

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

สาเหตุการเกิดโรคไข้เลือดออกเกิดจากเชื้อไวรัสเดงกี ชนิด RNA ใน Family Flaviviridae มี 4 ซีโรทัยป์ ได้แก่ DEN 1, DEN 2, DEN 3 และ DEN 4 โดยมียุงลายที่เป็นพาหะนำโรคติดเชื้อในประเทศไทยมี 2 ชนิดคือ *Aedes aegypti* ซึ่งเป็นพาหะที่สำคัญในเขตเมือง และ *Aedes albopictus* ซึ่งเป็นพาหะในชนบท ชานเมือง และพื้นที่สูงของประเทศไทย ยุงลายจะมีความชุกชุมในช่วงฤดูฝน มักออกหากินในเวลากลางวัน สามารถแพร่เชื้อได้หลังดูดเลือดของผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสแล้ว 7-10 วัน และเชื้อจะอยู่ในยุงไปตลอดชีวิต โรคติดเชื้อไวรัสเดงกีมีระยะฟักตัว 3-15 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเชื้อไวรัสอยู่ในเลือดไม่เกิน 7 วันนับตั้งแต่เริ่มมีไข้⁽¹⁵⁾

รูปภาพที่ 1 ยุงลาย *Aedes aegypti*



โรคติดเชื้อไวรัสเดงกีพบได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ ในระยะหลายสิบปีที่ผ่านมา อายุของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น กลุ่มอายุของผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงจากเด็กเล็กอายุ 5-9 ปีในอดีต เป็นเด็กโตอายุ 10-14 ปีและผู้ใหญ่ในปัจจุบัน⁽¹⁶⁾ ข้อมูลจากสำนักกระบวนวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2541-2545⁽¹⁷⁾ พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุ 5-14 ปีและผู้ใหญ่ โดยพบผู้ป่วยกลุ่มอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 20-30 ในปี พ.ศ. 2544 และ 2545 ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนปีละกว่าหนึ่งแสนคน พบเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ถึงร้อยละ 27 และ 30 ตามลำดับ คาดว่าในอนาคต จะพบอัตราส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มอายุมากกว่า 15 ปีเพิ่มขึ้น ส่วนอัตราป่วยตายได้ลดลงจากเดิมร้อยละ 0.5 เหลือเพียงร้อยละ 0.15 ในปัจจุบัน มีการศึกษาขึ้นชันการเพิ่มขึ้นของอายุผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีทั้งในประเทศไทย⁽¹⁷⁾ และประเทศสิงคโปร์⁽¹⁸⁾

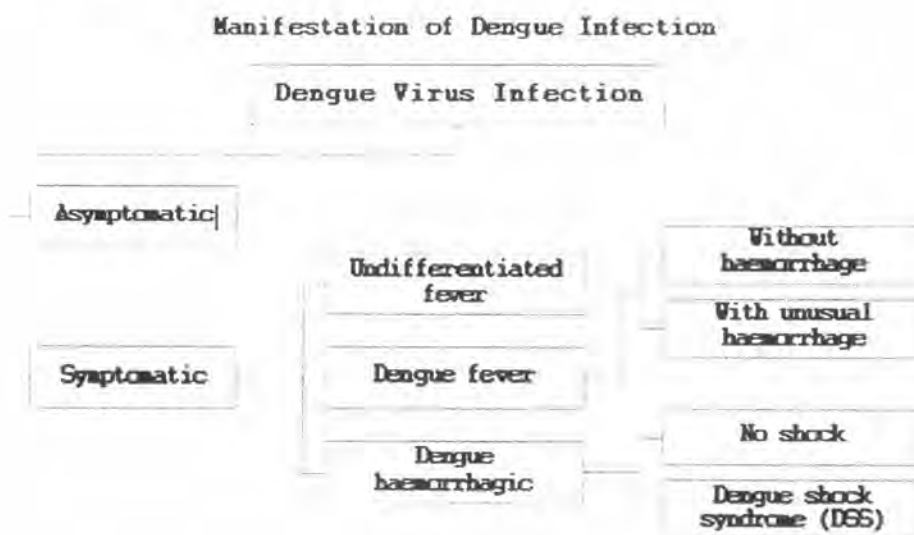
สำหรับพยากรณ์โรคไข้เลือดออกนั้น ขณะนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างแน่ชัด พบว่าปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ได้แก่ ปัจจัยด้านไวรัส และปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย

โดยพบการติดเชื้อที่ไม่ทำให้เกิดอาการถึงร้อยละ 90 ส่วนผู้ติดเชื้อไวรัสเดงกีซึ่งมีอาการ ก็อาจรุนแรงไม่เท่ากัน สามารถจำแนกได้เป็น 3 รูปแบบตามความรุนแรงของโรค ดังแสดงในแผนภูมิ ได้แก่

1. Undifferentiated fever หรือ viral syndrome มักพบในเด็กเล็ก ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงเพียงอย่างเดียว หรืออาจมีผื่นแบบ maculopapular ร่วมด้วย

2. Dengue fever (DF) หรือ ไข้เดงกี มักพบในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ โดยทั่วไปผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการไม่รุนแรง คือมีอาการไข้ร่วมกับปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว หรืออาจเกิดอาการแบบ classical DF คือ มีไข้สูงกระตุก ปวดศีรษะ ปวดรอบกระบอกตา ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก (break bone fever) และมีผื่น มีผื่นและจุดเลือดออกบริเวณผิวหนัง การทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก ผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการเลือดออกได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีเม็ดเลือดขาวต่ำและบางรายอาจมีเกร็ดเลือดต่ำได้ ($< 100,000 / \text{mm}^3$) ในผู้ใหญ่เมื่อหายจากโรคแล้ว อาจมีอาการอ่อนเพลียอยู่นาน อาการไม่รุนแรง

แผนภูมิที่ 1 แสดงระดับความรุนแรงของโรคหลังติดเชื้อไวรัสเดงกี



3. Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) หรือโรคไข้เลือดออก มีลักษณะทางคลินิกคือ ไข้สูงลอยร่วมกับมีอาการเลือดออก ตับโต การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าเม็ดเลือดต่ำ ลักษณะที่สำคัญของโรคคือมีการรั่วของพลาสมา กรณีมีการรั่วของพลาสมามาก อาจทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะช็อก (Dengue Shock Syndrome, DSS) การรั่วของพลาสมาสามารถทราบได้จากการมีระดับฮีมาโตคริตสูงขึ้น มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือในช่องท้อง สัญญาณที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยใกล้เข้าสู่ภาวะช็อก ได้แก่ ไข้ลดลงอย่างรวดเร็วมีเหงื่อออก แขนขาเย็น ชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำ pulse pressure แคบ การพบจุดเลือดออก จ้ำเลือดหรือภาวะเลือดออกง่ายเป็นลักษณะทางคลินิกที่พบได้บ่อย อาจพบเลือดออกในทางเดินอาหารและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้⁽¹⁹⁾ ส่วนภาวะลิ่มเลือดกระจายทั่วไปในหลอดเลือด (Disseminated intravascular coagulation, DIC) นั้นพบได้และอาจมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ผ่านกลไกการเกิดซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัด⁽²⁰⁻²³⁾

ความแตกต่างระหว่าง DHF และ DF คือ DHF มีการรั่วของพลาสมา ในขณะที่ DF ไม่มีการรั่วของพลาสมา ระยะเวลาที่มีการรั่วของ พลาสมา มักเกิดในช่วงสั้นๆประมาณ 24-48 ชั่วโมง โดยเริ่มต้นหลังจากจำนวนเม็ดเลือดลดลงประมาณ 12 ชั่วโมง สำหรับการเปลี่ยนแปลงในระบบเลือด พบว่าเส้นเลือดฝอยมีความเปราะเพิ่มขึ้น ทำให้การการทดสอบทูนิเกตต์ให้ผลบวก มีภาวะ coagulopathy และจำนวนเม็ดเลือดลดลงซึ่งเกิดจากอายุของเม็ดเลือดจะถูกทำลายได้อย่างรวดเร็ว ไม่ควรให้เกร็ดเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกเนื่องจากเกร็ดเลือดจะถูกทำลายอย่างรวดเร็ว

การดำเนินโรคของ DHF แบ่งออกเป็น 3 ระยะคือ

1. ระยะไข้ (febrile stage) เป็นระยะที่ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงนาน 39-41 องศาเซลเซียส ส่วนใหญ่เป็นอยู่นาน 2-7 วัน ร้อยละ 17 ของผู้ป่วยอาจมีไข้ยาวนานเกิน 7 วัน อาจพบอาการชักได้ในเด็กเล็ก ผู้ป่วยจะมีอาการหน้าแดง (flushing) ปวดศีรษะ เมื่ออาหาร ไม่พบอาการของไข้หวัดชัดเจน มีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่หรือใต้ชายโครงขวา ตับโตและกดเจ็บ อาเจียน และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ บางรายอาจมีจุดเลือดออกที่ผิวหนังหรือมีอาการเลือดออกในอวัยวะอื่น การทดสอบทูนิเกตต์ให้ผลบวกได้ร้อยละ 80

2. ระยะวิกฤติ (shock or hemorrhagic stage) ไข้มักลดลงอย่างรวดเร็ว หากมีการรั่วของพลาสมา (dengue hemorrhagic fever, DHF) จำนวนมาก อาจเกิดภาวะช็อก (dengue shock syndrome, DSS) ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการกระสับกระส่าย มือเท้าเย็น ชีพจรเต้นเร็วและเบาลง มีความดันโลหิตต่ำหรือ pulse pressure แคบ ในระยะนี้พบอาการเลือดออกได้บ่อย ผู้ป่วยที่ไม่มีการรั่วของพลาสมา (dengue fever, DF) อาจไม่เห็นระยะนี้ชัดเจน

ความรุนแรงของโรคแบ่งเป็น 4 เกรด โดยอาศัยอาการเลือดออกและภาวะช็อก

เกรด 1 หมายถึงไม่พบอาการเลือดออก การทดสอบทูนิเกตต์ให้ผลบวก

เกรด 2 หมายถึงมีอาการเลือดออก

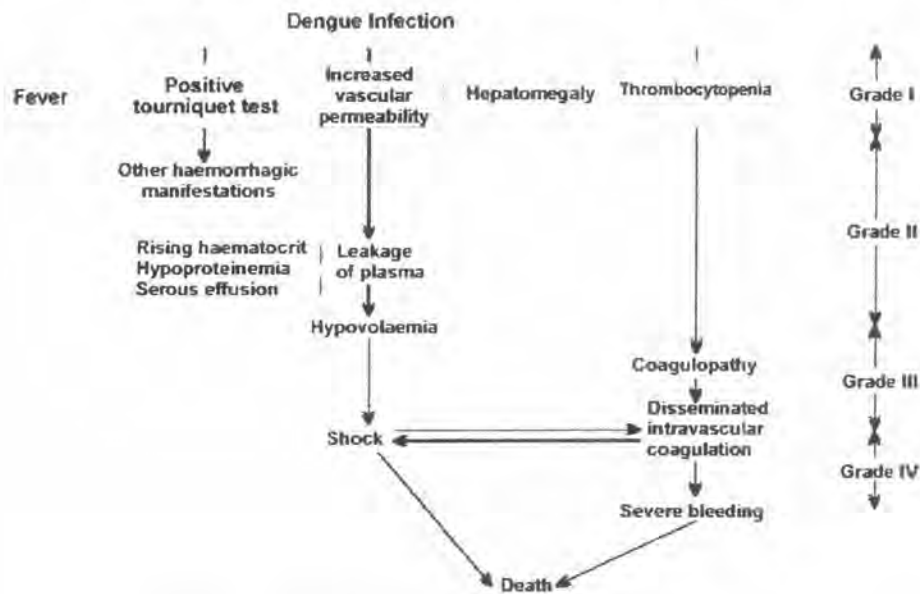
เกรด 3 หมายถึงมีชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือมี pulse pressure แคบ

เกรด 4 หมายถึงวัดความดันโลหิตไม่ได้หรือคลำชีพจรไม่ได้

เกรด 1 และ 2 คือ DHF เกรด 3 และ 4 คือ DSS

แผนภูมิที่ 2 แสดงระดับความรุนแรงของ DHF โดยแบ่งเป็น 4 เกรด

The Spectrum of Dengue Haemorrhagic Fever



3. ระยะพักฟื้น (convalescent stage) เป็นระยะที่มีการดูดกลับของพลาสมาเข้าสู่กระแสโลหิต ผู้ป่วยมีอาการทั่วไปดีขึ้น เริ่มอยากอาหาร ปัสสาวะเพิ่มขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจลดลง อาจพบผื่นเรียกว่า convalescent rash ซึ่งมักมีอาการคันร่วมด้วย

การที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงก็งจะเกิดโรคเป็นรูปแบบใดขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการที่สำคัญคือ อายุและภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ชนิดของการติดเชื้อ (ปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ) ซีโรทัยป์และปริมาณของไวรัส

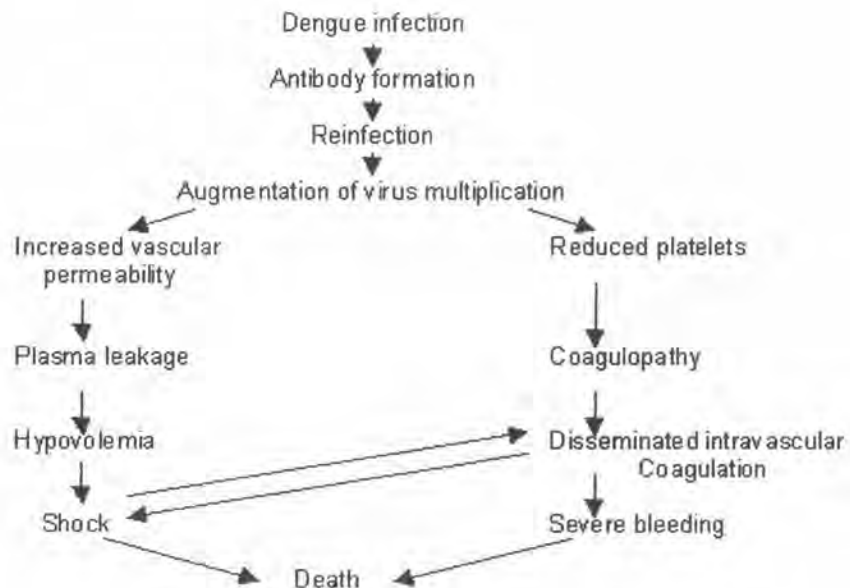
ผู้ป่วยที่เป็นเด็กเล็กอาจมีอาการและอาการแสดงของโรคแตกต่างจากผู้ป่วยเด็กโตหลายประการ โดยอาจมีอาการอาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้องน้อยกว่า และมีอาการถ่ายเหลว ผื่น

ซั๊ก น้ำมโตนมากกว่า ส่วนผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่เป็นวัยรุ่นน (13-15 ปี) มีอาการทางคลินิกไม่แตกต่างจากผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีทั่วไป ยกเว้นอาการซึ่งพบน้อยกว่าและอาการปวดศีรษะซึ่งพบได้มากกว่า

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักแข็งแรงดีมาก่อนและมีภาวะโภชนาการที่ดี⁽¹³⁾ จึงทำให้มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการติดเชื้อ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบทุติยภูมิมักมีอาการของโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อครั้งแรก⁽²⁰⁻²⁴⁾ ปฏิกิริยาการเสริม "antibody-dependent enhancement" เป็นสมมุติฐานที่สำคัญซึ่งใช้อธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ การติดเชื้อซ้ำซึ่งโรทยัยมาก่อนอาจนำไปสู่การเกิดแอนติบอดีชนิด enhancing⁽²⁵⁾ ผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิ อาจมีอาการของโรคที่รุนแรงได้ หากเกิดโรคในเด็กอายุ 6-9 เดือน ซึ่งเป็นวัยที่มีระดับแอนติบอดีต่อไวรัสเดงกีจากมารดาขังคงเหลืออยู่ในระดับที่ไม่เพียงพอในการป้องกันโรคได้ แต่เป็นแอนติบอดีชนิด enhancing คล้ายกับปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในการติดเชื้อแบบทุติยภูมิในเด็กโต

แผนภูมิที่3 แสดงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา และทำให้เกิดอาการและอาการแสดงต่างๆ



ในปัจจุบัน มีความเชื่อว่าปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันแบบฟังก์ชันเซลล์และปัจจัยด้านไวรัสมีความสำคัญในแง่พยาธิกำเนิดของโรค เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสแดงก็ จะมีการหลั่งสาร cytokines ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ T และ B cells (cytokine-mediated immunopathogenesis) สมรรถภาพการทำงานของ T cells ลดลงชั่วคราว เกิด autoantibody ต่อเกร็ดเลือดและเซลล์เยื่อ ทำให้เกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำและ vasculopathy มีการสมมุติฐานว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสแดงก็ไม่สามารถทำให้ร่างกายกำจัดไวรัสแดงก็ได้ และทำให้เกิดการหลั่งของ cytokines ซึ่งมีผลต่อเซลล์โมโนไซต์ เซลล์เยื่อ และเซลล์ของ การติดเชื้อไวรัสแดงก็แต่ละชนิดโรทัยอาจทำให้ลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของโรคมีความแตกต่างกัน⁽²⁶⁾ การติดเชื้อแบบทุติยภูมิ โดยเฉพาะจากการติดเชื้อโรทัยปี 2 มักทำให้เกิดโรคที่มีอาการรุนแรง ไวรัสแดงก็โรทัยปี 3 ทำให้เกิดอาการทางสมองได้บ่อย การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ผู้ป่วยที่ตรวจพบปริมาณเชื้อไวรัสแดงก็มากในเลือด ไม่ว่าจะ ในระยะไข้หรือระยะที่ไข้หายแล้ว มีแนวโน้มที่จะมีอาการทางคลินิกที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสแดงก็น้อยกว่า

และเนื่องจากมีหลักฐานสำคัญที่สนับสนุนว่าในผู้ป่วย DHF มีภาวะ DIC เกิดขึ้นนั้น ได้แก่ การตรวจพบ fibrin thombi ในหลอดเลือดเล็ก ๆ ทั่วไปในอวัยวะต่าง ๆ ในผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งเสียชีวิตจาก DHF⁽³²⁾ การตรวจพบ platelet fibrin thrombi ในสมองของผู้ป่วยเด็ก DHF grade 2 ซึ่งเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทางสมอง นอกจากนี้มีการศึกษาในระยะต่อมาพบว่าผู้ป่วย DHF มี DIC เกิดขึ้นได้ตั้งแต่ในระยะที่ไม่มีภาวะช็อก แต่จะชัดเจนมากขึ้นในระยะช็อก โดยทั่วไป DIC ที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงมาก และจะหายไปเมื่อผู้ป่วยฟื้นจากภาวะช็อก

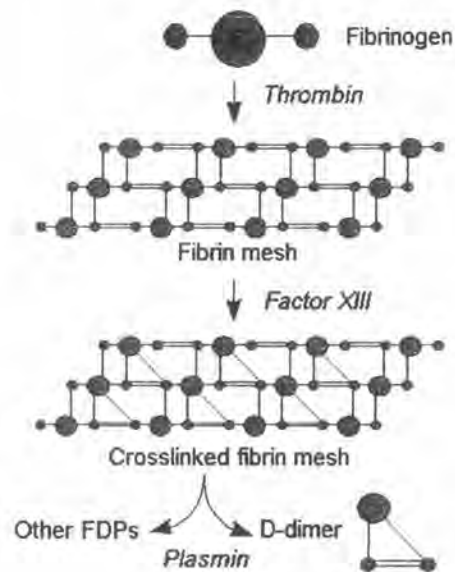
กลไกการเกิด DIC ใน DHF เป็นกลไกผสมเกิดจาก

- 1) endothelial cell injury ทำให้มีการปล่อย tissue factor และกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดขึ้น
- 2) เกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นและหลั่งสารต่าง ๆ
- 3) ปฏิกริยาอิมมูน เช่น การกระตุ้น complement , การหลั่ง cytokines
- 4) การสูญเสียพลาสมาทำให้มีภาวะช็อก และ microcirculation ช้าลงซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการกระตุ้น DIC ให้เกิดมากขึ้น DIC ที่รุนแรงจะกระตุ้นภาวะช็อกให้รุนแรงตามมา ผู้ป่วยจะมีภาวะช็อกเป็นเวลานาน เลือดออกรุนแรง multiorgan failure และเสียชีวิต

ภาวะ DIC เป็นภาวะที่มีการสร้างและการละลายลิ่มเลือดเสียสมดุลไปทำให้เกิดมีการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดกระจายทั่วไป การทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวเพราะขาด

เลือดมาเลี้ยง มีการใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและการใช้เกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้มีอาการเลือดออกง่าย กลไกการเกิดโรคเกิดจากมีตัวไคกระตุ้น (trigger) ให้มีการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และมีการยับยั้งกระบวนการละลายลิ่มเลือด ทำให้การทำลาย fibrin ที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดลดลง fibrin ที่เกิดขึ้นจำนวนมากจะถูกย่อยเป็น FDP ซึ่งจะออกฤทธิ์รบกวนการแข็งตัวของเลือด เสริมให้มีเลือดออกมากขึ้น FDP ประกอบด้วย cross linked portion ซึ่งเป็นโปรตีนเรียกว่า D - dimer (DD)

รูปภาพที่ 2 หลักการการทดสอบ of D-dimer



D-dimer นั้นสามารถวัดได้โดยใช้ monoclonal antibodies จับกับส่วน specific protein fragment ซึ่งถูกค้นคว้าขึ้นประมาณปี ค.ศ. 1990 เพื่อเป็นตัวชี้วัดภาวะ DIC และต่อมาถูกนำไปใช้เพื่อวินิจฉัย thromboembolic process ด้วย โดยที่มี sensitivity ประมาณ 93-95% และ specificity 50%

สามารถพบ False positive ในผู้ป่วยโรคตับ , high rheumatoid factor, inflammation, malignancy, trauma, pregnancy, surgery และผู้ป่วยสูงอายุ ส่วน False negative พบได้ในกรณีที่อ่านผลการทดสอบเร็วเกินไปหรือเก็บเลือดไว้นานก่อนนำมาตรวจ

บททวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Sangkawibha N.⁽³¹⁾ (1980) และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ในจังหวัดระยอง ประเทศไทย พบว่า ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิด Dengue shock syndrome คือ secondary infection ด้วย DEN2

Thisyakorn U.⁽¹⁴⁾ (1993) และคณะ ได้ศึกษาในผู้ป่วยไข้เลือดออก 100 คนพบว่า อุบัติการณ์ที่จะเกิดไข้เลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการระดับต่างๆ มีจำนวนน้อยกว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการที่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นการสนับสนุนข้อสังเกตที่ว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกมักไม่มีภาวะทุพโภชนาการ

Vaughn DW.⁽¹²⁾ (2000) และคณะได้ศึกษา โรคไข้เลือดออก จากผู้ป่วยในกรุงเทพมหานคร และจังหวัดกำแพงเพชร พบว่า การตรวจพบ secondary antibody response มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ DEN2 ทำให้เกิดโรคที่มีความรุนแรงมากกว่า DEN Virus serotype อื่น

เอกภพ อุทัยแสง⁽²⁸⁾ (2000) ได้ศึกษาในผู้ป่วยไข้เลือดออกพบว่า ผู้ป่วย DHF มีค่าเฉลี่ย D – dimer เพิ่มขึ้นร้อยละ 88 ผู้ป่วยไข้เลือดออกจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่มีหลักฐานการเกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) และมีภาวะ secondary fibrinolysis เกิดขึ้น โดยพบชัดเจนในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก

Andrew F.Shorr⁽²⁹⁾ (2001) และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของ D – dimer และระดับ Proinflammatory Cytokine ในผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วยรุนแรงต้องนอนห้อง ICU ใน 24 ชั่วโมงแรก โดยพบว่า TNF α , IL – 6 ,IL – 8 และ Fibrin degradation product คือ D – dimer มีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างสัมพันธ์กัน และพบว่า D – Dimer นั้นสามารถใช้ประเมินความรุนแรงของอาการป่วยของโรคได้ดีพอกับคะแนน APACHE II ซึ่งใช้เป็นมาตรฐานในการประเมินความรุนแรงผู้ป่วยอาการหนักในปัจจุบัน

Pancharoen C.⁽²⁰⁾ (2001) และคณะ ได้ศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกี ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 139 คนที่มีผลทางห้องปฏิบัติการว่ามีการติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิ มักมาโรงพยาบาลด้วยอาการนำด้วยอาการคล้ายไข้หวัด อูจจาระร่วง ผื่น และส่วนน้อยมาด้วยอาเจียน ปวดศีรษะ ปวดท้อง และผู้ป่วยกลุ่มนี้มี

ระดับฮีมาโตคริตสูงสุด และค่าเฉลี่ย neutrophils สูงสุดน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีการติดเชื้อแบบ
ทุติยภูมิอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้เน้นย้ำว่าการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิพบได้
จำนวนไม่น้อย และมีอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติแตกต่างกันบ้างเปรียบเทียบกับ
ติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบทุติยภูมิ

Nisalak A. ⁽¹¹⁾ (2003) ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ในกรุงเทพมหานคร
พบว่า DEN3 พบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้รับเชื้อ DEN Virus ครั้งแรก(Primary infection) และ
DEN2 พบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้รับเชื้อที่ไม่ใช่ครั้งแรก (secondary infection) และยังสัมพันธ์
กับการเกิด DHF มากที่สุด

Prommalikit O. ⁽¹³⁾ (2004) ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ในกรุงเทพมหานคร
พบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบทุติยภูมิมีอาการทางคลินิกรุนแรงกว่าแบบปฐมภูมิ และผู้ป่วย
ที่ติดเชื้อ DEN2 ดำเนินโรคเป็น DSS มากกว่าเชื้อโรทัยปีอื่น