ( LGA / AGA / SGA )  
 HC \_\_\_\_\_ cm CC \_\_\_\_\_ cm length \_\_\_\_\_ cm  
 GA \_\_\_\_\_ wk by date/USG Ballard score \_\_\_\_\_ wk  
 Apgar score 1 min = \_\_\_\_\_ 5 min = \_\_\_\_\_ 10 min = \_\_\_\_\_  
 Resuscitation  No  Yes \_\_\_\_\_  
 By Oxygen flow / PPV / intubation / other treatment \_\_\_\_\_  
 Age of onset \_\_\_\_\_ hours/ days  
 Oral Polio Vaccine  No  Yes date \_\_\_\_\_  
 History ill contacts within 15 days  No  Yes \_\_\_\_\_  
 ATB ที่ได้รับก่อนการนอนรพ. ครั้งนี้  No  Yes \_\_\_\_\_

#### 4. signs and symptoms of suspected sepsis

- 4.1 Vital signs BT \_\_\_\_\_ ° C BP \_\_\_\_\_ mmHg PR \_\_\_\_\_/min RR \_\_\_\_\_/min
- 4.2 Behavior  normal  Lethargy  Irritable  poor feeding
- 4.3 Respiratory  normal  Apnea  tachypnea  retraction  
 Grunting  flaring alar nasi  cyanosis
- 4.4 Cardiovascular  normal  Hypotension/shock  poor tissue perfusion
- 4.5 G.I  normal  feeding intolerance  
 Abdominal distension  vomiting  diarrhea  
 hepatomegaly  splenomegaly
- 4.6 Neuro.  normal  lethargy  irritable  coma  
 seizure  bulging AF  hypertonia  hypotonia  
 hyperreflexia  absence Moro's reflex
- 4.7 Skin  normal  cyanosis  mottling  pallor  
 petichiae  rashes  sclerema  jaundice
- 4.8 Metabolic  normal  hypoglycemia  
 hyperglycemia  metabolic acidosis
- 4.9 Hematologic  normal  Anemia  leukopenia  leukocytosis  
 thrombocytopenia  abnormal coagulation
- 4.10 Other abnormal findings \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

#### 5. Laboratories findings

- CBC วันที่ \_\_\_\_\_  
 Hb \_\_\_\_\_ g/dl Hct \_\_\_\_\_ % WBC \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> PLT \_\_\_\_\_  
 N \_\_\_\_\_% L \_\_\_\_\_% M \_\_\_\_\_% E \_\_\_\_\_% AL \_\_\_\_\_% Band \_\_\_\_\_%  
 I : T ratio \_\_\_\_\_
- CBC วันที่ \_\_\_\_\_  
 Hb \_\_\_\_\_ g/dl Hct \_\_\_\_\_ % WBC \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> PLT \_\_\_\_\_  
 N \_\_\_\_\_% L \_\_\_\_\_% M \_\_\_\_\_% E \_\_\_\_\_% AL \_\_\_\_\_% Band \_\_\_\_\_%  
 I : T ratio \_\_\_\_\_
- CSF วันที่ \_\_\_\_\_  Non trauma  Trauma ( RBC > 1,000 / mm<sup>3</sup> )  
 Cell count WBC \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup> PMN \_\_\_\_\_% mononuclear \_\_\_\_\_%  
 RBC \_\_\_\_\_/mm<sup>3</sup>  
 Protein \_\_\_\_\_ mg/dl Pandy \_\_\_\_\_  
 Sugar \_\_\_\_\_ mg/dl Blood sugar \_\_\_\_\_ mg/dl CSF/Blood ratio \_\_\_\_\_  
 Gram stain  organisms \_\_\_\_\_  
 No organisms



CSF Pleocytosis  Yes  CSF WBC > 22/mm<sup>3</sup> ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 4 สัปดาห์  
 CSF WBC > 15 / mm<sup>3</sup> ในผู้ป่วยเด็กที่อายุ 4-8 สัปดาห์  
 CSF WBC > 7/ mm<sup>3</sup> ในผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่า 8 สัปดาห์  
 No

UA  Normal  Abnormal \_\_\_\_\_

Hemoculture  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

CSF culture  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

Urine culture  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

CSF CIE  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

CXR  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

Prothrombin time  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

PTT  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

FDP  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

LFT  ทำ วันที่ \_\_\_\_\_  ไม่ทำ

TB \_\_\_\_\_ mg/dl DB \_\_\_\_\_ mg/dl

ALP \_\_\_\_\_ U/L SGOT \_\_\_\_\_ U/L

SGPT \_\_\_\_\_ U/L Alb \_\_\_\_\_ mg/dl

Glob \_\_\_\_\_ mg/dl gamma GT \_\_\_\_\_ U/L

NASBA for Panenterovirus วันที่ส่งตรวจ \_\_\_\_\_

CSF วันที่ \_\_\_\_\_ ผล  positive  negative

EDTA blood วันที่ \_\_\_\_\_ ผล  positive  negative

Urine วันที่ \_\_\_\_\_ ผล  positive  negative

Stool  Rectal swab

วันที่ \_\_\_\_\_ ผล  positive  negative

Throat swab วันที่ \_\_\_\_\_ ผล  positive  negative

หมายเหตุ ถ้าไม่มี CSF Pleocytosis ให้ระบุในใบ Request ว่าตรวจเลือดก่อน ( CSF ทำภายหลัง )

ถ้ามี CSF Pleocytosis ให้ส่งตรวจทั้ง CSF และ เลือด พร้อมกัน

Neuro. Imaging ( USG / CT brain / MRI brain )

ทำ วันที่ \_\_\_\_\_ ผล \_\_\_\_\_

ไม่ทำ

Other investigation \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hospital course

Lenth of stays \_\_\_\_\_ days

Duration of fever \_\_\_\_\_ days    Duration of acute illness \_\_\_\_\_ days

ATB             yes \_\_\_\_\_ duration \_\_\_\_\_ days no

Other information \_\_\_\_\_

---



---



---



---



---

Discharge condition

 Complete recovery improved not improved deadSequelae     yes \_\_\_\_\_     no

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว ธนินี เพ็ชรวิจิตร เกิดวันที่ 26 พฤศจิกายน พ.ศ. 2520 ที่จังหวัดตรัง เป็นบุตรคนที่ 2 ของนายวินัย เพ็ชรวิจิตร และนางวิจิตร เพ็ชรวิจิตร สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมปลายจากโรงเรียนสตรีวิทยา และสำเร็จการศึกษาปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 1 จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2544 หลังจากนั้นได้เข้าทำงานเป็นแพทย์ใช้ทุนสังกัดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และได้ศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขากุมารเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ.2546 ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านปีที่ 2 ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย