

(โครงร่างวิทยานิพนธ์)

คู่มือการนำการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลัน  
ที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน

นายทวีกฤตย์ สิริพงษ์บุญสิทธิ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

โครงร่างวิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(THESIS PROPOSAL)

INCIDENCE OF VIRAL ETIOLOGY DETECTED BY VIRAL FAMILY POLYMERASE CHAIN  
REACTION (VIRAL FAMILY PCR) IN PATIENTS WITH ACUTE UNDIFFERENTIATED  
FEVER IN TERTIARY HOSPITAL AND COMMUNITY HOSPITAL SETTINGS

Mr. Taweegrit Siripongboonsitti



A Thesis Proposal Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูล ด้วยวิธีพีซีอาร์ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบ เฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาล ในชุมชน
โดย	นายทวิกฤตย์ สิริพงษ์บุญสิทธิ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ โอบาส พุทธเจริญ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง เลลानी ไพฑูรย์พงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับโครงร่างวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วิชวรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ โอบาส พุทธเจริญ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง เลลानी ไพฑูรย์พงศ์)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฮิโรชิ จันทาภากุล)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ณลิกาญจน์ อังคเศกวินัย)

ทวีภฤตย์ สิริพงษ์บุญสิทธิ : อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน (INCIDENCE OF VIRAL ETIOLOGY DETECTED BY VIRAL FAMILY POLYMERASE CHAIN REACTION (VIRAL FAMILY PCR) IN PATIENTS WITH ACUTE UNDIFFERENTIATED FEVER IN TERTIARY HOSPITAL AND COMMUNITY HOSPITAL SETTINGS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. โสภภัส พุทธิเจริญ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. พญ. เลลानी ไพฑูรย์พงศ์, 67 หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน

วิธีการวิจัย การศึกษาไปข้างหน้าโดยตรวจหาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงด้วยวิธี viral family PCR ทั้งหมด 196 ราย โดย 98 รายจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ 98 รายจากโรงพยาบาลชุมชน ประกอบด้วยโรงพยาบาลปทุมธานีและโรงพยาบาลโคกขี้เหล็ก จังหวัดนครราชสีมา ในระหว่างเดือนตุลาคม 2557 ถึงกุมภาพันธ์ 2559

ผลการศึกษา จากการศึกษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการไข้ร่วมกับหนาวสั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ ความอยากอาหารลดลง ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการมีไข้เท่ากับ 4.5 วัน (พิสัยควอร์ไทล์ 3, 6) แบ่งเป็น 6 วัน (พิสัยควอร์ไทล์ 5, 7.25) และ 3 วัน (พิสัยควอร์ไทล์ 2, 4) ในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชนตามลำดับ อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในกลุ่มที่มีไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง เมื่อตรวจด้วยวิธี viral family PCR ทั้งหมด 75 ราย (ร้อยละ 38.3) พบการติดเชื้อไวรัส 31 ราย (ร้อยละ 31.6) ในโรงพยาบาลตติยภูมิ และ 44 ราย (ร้อยละ 44.8) ในโรงพยาบาลชุมชน พบการติดเชื้อดังกล่าวเป็นไวรัสที่เป็นสาเหตุมากที่สุด 76 ราย (ร้อยละ 77.6) และ 54 ราย (ร้อยละ 55.1) ในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชนตามลำดับ และตรวจพบไวรัส Epstein-Barr มากรองลงมาเป็นลำดับที่สอง

สรุป การนำ viral family PCR มาใช้มีประโยชน์ในการหาสาเหตุของไข้จากการติดเชื้อไวรัสโดยเฉพาะในช่วงแรกที่มีอาการไข้ จากการศึกษาพบว่าการตรวจด้วยวิธี viral family PCR พบสาเหตุจากไวรัสดังกล่าวมากกว่าการศึกษาในอดีต การติดเชื้อไวรัสดังกล่าวจึงเป็นภาวะที่ต้องค้นหาอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในประเทศไทย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ นิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2558

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 5774026630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ACUTE UNDIFFERENTIATED FEVER / FEVER / VIRUS / VIRAL INFECTION / FEBRILE ILLNESS / FAMILY PCR

TAWEEGRIT SIRIPONGBOONSITTI: INCIDENCE OF VIRAL ETIOLOGY DETECTED BY VIRAL FAMILY POLYMERASE CHAIN REACTION (VIRAL FAMILY PCR) IN PATIENTS WITH ACUTE UNDIFFERENTIATED FEVER IN TERTIARY HOSPITAL AND COMMUNITY HOSPITAL SETTINGS. ADVISOR: ASST. PROF. OPASS PUTCHAREON, M.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. LEILANI PAITONPONG, M.D., 67 pp.

Background: Acute undifferentiated fever (AUF) is a common problem in clinical practice. Viral etiologies of AUF are underdiagnosed. The study adopted viral family PCR to describe viral etiologies of AUF in tropical area.

Objectives: To describe the viral etiology in patients presented with AUF in a tertiary hospital, and community hospitals using viral family PCR.

Patients and methods: A prospective cohort study was carried out in 196 patients, including 98 patients from King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok (a tertiary care hospital) and 98 patients from two community hospitals, Pak Thong Chai hospital and Chokchai hospital in Nakorn Ratchasima, Thailand from October 2014 to February 2016.

Results: The most common presenting symptoms were chills, myalgia, headache and poor appetite. The median duration of fever was 4.5 days (IQR 3, 6) including 6 days (IQR 5, 7.25) in the tertiary hospital, and 3 days (IQR 2, 4) in the community hospitals. The overall incidence of viral infection detected from viral family PCR were 75 cases (38.3%). The incidence of viral infection was 31.6% from the tertiary hospital, and 44.8% from the community hospitals. Dengue virus was the most common etiology in both tertiary and community hospitals, with 76 cases (77.6%) and 54 cases (55.1%) respectively. Epstein-Barr virus (EBV) was the second most common virus.

Conclusions: Viral family PCR was useful in diagnosing endemic viral infections, and was reserved for early phase infection. The viral etiology especially, dengue virus infection had higher incidence than previous studies conducted in patients with AUF in tropical areas, and should be early searching in patients presenting with AUF in endemic area.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2015

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกสถาบันและท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเลลานี ไพฑูรย์พงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ศูนย์ปฏิบัติการโรคทางสมอง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ศูนย์ความร่วมมือองค์การอนามัยโลกด้านวิจัยและฝึกอบรมโรคติดเชื้อจากสัตว์สู่คน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (WHO Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses)

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา ผู้อำนวยการศูนย์

ดร.สุภาภรณ์ วัชรพฤษชาติ หัวหน้าห้องปฏิบัติการ

น.ส.จารุพรรณ จำปาศรี นักเทคนิคการแพทย์ประจำห้องปฏิบัติการ

น.ส.สินิภา เพชรราช นักวิทยาศาสตร์ประจำห้องปฏิบัติการ

สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

United States Agency for International Development (USAID): PREDICT

นายแพทย์อเนก มุ่งอ้อมกลาง โรงพยาบาลมหาราช จังหวัดนครราชสีมา

นายแพทย์ประทุมทอง ยาทุม ผู้อำนวยการโรงพยาบาลปักธงชัย อ.ปักธงชัย จังหวัดนครราชสีมา

นายแพทย์ชูสง่า สีสัน อายุรแพทย์ โรงพยาบาลปักธงชัย อ.ปักธงชัย จังหวัดนครราชสีมา

นายแพทย์เกรียงศักดิ์ คุรุภกุล ผู้อำนวยการโรงพยาบาลโชคชัย อ.โชคชัย จังหวัดนครราชสีมา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกคน

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดามารดาและเพื่อนที่ให้กำลังใจ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ .....	ฏ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย .....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย .....	4
1.4 สมมติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework).....	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	6
1.8 รูปแบบการวิจัย .....	7
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ .....	7
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	9
1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitations) .....	9
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (expected benefit and application) .....	10

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems).....	10
บทที่ 2.....	12
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	12
บทที่ 3.....	21
วิธีดำเนินการวิจัย.....	21
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	21
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	21
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	22
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	23
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	26
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	27
บทที่ 4.....	28
ผลการวิจัย.....	28
4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	28
4.2 ลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยที่ใช้เข็มพลงันไม่ทราบสาเหตุ.....	30
4.3 สาเหตุของใช้เข็มพลงันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากไวรัสเมื่อตรวจหาไวรัสด้วยวิธี viral family PCR.....	33
4.4 สาเหตุของใช้เข็มพลงันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง.....	36
บทที่ 5.....	40
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	40
5.1 อภิปรายผล.....	40
5.2 จุดแข็งของการวิจัย.....	45



5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย .....	46
5.4 สรุปผล .....	47
5.5 ข้อเสนอแนะ .....	47
รายการอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก.....	54
ภาคผนวก ก .....	55
ภาคผนวก ข .....	61
ภาคผนวก ค .....	62
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	67



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ลักษณะของประชากรที่มีไข้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลตติยภูมิ และโรงพยาบาลชุมชน.....	29
ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงใน โรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน.....	32
ตารางที่ 3 แสดงสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากไวรัสเมื่อ ตรวจหาไวรัสด้วยวิธี viral family PCR.....	34
ตารางที่ 4 เปรียบเทียบสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากไวรัส เมื่อตรวจหาไวรัสด้วยวิธี viral family PCR ในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน .....	34
ตารางที่ 5 สาเหตุทั้งหมดของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิ และโรงพยาบาลชุมชน.....	37
ตารางที่ 6 แสดงผลการตรวจไวรัสในกลุ่มไวรัสเด็งกีด้วยวิธีอื่นๆ .....	38

## สารบัญแผนภูมิ

หน้า

<b>รูปภาพที่ 1</b> กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
<b>รูปภาพที่ 2</b> แสดงผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติย ภูมิและโรงพยาบาลชุมชน ในช่วงตุลาคม 2557 ถึง กุมภาพันธ์ 2559 จำแนกตามเดือน .....	30
<b>รูปภาพที่ 3</b> แผนภูมิแสดงร้อยละของอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้ เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงเมื่อตรวจหาไวรัสด้วยวิธี viral family PCR.....	35
<b>รูปภาพที่ 4</b> แสดงร้อยละของการติดเชื้อไวรัสในการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันที่ไม่มี รูปแบบเฉพาะเจาะจง .....	41



## คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

AUF	Acute Undifferentiated Fever
ALT	Alanine Transaminase
PCR	Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
JE	Japanese Encephalitis
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
CBC	Complete Blood Count
NS1	Non-structural protein 1
IQR	Interquartile range
Ig	Immunoglobulin
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EBV	Epstein-Barr Virus
SFG	Spotted fever group
MAT	Microscopic Agglutination Test
RNA	Ribonucleic acid
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HbA1C	HemoglobinA1C

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยปัญหาเรื่องไข้ เป็นปัญหาที่พบบ่อยในประเทศไทยและทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศในเขตร้อน จากข้อมูลในอดีตพบว่าผู้ป่วย 1 ใน 3 มีไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง (acute undifferentiated fever; AUF)<sup>(1-3)</sup> และเป็นปัญหาสำคัญในการวินิจฉัยรักษาและการติดตามการรักษา เนื่องจากโรคในกลุ่มนี้ไม่มีอาการของการติดเชื้อที่ระบบใดระบบหนึ่งโดยเฉพาะ หรือมีไข้ร่วมกับอาการอื่นที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่นอาการครั่นเนื้อครั่นตัว อาการปวดกล้ามเนื้อ อาการปวดศีรษะ ความไม่ย่อยอาหาร อาการปวดข้อ อาการปวดท้อง อาการผื่น อาการคัน ต่อมท่อน้ำเหลืองโตเล็กน้อย<sup>(4, 5)</sup> เนื่องจากวิธีการตรวจวินิจฉัยในอดีตจนถึงปัจจุบันไม่ทันสมัยหรือไวมากพอ ทำให้ไม่สามารถตรวจพบสาเหตุที่แท้จริงของไข้ได้ โดยเชื่อว่าเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคในกลุ่มที่มีอาการไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง ส่วนใหญ่แล้วน่าจะเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเป็นสาเหตุ เช่น ไวรัสกลุ่มที่ก่อให้เกิดอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ โดยที่ไม่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจชัดเจน กลุ่มอาการคล้ายไข้เลือดออก (hemorrhagic fever) นอกจากนี้พบโรคติดเชื้อในเขตร้อน เช่น โรคไข้เลือดออกโดยเฉพาะกลุ่มที่สามารถมีการระบาดนอกฤดู โรคมาลาเรีย โรคเลปโตสไปโรซิส โรคติดเชื้ออริกเก็ตเซีย โรคไทฟอยด์ โดยทำให้อัตราการป่วยและการเสียชีวิตรวมถึงค่าใช้จ่ายสูงขึ้น โดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนาในเขตร้อน<sup>(6)</sup> ข้อมูลที่รายงานในอดีตยังมีข้อจำกัด ทั้งในด้านที่ไม่มีอาการชัดเจนที่จำเพาะกับโรคนั้นๆ หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย ทำให้แพทย์ส่วนใหญ่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการมักเป็นการตรวจทางซีโรโลยีซึ่งไม่ไวพอ และอาจมีปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม หรือบางครั้งไม่สามารถสรุปผลการตรวจได้ เช่น ให้ผลบวกพร้อมกันในหลายโรค อีกทั้งโรคในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่สามารถหายเองได้ใน 1-2 สัปดาห์ แพทย์ส่วนใหญ่มักให้การวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้เป็นการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนจากเชื้อไวรัส หรือระบุเป็นไข้ไม่ทราบสาเหตุ เนื่องจากเทคโนโลยีในอดีตไม่ทันสมัยประกอบกับเชื้อบางชนิดไม่เคยมีรายงานในประเทศไทย ทำให้มีโรคติดเชื้อกลุ่มหนึ่งไม่

สามารถวินิจฉัยได้ เช่น การติดเชื้อ *Bartonella hensalae* หรือไวรัสชนิดอื่น ๆ นอกเหนือจากไข้หวัดใหญ่และไวรัสเด็งกี

ถึงแม้ว่าในบางโรคการตรวจวินิจฉัยในปัจจุบันมีข้อจำกัดทั้งในด้านความไวและความจำเพาะ แม้ในบางโรคไม่มีเทคนิคการตรวจวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐาน ทำให้โรคจำนวนหนึ่งที่มีอาการคล้ายกัน แต่มีการดำเนินโรคต่างจากโรคที่พบบ่อย มีอุบัติการณ์ที่ต่ำกว่าความเป็นจริง

จากรายงานของการสอบสวนทางระบาดวิทยาของประเทศไทยพบว่า อับัติการณ์ของอาการไข้ไม่ทราบสาเหตุเท่ากับ 200,000-400,000 คนต่อปี<sup>(4)</sup> ในปี 2001 มีผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุสูงเป็นอันดับ 2 เป็นจำนวน 269,740 คนต่อปี โดยมีความชุก (prevalence) และอัตราการตาย (mortality) เท่ากับ 434.41 และ 0.09 รายต่อประชากร 100,000 ราย ตามลำดับ และมีอัตราการตายต่อราย (case-fatality rate) ร้อยละ 0.02<sup>(7)</sup> ในปี พ.ศ. 2547 สำนักกระบาดวิทยากรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ได้รับรายงานผู้ป่วยโรคไข้ไม่ทราบสาเหตุ จำนวน 184,066 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 294.38 ต่อประชากรแสนคน จากข้อมูลของสำนักกระบาดวิทยากรมควบคุมโรค ในจังหวัดนครราชสีมาพบผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงร้อยละ 50 ข้อมูลจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงร้อยละ 10-15 กลุ่มอาการที่อยู่ในเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่มีไข้โดยที่ไม่มีอาการแสดงจำเพาะของระบบใดระบบหนึ่ง รวมถึงกลุ่มอาการคล้ายอาการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่แต่ไม่มีอาการแสดงของระบบทางเดินหายใจหรือกลุ่มที่อาการคล้ายไข้เลือดออก (Hemorrhagic fever)

การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงและอาการคล้ายการติดเชื้อไวรัสด้วย viral family PCR มีความไวและความจำเพาะเทียบเท่ากับ RT-PCR ที่ใช้ในการตรวจหาเชื้อไวรัส ข้อเสียของ RT-PCR คือต้องทำการตรวจหาไวรัสทีละชนิด viral family PCR จะสามารถตรวจการติดเชื้อไวรัสได้เป็นระดับแฟมิลีและจีแนส ทำให้ตรวจพบไวรัสก่อโรคได้หลายชนิดพร้อมๆกัน โดยการออกแบบ primer ให้มีความจำเพาะกับกลุ่มแฟมิลีเดียวกัน เพื่อให้ครอบคลุมไวรัสให้ได้มากที่สุดแทนที่การตรวจทีละชนิด และเมื่อได้ผลบวกจึงตรวจเชื้อแบบเฉพาะเจาะจงต่อไปภายหลัง ทำให้การวินิจฉัยทำได้รวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ยังสามารถที่จะค้นพบเชื้อก่อโรคทั้งชนิดเดิมที่มีการอุบัติใหม่ หรือชนิดใหม่ที่ไม่เคยมีการรายงานในมนุษย์ แต่มีโอกาสก่อโรคในมนุษย์ได้อีกด้วย โดยมีความไวที่ดี<sup>(8)</sup> viral family PCR สามารถตรวจเชื้อไวรัสในแฟมิลี Arenavirus, Filovirus, Flavivirus, Retroviruses, Enterovirus, Paramyxovirus, Rhabdoviruses, Lyssaviruses, Seadornaviruses, Hantavirus,

Alphaviruses, Phleboviruses, Henipaviruses, Bunyaviruses, Herpesviruses, Bocaviruses การศึกษาก่อนหน้าพบว่าการตรวจหาเชื้อไวรัสในระดับแฟมิลีหรือจีนัส สามารถพบเชื้อไวรัสอุบัติใหม่ในภูมิภาคได้ เช่น การศึกษาในอินโดนีเซีย ได้ทำการตรวจหาเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดไข้ ในกลุ่มที่สงสัยการติดเชื้อ hantavirus และมีการใช้ Flavivirus PCR เพื่อหาสาเหตุของการติดเชื้ออื่น ๆ รวมด้วยแล้วพบการติดเชื้อ West Nile virus หรือการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงของมหาวิทยาลัยมหิดล ในประเทศไทยที่พยายามแยกสาเหตุการติดเชื้อไวรัสในกลุ่ม Flavivirus ที่มีข้อจำกัดด้านซีโรโลยี ในการแยกเชื้อไวรัสเด็งกี ไวรัส Japanese E และไวรัสชิคา ด้วย Flavivirus PCR<sup>(9, 10)</sup>

จากการศึกษาในอดีตพบว่าช่วงเวลาที่สามารถพบเชื้อไวรัสในกระแสเลือด มีความแตกต่างกัน และช่วงที่มีไวรัสในกระแสเลือดในระดับสูงสุดของเชื้อไวรัสแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย ในกรณีของเชื้อในกลุ่ม Flavivirus เช่น dengue virus จะมีระดับไวรัสในเลือดสูงสุดที่ 3-5 วัน, Zika virus พบในเลือดประมาณ 1-5 วัน, JE virus 2-4 วัน และพบได้นานถึง 4-14 วัน หลังจากวันที่เริ่มแสดงอาการ ในกลุ่ม Alphaviruses เช่น chikungunya virus พบเชื้อในเลือด 2-4 วัน และพบได้ถึง 4-7 วันหลังจากแสดงอาการ, Filovirus เช่น Ebolavirus 1-22 วัน หลังจากแสดงอาการ ดังนั้นการตรวจเชื้อด้วยเทคนิค PCR ในการตรวจไวรัสทั้งตระกูลในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังจากมีอาการ น่าจะสามารถครอบคลุมระยะเวลาที่มีเชื้อไวรัสในกระแสเลือดได้<sup>(11-13)</sup>

การใช้เทคโนโลยีทางอณูชีววิทยามาพัฒนาการตรวจวินิจฉัย จะสามารถแสดงถึงอุบัติการณ์และสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่แท้จริงได้ และได้ประโยชน์ในแง่การป้องกันโรคติดเชื้อ เช่น การพิจารณาความคุ้มค่าและความคุ้มค่าโดยใช้วัคซีน การควบคุมพาหะ การให้ความรู้แก่ประชาชนดังเช่นในโรคไข้เลือดออก<sup>(14, 15)</sup> ในบางโรคการให้ยาต้านไวรัสอาจสามารถชะลอระยะเวลาการเจ็บป่วยให้สั้นลง เช่น เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ในบางโรคเช่น ไข้เลือดออกเด็งกี แม้ว่าจะไม่สามารถให้ยาต้านจุลชีพ แต่การวินิจฉัยและให้การรักษาแบบประคับประคอง<sup>(16)</sup> และเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดมีความสำคัญอย่างมากในการป้องกันภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะช็อคหรือเลือดออก เป็นต้น<sup>(17)</sup>

นอกจากนี้ยังจะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญนำไปสู่การศึกษาและสอบสวนทางระบาดวิทยา และการวิเคราะห์หาสาเหตุและปัจจัยของการระบาด และวิเคราะห์ถึงข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยมาประกอบเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงและลักษณะที่จำเพาะของการติดเชื้อนั้น

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก (primary research question)

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงโดยการตรวจด้วยวิธีพีซีอาร์หาไวรัสทั้งตระกูลในโรงพยาบาลตติยภูมิ และโรงพยาบาลในชุมชนไม่เท่ากับร้อยละ 15 ใช่หรือไม่

### คำถามรอง (secondary research questions)

1. อุตบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชนมีความแตกต่างกันหรือไม่
2. ลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะของการติดเชื้อไวรัสแต่ละชนิด ในการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง
3. อุตบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสและการติดเชื้ออื่นๆ ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน มีความแตกต่างกันหรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1.3.1 เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน

1.3.2 เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน

1.3.3 เพื่อเชื่อมโยงลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง

1.3.4 เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้ออื่นๆ นอกเหนือจากไวรัสในผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน

## 1.4 สมมติฐาน

1.4.1 อุตบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัส เมื่อตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง จะพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสแตกต่างจาก



ความชุกของไวรัสในกลุ่มที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในการศึกษาก่อนหน้า ทั้งในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน

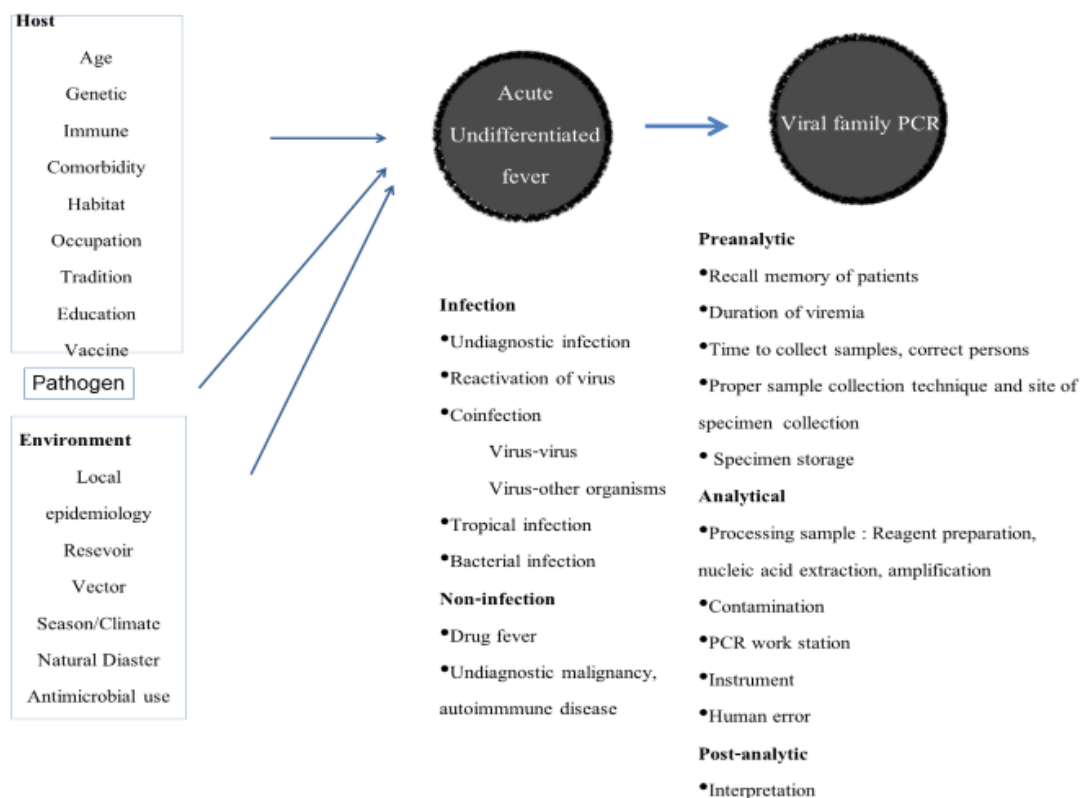
1.4.2 อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสและชนิดของไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงเมื่อตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ จะมีความแตกต่างกันทั้งความชุกและชนิดของไวรัส ในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน

1.4.3 มีลักษณะทางคลินิกบางอย่างที่จำเพาะของการติดเชื้อไวรัสแต่ละชนิด ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง

1.4.4 มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้ออื่นๆ นอกเหนือจากไวรัส ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงแตกต่างกันในโรงพยาบาลตติยภูมิในเขตเมืองและโรงพยาบาลในชุมชน

### 1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย (conceptual framework)

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย



### 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือตัวแทนของผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในประเทศไทย โดยผู้ป่วยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นตัวแทนของผู้ป่วยใน

โรงพยาบาลตติยภูมิ และผู้ป่วยจากโรงพยาบาลชุมชน ได้แก่ โรงพยาบาลปักธงชัย และโรงพยาบาลโชคชัย จังหวัดนครราชสีมา เป็นตัวแทนผู้ป่วยในเขตชุมชน โดยศึกษาเน้นการติดเชื้อไวรัสโดยการตรวจเชื้อโดยเทคนิคการตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์

### 1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

Acute undifferentiated fever	ไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง หรือ ภาวะไข้โดยไม่มีลักษณะใดๆที่บ่งบอกว่ามี การติดเชื้อที่อวัยวะใดอวัยวะหนึ่งชัดเจน กล่าวคือประวัติและการตรวจร่างกายไม่พบอาการและอาการแสดงที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อแบคทีเรียที่อวัยวะหรือระบบใดระบบหนึ่งชัดเจน ได้แก่ อาการของการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ น้ำมูก ไอ เจ็บคอ หอบเหนื่อย อาการของการติดเชื้อที่ไซนัส ได้แก่ ปวดบริเวณหน้าผากระหว่างหัวคิ้วหรือบริเวณใบหน้า อาการติดเชื้อที่ใบหูและในช่องปาก เช่น มีน้ำหรือหนองไหลออกจากหู มีแผลหนองในช่องปาก อาการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสตรี ได้แก่ ปัสสาวะแสบขัดหรือขุ่นเหม็นผิดปกติ ตกขาวมีกลิ่นเหม็น อาการของการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการปวดท้องที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งชัดเจน ถ่ายเหลวและถ่ายมีมูกเลือด มีฝีที่ก้น หรือแผลบริเวณอวัยวะเพศ หรืออาการติดเชื้อที่ผิวหนัง มีฝีหนองหรือบาดแผล อาการคอแข็งที่อาจเป็นอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และการติดเชื้อที่ระบบไขข้อ ตรวจร่างกายพบทอนซิลเป็นหนอง เหงือกหรือช่องปากอักเสบเป็นหนอง หนองไหลจากใบหู ต่อม้ำน้ำเหลืองโตและกดเจ็บ มีเสียงผิดปกติที่แสดงถึงมีอาการปอดอักเสบ มีเสียงของลิ้นหัวใจรั่วที่เกิดขึ้นใหม่ มีอาการกดเจ็บของตับและม้าม มีอาการคอแข็ง กดเจ็บและอักเสบในแนวกระดูกสันหลัง ข้ออักเสบ โดยมีไข้มากกว่า 24 ชั่วโมง และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน
Localized fever	ภาวะไข้ที่มีอาการหรืออาการแสดงของการติดเชื้อที่บริเวณใดบริเวณหนึ่ง เช่น การติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดิน

	ปัสสาวะและสปีพันธุ์ กรณีของไข้จากมะเร็งหรือโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน จัดอยู่ในกรณีนี้เช่นกัน
Core temperature	อุณหภูมิแนวแกน สามารถวัดอุณหภูมิได้ที่ อุณหภูมิจากช่องปาก ทวารหนัก เยื่อแก้วหู หลังโพรงจมูก
Peripheral temperature	อุณหภูมิส่วนปลาย คือ อุณหภูมิที่ผิวหนัง อาจทำการวัดที่บริเวณใต้รักแร้เป็นเวลา 2 นาที
การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแน่นอน	การมีไข้ร่วมกับอาการสองลักษณะได้แก่ คลื่นไส้หรืออาเจียน, ผื่น, อาการปวดเมื่อยหรือปวดกล้ามเนื้อ, เม็ดเลือดขาวต่ำ และให้ผลบวกต่อการทดสอบ tourniquet และให้ผลบวกของ dengue IgM ELISA และ/หรือ dengue IgG ELISA ที่มากกว่าหรือเท่ากับไตเตอร์ 1280 ในซีรัม และหรือให้ผลบวกต่อการตรวจหาเชื้อไวรัสเด็งกีด้วยวิธี PCR และ/หรือ ให้ผลบวกต่อการตรวจหาไวรัสตระกูล Flavivirus และผลการถอดรหัสเบสเข้าได้กับไวรัสเด็งกี
การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแบบเป็นไปไม่ได้	การมีไข้ร่วมกับอาการสองลักษณะได้แก่ คลื่นไส้หรืออาเจียน, ผื่น, อาการปวดเมื่อยหรือปวดกล้ามเนื้อ, เม็ดเลือดขาวต่ำ และให้ผลบวกต่อการทดสอบ tourniquet ร่วมกับการตรวจ NS1 แอนติเจนในเลือด

## 1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบสังเกตการณ์ พรรณนา และศึกษาไปข้างหน้า (Observational, descriptive, prospective study)

## 1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1.9.1 ผู้ดำเนินงานวิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์และขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ เช่น จะได้ทราบสาเหตุของการติดเชื้อ รวมไปถึงการนำไปรักษาหรือป้องกันการเกิดโรคในอนาคต ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น ระหว่างการเจาะเลือด และแนวทางการให้ความยินยอมในการทำวิจัย โดยกระทำในสถานที่ที่สะดวกสบายและไม่แออัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลในชุมชน เช่น ในห้องรับรองของหอผู้ป่วย ให้ข้อมูลอธิบาย วัตถุประสงค์และวิธีการที่จะปฏิบัติต่ออาสาสมัคร ประโยชน์และความเสี่ยง ตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญเข้าร่วมการวิจัย เข้าใจและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

1.9.2 ซักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล ดังแสดงในภาคผนวก ก

1.9.3 ตรวจเลือดเพิ่มเติมปริมาณเลือดใน EDTA 2.5 มล.จำนวน 2 หลอด และ เลือดปั่นแยกซีรัม 5 มล. จำนวน 1 หลอด และ เจาะเลือดเพื่อตรวจเพาะเชื้อแบคทีเรียในเลือด 10 มล. รวมทั้งสิ้น 20 มล. การเจาะเลือดจะทำโดยพยาบาลวิชาชีพ หรือแพทย์ หรือนักศึกษาแพทย์ภายใต้การดูแลของแพทย์ เจาะ CBC, ทำสไลด์เลือดแบบบางและหนาสำหรับตรวจหาเชื้อมาลาเรีย (thin and thick film) ทุกรายและทำการตรวจ creatinine, blood sugar, alanine transaminase ในซีรัมผู้ป่วยทุกราย และส่งตรวจ urinalysis, chest X-ray, anti-HIV ตามความจำเป็นในการวินิจฉัยผู้ป่วยแต่ละราย

1.9.4 เมื่อผู้ป่วยเข้าเกณฑ์เข้าสู่การวิจัย (inclusion criteria) บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อายุ เพศ อาชีพ ภูมิลำเนา สัตว์เลี้ยง ระยะเวลาของไข้หรืออาการที่ไม่จำเพาะอื่นๆ

1.9.5 ผู้ป่วยกลุ่มที่มีไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐาน

1.9.6 ทำการตรวจเลือดเพิ่มเติมในรายที่อาการสงสัยการติดเชื้อตามมาตรฐานการรักษাপกติ โดยใช้เลือดปั่นแยกซีรัม 5 มล. เพื่อส่งตรวจการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยตรวจ rapid NS1 antigen ELISA assay, dengue IgM, IgG โดยวิธี ELISA, ทำการตรวจหาเชื้อกลุ่มแบคทีเรียที่ไม่สามารถตรวจโดยการเพาะเชื้อปกติ ตรวจหาเชื้อเลปโตสไปราและไทฟัส โดยตรวจ *Leptospira* antibody โดยส่ง *Leptospira* IgM และส่งตรวจหาการติดเชื้อ scrub และ murine typhus IgM, IgG โดยวิธีของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และเลือดใน EDTA อีก 2.5 มล.ทำการตรวจ PCR for *Leptospira*, *Rickettsia* และ melioidosis ทำการเก็บ nasal swab เพื่อตรวจหา respiratory virus ในกรณีที่เกิดเลือดมากกว่า 100,000 /ลบ.มม. และสงสัยว่าอาจมีอาการของการติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย

1.9.7 เลือดใน EDTA 2.5 มล. จะถูกส่งไปห้องปฏิบัติการกลางอณูชีววิทยาไวรัส เพื่อทำการสกัดสารพันธุกรรมและตรวจเชื้อไวรัสทั้งตระกูลโดยวิธี family PCR

1.9.8 หากผลการตรวจ viral family PCR พบการติดเชื้อจะทำการส่งถอดรหัสพันธุกรรมและ จะให้การรักษาตามมาตรฐาน แต่หากผลการตรวจ viral family PCR ให้ผลลบ ร่วมกับผลการตรวจ serology ให้ผลลบ สิ่งส่งตรวจสกัดสารพันธุกรรมจากครั้งแรกจะทำการตรวจ multiplex PCR เพิ่มเติมเพื่อหาเชื้อ *Rickettsia*, *Leptospira*, *Burkholderia* สุดท้ายหากให้ผลลบ สารสกัดพันธุกรรมจะถูกส่งไปทำ 16s ribosomal RNA identification เพื่อตรวจหาการติดเชื้อแบคทีเรียในเลือด

1.9.9 แจกผลการวิจัยและให้การรักษาเพิ่มเติมจากการรักษาตามมาตรฐาน

## 1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

**หลักการเคารพในบุคคลและตัดสินใจโดยอิสระ กระบวนการขอความยินยอม  
แก่รักษาความลับ (respect for person)**

เนื่องจากการศึกษาโดยใช้สิ่งส่งตรวจในมนุษย์ แม้ว่าผู้ป่วยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับและอันตรายที่อาจเกิดขึ้นเรียบร้อยแล้ว ในกรณีที่ผู้ที่ทำการเข้าร่วมวิจัยมีข้อจำกัดด้านระยะเวลา หรือด้านอื่นๆ สามารถปฏิเสธการเข้าร่วมงานวิจัยและได้รับการรักษาตามมาตรฐานทันทีโดยปราศจากอคติ

**หลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/nonmaleficiens)**

ผู้ป่วยที่สามารถเข้าร่วมงานวิจัยได้เนื่องจากผลการตรวจเลือดจากการวิจัยอาจใช้เวลานานกว่าปกติ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานทันที โดยไม่รอผลการตรวจเลือดจากงานวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลจากผู้ทำวิจัยเป็นอย่างดี ในการเจาะเลือด จะทำการเจาะเลือดโดยเทคนิคปราศจากเชื้อ ก็ยังอาจเกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดดำหรือแดงในบริเวณที่เจาะเลือด มีการฟกช้ำ ซึ่งทางผู้วิจัยได้ป้องกันโดยทำการเจาะเลือดอย่างนุ่มนวลที่สุดโดยผู้มีความชำนาญในการเจาะเก็บโลหิต และเฝ้าระวังการเกิดอันตรายระหว่างและหลังการเจาะเลือด หากมีอาการผิดปกติจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานเป็นอย่างดีและหากเกิดอันตรายหรือค่าใช้จ่ายใดๆที่เป็นผลมาจากการเข้าร่วมวิจัยทางผู้วิจัยจะดูแลค่าใช้จ่ายดังกล่าวทุกประการ โดยคำนึงถึงประโยชน์สูงสุดและสิทธิมนุษยชน

**หลักยุติธรรม (justice)**

ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่งานวิจัย จะถูกคัดเลือกเข้ามาอย่างยุติธรรมปราศจากอคติ และเท่าเทียมกันกับผู้ป่วยอื่นโดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายประโยชน์และความเสี่ยงอย่างเท่าเทียมกัน ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่ถูกทำให้ล่าช้าจากงานวิจัย

## 1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitations)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้น ที่เพียงพอให้เห็นความจำเป็นและความสำคัญของการศึกษา ของปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา ซึ่งจะนำไปสู่การวิจัยขนาดใหญ่ขึ้นในวงกว้าง การวิจัยใช้งบประมาณในการวิจัยมากและไม่สามารถทำได้ในทุกแห่งของประเทศไทย ต้องพึงพา

ห้องปฏิบัติการที่มีความทันสมัยและศักยภาพสูง การวิจัยนี้ไม่สามารถทำการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยได้ เนื่องจากต้องการศึกษาในผู้ป่วยที่ตรงเกณฑ์เข้าสู่การศึกษาทุกราย

### 1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (expected benefit and application)

การใช้เทคโนโลยีทางอณูชีววิทยามาพัฒนาการตรวจวินิจฉัยจะสามารถแสดงถึงอุบัติการณ์และสาเหตุของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงได้แก่ การติดเชื้อไวรัสในแฟมิลี Astrovirus, Arenavirus, Coronavirus, Filovirus, Flavivirus, Enterovirus, Paramyxovirus, Rhabdoviruses, Lyssaviruses, Seadornaviruses, Orbivirus, Hantavirus, Alphaviruses, Phleboviruses, Henipaviruses, Bunyaviruses, Retroviruses, Herpesviruses, Bocaviruses, Orthopoxviruses, Parapoxviruses, Adenovirus, Polyomaviruses เนื่องจากในหลายครั้งพบว่าผลการตรวจทางซีโรโลยี มีปฏิกิริยาข้ามของ แอนติเจนและแอนติบอดีต่อเชื้อและเป็นไปได้ว่าอาจเป็นเชื้อก่อโรคจริงที่พบร่วมกันหรือเป็นการติดเชื้อในอดีต การศึกษานี้จึงสามารถแก้ไขปัญหานี้โดยการใช้การทดสอบเดียวในการตรวจเชื้อหลายๆชนิดได้พร้อมกันเป็นไปได้อย่าง viral family PCR จะสามารถตรวจการติดเชื้อไวรัสได้พร้อมกันหลายชนิดการได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง โรคติดเชื้อบางชนิดอาจสามารถป้องกันโดยใช้วัคซีน การควบคุมพาหะ การให้ความรู้แก่ประชาชน บทบาทของยาต้านจุลชีพ และการรักษาและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในการป้องกันภาวะแทรกซ้อน ข้อมูลที่ได้จะเป็นข้อมูลสำคัญในการศึกษาและสอบสวนทางระบาดวิทยา และการวิเคราะห์หาสาเหตุและปัจจัยของการระบาด และวิเคราะห์ถึงข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยมาประกอบเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงและลักษณะที่จำเพาะของการติดเชื้อนั้น

### 1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)

เนื่องจากการนำวิธี family PCR มาใช้ในการตรวจ ซึ่งไม่มีข้อมูลของการศึกษาในลักษณะนี้มาก่อน ทำให้การประมาณขนาดตัวอย่างอาจเกิดการคลาดเคลื่อนได้ การแก้ไขทำได้โดยการทำ pilot study เพื่อให้ทราบสัดส่วนโดยประมาณของผู้ป่วยมีไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส มาคำนวณขนาดตัวอย่างที่เหมาะสม แต่หลังจากทำ pilot study พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสเมื่อตรวจด้วย viral family PCR ในผู้ป่วย 10 ราย ที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง พบมีการติดเชื้อไวรัสคิดเป็นร้อยละ 10 ซึ่งใกล้เคียงกับอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในการศึกษาก่อนหน้านี้

ปัญหาการเก็บตัวอย่าง เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง ส่วนมากมักมาพบแพทย์เป็นผู้ป่วยนอก ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมักมาที่คลินิกนอกเวลาราชการ ทำให้เป็นปัญหาในการเก็บตัวอย่าง การแก้ไขทำได้โดย ประชาสัมพันธ์โครงการวิจัย ให้รางวัลตอบแทน ในการช่วยวิจัย สามารถนัดผู้ป่วยมาที่คลินิกอายุกรรมใน วันจันทร์ และพุธ



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

อมร ลีลาวัศมี และคณะ (2004)<sup>(4)</sup> ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) โดยรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลในชุมชน 10 แห่งในประเทศไทย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1991 – 1993 โดยเก็บตัวอย่างผู้ป่วยที่มีไข้มากกว่า 38.3 องศาเซลเซียส นานตั้งแต่ 3-14 วัน และไม่สามารถสรุปสาเหตุของไข้ได้จากประวัติและการตรวจร่างกาย พบว่าในผู้ป่วย 1,240 ราย มีผู้ป่วยที่สามารถติดตามและทำการตรวจทางซีโรโลยี 1,137 ราย ในจำนวนนี้พบสาเหตุของไข้ 471 ราย (ร้อยละ 38.7) พบโรคที่เป็นสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงจากการติดเชื้อแบคทีเรียมากที่สุด ส่วน 3 อันดับถัดมา ได้แก่ สครับไทฟัสร้อยละ 7.5 ไข้หวัดใหญ่ร้อยละ 6 และโรคไข้เด็งกี ร้อยละ 5.7 และพบความสัมพันธ์ของการติดเชื้อมากับฤดูกาลโดยมีความชุกในการติดเชื้อไวรัส เป็นไข้หวัดใหญ่ 73 ราย (ร้อยละ 6) ไวรัสเด็งกี 70 ราย (ร้อยละ 5.7) ไวรัสชิคุนกุนยา 14 ราย (ร้อยละ 1.1) ไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี 7 ราย (ร้อยละ 0.6) และไวรัส Epstein-Barr 2 ราย (ร้อยละ 4.8) การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ ข้อมูลดังกล่าวเป็นข้อมูลตั้งแต่ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป การศึกษาทำในโรงพยาบาลในชุมชนเท่านั้น ผู้ป่วยที่เข้ามาศึกษาไม่สามารถมาตรวจติดตามได้จำนวนมาก มีผู้ป่วยเสียชีวิตมากถึง 13 ราย โดยมีโรคประจำตัวจำนวน 8 ราย มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อสองชนิด 58 ราย (ร้อยละ 4.8) และติดเชื้อสามชนิดจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 0.6) น่าจะเป็นผลจากความไม่แน่นอนของความไวและความจำเพาะของการตรวจทางซีโรโลยีหรือมีปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม ซึ่งต้องการการตรวจที่มีความจำเพาะมากขึ้น การตรวจหาเชื้อไวรัสมักเป็นการตรวจทางซีโรโลยีโดยดูแอนติบอดีและแอนติเจนทั้งหมด และบางการทดสอบต้องการการตรวจติดตามในครั้งที่สอง

Ellis และคณะ (2006)<sup>(18)</sup> ทำการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่มีไข้ในปี ค.ศ. 1992-2002 ในประชากร 613 คนในโรงพยาบาลขนาด 60 เตียง อำเภอสังขละบุรี จังหวัดกาญจนบุรี บริเวณแนวขอบชายแดนไทยพม่า มีประชากรหลายเชื้อชาติ ได้แก่ ไทย มอญ พม่า กะเหรี่ยงโดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส นานมากกว่า 48 ชั่วโมง พบว่า มีความชุกของการติดเชื้อมาลาเรียมากที่สุด 155 ราย (ร้อยละ 25.3) รองลงมาคือการติดเชื้อเลปโตสไปโรซิส และ ริกเก็ตเซีย 107 (ร้อยละ 17.5) และ 36 ราย (ร้อยละ 5.9) ตามลำดับ ในกลุ่มเชื้อริกเก็ตเซียพบ spotted fever group (SFG) 20 ราย (ร้อยละ 3.3), มิวรีนไทฟัส (murine typhus) 9 ราย (ร้อยละ 1.5) และ



สครับไทฟัส 7 ราย (ร้อยละ 1.1) และพบว่ามี การติดเชื้อร่วมกันสองชนิด 34 ราย และการติดเชื้อไวรัสในกลุ่มไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงนี้ พบว่าการติดเชื้อไวรัสเด็งกี 9 ราย (ร้อยละ 1.5) และไวรัสไข้สมองอักเสบ เจอี 1 ราย (ร้อยละ 0.2) และพบว่ามีไข้ที่ไม่สามารถระบุสาเหตุ 153 ราย (ร้อยละ 25) การศึกษานี้ไม่ได้มีการคัดแยกกลุ่มที่มีไข้และอาการตามระบบชัดเจนค่ามัธยฐานของอายุ 35 ปี (20-87 ปี) เป็นชาวกะเหรี่ยง ร้อยละ 52 และเป็นชาวไทยร้อยละ 18 โดยมีอาชีพชาวนาและทำงานในป่าร้อยละ 37 การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสมีการเก็บตัวอย่างเพียงไวรัสเด็งกีและไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี และไม่ได้เก็บตัวอย่างหาไวรัสไข้หวัดใหญ่ วินิจฉัยเลปโตสไปโรซิสจากซีรัมด้วยวิธี MAT อาจมีผลบวกปลอมจากมีระดับแอนติบอดีสูงในเลือดได้เป็นระยะเวลา นานในทางกลับกันการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมาก่อนอาจทำให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันลดลง และจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบได้อาจน้อยลงเช่นเดียวกับการตรวจซีโรโลยีอื่นๆ แอนติบอดีจากการติดเชื้อครั้งก่อนๆ อาจยังคงอยู่และเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มได้ การตรวจ paired sera ที่ได้เพียงตัวอย่างเดียว เช่นไวรัสเด็งกี แต่กลับพบว่าให้ผลบวกจากการตรวจ viral RNA ได้ถึง 7 ใน 9 ราย

Suttinont และคณะ (2006)<sup>(17)</sup> ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในปี ค.ศ.2001-2002 ที่โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคใต้ของประเทศไทย จำนวน 5 แห่ง ในผู้ป่วย 845 ราย พบว่ามี การติดเชื้อเลปโตสไปโรซิสมากที่สุด 312 ราย (ร้อยละ 36.9) รองลงมาคือ การติดเชื้อสครับไทฟัส การติดเชื้อไวรัส และ การติดเชื้อมิวรีนไทฟัส 135 ราย (ร้อยละ 16), 90 ราย (ร้อยละ 10.7) และ 15 ราย (ร้อยละ 1.8) ตามลำดับ และพบการติดเชื้อ *Rickettsia helvetica* ร้อยละ 0.9 แต่ไม่พบ SFG *Rickettsia* อื่นๆ เช่น *R. felis*, *R. conorii* และพบ Q fever ร้อยละ 0.8 ส่วนไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงพบได้ 268 ราย (ร้อยละ 31.7) ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสพบว่ามี การติดเชื้อไวรัสเด็งกีมากที่สุด 44 ราย (ร้อยละ 5.2), ไข้หวัดใหญ่ 39 ราย (ร้อยละ 4.6), ไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี 3 ราย (ร้อยละ 0.4), และติดเชื้อไวรัสสองชนิด 4 ราย (ร้อยละ 0.5) การศึกษานี้มีค่ามัธยฐานของอายุ 38 ปี (ช่วงอายุ 18-87 ปี) และอาชีพเกษตรกรร้อยละ 76.5 ความชุกของโรคเลปโตสไปโรซิสพบมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยพบความชุกของโรคเลปโตสไปโรซิสและโรคสครับไทฟัสสูงสุดในช่วงที่มีการปลูกข้าว เดือนกรกฎาคมถึงพฤศจิกายน การศึกษานี้ทางผู้วิจัยเชื่อว่าการตรวจพบติดเชื้อพร้อมกันสองหรือสามชนิด อาจจะเป็นจากผลบวกปลอมเนื่องจากปฏิกิริยาข้ามกลุ่มของแอนติบอดีหรือการมี polyclonal immunoreactivity แบบไม่จำเพาะเจาะจง แต่การเกิดเลปโตสไปโรซิสร่วมกับสครับไทฟัสสามารถเกิดได้ ส่วนหนึ่งเป็นเพราะทั้งสองโรคมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน<sup>(19)</sup> และ

มีการตรวจร่างกายพบ eschar ร่วมกับมีแอนติบอดีต่อ *O. tsutsugamushi* ในระดับสูง และผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น *Leptospira*

McGready และคณะ (2010)<sup>(20)</sup> ศึกษาแบบไปข้างหน้า ในปี ค.ศ.2004-2006 ที่คลินิกฝากครรภ์ 9 แห่ง ในค่ายผู้ลี้ภัยชาวพม่า โดยมีหญิงตั้งครรภ์จำนวน 409 รายอายุเฉลี่ย  $27 \pm 7$  ปี ที่มีไข้มากกว่า 37.5 องศาเซลเซียสโดยติดเชื้อมาลาเรีย 227 ราย (ร้อยละ 55.5) และมีไข้จากสาเหตุอื่นๆ จำนวน 203 ราย พบว่า สาเหตุของไข้รองจากมาลาเรียคือ กรวยไตอักเสบ 41 ราย (ร้อยละ 19.4) ติดเชื้อริกเก็ตเซีย 26 ราย (ร้อยละ 12.3) เป็นสครับไทฟัส 11 รายและ มีวรินไทฟัส 14 ราย และการติดเชื้อไวรัส พบว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี 20 ราย (ร้อยละ 9.5)และไข้ไม่ทราบสาเหตุจำนวน 171 ราย (ร้อยละ 19) และพบการติดเชื้อร่วมสองชนิด ร้อยละ 17 โดยส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อมาลาเรียร่วมกับริกเก็ตเซีย แต่ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือไม่สามารถตัดภาวะติดเชื้อที่ปอดได้ เนื่องจากไม่สามารถถ่ายภาพรังสีปอด และมีการตรวจเชื้อไวรัส HIV น้อยกว่าครึ่งหนึ่ง การที่ผลการตรวจซีโรโลยีต่อเนื้องมีแอนติบอดีขึ้นน้อยกว่า 4 เท่า อาจทำให้ประมาณค่าการติดเชื้อไวรัสเดงกี เลปโตสไปโรซิส และริกเก็ตเซียต่ำกว่าที่ควรจะเป็น การศึกษานี้ยังแสดงผลที่ตามมาหลังจากภาวะไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงพบว่าแท้งบุตร 3 ราย (ร้อยละ 8.6) ตายคลอด 1 ราย (ร้อยละ 3.1) ความผิดปกติแต่กำเนิด 3 ราย (ร้อยละ 9.4) คลอดก่อนกำหนด 37 สัปดาห์ 4 ราย (ร้อยละ 12.5) น้ำหนักตัวน้อย 3 ราย (ร้อยละ 12) เช่นเดียวกับกับการติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่ามีภาวะแท้งบุตร มีความผิดปกติแต่กำเนิดและคลอดก่อนกำหนด อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 5.9) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยดังกล่าวและภาวะติดเชื้อ

Murdoch และคณะ (2004)<sup>(21)</sup> ศึกษาแบบไปข้างหน้าในปี ค.ศ.2001 ในเดือน ม.ค.-มี.ค. และ ก.ค. - ส.ค. ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 14 ปี ที่มีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส นานมากกว่า 24 ชั่วโมง ในเมือง Kathmandu ประเทศเนปาลพบว่า 876 ราย พบว่า ติดเชื้อในกระแสเลือดมากที่สุด ร้อยละ 10 ในฤดูหนาวและร้อยละ 20 ในฤดูร้อน โดยเป็นไข้เอนเทอริกาจาก *Salmonella enterica* serovar Typhi ในฤดูหนาวและร้อน 21 ราย (ร้อยละ 6) และ 39 ราย (ร้อยละ 8) ตามลำดับ รองลงมาคือปอดอักเสบจากเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* มีการติดเชื้อมีวรินไทฟัสในฤดูหนาวและร้อน 32 ราย (ร้อยละ 9) และ 65 ราย (ร้อยละ 13) ตามลำดับ มีการติดเชื้อสครับไทฟัสในฤดูหนาวและร้อน 12 ราย (ร้อยละ 3) และ 16 ราย (ร้อยละ 3) ตามลำดับเลปโตสไปโรซิสในฤดูหนาวและร้อน 9 ราย (ร้อยละ 2) และ 27 ราย (ร้อยละ 5) ตามลำดับแต่ไม่มีรายงานการติดเชื้อมาลาเรียและไวรัสเดงกีโดยรวมถึงอัตราการติดเชื้อ HIV คือ ร้อยละ 1-2 เท่านั้น และมีกลุ่มที่ไม่สามารถหาสาเหตุของไข้ได้ 553 ราย (ร้อยละ 63) การศึกษานี้แม้ไม่ได้ทำในประเทศไทย ผู้ป่วยมี

อาชีพแม่บ้านและค้าขาย ร้อยละ 30 แต่ไม่มีอาชีพเกษตรกร อาจสัมพันธ์กับการที่มีอุบัติการณ์ของ มิวรีนไทฟัสมากกว่าสครับไทฟัสในการศึกษานี้ การติดเชื้อในเลือดส่วนใหญ่เกิดจาก *Salmonella* Typhi และ *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A และมีการดื้อต่อยา Nalidixic และเป็นกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV ปัญหาน่าจะเกิดจากสุขอนามัยและการใช้ยา fluoroquinolone ที่ไม่แพร่หลายอย่างไม่เหมาะสม ข้อจำกัดคือการศึกษาไม่ได้มีการตรวจหาเชื้อไวรัสที่อาจเป็นสาเหตุของไข้ที่พบบ่อย เช่น ไข้สมองอักเสบเจอี ที่ตามปกติมีการเพิ่มขึ้นในเมือง Katmandu ในฤดูร้อน รวมถึงไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่อาจมีการระบาดได้ทั้งปี และในการตรวจทางซีโรโลยีไม่ได้มีการตรวจ convalescent serum ทุกราย อาจเป็นสาเหตุที่พบสาเหตุของไข้ต่ำกว่าความเป็นจริง

Blacksell และคณะ (2007)<sup>(22)</sup> ศึกษาแบบย้อนหลังจากการศึกษาการติดเชื้อในกระแสโลหิตขนาดใหญ่<sup>(23)</sup> ในปี ค.ศ. 2001-2003 ในเมือง Kathmandu ประเทศเนปาล ในผู้ป่วย 103 ราย โดยมีไข้เอนเทอริก 52 ราย (ร้อยละ 50) และไข้ที่ยังไม่ทราบสาเหตุ 45 ราย (ร้อยละ 44) ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดพบ *Salmonella* Typhi ร้อยละ 15 (ร้อยละ 52 ของผู้มีเชื้อขึ้นในเลือด) พบ *S. Paratyphi A* ร้อยละ 8 (ร้อยละ 28 ของผู้มีเชื้อขึ้นในเลือด) จากการตรวจทางซีโรโลยีพบการติดเชื้อสครับไทฟัส 23 ราย (ร้อยละ 22), มิวรีนไทฟัส 27 ราย (ร้อยละ 26), เชื้อเลปโตสไปรา 10 ราย (ร้อยละ 10) และไวรัสเด็งกี 8 ราย (ร้อยละ 8) แต่ในการศึกษานี้พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเป็นนักเรียนและนักศึกษา และอาจบ่งบอกถึงเศรษฐกิจฐานะได้ ผลการตรวจทางน้ำเหลืองคู่ (paired sera) พบว่าผลดังกล่าวส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อมาก่อน (recent infection) ในการตรวจทางน้ำเหลืองของเชื้อเด็งกีด้วย paired sera IgM antibody ที่ได้ผลบวกพบว่า NS1 antigen capture จาก ELISA ให้ผลลบทุกราย ส่วน *Leptospira* IgM ที่ให้ผลบวก ร้อยละ 40 เกิดจากวิธีตรวจที่มีความจำเพาะต่ำ ผลที่ได้ อาจเกิดจากเชื้อเลปโตสไปราในสิ่งแวดล้อม<sup>(24)</sup>

Joshi และคณะ (2008)<sup>(5)</sup> ศึกษาย้อนหลังโดยทบทวนจากเวชระเบียนผู้ป่วย ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 12 ปี ในสถาบันวิทยาศาสตร์การแพทย์มหาตมะ คานธี ประเทศอินเดีย ปี 2006 พบว่าผู้ป่วย 1,197 รายที่มีไข้ น้อยกว่า 14 วัน และไม่มีอาการตามระบบชัดเจน พบว่าติดเชื้อมาลาเรีย 144 ราย (ร้อยละ 12) และเป็นกลุ่มที่ไม่ใช่มาลาเรีย 1,053 ราย (ร้อยละ 88) ติดเชื้อในกระแสเลือด 24 ราย แต่ไม่พบการติดเชื้อจาก *Salmonella* ไข้เด็งกี 176 ราย และให้ผลบวก dengue IgM 47 ราย (ร้อยละ 26.7) นอกจากนี้ยังพบไวรัสตับอักเสบบีและตับอักเสबी และมีไข้ไม่ทราบสาเหตุ 959 ราย (ร้อยละ 80)

Chrispal และคณะ (2010)<sup>(25)</sup> ทำการศึกษาแบบสังเกตไปข้างหน้า ในปี ค.ศ. 2007-2008 ที่โรงพยาบาลตติยภูมิ ในเมือง Vellore อินเดีย ได้ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 16 ปี และมีไข้ 5-21 วันใน

ผู้ป่วย 398 ราย พบการติดเชื้อสครับไทฟัส 189 ราย (ร้อยละ 47.5) มาลาเรีย 68 ราย (ร้อยละ 17.1) ไข้เอนเทอริก 32 ราย (ร้อยละ 8) และมีการติดเชื้อในกลุ่มไวรัสคือไวรัสเด็งกี 28 ราย (ร้อยละ 7) และ Hantavirus 1 ราย (ร้อยละ 0.3) และไข้ไม่ทราบสาเหตุ 32 ราย (ร้อยละ 8) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 47 ราย (ร้อยละ 11.8) ความแตกต่างของการศึกษานี้คือผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล และมาพบแพทย์ช้า รวมไปถึงการวินิจฉัยทั้งอาการทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายอย่าง มาร่วมกันในการวินิจฉัยทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทราบสาเหตุของโรค หรืออาจให้การวินิจฉัยเกินจริงได้

Kasper และคณะ (2012)<sup>(26)</sup> ศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยหาสาเหตุของไข้จากทุกสาเหตุในผู้ป่วยอายุมากกว่า 16 ปี และมีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส และระยะเวลาของไข้ไม่น้อยกว่า 5 วัน ในปี ค.ศ. 2006-2009 โดยเป็นผู้ป่วยนอก จากคลินิกในประเทศกัมพูชา 5 แห่ง จำนวน 9,997 ราย พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ 1,983 ราย (ร้อยละ 19.9) ในจำนวนนี้เป็น H3N2 จำนวน 827 ราย (ร้อยละ 41.7), influenza B 627 ราย (ร้อยละ 31.6) และ pandemic H1N1 จำนวน 286 ราย (ร้อยละ 14.4) เลปโตสไปโรซิส 2,076 ราย (ร้อยละ 20.8) ไข้เด็งกี 842 ราย โดยพบซีโรไทป์ 2 และ 4 มากที่สุด ใช้มาลาเรีย 716 ราย (ร้อยละ 7.2) ไวรัสตับอักเสบบี 1,038 ราย (ร้อยละ 11.1) จากผลตรวจทางซีโรโลยีพบว่า มี convalescent titer ของไวรัส chikungunya และ Hantavirus ถึง ร้อยละ 16.3 และร้อยละ 8.1 ตามลำดับ แต่เมื่อดูจากผล chikungunya PCR และ Hantavirus PCR พบว่าให้ผลบวกร้อยละ 0.5 และร้อยละ 0 ตามลำดับ ซึ่งอาจเป็นผลมากจากการตรวจด้วย PCR ไม่สามารถตรวจไวรัสบางสายพันธุ์ โดยการทดสอบทำการตรวจเฉพาะสายพันธุ์ที่จำเพาะเท่านั้นเช่น Hantavirus สายพันธุ์ Haantan, Seoul, Puumala, Dobrava และในกัมพูชาก็อาจมีความแตกต่างด้านสายพันธุ์ของ Hantavirus ในเขตอื่นๆ

Susilawati และคณะ (2014)<sup>(1)</sup> ได้ทบทวนวรรณกรรม พบว่ามีการศึกษาดังกล่าวข้างต้น 9 การศึกษา และพบว่าทุกการศึกษาในเอเชียได้ประเมินสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง (acute undifferentiated fever: AUF) พบว่าข้อมูลมีความจำกัด การศึกษาทางระบาดวิทยาของรายที่วินิจฉัยไม่ได้ ถูกมุ่งเป้าในเชื้อบางชนิดมากกว่าที่จะหาสาเหตุของเชื้ออื่นๆ (19, 27-33) โรคในเขตร้อนที่มีเยุงเป็นพาหะ มาลาเรียยังเป็นโรคที่ควรสงสัยเมื่อได้ตัดสาเหตุอื่นๆ ออกแล้ว และอาจจะต้องทำการประเมินตั้งแต่เริ่มต้น (4, 5, 17, 21, 34, 35)

Suputtamongkol และคณะ (2009)<sup>(36)</sup> ได้กล่าวถึงการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง 1,663 ราย ใน 6 โรงพยาบาลในประเทศไทย ในปี ค.ศ. 2000-2003 ตรวจวินิจฉัยโดยใช้วิธี PCR, immunofluorescent assay, และ 4-fold rising ของซีโรโลยีพบว่า มี

การติดเชื้อสครับไทฟัส และมีวรีนไทฟัสได้ 263 ราย (ร้อยละ 16.1) และ 28 ราย (ร้อยละ 1.7) ตามลำดับ

Thangarasu และคณะ (2011)<sup>(37)</sup> ทำการศึกษา Pilot study ในปี 2008 พบว่าผู้ป่วยที่มีไข้มาที่ห้องฉุกเฉิน 342 ราย พบว่า 209 ราย (ร้อยละ 61) มีไข้โดยไม่แสดงอาการติดเชื้อที่ระบบใดระบบหนึ่งชัดเจน เป็นไข้จากการติดเชื้อไวรัสเด็งกีและมาลาเรียอย่างละ 21 ราย และไม่พบสาเหตุของไข้ 107 ราย พบว่าในกลุ่มที่มาโรงพยาบาลที่ระยะเวลาของไข้วันที่ 1 และ 2 พบว่าไข้สามารถหายเองได้ถึง 85/113 (ร้อยละ 75.2)

Mayxay และคณะ (2013)<sup>(38)</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีไข้และไม่มีสาเหตุจากมาลาเรีย โดยทำการศึกษาไปข้างหน้า ในปีค.ศ. 2008-2010 ในประเทศลาว พบว่าผู้ป่วยอายุระหว่าง 5-49 ปี ที่มีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส นานน้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 วัน พบว่า 799 จาก 1938 ราย (ร้อยละ 41) สามารถให้การวินิจฉัยได้ โดยเมื่อตัดการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ด้วยวิธี PCR ร้อยละ 32 พบว่า เชื้อก่อโรคห้าอันดับแรกได้แก่ ไวรัสเด็งกี 15/1927 ราย (ร้อยละ 8), สครับไทฟัส 122/1871 ราย (ร้อยละ 7), ไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี 112/1924 ราย (ร้อยละ 6) โรคเลปโตสไปโรซิส 109/1934 ราย (ร้อยละ 6) และติดเชื้อในกระแสเลือด 43/1938 ราย (ร้อยละ 2) ในการศึกษานี้ใช้การทดสอบหลายชนิดในการทดสอบและมีไข้เทคนิค PCR อยู่ด้วยทำให้พบมีความชุกของโรคมากขึ้น ยกเว้นไข้สมองอักเสบเจอี ที่ใช้การตรวจทางซีโรโลยีเท่านั้น ในการศึกษาแล้วยังพบ spotted fever group *Rickettsia* เป็น *R. felis* อีกด้วย ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกับการติดเชื้อมาลาเรียและมีวรีนไทฟัสคือน้อยกว่าร้อยละ 1 ในการศึกษาไม่ได้มีการศึกษาสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงจากเชื้อไวรัสอื่นๆ เช่น Epstein-Barr virus, ไวรัสตับอักเสบบี ซี อี, Cytomegalovirus, Hantavirus, Enterovirus, chikungunya virus, respiratory virus อื่นๆ และเชื้อ *Mycoplasma*, *Brucella*, *Neorickettsia sennetsu*, *Bartonella*, microfilaria และไม่ได้ทำการตรวจไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดบีร้อยละ 50 ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ ไม่ได้ทำการคัดกรองการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ไวรัสตับอักเสบบี การติดเชื้อ HIV และวัณโรคออกไปก่อน ไม่ได้มีการเจาะตรวจน้ำไขสันหลัง, ผลการตรวจทางซีโรโลยีอาจเป็นผลมาจากการติดเชื้อครั้งก่อนที่ให้ผลบวกได้หลายเดือนหรืออาจเป็นปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม การมีการใช้ยาปฏิชีวนะก่อนทำการตรวจทำให้ผลเพาะเชื้อเป็นลบ เช่นเดียวกับความผิดพลาดในการส่งสิ่งส่งตรวจทำให้เชื้อที่โตยากไม่สามารถพบได้ การเก็บสิ่งส่งตรวจของเชื้อไข้หวัดใหญ่ทำแค่ 6 เดือนไม่ได้ทำทั้งปีจึงทำให้ข้อมูลผิดพลาดได้

Phuong และคณะ (2006)<sup>(39)</sup> ทำการศึกษา เพื่อหาการติดเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดโรคระบบทางเดินหายใจในกลุ่มที่มีไข้เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง ที่ศูนย์สุขภาพและคลินิก

2 แห่ง ในกรุง BinhThuan ประเทศเวียดนาม<sup>(2)</sup> ในปี 2001-2005 คัดเลือกกลุ่มที่มีใช้น้อยกว่า 14 วัน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 606 คน โดยทั้งหมดเป็นการตรวจโดยวิธีซีโรโลยี พบว่า 290 ราย (ร้อยละ 47.9) สามารถให้การวินิจฉัยได้ โดยมีกลุ่มที่ติดเชื้อระบบทางเดินหายใจและไม่ติดเชื้อระบบทางเดินหายใจร้อยละ 37.5 และร้อยละ 47.9ตามลำดับ พบการติดเชื้อไวรัสเดงกี 55 ราย (ร้อยละ 9.1) และมีความชุกจากการตรวจทางซีโรโลยีของเชื้อไวรัส (seroprevalence) คือ Human Parainfluenza ร้อยละ 56.8, influenza B ร้อยละ 12.1, influenza A ร้อยละ 5.9 และ Human Respiratory Syncytial virus ร้อยละ 6.8 ในขณะที่ paired sera พบ Human Parainfluenza ร้อยละ 4.7, influenza B ร้อยละ 2.2, influenza A ร้อยละ 1.9 และ Human Respiratory Syncytial virus ร้อยละ 0.6 การศึกษานี้อาจมีข้อจำกัดเนื่องจากการเป็นการตรวจทางซีโรโลยี ซึ่งอาจรวมถึงคนไข้ที่เคยติดเชื้อไวรัสมาก่อน และพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสทางเดินหายใจมีจำนวนน้อยและไม่มีการดำเนินโรคเป็นการติดเชื้อที่ร้ายแรง แต่เพิ่มอัตราการเข้ายาปฏิชีวนะ ในขณะที่ 1 ใน 4 ถึง 1 ใน 3 ของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี<sup>(40)</sup> และพบติดเชื้อเลปโตสไปรา<sup>(24, 41)</sup> พบ seroprevalence ของ brucellosis 1 ราย แต่ไม่น่าจะเป็นสาเหตุของไข้ไม่ทราบสาเหตุ<sup>(27)</sup> และพบการติดเชื้อริกเก็ตเซียและไวรัสชิคุนกุนยาน้อยมาก จากข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์

Mueller และคณะ (2014)<sup>(42)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุหลังจากแยกการวินิจฉัยมาลาเรียออกโดยใช้ malaria rapid diagnostic test (RDT) ในปี ค.ศ.2008-2010 ในศูนย์สุขภาพ 3 แห่งในภาคตะวันออกเฉียงและภาคตะวันตกของประเทศกัมพูชา พบว่าจากการใช้ nested PCR เพื่อตรวจหาเชื้อจากในเลือดในกลุ่มที่ malaria RDT เป็นลบ 810 ราย พบว่า เป็นการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ร้อยละ 76.4, enteric fever ร้อยละ 16.9, malaria ร้อยละ 6, ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ร้อยละ 0, *Leptospira* ร้อยละ 9.4, influenza virus ร้อยละ 8.9, dengue virus ร้อยละ 6.3, *O. tsutsugamushi* ร้อยละ 3.9, *Rickettsia* ร้อยละ 0.2, *P. knowlesi* ร้อยละ 0.1 และในทุกๆกลุ่มพบว่าพบเชื้อก่อโรคได้มากขึ้นจากการวินิจฉัยปกติ 874/1,193 ราย (ร้อยละ 73.3) โดยพบเชื้อก่อโรคเป็น *Plasmodium* มากที่สุด โดยพบเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมคือ ร้อยละ 56.7 เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งพบร้อยละ 27.7 ( $p < 0.01$ ) และพบว่า 300 รายแม้จะมี RDT เป็นลบ ก็ยังสามารถตรวจพบมาลาเรียจากวิธี PCR ได้ในการศึกษานี้ยังพบการติดเชื้อร่วมประมาณร้อยละ 14 ในการตรวจหาเชื้อไวรัสจากในเลือดและในสิ่งส่งตรวจจากการป้ายคอ พบเป็นเชื้อเด็งกีชนิดที่ 2 (44/80, ร้อยละ 55) เด็งกีชนิดที่ 1 (22/88, ร้อยละ 27.5) เด็งกีชนิดที่ 4 (ร้อยละ 8/80, ร้อยละ 10) และเด็งกีชนิดที่ 3 (6/80, ร้อยละ 7.5) ส่วนไวรัสไข้หวัดใหญ่พบว่ามี

influenza A (87/1473, ร้อยละ 5.9) และ influenza B (26/1473, ร้อยละ 1.8) ถึงแม้การศึกษานี้ จะใช้ nested PCR มาร่วมกับการตรวจอื่น ๆ ก็ยังมีผู้ป่วยมีไข้ที่ไม่ทราบสาเหตุอีกร้อยละ 27 เนื่องจากการตรวจไม่สามารถครอบคลุมเชื้ออื่น ๆ เช่นไวรัสชิคุนกุนยา ที่ระบาดในประเทศไทยในปี 2008-2009 ไวรัส Epstein Barr ไวรัสไข้สมองอักเสบเจอีไวรัสตับอักเสบบีและอี ไวรัส Coxsackie หรือแบคทีเรียอื่น ๆ เช่น Q-fever, brucellosis, melioidosis เป็นต้น

Myint และคณะ (2014) ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันในประเทศอินโดนีเซีย ในปี ค.ศ. 2004-2005 ในเด็กอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป และมีอาการคล้ายการติดเชื้อ Hantavirus คือมีเลือดออก หรือ เกล็ดเลือดต่ำกว่า 100000/ ลบ.มม. มีภาวะไตทำงานบกพร่อง ตับทำงานบกพร่อง หรือมีภาวะน้ำท่วมปอดจากสาเหตุอื่นนอกจากหัวใจ พบว่าผู้ป่วย 406 ราย ติดเชื้อไวรัสเด็งกี 249 ราย และ 1 รายพบการติดเชื้อ Hantavirus และมีอีกจำนวน 157 รายไม่ทราบสาเหตุ จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยใช้ group/family-specific primer ในการทดสอบด้วยวิธี conventional RT-PCR ตามด้วย gel electrophoresis ใน amplicons ที่ตรวจให้ผลบวก โดยพบว่าเมื่อใช้ Flavivirus group primer (265-bp amplicon produced) มีรายที่ให้ผลบวกจำนวน 4 ราย ทั้งหมดได้นำมาตรวจด้วยวิธี RT-PCR ต่อ dengue virus และ JE virus พบว่า 1 ใน 4 ราย ให้ผลลบต่อทั้งสองเชื้อ และเมื่อไปทำการถอดรหัสสารพันธุกรรมพบ West Nile virus (WNV) เป็น isolated B956 ที่แยกได้จาก Uganda lineage 2<sup>(9)</sup>

Khongwichit และคณะ (2015) ได้ศึกษาแบบย้อนกลับ ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในจังหวัดนครราชสีมา ประเทศไทย ในปี ค.ศ. 2011-2012 จากตัวอย่างซีรัม 274 ราย โดย 38 รายเป็นซีรัมที่เข้าในการศึกษานี้ด้วย ได้ถูกวินิจฉัยเป็นไข้เด็งกี 19 ราย scrub typhus 9 ราย และเลปโตสไปโรซีส 10 ราย โดยใช้ universal flavivirus primers เป็น Flav100F และ Flav200R ซึ่งสามารถจับเชื้อใน flavivirus family ได้ทุกจีโนม พบว่า 7 ราย (ร้อยละ 2.5) ให้ผลบวกกับ PCR และเมื่อทำการถอดรหัสสารพันธุกรรมพบว่าทุกรายให้ผลบวกกับ dengue virus โดยเป็น DENV genotype 3,1, 2 จำนวน 3 ราย, 2 ราย และ 2 ราย ตามลำดับ และตรวจไม่พบไวรัสในตระกูล Flavivirus ชนิดอื่น ๆ ในรายที่ถูกวินิจฉัยเดิมด้วยซีโรโลยี พบว่ามีเพียง 5 รายใน PCR ให้ผลบวก และใน 2 รายที่ PCR ให้ผลบวกแต่ตรวจไม่พบการติดเชื้อเด็งกีด้วย NS1 แอนติเจนและซีโรโลยี<sup>(10)</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าความชุกของการติดเชื้อไวรัสมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาความชุกโดยรวมอยู่ระหว่างร้อยละ 5-15 ปัจจัยที่น่าจะมีผลโดยตรงคือสภาพทางภูมิประเทศ ฤดูกาล การศึกษาส่วนใหญ่ในประเทศไทย ทำในเขตชนบท และเขตชายแดน ประชากรที่

ศึกษาส่วนใหญ่มีอาชีพเกษตรกรรม ทำให้ความชุกของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อโรคเขตร้อน เช่น เลปโตสไปรา ริกเก็ตเซีย สูงกว่าการติดเชื้อไวรัส เช่นเดียวกับการศึกษาในต่างประเทศ สภาวะทางสุขอนามัยเป็นปัจจัยสำคัญทำให้โรคในกลุ่มแบคทีเรีย เช่น ไข้เอนเทอริก หรือไข้ไทฟอยด์เป็นสาเหตุสำคัญในกลุ่มนี้ ยังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการศึกษการติดเชื้อในเขตเมืองเปรียบเทียบกับในชนบท การศึกษาข้อมูลการติดเชื้อไวรัสในกลุ่มไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงการตรวจวินิจฉัยในอดีตเป็นการตรวจโดยใช้ซีโรโลยีเป็นหลัก อาจมีผลบวกข้ามกลุ่ม หรือ มีผลบวกนานจากการติดเชื้อในอดีต หรืออาจไม่ไวหรือจำเพาะเพียงพอในการตรวจวินิจฉัย โดยเฉพาะการตรวจไวรัสจากแฟมิลีหรือจีนัสเดียวกัน ที่มีอาการคล้ายกัน เช่น dengue virus, JE virus และ Zika virus และยังสามารถให้ผลบวกปลอมหรือปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม จากการตรวจทางซีโรโลยี ข้อมูลจากการตรวจทางอณูชีววิทยา เช่น PCR แม้จะมีความไวและความจำเพาะดีมาก แต่ก็อาจมีปัญหาคความจำเพาะเฉพาะในแต่ละสายพันธุ์ โดยเฉพาะไวรัสที่มีหลายสายพันธุ์ การตรวจconventional RT-PCR มีข้อจำกัดไม่สามารถทำได้ทุกสายพันธุ์หรือทำได้แต่ใช้งบประมาณที่สูง ดังนั้นการใช้เทคนิค viral family PCR โดยสามารถตรวจพบไวรัสในระดับแฟมิลีหรือระดับจีนัส สามารถตรวจเชื้อไวรัสหลายชนิดในเวลาเดียวกันโดยที่อาการหรือการตรวจทางซีโรโลยีใกล้เคียงกัน มีความไวและ ความจำเพาะที่ดี



## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบสังเกตการณ์ พรรณนา และศึกษาไปข้างหน้า (Observational, descriptive, prospective study)

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (population) และ ตัวอย่าง (sample)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยชาวไทย อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มีไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 37.3 องศาเซลเซียส เมื่อวัดที่อุณหภูมิส่วนปลาย (รักแร้) หรือมีไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 37.8 องศาเซลเซียสที่อุณหภูมิแนวแกน (ทางปาก) โดยวัดได้ที่บ้านหรือโรงพยาบาล รวมถึงผู้ป่วยที่วัดไม่ได้ใช้ที่โรงพยาบาลโดยรับประทานยาลดไข้มาก่อนการวัดไข้ภายใน 4 ชั่วโมง
2. ไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชม. และ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน
3. ประวัติและการตรวจร่างกายไม่พบลักษณะของการติดเชื้อที่อวัยวะหรือระบบใดระบบหนึ่งชัดเจน ประวัติและการตรวจร่างกายไม่พบลักษณะของการติดเชื้อแบคทีเรียที่อวัยวะหรือระบบใดระบบหนึ่ง ได้แก่ อาการของการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ น้ำมูก ไอ เจ็บคอ หอบเหนื่อย อาการของการติดเชื้อที่ไซนัสปวดบริเวณหน้าผาก ระหว่างคิ้ว หรือบริเวณใบหน้า อาการติดเชื้อที่ใบหูและในช่องปาก เช่น มีน้ำหรือหนองไหลออกจากหู มีแผลหนองในช่องปาก อาการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสตรี ได้แก่ ปัสสาวะแสบขัดหรือขุ่นเหม็น ผิดปกติ ตกขาวมีกลิ่นเหม็น อาการของการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการปวดท้องที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งชัดเจน ถ่ายเหลวและถ่ายมีมูกเลือด มีไข้ที่ก้น หรือแผลบริเวณอวัยวะเพศ อาการติดเชื้อที่ผิวหนัง ฝีหนองหรือบาดแผล อาการคอแข็งที่อาจเป็นอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และการติดเชื้อที่ระบบไขข้อ ตรวจร่างกายพบทอนซิลเป็นหนอง เหงือกหรือช่องปากอักเสบ เป็นหนอง หนองไหลจากใบหู ต่อม้ำเหลืองโตและกดเจ็บ มีเสียงผิดปกติที่แสดงถึงมีอาการปอด

อັกเสบ มีเสียงของลันหัวใจรั่วที่เกิดขึ้นใหม่ มีอาการกดเจ็บของดับและม้าม มีอาการคอแข็ง กดเจ็บและอັกเสบในแนวกระดูกสันหลัง ซ้ออັกเสบ

4. เป็นผู้ป่วยที่เข้ามาตรวจและมีการบันทึกเวชระเบียนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลชุมชน ได้แก่ โรงพยาบาลปัทมราชัย และ โรงพยาบาลโชคชัย จังหวัดนครราชสีมา

5. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. หญิงมีครรภ์
2. เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วงเวลา 3 เดือน
3. มีประวัติเดินทางไปต่างประเทศในระยะเวลา 3 เดือน
4. ผู้ป่วยมะเร็งหรือโรคทางระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน
5. ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ไตวายเรื้อรัง ตับแข็ง ประวัติเบาหวานควบคุมไม่ดี (ประวัติ HbA1C>8) รับประทานยาสเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่ากับเพรดนิโซโลน 20 มก.ต่อวัน นานมากกว่าหรือเท่ากับ 3 สัปดาห์
6. ผู้ป่วยที่มีภาวะไข้และมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือดต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลป.มม.

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

#### เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

Target population	ผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสในเขตเมืองและเขตชนบทในประเทศไทย
Sample population	ผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงโดยไม่มีอาการของการติดเชื้อระบบใดระบบหนึ่งชัดเจน ในแผนกผู้ป่วยในและนอกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลชุมชน ในเดือนตุลาคม 2557 ถึง กุมภาพันธ์ 2559

### ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N = \frac{Z^2 \alpha PQ}{e^2}$$

เมื่อ  $\alpha$  = Probability of type I error = 0.05

P = Proportion of viral infection in acute undifferentiated fever = 0.15

Q = Proportion of non-viral infection in acute undifferentiated fever = 0.85

e = Maximum tolerable error for the prevalence estimate = 0.05

N = จำนวนผู้ป่วยที่เข้าศึกษา = 196 ราย

ทั้งนี้ค่า P ที่ได้จากการทำ Pilot study ในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย ที่โรงพยาบาลตติยภูมิ พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อร้อยละ 10 (0.1) ดังแสดงในภาคผนวก ข

#### การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ข้อมูลที่ต้องการวัด คือ จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสและเชื้อชนิดต่างๆ

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูลแบบสอบถาม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากระบบคอมพิวเตอร์

### 3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

3.4.1 ผู้ดำเนินงานวิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์และขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ เช่น จะได้ทราบสาเหตุของการติดเชื้อ รวมไปถึงการนำไปรักษาหรือป้องกันการเกิดโรคในอนาคต ทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น ระหว่างการเจาะเลือด และแนวทางการให้ความยินยอมในการทำวิจัย โดยกระทำในสถานที่ที่สะดวกสบายและไม่แออัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลในชุมชน เช่น ในห้องรับรองของหอผู้ป่วย ให้ข้อมูลอธิบายวัตถุประสงค์และวิธีการที่จะปฏิบัติต่ออาสาสมัคร ประโยชน์และความเสี่ยง ตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญเข้าร่วมการวิจัย เข้าใจและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

3.4.2 ชักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล

3.4.3 เจาะเลือดลงในหลอดที่มีสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA 2.5 มล.จำนวน 2 หลอด และ หลอดที่ไม่มีสารกันเลือดแข็ง 5 มล. จำนวน 1 หลอด ทำการปั่นแยกซีรัม และเจาะเลือดเพื่อตรวจเพาะเชื้อแบคทีเรียในเลือด (hemoculture) ในขวด Bactec ปริมาณ 10 มล. รวมทั้งสิ้น 20 มล. การเจาะเลือดจะทำโดยพยาบาลวิชาชีพ หรือแพทย์ หรือนักศึกษาแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม

เป็นอย่างดีและอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ เลือดที่เจาะได้ส่งตรวจ CBC, ตรวจสไลด์เลือดชนิดบางและหนาเพื่อหาเชื้อมาลาเรีย (thin and thick smear) ทุกสาย และทำการตรวจ creatinine, alanine transaminase (ALT) ในซีรัมและส่งตรวจ urinalysis, chest X-ray รวมถึงการป้ายสิ่งส่งตรวจในโพรงหลังจมูกโดยใช้ polyester swab ป้ายอย่างนุ่มนวลจากโพรงจมูก และบรรจุใน viral transport medium (VTM) ปริมาณ 2 มล. ตามความจำเป็น เลือดและสิ่งส่งตรวจทุกชนิดจะเก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสจนกระทั่งส่งถึงห้องปฏิบัติการ

การเพาะเชื้อในเลือด (hemoculture): เลือดจะถูกเก็บในขวด aerobic BD Bactec และทำการบ่มเชื้อนานถึง 7 วัน ที่ห้องปฏิบัติการภาควิชาจุลชีววิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในรายที่มีเชื้อโต จะถูกนำไปเพาะบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อ sheep blood agar, chocolate agar, MacConkey's agar และนำไปบ่มต่อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และ 5% CO<sub>2</sub> นาน 48 ชม. และสุดท้ายการจำแนกเชื้อใช้วิธีมาตรฐาน และใช้ API 20 E biochemical identification system (bioMerieux)

3.4.4 เมื่อผู้ป่วยเข้าเกณฑ์เข้าสู่การวิจัย (inclusion criteria) บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อายุ เพศ อาชีพ ภูมิลำเนา สัตว์เลี้ยง ระยะเวลาของไข้หรืออาการที่ไม่จำเพาะอื่น ๆ

3.4.5 ผู้ป่วยกลุ่มที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐาน

3.4.6 ทำการตรวจเลือดเพิ่มเติมในรายที่อาการสงสัยการติดเชื้อตามมาตรฐานการรักษาปกติ โดยใช้เลือดปั่นแยกซีรัม 5 มล. โดยทำการแบ่งซีรัม 2.5 มล. เพื่อส่งตรวจการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยตรวจ rapid NS1 antigen ELISA assay, dengue IgM และ IgG ด้วยวิธี ELISA, ทำการตรวจหาเชื้อกลุ่มแบคทีเรียที่ไม่สามารถตรวจโดยการเพาะเชื้อปกติ โดยตรวจหาเชื้อเลปโตสไปราและเชื้อริกเก็ตเซีย ส่งตรวจ anti-HIV 4<sup>th</sup> generation ELISA และ nasal swab ส่งตรวจ rapid influenza test ที่ห้องปฏิบัติการภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยทำการทดสอบดังต่อไปนี้

*Leptospira* antibody: โดยส่ง *Leptospira* IgM โดยใช้ชุดตรวจ commercial IgM enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; PanBio, Inc., Baltimore, MD) ในทุกรายที่มีผลการตรวจ PanBio units มากกว่า 9 ถือว่าให้ผลบวกต่อการติดเชื้อเลปโตสไปโรซิส

Scrub typhus และ murine typhus IgM/IgG: ทดสอบด้วยวิธี immunofluorescence โดยค่าไตเตอร์ของ IgM มากกว่าหรือเท่ากับ 32 และ/หรือไตเตอร์ IgG มากกว่าหรือเท่ากับ 64 ในซีรัมในครั้งแรก หรือใน convalescent ถือว่าให้ผลบวกต่อการติดเชื้อชนิดเฉียบพลัน

3.4.8 เลือดใน EDTA 2.5 มล. และซีรัมที่แบ่งไว้ 2.5 มล. จะถูกส่งไปห้องปฏิบัติการอณูชีววิทยาไวรัส เพื่อทำการสกัดสารพันธุกรรมและตรวจเชื้อไวรัสทั้งตระกูลโดยวิธี Family PCR กรณีให้ผลบวกจะทำการตรวจวินิจฉัยด้วยการส่งถอดรหัสสายเบสเพื่อให้การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายในระดับจีโนม กรณีให้ผลลบต่อการตรวจด้วย viral family PCR จะทำการตรวจด้วย FTD Tropical fever Asia kit และ FTD Tropical fever core ต่อไป

Viral family PCR: RNA ที่สกัดได้จากซีรัมโดยใช้ทำตามคำแนะนำของผู้ผลิต ตามคู่มือการทดสอบ QIAGEN OneStep RT-PCR kit และ RNA ที่สกัดได้จะเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส. RNA และ DNA จีโนมจะถูกใช้ในการทดสอบ nested RT-PCR โดย reaction mix ประกอบด้วย 5x Q-solution 10 ไมโครลิตร ซึ่งบรรจุ QIAGEN Onestep RT-PCR buffer 5x ปริมาณ 10 ไมโครลิตร, deoxynucleotide triphosphate (dNTP: final concentration 400  $\mu$ M) mix ปริมาณ 2 ไมโครลิตร, แต่ละ primer sets 0.6 ไมโครโมล, QIAGEN OneStep RT-PCR Enzyme Mix 2 ไมโครลิตร และ RNase Inhibitor 5-10 หน่วย/ปฏิกิริยา ยกเว้น RNA template 1 พิโคกรัม-2 ไมโครกรัม primers จาก PREDICT protocol ประกอบด้วย Flaviviruses, Alphaviruses, Herpesviruses, Retrovirus, Bocavirus, Seadornavirus, Arenavirus, Paramyxovirus, Filovirus, Hantavirus, Henipaviruses, Lyssaviruses, Phleboviruses, Enteroviruses และ Rhabdoviruses หลังจากทำการผสม reaction mix เข้าด้วยกันอย่างนุ่มนวลแล้วจึงใส่ template RNA ( $\leq 2$  ไมโครกรัม/ปฏิกิริยา) ในหลอด PCR โดยใช้ PCR thermal cycling ดังต่อไปนี้: 50 องศาเซลเซียส นาน 30 นาที 95 องศาเซลเซียส นาน 15 นาที ตามด้วยจำนวน 25-40 รอบของ 94 องศาเซลเซียส นาน 0.5-1 นาที 50-68 องศาเซลเซียส นาน 0.5-1 นาที, 72 องศาเซลเซียส นาน 1 นาที หลังจากครบแล้วจึงต่อด้วย 72 องศาเซลเซียส นาน 10 นาที PCR products จะถูกใส่ลงใน agarose gel เข้มข้นร้อยละ 2 และย้อมด้วย ethidium bromide ดูภายใต้แสงอัลตราไวโอเล็ต ในกรณีที่ตัวอย่างได้ผลบวกสำหรับ viral family PCR จะทำการตรวจหาไวรัสในระดับจีโนมต่อด้วย nested PCR และทำการถอดรหัสสายเบสสายพันธุกรรมเพื่อการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย

การตรวจด้วยชุดตรวจ FTD Tropical fever Asia kit: ใช้หลักการ one tube multiplex real-time PCR ผลิตโดย TaqMan® technology ใช้สำหรับการตรวจหาเชื้อ Japanese encephalitis virus, Hantaan virus/Seoul virus, *Burkholderia mallei*/ *Burkholderia pseudomallei* และ *Leishmania* spp. เริ่มทำการทดสอบโดยใส่ internal control 2 ไมโครลิตร จากชุดตรวจ FTD tropical fever Asia ลงไปในสารละลาย lysis buffer ในแต่ละการสกัดปฏิกิริยา reverse transcription RT จะทำในสารละลาย 25x RT-PCR enzyme (Fast-track

mastermix) 1 ไมโครลิตร โดยผสม AS Primer/probe 1.5 ไมโครลิตรกับ RT-PCR buffer (Fast-track mastermix) 12.5 ไมโครลิตร จำนวน 2 ชุด หลังจากนั้นใส่ positive control 10 ไมโครลิตร, negative control 10 ไมโครลิตร และสารสกัดตัวอย่าง 10 ไมโครลิตรลงในหลอด PCR ปฏิบัติ PCR จะทำโดย Bio-Rad CFX96™ โดยมีค่า PCR thermal cycling ดังต่อไปนี้คือ 42 องศาเซลเซียส 15 นาที, 94 องศาเซลเซียส 3 นาที และ 40 รอบของอุณหภูมิ 94 องศาเซลเซียส 8 วินาทีและ 60 องศาเซลเซียส 34 วินาที

การตรวจด้วยชุดตรวจ FTD Tropical fever core: ใช้หลักการของ two tube multiplex real-time PCR ผลิตโดย TaqMan® technology ใช้ในการตรวจหาเชื้อ dengue virus, chikungunya virus, West Nile virus, *Plasmodium* spp., *Rickettsia* spp., *Leptospira* spp., *Salmonella* spp. and internal control เมื่อเริ่มทำการทดสอบ ใส่ internal control จาก FTD tropical fever core 2 ไมโครลิตรเข้าไปในสารละลาย lysis buffer แต่ละการสกัดโดยตรง ปฏิบัติ reverse transcription RT จะทำในสารละลาย 25x RT-PCR enzyme (Fast-track mastermix) 1 ไมโครลิตรกับ Primer/probe TF1 และ TF2 อย่างละ 1.5 ไมโครลิตร เข้าด้วยกันกับ RT-PCR buffer (Fast-track mastermix) 12.5 ไมโครลิตร จำนวน 2 ชุด หลังจากนั้นใส่ positive control 10 ไมโครลิตร, negative control 10 ไมโครลิตร และสารสกัดตัวอย่าง 10 ไมโครลิตรลงในหลอด PCR ปฏิบัติ PCR จะทำโดย Bio-Rad CFX96™ โดยมีค่า PCR thermal cycling ดังต่อไปนี้คือ 42 องศาเซลเซียส 15 นาที, 94 องศาเซลเซียส 3 นาที และ 40 รอบของอุณหภูมิ 94 องศาเซลเซียส 8 วินาทีและ 60 องศาเซลเซียส 34 วินาที

3.4.9 หากผลการตรวจ viral family PCR และการถอดรหัสพันธุกรรมพบเชื้อ จะให้การรักษามาตรฐาน แต่หากผลการตรวจ viral family PCR ให้ผลลบ ร่วมกับผลการตรวจ serology, FTD Tropical fever Asia kit และ FTD Tropical fever core ให้ผลลบ สิ่งส่งตรวจสกัด จะถูกส่งตรวจ 16s ribosomal RNA identification เพื่อตรวจหาการติดเชื้อแบคทีเรียในเลือดต่อไป

3.4.10 แจ้งผลการวินิจฉัยและให้การรักษาเพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐาน และเก็บรวบรวมข้อมูล

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลโรงพยาบาลตติยภูมิจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยเก็บข้อมูลที่แผนกผู้ป่วยนอก อาคาร ภาปร หรือผู้ป่วยที่เข้ารับการ

รักษาที่อาคารเวชระเบียนสามัคคีพยาบาล ชั้น 4 และ 5 อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 14  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร

เก็บข้อมูลโรงพยาบาลชุมชนจากแผนกผู้ป่วยนอก และหอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลโชคชัย  
อำเภอโชคชัย และโรงพยาบาลปักธงชัย อำเภอปักธงชัย จังหวัดนครราชสีมา

ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย และผู้ช่วยเก็บข้อมูลในกรณีของ  
โรงพยาบาลในชุมชน ที่มีการประชุมร่วมกัน ฝึกปฏิบัติ ให้มีความพร้อมในการเก็บตัวอย่างและการ  
เก็บข้อมูลเป็นอย่างดี

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์โดยใช้ Statistical Package for Social  
Sciences (SPSS) version 22 for Windows โดยตัวแปรหรือข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอโดยสรุป  
เป็นความถี่และร้อยละ สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่องจะสรุปเป็นค่าเฉลี่ยมัธยฐาน และพิสัยควอร์ไทล์  
(interquartile range; IQR) ในการเปรียบเทียบข้อมูลใช้ chi-square ( $\chi^2$ ) หรือ Fisher's exact  
test สำหรับตัวแปรหรือข้อมูลเชิงคุณภาพ และเปรียบเทียบข้อมูลโดยใช้ t test สำหรับข้อมูล  
แบบต่อเนื่องที่มีการกระจายปกติ และใช้ Mann-Whitney rank sum test หรือ Wilcoxon rank  
sum test สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่องที่มีการกระจายแบบไม่ปกติ ใช้ multivariate logistic  
regression analysis สำหรับตัวแปรที่สัมพันธ์กันโดยกำหนดให้ทุกการทดสอบใช้เป็น 2 sided  
และกำหนดให้ค่า p value น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 แปลว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

##### ประชากรที่นำมาศึกษา

ประชากรที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกประกอบด้วย ผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จังหวัดกรุงเทพมหานคร ซึ่งเป็นตัวแทนของโรงพยาบาลตติยภูมิ จำนวน 98 ราย และผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาโรงพยาบาลชุมชน 98 ราย เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลปัทมชัยและโรงพยาบาลโชคชัย จังหวัดนครราชสีมา จำนวน 70 ราย และ 28 รายตามลำดับ ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2557 ถึงกุมภาพันธ์ 2559 รวมทั้งสิ้น 17 เดือน โดยมีค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยเท่ากับ 32 ปี แยกเป็นในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน 30.5 ปี และ 33 ปีตามลำดับ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลตติยภูมิแบ่งเป็นเพศชายและหญิง 46 ราย (ร้อยละ 46.9) และ 52 ราย (ร้อยละ 53.1) ตามลำดับ ในขณะที่โรงพยาบาลชุมชนเป็นเพศชายและหญิงจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 43.9) และ 55 ราย (ร้อยละ 56.1)ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลตติยภูมิอาศัยอยู่ในเขตเมืองมากที่สุด คือ 78 ราย (ร้อยละ 79.6) รองลงมาคือชานเมือง 17 ราย (ร้อยละ 17.3) ในขณะที่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาโรงพยาบาลชุมชนมีที่อยู่อาศัยในเขตชนบทมากที่สุด รองลงมาคือ ในป่า เป็นจำนวน 59 ราย (ร้อยละ 60.2) และ 11 ราย (ร้อยละ 11.2) ตามลำดับ

ในโรงพยาบาลตติยภูมิการประกอบอาชีพลูกจ้างมากที่สุด 36 ราย (ร้อยละ 36.7), รองลงมาคือนักเรียน/นักศึกษา 28 ราย (ร้อยละ 28.6) ข้าราชการหรือว่างงานอย่างละ 12 ราย (ร้อยละ 12.2) ในขณะที่โรงพยาบาลชุมชนพบลูกจ้างมากที่สุด จำนวน 34 ราย (ร้อยละ 34.7) รองลงมาคือว่างงาน 25 ราย (ร้อยละ 25.5) เกษตรกร และนักเรียน/นักศึกษา จำนวนอย่างละ 11 ราย (ร้อยละ 11.2)

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลตติยภูมิมีประวัติการเดินทางไปต่างจังหวัดจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 16.3) และในโรงพยาบาลชุมชน 5 ราย (ร้อยละ 5.1) ตามลำดับ โรงพยาบาลตติยภูมิพบผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสสัตว์ก่อนรักษา จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.1) โดยมีประวัติเลี้ยงและ



สัมผัสสุนัขและแมว ในขณะที่โรงพยาบาลชุมชนพบจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 6.1) มีประวัติสัมผัสสัตว์ สุนัข หมู ไก่ นก

ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล ตติยภูมิ มีโรคประจำตัวคือเบาหวานและถุงลมโป่งพอง 8 ราย (ร้อยละ 8.2) และ 2 ราย (ร้อยละ 2) ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชนเป็นเบาหวานและโรคหัวใจ 3 ราย (ร้อยละ 3.1) และ 2 ราย (ร้อยละ 2) ตามลำดับ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะของประชากรที่ใช้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน

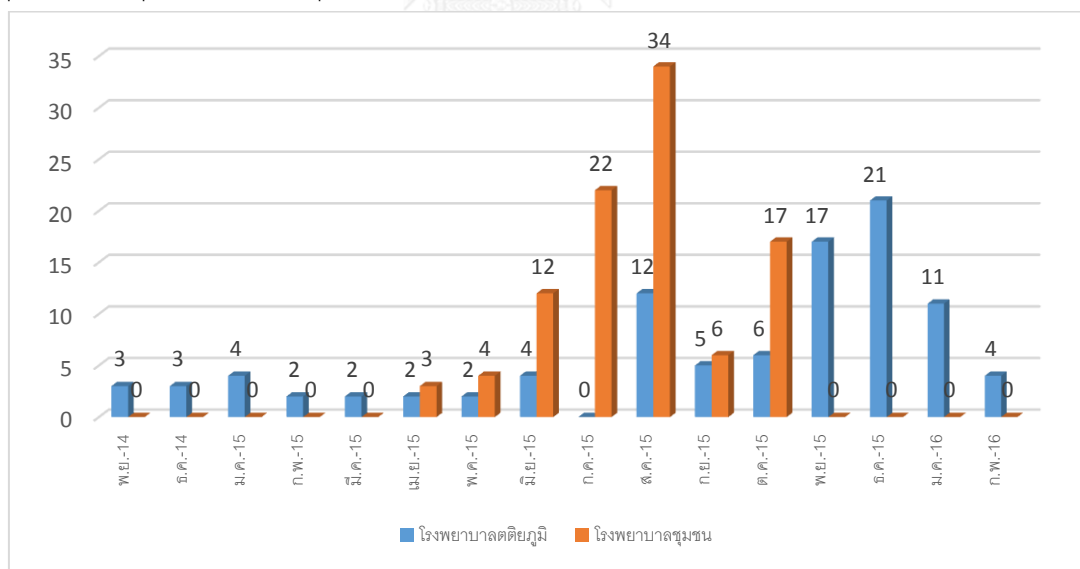
ข้อมูลพื้นฐานประชากร	รวม (196 ราย)		โรงพยาบาลตติยภูมิ (98 ราย)		โรงพยาบาลชุมชน (98 ราย)		P-value
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	
อายุ (ปี) ค่ามัธยฐาน	32	IQR 22, 51.75	30.5	IQR 20.75, 49.25	33	IQR 23.75, 55.5	0.403
เพศ							0.667
ชาย	89	45.4	46	46.9	43	43.9	
หญิง	107	54.6	52	53.1	55	56.1	
ลักษณะที่อยู่อาศัย							<0.001
- ในเมือง	82	41.8	78	79.6	4	4.1	
- ชานเมือง	24	12.2	17	17.3	7	7.1	
- ทุ่งนา	11	5.6	2	2.0	9	9.2	
- ชนบท	60	30.6	1	1.0	59	60.2	
- ในป่า	11	5.6	0	0.0	11	11.2	
- ในสวน	8	4.1	0	0.0	8	8.2	
อาชีพ							<0.001
- เกษตรกร	12	6.1	1	1.0	11	11.2	
- ข้าราชการ	13	6.6	12	12.2	1	1.0	
- นักเรียน/นักศึกษา	39	19.9	28	28.6	11	11.2	
- ค้าขาย/ ธุรกิจส่วนตัว	10	5.1	4	4.1	6	6.1	
- ลูกจ้าง	70	35.7	36	36.7	34	34.7	
- พนักงานสำนักงาน	5	2.6	0	0.0	5	5.1	
- คนงานอุตสาหกรรม	1	0.5	0	0.0	1	1.0	
-ว่างงาน	37	18.9	12	12.2	25	25.5	
- นักบวช/ พระสงฆ์	5	2.6	3	3.1	2	2.0	
ประวัติการเดินทางต่างจังหวัด	21	10.7	16	16.3	5	5.1	<0.001
ประวัติการสัมผัสสัตว์	9	4.6	3	3.1	6	6.1	0.306
สัมผัสหรือบุคคลใกล้ชิดมี	23	11.7	12	12.2	11	11.2	
อาการคล้ายผู้ป่วยใน 15 วัน							0.824
โรคประจำตัว							0.869
-เบาหวาน	11	5.6	8	8.2	3	3.1	
-โรคปอดเรื้อรัง	2	1.0	2	2.0	0	0.0	
-โรคหัวใจ	2	1.0	0	0.0	2	2.0	
-อื่นๆ	10	5.1	6	6.1	4	4.1	

#### 4.2 ลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ

ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่มีไข้จนมาพบแพทย์เท่ากับ 4.5 วัน โดยมีค่าพิสัยควอร์ไทล์ 3, 6 วันตามลำดับ แยกเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่มีไข้จนมาพบแพทย์เท่ากับ 6 วัน โดยมีค่าพิสัยควอร์ไทล์ 5, 7.25 วันตามลำดับ และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่มีไข้จนมาพบแพทย์เท่ากับ 3 วัน โดยมีค่าพิสัยควอร์ไทล์ 2, 4 วัน ตามลำดับ ( $p < 0.001$ )

เมื่อพิจารณาจากช่วงเวลาที่มีไข้ ในโรงพยาบาลตติยภูมิพบมีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดในช่วงเดือนสิงหาคม 2558 ถึงมกราคม 2559 โดยสูงสุดในเดือนธันวาคม 2558 ในขณะที่ในโรงพยาบาลชุมชน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดในช่วงเดือนมิถุนายน 2558 ถึงตุลาคม 2558 โดยสูงสุดในเดือนสิงหาคม 2558 ดังรูปภาพที่ 2

**รูปภาพที่ 2** แสดงผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน ในช่วงตุลาคม 2557 ถึง กุมภาพันธ์ 2559 จำแนกตามเดือน



อาการทางคลินิกที่พบมากที่สุดที่โรงพยาบาลตติยภูมิร่วมกับไข้คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ จำนวน 75 ราย (ร้อยละ 76.5) รองลงมาคืออาการปวดศีรษะ ความอยากอาหารลดลง, คลื่นไส้ จำนวน 49 ราย (ร้อยละ 50), 45 ราย (ร้อยละ 45.9) และ 24 ราย (ร้อยละ 24.5) ตามลำดับ อาการอื่นๆ แสดงใน ตารางที่ 2 ตรวจร่างกายพบไข้เฉลี่ย 38.4 องศาเซลเซียส ตรวจ

ร่างกายพบผื่น 23 ราย (ร้อยละ 23.5) ตับโต 17 ราย (ร้อยละ 17.3) และต่อมน้ำเหลืองโต 10 ราย (ร้อยละ 10.2)

ลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน ที่พบมากที่สุด ร่วมกับไข้คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ 83 ราย (ร้อยละ 84.7) รองลงมาคือ หนาวสั่น ปวดศีรษะ ความอยากอาหารลดลง จำนวน 81 ราย (ร้อยละ 82.2), 76 ราย (ร้อยละ 76.5) และ 52 ราย (ร้อยละ 53.1) ตามลำดับ อาการอื่นๆ ดังแสดงใน**ตารางที่ 2** ตรวจร่างกายพบไข้เฉลี่ย 38.7 องศาเซลเซียส ตรวจร่างกายพบผื่น 1 ราย (ร้อยละ 1) และไม่พบความผิดปกติอื่นๆ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชนมีค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาว 4,355 เซลล์ต่อลบ.มม. และ 6,820 เซลล์ต่อลบ.มม.ตามลำดับ โดยพบค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชนร้อยละ 61 และ 78 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชนร้อยละ 22.9 และ 16 ตามลำดับ โดยมีค่าเฉลี่ยเอนไซม์ alanine transferase (ALT) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน 78 มก./ดล. และ 145 มก./ดล. ตามลำดับ ดังแสดงใน**ตารางที่ 2**

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิ และโรงพยาบาลชุมชน

อาการทางคลินิก	โรงพยาบาลตติยภูมิ (98 ราย)		โรงพยาบาลชุมชน (98 ราย)		P-value
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	
มัธยฐานระยะเวลาตั้งแต่วันที่เริ่มไข้ (วัน)	6	IQR 5, 7.25	3	IQR 2, 4	<0.001
หนาวสั่น	28	28.6	81	82.2	<0.001
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ	75	76.5	83	84.7	0.148
ปวดข้อ	2	2.0	34	34.7	<0.001
ผื่น	12	12.2	12	12.2	1
ปวดศีรษะ	49	50.0	76	76.5	<0.001
อาการปวดท้องแบบไม่จำเพาะ	7	7.1	15	15.3	0.07
เยื่อตาขาวแดง	4	4.1	3	3.1	0.7
คลื่นไส้	37	37.8	50	51.0	0.062
อาเจียน	24	24.5	28	28.6	0.518
วิงเวียน	9	9.2	41	41.8	<0.001
ปวดกล้ามเนื้อ	5	5.1	38	38.8	<0.001
ความอยากอาหารลดลง	45	45.9	52	53.1	0.317
อาการคัน	5	5.1	5	5.1	1
จุดเลือดออก	14	14.3	2	2.0	0.002
เลือดออก	8	8.2	1	1.0	0.051
ค่ามัธยฐานอุณหภูมิกาย (องศาเซลเซียส)	38.4		38.7		<0.001
ต่อมน้ำเหลืองโต	10	10.2	0	0.0	0.001
ตับโต	17	17.3	0	0.0	<0.001
ม้ามโต	3	3.1	0	0.0	0.081
ผื่น	23	23.5	1	1.0	<0.001
ค่าเฉลี่ยเซลล์เม็ดเลือดขาว (เซลล์/ลบ.มม.)	4,355 (IQR 2887,5987)		6,820 (IQR 4190, 9500)		0.507
นิวโทรฟิล (ร้อยละ)	61.0 (IQR 44, 72.3)		78 (IQR 65, 85)		0.071
ลิมโฟไซต์ (ร้อยละ)	22.9 (IQR 16, 32)		16 (IQR 10, 25)		0.218
Atypical lymphocyte (ร้อยละ)	0 (IQR 0, 9)		0 (IQR 0, 0)		0.015
โมโนไซต์ (ร้อยละ)	6 (IQR 4, 8.25)		5.4 (IQR 3.8, 8.3)		0.362
เฮโมโกลบิน (ก./ดล.)	13.8 (IQR 12.6, 15.2)		13 (IQR 11.7, 14.2)		0.477
เกล็ดเลือด(ลบ.มม.)	81500 (IQR 42500, 156750)		191000 (IQR 152000, 235000)		0.315
ALT (มก./ดล.)	78 (IQR 27, 220)		145 (IQR 6, 145)		0.395

#### 4.3 สาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากไวรัสเมื่อตรวจหาไวรัสด้วยวิธี viral family PCR

เมื่อตรวจหาไวรัสในเลือดด้วยวิธี viral family PCR พบว่าไวรัสเป็นสาเหตุของอาการไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงจำนวนรวม 75 ราย (ร้อยละ 38.3) ดังตารางที่ 3 โดยเมื่อแยกเป็นการติดเชื้อไวรัสในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน พบว่าในโรงพยาบาลตติยภูมิพบการติดเชื้อไวรัสเป็นสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง 31 ราย (ร้อยละ 31.6) และในโรงพยาบาลชุมชนพบการติดเชื้อไวรัสเป็นสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 44.8)

ในโรงพยาบาลตติยภูมิไวรัสที่ตรวจพบ ได้แก่ ไวรัสตระกูล Flavivirus และทั้งหมดเป็น dengue virus จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 27.6) และพบไวรัสตระกูล Herpesviridae ทั้งหมดเป็น Epstein-Barr virus จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.1) และ Retroviridae 1 ราย เป็น Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) ดังรูปภาพที่ 3 ในส่วนของ dengue virus พบจีโนไทป์ 4 มากที่สุด จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 12.2) ตามด้วยจีโนไทป์ 3 จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 9.2) จีโนไทป์ 1 และ 2 จำนวนอย่างละ 3 ราย (ร้อยละ 3.1) ดังตารางที่ 4

ในโรงพยาบาลชุมชนตรวจพบไวรัสตระกูล Flaviviridae และพบเป็น dengue virus จำนวน 43 ราย (ร้อยละ 43.9) พบ Herpesviridae 1 ราย (ร้อยละ 1) เป็นชนิด Epstein-Barr virus ดังรูปภาพที่ 3 ในส่วนของ dengue virus พบจีโนไทป์ 4 มากที่สุด จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 27.6) ตามด้วยจีโนไทป์ 3 จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 13.3) และ จีโนไทป์ 2 จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.1) ตามลำดับ ดังตารางที่ 4

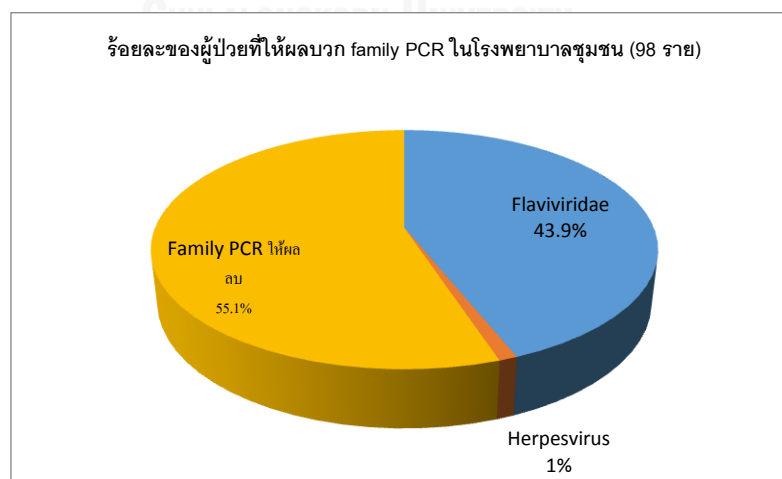
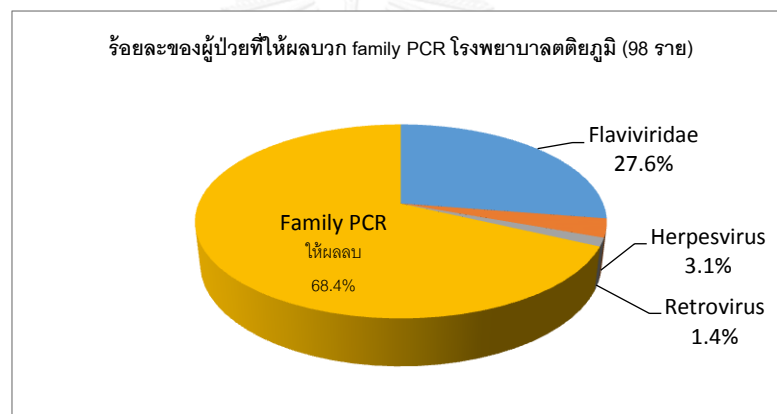
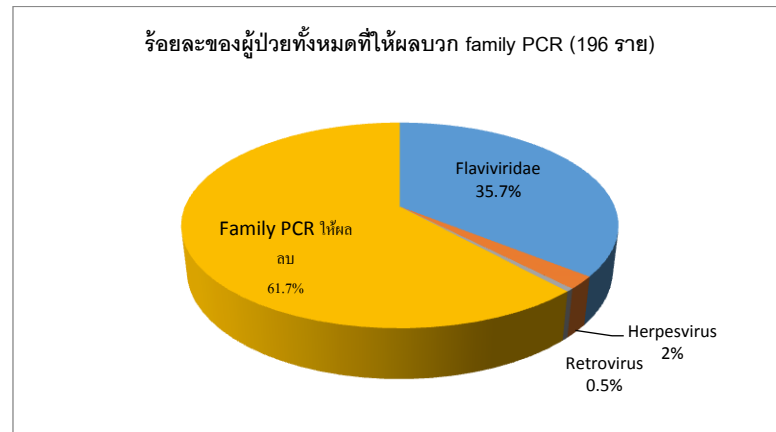
ตารางที่ 3 แสดงสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากไวรัสเมื่อตรวจหาไวรัสด้วยวิธี viral family PCR

Viral family PCR ให้ผลบวก	จำนวนผู้ป่วย (196 ราย)
Family PCR ให้ผลบวกทั้งหมด (ร้อยละ)	75 (38.3)
Flaviviridae (ร้อยละ)	70 (35.7)
Herpesvirus (ร้อยละ)	4 (2.0)
Retrovirus (ร้อยละ)	1 (0.5)
Family PCR ให้ผลลบ (ร้อยละ)	121 (61.7)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงที่เกิดจากไวรัสเมื่อตรวจหาไวรัสด้วยวิธี viral family PCR ในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน

Viral family PCR ให้ผลบวก	โรงพยาบาลตติยภูมิ (98 ราย)	โรงพยาบาลชุมชน (98 ราย)	P-value
Family PCR ให้ผลบวกทั้งหมด (ร้อยละ)	31 (31.6)	44 (44.9)	0.042
Flaviviridae (ร้อยละ)	27 (27.6)	43 (43.9)	
-Dengue virus genotype 1 (ร้อยละ)	3(3.1)	0 (0)	
-Dengue virus genotype 2 (ร้อยละ)	3 (3.1)	3 (3.1)	
-Dengue virus genotype 3 (ร้อยละ)	9 (9.2)	13 (13.3)	
-Dengue virus genotype 4 (ร้อยละ)	12 (12.2)	27 (27.6)	
Herpesvirus (ร้อยละ)	3 (3.1)	1 (1)	
Retrovirus (ร้อยละ)	1 (1.4)	0 (0)	
Family PCR ให้ผลลบ (ร้อยละ)	67 (68.4)	54 (55.1)	

รูปภาพที่ 3 แผนภูมิแสดงร้อยละของอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงเมื่อตรวจหาไวรัสด้วยวิธี viral family PCR



#### 4.4 สาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง

พบว่าเมื่อตรวจหาสาเหตุการติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงด้วยวิธีต่างๆ นอกเหนือไปจาก viral family PCR พบว่าในโรงพยาบาลตติยภูมิตรวจพบสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง 90 ราย (ร้อยละ 91.8) แบ่งเป็นสาเหตุจากการติดเชื้อจำนวน 88 ราย (ร้อยละ 89.8) และสาเหตุอื่นนอกจากโรคติดเชื้อจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2) ไม่ทราบสาเหตุของไข้จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 8.2)

ในโรงพยาบาลตติยภูมิพบ พบการติดเชื้อไวรัสเด็งกี 76 ราย (ร้อยละ 77.6) แบ่งเป็นการติดเชื้อไวรัสเด็งกีแน่นอน ดัดแปลงจากเกณฑ์การวินิจฉัยและรักษาการติดเชื้อไวรัสเด็งกีขององค์การอนามัยโรค ปี ค.ศ. 2009 ได้แก่การมีไข้ร่วมกับอาการสองลักษณะได้แก่ คลื่นไส้หรืออาเจียน, ผื่น, อาการปวดเมื่อยหรือปวดกล้ามเนื้อ, เม็ดเลือดขาวต่ำ และให้ผลบวกต่อการทดสอบ tourniquet และให้ผลบวกของ dengue IgM ELISA และ/หรือ dengue IgG ELISA ที่มากกว่าหรือเท่ากับไตเตอร์ 1280 ในซีรัม และหรือให้ผลบวกต่อการตรวจหาเชื้อไวรัสเด็งกีด้วยวิธี PCR ใดๆ และในการศึกษานี้ได้รวมไวรัสที่ตรวจพบด้วยวิธี Flavivirus PCR และผลการถอดรหัสพันธุกรรมพบเป็น dengue virus จำนวน 62 ราย (ร้อยละ 63.3)<sup>(43)</sup> การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแบบเป็นไปไม่ได้ โดยมีไข้ร่วมกับอาการสองลักษณะได้แก่ คลื่นไส้หรืออาเจียน, ผื่น, อาการปวดเมื่อยหรือปวดกล้ามเนื้อ, เม็ดเลือดขาวต่ำ และให้ผลบวกต่อการทดสอบ tourniquet ร่วมกับมีผล NS1 antigen ให้ผลบวก จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 14.3) นอกจากนี้พบเชื้อไวรัส Epstein-Barr ในเลือดจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.1) ติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus-1 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1) และไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1)

ในส่วนของโรคติดเชื้อเขตร้อนอื่นๆในโรงพยาบาลตติยภูมิ พบการติดเชื้อ murine typhus จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 5.1) และ scrub typhus 1 ราย (ร้อยละ 1) ติดเชื้อแบคทีเรีย *Capnocytophaga canimorsus* จากการเพาะเชื้อในเลือดจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1) และมีสาเหตุ นอกจากโรคติดเชื้อ ได้แก่มะเร็งต่อม้ำเหลืองและถุงน้ำดีอักเสบแบบไม่มีนิ่ว จำนวนอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 1) และไม่พบสาเหตุของไข้ 8 ราย (ร้อยละ 8.2) **ดังตารางที่ 5**

ในโรงพยาบาลชุมชนพบสาเหตุของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง 54 ราย (ร้อยละ 55.1) แบ่งเป็นสาเหตุจากการติดเชื้อจำนวน 54 ราย (ร้อยละ 55.1) และไม่ทราบสาเหตุของไข้จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 44.9) พบ การติดเชื้อไวรัสเด็งกี 53 ราย (ร้อยละ 54.1) แบ่งเป็นการติดเชื้อไวรัสเด็งกีแน่นอน 52 ราย (ร้อยละ 53.1) การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแบบเป็นไปไม่ได้ 1 ราย



(ร้อยละ 1) ติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr 1 ราย (ร้อยละ 1) ไม่ทราบสาเหตุของไข้จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 44.9) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 สาเหตุทั้งหมดของไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน

	โรงพยาบาลตติยภูมิ	โรงพยาบาลชุมชน	P-value
การติดเชื้อไวรัสเด็งกี (ร้อยละ)	76 (77.6)	53 (54.1)	<0.001
การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแน่นอน (ร้อยละ)*	62 (63.3)	51 (52)	
การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแบบเป็นไปไม่ได้ (ร้อยละ)**	14 (14.3)	2 (2)	
ไวรัส Epstein-Barr (ร้อยละ)	3 (3.1)	1 (1)	
Human Immunodeficiency Virus-1 (ร้อยละ)	1 (1)	0 (0)	
ไวรัสตับอักเสบเอ (ร้อยละ)	1 (1)	0 (0)	
Murine typhus (ร้อยละ)	5 (5.1)	0 (0)	
Scrub typhus (ร้อยละ)	1 (1%)	0 (0)	
ติดเชื้อแบคทีเรีย (ร้อยละ)	1 (1%)	0 (0)	
สาเหตุนอกจากโรคติดเชื้อ			
- มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (ร้อยละ)	1 (1%)	0 (0)	
- Acalculous cholecystitis (ร้อยละ)	1 (1%)	0 (0)	
ไข้ไม่ทราบสาเหตุ (ร้อยละ)	8 (8.2)	44 (44.9)	

\*การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแน่นอน หมายถึง การมีไข้ร่วมกับอาการสองลักษณะได้แก่ คลื่นไส้หรืออาเจียน, ผื่น, อาการปวดเมื่อยหรือปวดกล้ามเนื้อ, เม็ดเลือดขาวต่ำ และให้ผลบวกต่อการทดสอบ tourniquet และให้ผลบวกของ IgM ELISA และ/หรือ IgG ELISA ที่มากกว่าหรือเท่ากับไตเตอร์ 1280 ในซีรัม และ/หรือให้ผลบวกต่อการตรวจหาเชื้อไวรัสเด็งกีด้วยวิธี PCR และ/หรือ ให้ผลบวกต่อการตรวจหาไวรัสตระกูล Flavivirus และผลการถอดรหัสเบสเข้าได้กับไวรัสเด็งกี (ดัดแปลงจากเกณฑ์การวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อไวรัสเด็งกีขององค์การอนามัยโรค ปี ค.ศ. 2009)<sup>(43)</sup>

\*\*การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแบบเป็นไปไม่ได้ หมายถึง การมีไข้ร่วมกับอาการสองลักษณะได้แก่ คลื่นไส้หรืออาเจียน, ผื่น, อาการปวดเมื่อยหรือปวดกล้ามเนื้อ, เม็ดเลือดขาวต่ำ และให้ผลบวกต่อการทดสอบ tourniquet ร่วมกับให้ผลบวกกับการตรวจ NS1 แอนติเจนในเลือด

ตารางที่ 6 แสดงผลการตรวจไวรัสในกลุ่มไวรัสเด็งกีด้วยวิธีอื่นๆ

ข้อมูล	โรงพยาบาลตติยภูมิ (76 ราย)		โรงพยาบาลชุมชน (53 ราย)		P-value
	RT PCR	Flavivirus PCR	RT PCR	Flavivirus PCR	
มัธยฐานระยะเวลาของไข้ก่อนมาโรงพยาบาล (ค่าพิสัยควอร์ไทล์)	6 (5, 7)		3 (2, 4)		<0.001
ค่ามัธยฐานของอายุ, (ค่าพิสัยควอร์ไทล์)	28 (20, 44)		27.5 (21.2, 37.5)		0.389
Dengue NS1Ag ให้ผลบวก (ร้อยละ)	66 (86.8)		25 (47.2)		0.002
มัธยฐานของวันที่ NS1 Ag ให้ผลบวก (ค่าพิสัยควอร์ไทล์)	6 (4, 7)		4 (2, 5)		0.006
Dengue IgM ELISA ให้ผลบวก (ร้อยละ)	21 (31.8)		1 (1.9)		0.150
วันที่ dengue IgM ELISA ให้ผลบวก (ค่าพิสัยควอร์ไทล์)	5.3 (4, 6)		7		-
Dengue IgG ELISA ให้ผลบวก (ร้อยละ)	30 (45.5)		1 (1)		0.278
การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแน่นอน (ร้อยละ)	62 (81.6)		52 (98.1)		0.004
การติดเชื้อไวรัสเด็งกีแบบเป็นไปไม่ได้ (ร้อยละ)	14 (18.4)		1 (1.9)		0.004
Dengue virus จีโนไทป์ 1 (ร้อยละ)	5 (6.6)	3 (3.9)	0 (0)	0 (0)	
Dengue virus จีโนไทป์ 2 (ร้อยละ)	4 (5.3)	3 (3.9)	3 (5.8)	3 (5.6)	
Dengue virus จีโนไทป์ 3 (ร้อยละ)	14 (18.4)	9 (11.8)	21 (40.4)	13 (24.5)	
Dengue virus จีโนไทป์ 4 (ร้อยละ)	24 (31.6)	12 (15.8)	27 (51.9)	27 (50.9)	
รวม (ร้อยละ)	47 (61.8)	27 (35.5)	51 (96.2)	43 (81.1)	

เมื่อพิจารณาเฉพาะการติดเชื้อไวรัสเด็งกีพบว่ามีความแตกต่างกันของระยะเวลาตั้งแต่มี  
อาการไข้จนมาพบแพทย์ ที่โรงพยาบาลตติยภูมิ มีมัธยฐานเท่ากับ 6 วัน มีค่าพิสัยควอร์ไทล์ 5, 7  
วัน ในขณะที่โรงพยาบาลชุมชนมีมัธยฐานเท่ากับ 3 วัน มีค่าพิสัยควอร์ไทล์ 2, 4 วัน ( $p < 0.001$ )

ในโรงพยาบาลตติยภูมิพบว่า เป็นการติดเชื้อไวรัสเด็งกีแน่นอน 62 ราย (ร้อยละ 81.6)  
และการติดเชื้อไวรัสเด็งกีแบบเป็นไปไม่ได้ 14 ราย (ร้อยละ 18.4) มีค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยคือ 28  
ปี โดยมีค่าพิสัยควอร์ไทล์เท่ากับ 20, 44 ปี โดยมี dengue NS1 antigen ให้ผลบวก 66 ราย คิด  
เป็นร้อยละ 86.8 โดยมีค่ามัธยฐานของจำนวนวันที่มีไข้ที่ให้ผลบวกต่อ dengue NS1 antigen  
เท่ากับ 6 วัน โดยมีพิสัยควอร์ไทล์เท่ากับ 4, 7 วัน ในขณะที่ dengue IgM ELISA ให้ผลบวก 21  
ราย (ร้อยละ 31.8) และมีมัธยฐานของจำนวนวันที่มีไข้ที่ให้ผลบวก dengue IgM ELISA คือ 5.3 วัน  
พิสัยควอร์ไทล์เท่ากับ 4, 6 วัน และตรวจพบ dengue virus จากวิธี RT-PCR ได้ 47 ราย (ร้อยละ  
61.8) ในขณะที่การตรวจจาก Flavivirus PCR ให้ผลบวก dengue virus 27 ราย (ร้อยละ 35.5)  
เมื่อเทียบวิธี RT-PCR กับ Flavivirus PCR เป็นจีโนไทป์ 1 จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 6.6) เทียบกับ 3  
ราย (ร้อยละ 3.9) เป็นจีโนไทป์ 2 จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 5.3) เทียบกับ 3 ราย (ร้อยละ 3.9) จีโน  
ไทป์ 3 จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 18.4) เทียบกับ 9 ราย (ร้อยละ 11.8) และจีโนไทป์ 4 จำนวน 24  
ราย (ร้อยละ 31.6) เทียบกับ 12 ราย (ร้อยละ 15.8)

เมื่อพิจารณาเฉพาะการติดเชื้อไวรัสเด็งกีในโรงพยาบาลชุมชน พบว่าเป็นการติดเชื้อไวรัสเด็งกีแน่นอน 52 ราย (ร้อยละ 98.1) และการติดเชื้อไวรัสเด็งกีแบบเป็นไปไม่ได้ 1 ราย (ร้อยละ 1.9) โดยมีมัธยฐานอายุของผู้ป่วยคือ 27.5 ปี โดยมีค่าพิสัยควอร์ไทล์เท่ากับ 21.25, 37.5 ปี โดยมี dengue NS1 antigen ให้ผลบวก 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 47.2 โดยมีค่ามัธยฐานของจำนวนวันที่มีไข้ที่ให้ผลบวก dengue NS1 antigen เท่ากับ 4 วัน มีค่าพิสัยควอร์ไทล์เท่ากับ 2, 5 วัน ในขณะที่ dengue IgM ELISA ให้ผลบวก 1 ราย (ร้อยละ 1.9) และมัธยฐานของจำนวนวันที่มีไข้ที่ให้ผลบวก dengue IgM ELISA คือ 7 วัน ตรวจพบ dengue virus จากวิธี RT-PCR จำนวน 51 ราย (ร้อยละ 96.2) ในขณะที่การตรวจจาก Flavivirus PCR ให้ผลบวก dengue virus 43 ราย (ร้อยละ 81.1) โดยผลบวกจาก family PCR คิดเป็นร้อยละ 84.3 ของผลบวก RT-PCR และเมื่อเทียบวิธี RT-PCR กับ Flavivirus PCR พบเป็นจีโนไทป์ 2 จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.8) เทียบกับ 3 ราย (ร้อยละ 5.6) เป็นจีโนไทป์ 3 จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 40.4) เทียบกับ 13 ราย (ร้อยละ 24.5) จีโนไทป์ 4 จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 51.9) เทียบกับ 27 ราย (ร้อยละ 50.9) และไม่พบผลบวกของจีโนไทป์ 1 ทั้งจาก RT-PCR และ Flavivirus PCR **ดังตารางที่ 6**

ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพียง 1 รายที่ให้ผล Flavivirus PCR ให้ผลบวกในขณะที่ RT-PCR ให้ผลลบ และมีผู้ป่วยอีก 1 ราย ที่ผลการตรวจจาก Flavivirus PCR ให้ผลบวกเป็นไวรัสเด็งกีจีโนไทป์ 2 ในขณะที่ RT-PCR ให้ผลบวกต่อไวรัสเด็งกีจีโนไทป์ 1

## บทที่ 5

### อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

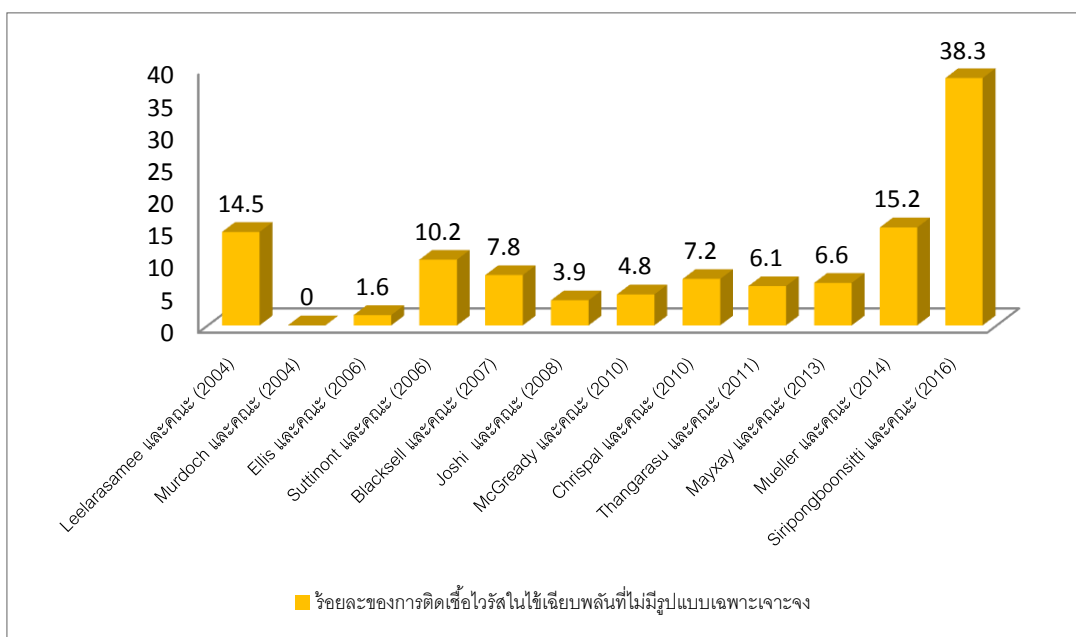
#### 5.1 อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อหาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสการศึกษาแรกพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสเมื่อตรวจด้วย viral family PCR ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงรวมเท่ากับร้อยละ 38.3 โดยแยกเป็นในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน เท่ากับร้อยละ 31.6 และ ร้อยละ 44.8 ตามลำดับ และมากกว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในการศึกษาก่อนหน้านี้ (ร้อยละ 15) แสดงใน**รูปภาพที่ 4** โดยเฉพาะอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสเด็ก<sup>(4, 5, 17, 20, 22, 38)</sup> แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในอดีตน่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง การตรวจด้วย viral family PCR สามารถตรวจหาการติดเชื้อไวรัสได้มากขึ้น เนื่องจากเป็นการวินิจฉัยด้วยวิธีอณูชีวพันธุศาสตร์ โดยสามารถตรวจหาไวรัสเฉพาะถิ่นและไวรัสอุบัติใหม่ได้ โดยมีความไว และความจำเพาะมากกว่าการตรวจในอดีต ซึ่งใช้วิธีทางซีโรโลยีเป็นหลักและมีข้อจำกัดหลายประการ และการตรวจด้วยวิธี PCR ที่ได้ผลบวกในการศึกษานี้ น่าจะมาจากการที่ระยะเวลาของไข้ตั้งแต่แสดงอาการจนมาพบแพทย์ค่อนข้างสั้น สัมพันธ์กับช่วงเวลาที่ไม่มีไวรัสในกระแสเลือด

การศึกษานี้ได้ผลต่างจากที่ Myint และคณะ (2014) ได้รายงานไว้ ถึงแม้ว่าการศึกษาที่อินโดนีเซียของ Myint จะมีอุบัติการณ์ของไข้เลือดออกถึง 249 ราย แต่เนื่องจากเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าศึกษาได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับอาการเฉพาะคือ มีเลือดออก หรือ เก็ดเลือดต่ำ มีภาวะไตหรือตับทำงานบกพร่อง หรือมีภาวะน้ำท่วมปอด เพื่อค้นหาการติดเชื้อ Hantavirus โดยเฉพาะซึ่งต่างจากการศึกษานี้ที่คัดเลือกผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง แม้ในการศึกษาของ Myint ใช้ Flavivirus primer RT-PCR โดยให้ผลบวกจำนวน 4 จาก 157 ราย โดยในรายที่ให้ผลบวก ทำการถอดรหัสสายพันธุกรรมแล้วพบเชื้อไวรัสเด็กก็เพียง 3 ราย (ร้อยละ 1.9) ซึ่งต่างจากการศึกษานี้ และในการศึกษานี้ไม่พบไวรัสอุบัติใหม่ที่ตรวจพบจาก Flavivirus PCR ดังเช่น West Nile virus ที่พบในการศึกษาของ Myint<sup>(9)</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาของ Khongwichit และคณะ (2015) ที่ศึกษาแบบย้อนกลับ ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในจังหวัดนครราชสีมา โดยใช้ universal flavivirus primers พบเชื้อ dengue virus อย่างเดียวเพียงร้อยละ 2.8 และไม่พบไวรัสชนิดอื่น ๆ ในกลุ่ม Flavivirus ต่างจากการศึกษานี้ที่เป็น

การศึกษาไปข้างหน้า และพบอุบัติการณ์ของไวรัสเด็กที่จาก family PCR ถึงร้อยละ 27 ในโรงพยาบาลตติยภูมิและร้อยละ 43.9 ในโรงพยาบาลชุมชนแม้ว่าจะไม่พบไวรัสชนิดอื่น ๆ ในตระกูล Flavivirus เช่น Zika virus, JE virus เช่นกัน<sup>(10)</sup>

**รูปภาพที่ 4** แสดงร้อยละของการติดเชื้อไวรัสในการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง



ในการศึกษานี้พบว่าสามารถใช้ Herpesviruses PCR ในการตรวจพบเชื้อ Epstein-Barr virus และเป็นการศึกษาแรกที่แสดงว่าการใช้การตรวจหาไวรัสด้วย viral family PCR สามารถพบการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีแบบเฉียบพลันได้ (acute HIV infection) โดยตรวจพบผลบวกต่อ Retrovirus PCR ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ acute retroviral syndrome พบว่าได้ผลบวก และการตรวจโดยการถอดรหัสเบสจากสายพันธุกรรมพบเป็นเชื้อ Human Immunodeficiency virus-1 (HIV-1) ในรายที่ให้ผลลบต่อการตรวจด้วย anti-HIV ELISA รุ่นที่ 4 และการตรวจทางซีโรโลยีสุดท้ายให้ผล inconclusive และเป็นสาเหตุหนึ่งของไข้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ

จากการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสเมื่อตรวจหาเชื้อไวรัสในเลือดด้วยวิธี viral family PCR ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิ และโรงพยาบาลชุมชนมีความแตกต่างกัน ( $p=0.042$ ) อุตติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสเด็กก็ในโรงพยาบาลชุมชนมีแนวโน้มสูงกว่า อาจเป็นผลมาจากการวินิจฉัยการติดเชื้อเด็กก็ส่วนใหญ่ได้จากวิธี PCR และผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์หลังจากเริ่มมีไข้เร็วกว่าผู้ป่วยในโรงพยาบาลตติย

ภูมิ โดยมาพบแพทย์ในช่วง 2-4 วันแรก ซึ่งสัมพันธ์กับช่วงแรกของการเจ็บป่วยจะมีเชื้อไวรัสในเลือด<sup>(11-13)</sup> และมีใช้ร่วมกับอาการหนาวสั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างกันของประชากรจากทั้งสองกลุ่ม ในด้านที่อยู่อาศัย อาชีพ และประวัติการเดินทาง ( $p < 0.001$ ) โดยประชากรที่เข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาลตติยภูมิของการศึกษานี้ส่วนใหญ่ยังอาศัยอยู่ในเขตเมือง ขณะที่ประชากรที่เข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาลชุมชน ส่วนใหญ่อาศัยในเขตชนบท อาชีพส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้งในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชนเป็นลูกจ้าง

เมื่อพิจารณาข้อมูลจากสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ในปี พ.ศ. 2557 และ พ.ศ. 2558 พบอัตราป่วยเป็นไข้เลือดออกเท่ากับ 64.23 ต่อประชากรแสนราย และ 219.46 ต่อแสนราย ต่อปี โดยในปี พ.ศ. 2558 มีอัตราป่วยไข้เลือดออกเป็นร้อยละ 247.28 (มากกว่า 3.47 เท่า ณ ช่วงเวลาเดียวกัน) ของปี พ.ศ. 2557 โดยในปี พ.ศ. 2558 อัตราป่วยในจังหวัดกรุงเทพมหานคร 65.11 ต่อประชากรแสนรายและในจังหวัดนครราชสีมา 219.74 ต่อประชากรแสนราย และมีอัตราป่วยสูงที่สุดในช่วงเดือนมิถุนายน ถึงเดือนพฤศจิกายนของปี พ.ศ. 2558 ซึ่งเป็นช่วงใกล้เคียงกับช่วงที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสสูงที่สุดในการศึกษานี้ สอดคล้องว่าน่าจะมีการระบาดของไข้เด็งกีในปี พ.ศ. 2558 ในช่วงเวลาดังกล่าวเมื่อเปรียบเทียบกับปี พ.ศ. 2557 และอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่อธิบายเพิ่มเติมการพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะไข้เด็งกีในการศึกษานี้ที่มากกว่าการศึกษาในอดีต เพิ่มเติมจากข้อสนับสนุนอื่นๆ

การศึกษานี้เป็นตัวอย่างของการใช้เทคโนโลยีทางอณูพันธุศาสตร์มาใช้เพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรค โดยการใช้เทคนิค PCR ร่วมกับการตรวจทางซีโรโลยีช่วยในการค้นพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่มากขึ้นได้ ทั้ง RT-PCR และ viral family PCR มีประโยชน์ในการค้นหาเชื้อไวรัสที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในโลก เช่น เชื้อไวรัสชิกา JE virus พร้อมๆไปกับการสืบหาเชื้อไวรัสเด็งกีซึ่งเป็นไวรัสที่พบได้บ่อยในประเทศไทย และช่วยในการแยกเชื้อไวรัส โดยเฉพาะไวรัสเด็งกีออกจากการศึกษา arbovirus อื่นๆ โดยเฉพาะกลุ่ม Flavivirus เช่น Zika virus, JE virus, West Nile virus และกลุ่มที่มีอาการคล้ายกันอื่นๆ เช่น chikungunya virus ออกจากกันในรายที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง เนื่องจากเชื่อดังกล่าวอาจให้ผลบวกข้ามกลุ่ม หรืออาจสงสัยว่าเป็นผลบวกปลอมต่อการตรวจด้วย dengue IgM ELISA โดยเฉพาะในระยะเริ่มแรกของการติดเชื้อ<sup>(43-48)</sup>

ในการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงเมื่อตรวจด้วยวิธีต่างๆ ในโรงพยาบาลตติยภูมิ ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อไวรัสเด็งกี รองลงมาคือการศึกษาไวรัส Epstein-Barr, HIV-1, ไวรัสตับอักเสบบี ขณะที่สาเหตุ

ของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิจากไวรัส สาเหตุส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อไวรัสเด็งกี รองลงมาคือการติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr

นอกเหนือจากสาเหตุของการติดเชื้อไวรัส ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิ ยังพบอุบัติการณ์ติดเชื้อ murine typhus ได้ร้อยละ 5 อาการและอาการแสดงแยกได้ยากจากการติดเชื้อไวรัส และยังคงต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคติดเชื้อเขตร้อนบริเวณเขตเมืองโดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัส ผู้ป่วย 1 รายพบการติดเชื้อ scrub typhus แต่ในรายนี้มีประวัติเดินทางมาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และอาศัยในเขตชนบท ดังนั้นการศึกษานี้พบการติดเชื้อเขตร้อน ในผู้ป่วยจากโรงพยาบาลตติยภูมิได้น้อย น่าจะมีสาเหตุมาจากผู้ป่วยอาศัยในเขตเมืองเป็นส่วนใหญ่ และมีผู้ป่วยที่ประกอบอาชีพเกษตรกรรมน้อยมาก

แม้การศึกษานี้จะไม่พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในเขตร้อนอื่นๆ ในโรงพยาบาลชุมชน ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งทำในเขตชนบท ชานเมืองหรือ ชายแดนประเทศ ซึ่งพบการติดเชื้อเลปโตสไปโรซิสหรือ ริคเก็ตเซียเป็นอันดับต้นในผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุ เนื่องจาก การศึกษานี้ผู้ป่วยจากโรงพยาบาลชุมชนมีระยะเวลาที่มีไข้ก่อนมาโรงพยาบาลสั้น ซึ่งไม่ใช่ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการตรวจด้วยวิธีทางซีโรโลยี และในการศึกษานี้มุ่งเน้นไปที่การศึกษาลักษณะของการติดเชื้อไวรัสมากกว่า ทำให้ไม่ได้มีการตรวจติดตามผู้ป่วยเพื่อดูการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาโดย paired sera อีกครั้ง รวมถึงการทดสอบบางชนิดไม่ใช่วิธีมาตรฐานของแต่ ละโรค แต่เป็นวิธีที่ใช้ทั่วไปในเวชปฏิบัติ แม้การศึกษานี้ได้ใช้เทคนิค PCR มาตรวจหาโรคติดเชื้อเขตร้อน แต่เทคนิคที่ใช้เป็น commercial multiplex PCR ที่อาจมีความไวไม่พอในการตรวจหาเชื้อ *Leptospira* spp. หรือ *Rickettsia* spp.

นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อมาลาเรีย ทั้งโรงพยาบาลตติยภูมิ และโรงพยาบาลชุมชน เนื่องจากไม่ได้ทำการศึกษาในแหล่งที่มีความชุกของมาลาเรียสูง การติดเชื้อแบคทีเรียพบน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากการศึกษานี้พบเชื้อ *Capnocytophaga canimorsus* จากการเพาะเชื้อในเลือดในผู้ป่วยที่มีประวัติสุนัขกัด 1 ราย แตกต่างจากในการศึกษาก่อนหน้า ที่มีอุบัติการณ์ของไข้เอนเทอริก ไข้ไทฟอยด์หรือการติดเชื้อ non-Typhi *Salmonella* (NTS) หรือการติดเชื้อแบคทีเรียทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ<sup>(4, 5, 21, 22, 42)</sup> อุตสาหกรรมของไข้ไทฟอยด์ที่น้อยลงในการศึกษานี้เป็นผลมาจากสุขอนามัยและการสุขาภิบาลที่ดีขึ้น และมีการคัดแยกกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันต่ำออกไปก่อนและ การศึกษานี้เข้มงวดในการตรวจแยกผู้ป่วยที่มีการโอกาสติดเชื้อตามระบบอื่นๆออกไป ทำให้โอกาสเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียเข้าสู่กระแสเลือดลดลงตามไปด้วย ในทางตรงข้ามการศึกษานี้พบเชื้อที่เป็นเชื้อที่ติดต่อกันจากสัตว์สู่คน (zoonosis) ดังนั้นประวัติการสัมผัส

สัตว์ในผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุ อาจเป็นกุญแจสำคัญในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่มนี้

นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังคงมีผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ ที่ทำการตรวจหาการติดเชื้อแล้ว ยังคงไม่พบสาเหตุในโรงพยาบาลตติยภูมิ จำนวนร้อยละ 8.2 และในโรงพยาบาลชุมชน จำนวนร้อยละ 44.9 โดยเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ไม่ทราบสาเหตุของไข่น้อยกว่าการศึกษาก่อนๆ เหตุผลเนื่องจากการใช้เทคนิคการตรวจที่มีความไวมากขึ้น และโรงพยาบาลตติยภูมิมียุทธศาสตร์ในการค้นหาโรคได้มาก

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงโดยเทคนิค viral family PCR และพบว่าสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส การศึกษานี้แม้ viral family PCR จะมีความไวและความจำเพาะต่ำกว่า RT-PCR ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัส โดยพบผลบวกของ viral family PCR ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เด็งก็มีความไวต่ำกว่า RT-PCR เนื่องจาก viral family PCR เป็นการตรวจหาไวรัสด้วยวิธี multiplex PCR โดย viral family PCR เมื่อใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งก็ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโรคโดยใช้ dengue RT-PCR เป็นมาตรฐานพบว่า Flavivirus PCR มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 92.5 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 75, positive predictive value (PPV) ร้อยละ 55.6 และ negative predictive value (NPV) ร้อยละ 88.2 อย่างไรก็ตาม ความไวและความจำเพาะของ viral family PCR ยังคงมากกว่าการตรวจทางซีโรโลยี สามารถวินิจฉัยได้ในครั้งเดียว ไม่ต้องนัดผู้ป่วยมาเพื่อเจาะซีรัมครั้งที่สอง เพื่อดู 4-fold rising ของแอนติบอดี ไม่มีปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม viral family PCR จึงอาจมีประโยชน์มากขึ้นในบางกรณี เช่น ในช่วงปีที่สงสัยมีการระบาดหรือมีอุบัติการณ์ของ Zika virus มากขึ้นและสงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อ การตรวจทางซีโรโลยี ไม่ไวพอและอาจมีปฏิกิริยาข้าม อาจนำ family PCR มาใช้ตรวจหาเชื้อไวรัสได้หลายชนิดในคราวเดียวและสามารถแยกจากการติดเชื้อ Flavivirus อื่นๆต่อไปได้

การประยุกต์ทางคลินิกคือในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิ ใช้เลือดออกเป็นภาวะที่ควรคำนึงถึงและให้การวินิจฉัยให้ได้อย่างรวดเร็ว การตรวจเพิ่มเติมโดยวิธี PCR ทั้ง RT-PCR หรือ family PCR เพิ่มความไวในการวินิจฉัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ในระยะแรกของไข้ ส่วนในรายที่มาพบแพทย์ช้า การตรวจเพิ่มเติมด้วยหลายวิธี ทั้งซีโรโลยีและการตรวจทางอณูชีววิทยาจะให้ความไวเพิ่มขึ้นและเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัย นอกจากนี้การติดเชื้อไวรัสอื่นๆที่ควรนึกถึงได้แก่ การติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr และ HIV-1 การติดเชื้ออื่นๆที่ควรนึกถึงได้แก่ murine typhus ซึ่งอาจมีประวัติการสัมผัสหนูหรือไม้ก็ได้



และในรายที่มีประวัติเดินทางมาจากแหล่งที่มีการระบาด ควรนึกถึงการติดเชื้อเขตร้อน เช่น scrub typhus หรือ leptospirosis ร่วมด้วย การติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ หากไม่มีอาการระบบใดระบบหนึ่งจำเพาะ จะพบการติดเชื้อลูกกลมเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย และแบคทีเรียที่เกิดจากการติดเชื้อจากสัตว์สู่คน อาจต้องคำนึงถึงในรายที่มีประวัติสัมผัสสัตว์

ในรายที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง ในโรงพยาบาลชุมชน การติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัสเด็งก็ควรอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคเสมอ ในสถานการณ์ที่มีข้อจำกัดทางทรัพยากร หรือไม่สามารถตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธีการที่มีความไวกว่า เช่น viral family PCR หรือ RT-PCR การติดตามอาการทางคลินิกและการส่งตรวจทางซีโรโลยียังมีความจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การติดเชื้อไวรัสเด็งก็ที่อาการอาจรุนแรงมากขึ้นได้ โรคติดเชื้อเขตร้อน ยังต้องคำนึงถึงโดยเฉพาะในรายที่ผู้ป่วยไม่ได้มาพบแพทย์ในช่วงแรกของอาการไข้

ในแง่การประยุกต์ผลเพื่อการควบคุมโรค การศึกษานี้มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสเด็งก็สูงในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงทั้งในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน ดังนั้นข้อมูลจากการศึกษานี้เป็นเครื่องบ่งชี้ให้ประเทศต้องเร่งควบคุมและกำจัดพาหะของไข้เลือดออก การพิจารณาความคุ้มค่าในการนำวัคซีนไข้เลือดออกมาใช้เพื่อการป้องกันโรคไข้เลือดออก และการให้ความรู้เรื่องไข้เลือดออกและส่งเสริมการป้องกันการเกิดไข้เลือดออกให้มากขึ้น

## 5.2 จุดแข็งของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำในเขตเมืองเปรียบเทียบกับชนบท เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้นี้เป็นการศึกษาในชนบท ดังนั้นข้อมูลที่ได้จากโรงพยาบาลตติยภูมิจะเป็นข้อมูลใหม่ของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในเขตเมือง

การศึกษานี้ใช้เทคโนโลยีในการวินิจฉัย โดยใช้ PCR ซึ่งเป็นการตรวจที่มีความไวสูง และเป็นการศึกษาแรกที่น่า viral family PCR มาใช้ในการตรวจหาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยเป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง และแสดงให้เห็นว่าสามารถตรวจพบการติดเชื้อไวรัสในเลือดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ไวรัสเด็งก็ ไวรัส Epstein-Barr และ Retrovirus โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในช่วงแรกของอาการมีไข้ และในกรณีของการติดเชื้อที่การตรวจทางซีโรโลยีมีข้อจำกัด เช่น กรณี dengue ELISA IgM ให้ผลบวก ที่อาจมีปัญหาลบวกปฏิกิริยาข้ามกลุ่มของการติดเชื้อซิคุนงุนยา หรือเชื้อไวรัสซิกา ที่เป็นเชื้ออุบัติใหม่

### 5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย

การศึกษานี้ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง การตรวจด้วย viral family PCR ในการศึกษานี้ อาจไม่ครอบคลุมเชื้อไวรัสในบางตระกูลที่ก่อให้เกิดไข้ ออกฝื่นบางชนิดได้ เช่น Parvovirus, Paramyxovirus, Togavirus ตับอักเสบบางชนิด เช่นไวรัส ตับอักเสเบ เอ ไวรัสหรือไวรัสระบบทางเดินหายใจที่ก่อให้เกิดภาวะไข้ เช่น Influenza, Rhinovirus และในการตรวจการติดเชื้อไวรัสดังกล่าวอาจต้องทำการตรวจทางซีโรโลยีร่วมด้วย และการวินิจฉัย เชื้อกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ต้องทำการเก็บสิ่งส่งตรวจทางระบบทางเดินหายใจ และตรวจด้วยวิธีที่มีความไว เช่น PCR จากสิ่งส่งตรวจในระบบทางเดินหายใจ ซึ่งไม่ได้รวมอยู่ในการศึกษานี้

ข้อจำกัดของ PCR ยังคงเช่นเดียวกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ในการศึกษานี้ การตรวจหาไวรัสทั้ง RT-PCR, viral family PCR หรือ multiplex PCR ยังสามารถเกิดผลลบปลอมได้จากหลายภาวะ จาก human errors เช่น การเจาะเก็บโลหิตปริมาณน้อยเกินไป การเก็บเลือด อย่างเหมาะสม กระบวนการส่งสิ่งส่งตรวจมายังห้องปฏิบัติการ อันเนื่องมาจากกระยะทางจาก โรงพยาบาลชุมชนมายังห้องปฏิบัติการค่อนข้างไกล และเป็น pre-analytical error ที่พบได้บ่อยที่สุด<sup>(49)</sup> แม้จะมีการฝึกฝนหรือเตรียมการกับแพทย์และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องแล้ว การศึกษานี้ไม่สามารถทำการตรวจสอบการปฏิบัติงานได้อย่างสม่ำเสมอ ไม่มีทีมขนาดใหญ่พอที่ทำหน้าที่ในการ เก็บสิ่งส่งตรวจโดยเฉพาะ

เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ทำการตรวจหาปริมาณไวรัสร่วมด้วย การพบเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น Epstein-Barr virus ในรายที่ไม่ได้มาด้วยอาการที่จำเพาะกับ infectious mononucleosis ชัดเจน ซึ่งบ่งชี้ การติดเชื้อ ไวรัส Epstein-Barr แบบปฐมภูมิ อาจทำให้ไม่สามารถแปลผลว่าไวรัส เป็นสาเหตุให้เกิดไข้ได้ทั้งหมด ทั้งนี้เนื่องจากในการเก็บสิ่งส่งตรวจ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้รับการ วินิจฉัยหรือสงสัย ว่าติดเชื้อ Primary EBV ตั้งแต่ต้น หรือมีการวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคอื่น เช่น วินิจฉัยไข้เลือดออกหรือ วินิจฉัยเบื้องต้นว่าติดเชื้อริกเก็ตเซีย ทำให้ไม่มีการส่งตรวจทางซีโรโลยี เพื่อยืนยันภาวะติดเชื้อหรือการตรวจวัดปริมาณไวรัสตั้งแต่แรกเริ่ม ทำให้แยกยากจากภาวะกำเริบ (reactivation) ของไวรัส รวมถึงผลบวกอาจไม่สอดคล้องกับอาการของผู้ป่วยได้เช่นกัน

ข้อจำกัดด้าน analytical errors ในบางรายอาจเกิดขึ้นโดยบังเอิญ รวมถึงการทำ multiplex PCR ในการศึกษานี้ ใช้ commercial kit จากบริษัท ซึ่งไม่ทราบชนิด ขนาดและจำนวน ของ primer ที่จะสามารถตรวจหาเชื้อไวรัส แม้ว่าจะได้มีการศึกษาก่อนหน้าแล้วก็ตาม เช่นเดียวกับการตรวจหาโรคติดเชื้อเขตร้อน การไม่ไวพอของ multiplex PCR เมื่อเทียบกับ RT-

PCR อาจทำให้ไม่สามารถตรวจพบแม้ผู้ป่วยมีการติดเชื้ออยู่ในบางรายการตรวจ PCR อาจไม่สัมพันธ์กันกับระยะเวลาที่มีเชื้อในกระแสเลือด

การศึกษานี้มุ่งเน้นไปในการหาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจง ดังนั้นการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในส่วนของโรคติดเชื้อเขตร้อนจึงไม่ได้ใช้วิธีมาตรฐานในการตรวจเพื่อวินิจฉัย เช่น ไม่ได้ใช้ microscopic agglutination test (MAT) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยการติดเชื้อ *Leptospira* เนื่องจากเป็นวิธีที่หาห้องปฏิบัติการที่สามารถส่งตรวจโดยเฉพาะได้ลำบากและทำได้ยากในเวชปฏิบัติ หรือการตรวจ immunofluorescence ต่อเชื้อ *Rickettsia* นอกจากนี้ในการศึกษานี้ไม่ได้มีการนัดผู้ป่วยมาทำการติดตาม paired sera อีกครั้ง

การศึกษานี้ไม่สามารถใช้ viral family PCR ในการตรวจพบเชื้อไวรัสชนิดใหม่ได้ เช่น ไวรัสที่ไม่เคยพบว่ามีเชื้อในสัตว์หรือในคนมาก่อน แต่การศึกษานี้พบไวรัสที่ทราบชนิดอยู่แล้ว แต่อาจเป็นเชื้อไวรัสอุบัติขึ้นใหม่ได้

#### 5.4 สรุปผล

ภาวะไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงยังเป็นภาวะที่วินิจฉัยยากในทางเวชปฏิบัติ เทคโนโลยีที่ดีขึ้นนำไปสู่การสืบค้นโรคได้มากขึ้น viral family PCR และการตรวจทางอณูชีววิทยาอื่นๆ มีประโยชน์ในการหาสาเหตุการติดเชื้อไวรัส เมื่อเลือกใช้ตรวจโรคในช่วงที่มีเชื้อไวรัสในกระแสเลือด และส่วนใหญ่อยู่ในช่วงแรกของอาการไข้ ไวรัสตั้งก็เป็นการติดเชื้อที่พบมากที่สุด และควรคำนึงถึงในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ ที่ไม่มีอาการระบบใดระบบหนึ่งจำเพาะทั้งในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลชุมชน การตรวจหาเชื้อก่อโรคด้วยวิธีซีโรโลยียังมีประโยชน์ในบางกรณี การติดตามการรักษาใกล้ชิดในแหล่งที่มีทรัพยากรจำกัดยังมีความจำเป็น การควบคุมโรคในวงกว้างเป็นสิ่งที่ทุกคนต้องตระหนักมากขึ้น

#### 5.5 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาลักษณะดังกล่าวครั้งถัดไป ควรทำการตรวจหาไวรัสได้ครอบคลุมกว่านี้ โดยเฉพาะในกลุ่มไวรัสที่ก่อโรคระบบทางเดินหายใจ ที่ระยะเริ่มแรกอาจมาด้วยอาการไข้ไม่ทราบสาเหตุได้ และไวรัสไข่ออกฝิ่นบางชนิด โดยต้องเก็บส่งตรวจที่เหมาะสมกับชนิดของไวรัสด้วย

การตรวจทางซีโรโลยียังมีความจำเป็นในบางกรณี และการตรวจโดยใช้ซีโรโลยีควรทำการนัดติดตามผู้ป่วยคู่ paired sera และการส่งตรวจหาเชื้อเขตร้อนควรใช้วิธีที่เป็นมาตรฐาน การพัฒนาระบบการเก็บและนำส่งส่งตรวจไปสู่ห้องปฏิบัติการที่ดี จะนำไปสู่ผลการศึกษาที่ดีด้วย

## รายการอ้างอิง

1. Susilawati TN, McBride WJ. Acute undifferentiated fever in Asia: a review of the literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(3):719-26.
2. Phuong HL, de Vries PJ, Nagelkerke N, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, et al. Acute undifferentiated fever in Binh Thuan province, Vietnam: imprecise clinical diagnosis and irrational pharmaco-therapy. *Trop Med Int Health*. 2006;11(6):869-79.
3. Abrahamsen SK, Haugen CN, Rupali P, Mathai D, Langeland N, Eide GE, et al. Fever in the tropics: aetiology and case-fatality - a prospective observational study in a tertiary care hospital in South India. *BMC Infect Dis*. 2013;13:355.
4. Leelarasamee A, Chupaprawan C, Chenchittikul M, Udompanthurat S. Etiologies of acute undifferentiated febrile illness in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(5):464-72.
5. Joshi R, Colford JM, Jr., Reingold AL, Kalantri S. Nonmalarial acute undifferentiated fever in a rural hospital in central India: diagnostic uncertainty and overtreatment with antimalarial agents. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(3):393-9.
6. Zaidi AKM, Awasthi S, deSilva HJ. Burden of infectious diseases in South Asia 2004. 2004-04-01 22:00:02. 811-5 p.
7. Summary of Notifiable Diseases. Annual Epidemiological Surveillance Report, Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Thailand. 2001:3.
8. Maher-Sturgess SL, Forrester NL, Wayper PJ, Gould EA, Hall RA, Barnard RT, et al. Universal primers that amplify RNA from all three flavivirus subgroups. *Virology journal*. 2008;5(1):1.
9. Myint KSA, Kosasih H, Artika IM, Perkasa A, Puspita M, Ma'roef CN, et al. West Nile virus documented in Indonesia from acute febrile illness specimens. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2014;90(2):260-2.
10. Khongwichit S, Libsittikul S, Yoksan S, Auewarakul P, Suputtamongkol Y, Smith DR. Retrospective screening of acute undifferentiated fever serum samples with

universal flavivirus primers. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2015;9(07):760-4.

11. Zuckerman AJB, J.E. Pattison, J.R. Griffiths, P.D. and Schoub, B.D. *Principles and Practice of Clinical Virology*, Fifth Edition. John Wiley & Sons Ltd. 2004.

12. Murgue B, Roche C, Chungue E, Deparis X. Prospective study of the duration and magnitude of viraemia in children hospitalised during the 1996-1997 dengue-2 outbreak in French Polynesia. *J Med Virol*. 2000;60(4):432-8.

13. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis*. 2000;181(1):2-9.

14. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):21-2.

15. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1-30.

16. Singhi S, Chaudhary D, Varghese GM, Bhalla A, Karthi N, Kalantri S, et al. Tropical fevers: Management guidelines. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(2):62-9.

17. Suttinont C, Losuwanaluk K, Niwatayakul K, Hoontrakul S, Intaranongpai W, Silpasakorn S, et al. Causes of acute, undifferentiated, febrile illness in rural Thailand: results of a prospective observational study. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100(4):363-70.

18. Ellis RD, Fukuda MM, McDaniel P, Welch K, Nisalak A, Murray CK, et al. Causes of fever in adults on the Thai-Myanmar border. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(1):108-13.

19. Watt G, Jongsakul K. Acute undifferentiated fever caused by infection with Japanese encephalitis virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(6):704-6.

20. McGready R, Ashley EA, Wuthiekanun V, Tan SO, Pimanpanarak M, Viladpai-Nguen SJ, et al. Arthropod borne disease: the leading cause of fever in pregnancy on the Thai-Burmese border. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e888.

21. Murdoch DR, Woods CW, Zimmerman MD, Dull PM, Belbase RH, Keenan AJ, et al. The etiology of febrile illness in adults presenting to Patan hospital in Kathmandu, Nepal. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(6):670-5.
22. Blacksell SD, Sharma NP, Phumratanaprapin W, Jenjaroen K, Peacock SJ, White NJ, et al. Serological and blood culture investigations of Nepalese fever patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(7):686-90.
23. Sharma NP, Peacock SJ, Phumratanaprapin W, Day N, White N, Pukrittayakamee S. A hospital-based study of bloodstream infections in febrile patients in Dhulikhel Hospital Kathmandu University Teaching Hospital, Nepal. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006;37(2):351-6.
24. Wagenaar JF, Falke TH, Nam NV, Binh TQ, Smits HL, Cobelens FG, et al. Rapid serological assays for leptospirosis are of limited value in southern Vietnam. *Ann Trop Med Parasitol.* 2004;98(8):843-50.
25. Chrispal A, Boorugu H, Gopinath KG, Chandy S, Prakash JA, Thomas EM, et al. Acute undifferentiated febrile illness in adult hospitalized patients: the disease spectrum and diagnostic predictors - an experience from a tertiary care hospital in South India. *Trop Doct.* 2010;40(4):230-4.
26. Kasper MR, Blair PJ, Touch S, Sokhal B, Yasuda CY, Williams M, et al. Infectious etiologies of acute febrile illness among patients seeking health care in south-central Cambodia. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(2):246-53.
27. Nga TT, de Vries PJ, Abdoel TH, Smits HL. Brucellosis is not a major cause of febrile illness in patients at public health care facilities in Binh Thuan Province, Vietnam. *J Infect.* 2006;53(1):12-5.
28. Phongmany S, Rolain JM, Phetsouvanh R, Blacksell SD, Soukhaseum V, Rasachack B, et al. Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):256-62.
29. Chandy S, Yoshimatsu K, Boorugu HK, Chrispal A, Thomas K, Peedicayil A, et al. Acute febrile illness caused by hantavirus: serological and molecular evidence from India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(4):407-12.

30. Gasem MH, Wagenaar JF, Goris MG, Adi MS, Isbandrio BB, Hartskeerl RA, et al. Murine typhus and leptospirosis as causes of acute undifferentiated fever, Indonesia. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(6):975-7.
31. Low JG, Ong A, Tan LK, Chaterji S, Chow A, Lim WY, et al. The early clinical features of dengue in adults: challenges for early clinical diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(5):e1191.
32. Phuong HL, Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, Nam NV, et al. Randomised primary health center based interventions to improve the diagnosis and treatment of undifferentiated fever and dengue in Vietnam. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:275.
33. Premaratna R, Rajapakse RP, Chandrasena TG, Nanayakkara DM, Bandara NK, Kularatna SA, et al. Contribution of rickettsioses in Sri Lankan patients with fever who responded to empirical doxycycline treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(5):368-70.
34. Faruque LI, Zaman RU, Alamgir AS, Gurley ES, Haque R, Rahman M, et al. Hospital-based prevalence of malaria and dengue in febrile patients in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(1):58-64.
35. Naing C, Kassim AI. Scaling-up attention to nonmalaria acute undifferentiated fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(6):331-2.
36. Suputtamongkol Y, Suttinont C, Niwatayakul K, Hoontrakul S, Limpai boon R, Chierakul W, et al. Epidemiology and clinical aspects of rickettsioses in Thailand. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1166:172-9.
37. Thangarasu S, Natarajan P, Rajavelu P, Rajagopalan A, Seelinger Devey JS. A protocol for the emergency department management of acute undifferentiated febrile illness in India. *Int J Emerg Med.* 2011;4:57.
38. Mayxay M, Castonguay-Vanier J, Chansamouth V, Dubot-Peres A, Paris DH, Phetsouvanh R, et al. Causes of non-malarial fever in Laos: a prospective study. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e46-54.

39. Phuong HL, Nga TT, van Doornum GJ, Groen J, Binh TQ, Giao PT, et al. Viral respiratory tract infections among patients with acute undifferentiated fever in Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41(5):1116-26.
40. Phuong HL, de Vries PJ, Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2006;6:123.
41. Thai KT, Phuong HL, Thanh Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Van Nam N, et al. Clinical, epidemiological and virological features of Dengue virus infections in Vietnamese patients presenting to primary care facilities with acute undifferentiated fever. *J Infect*. 2010;60(3):229-37.
42. Mueller TC, Siv S, Khim N, Kim S, Fleischmann E, Ariey F, et al. Acute undifferentiated febrile illness in rural Cambodia: a 3-year prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(4):e95868.
43. Dengue WHO Guidelines for diagnosis, Treatment. Prevention and Control Geneva: World Health Organization. 2009.
44. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(24):2536-43.
45. Wikan N, Suputtamongkol Y, Yoksan S, Smith DR, Auewarakul P. Immunological evidence of Zika virus transmission in Thailand. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016.
46. Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, Rutvisuttinunt W, Klungthong C, Chinnawirotpisan P, et al. Detection of Zika Virus Infection in Thailand, 2012–2014. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015;93(2):380-3.
47. Pessôa R, Patriota JV, de Souza MdL, Felix AC, Mamede N, Sanabani SS. Investigation into an outbreak of dengue-like illness in Pernambuco, Brazil, revealed a cocirculation of zika, chikungunya, and dengue virus type 1. *Medicine*. 2016;95(12):e3201.



48. Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2014;91(5):1035-8.
49. Sakyi A, Laing E, Ephraim R, Asibey O, Sadique O. Evaluation of analytical errors in a clinical chemistry laboratory: A 3 year experience. *Annals of medical and health sciences research*. 2015;5(1):8-12.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ภาคผนวก ก

## แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว

## แบบเก็บข้อมูล

โรงพยาบาล  โรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดนครราชสีมา  จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  อื่นๆ .....

วันที่...../...../.....

ข้อมูลทั่วไป เพศ  ชาย  หญิง สัญชาติ  ไทย  อื่นๆ ระบุ.....อายุปี.....

- ภูมิลำเนาจังหวัด.....ที่อยู่อาศัยปัจจุบันจังหวัด.....
- ลักษณะที่อยู่อาศัย  ในเมือง  ชานเมือง  ทุ่งนา  ชนบท  ป่า  สวน
- อาชีพ  เกษตรกร  ข้าราชการ  นักศึกษา  ธุรกิจส่วนตัว/ค้าขาย  ลูกจ้าง  
 พนักงานสำนักงาน  ลูกจ้างอุตสาหกรรม  อื่นๆระบุ.....
- เดินทางไปต่างจังหวัดในช่วง 15 วันที่ผ่านมา  ไม่  ใช่ ระบุชื่ออำเภอ/จังหวัด.....  
ลักษณะของสถานที่ที่เดินทางไป  ป่า  ชนบท  ในเมือง
- ประวัติสัมผัสสัตว์ในช่อง 15 วันที่ผ่านมา  ไม่  ใช่ ระบุ.....
- สัมผัสหรือมีผู้ใกล้ชิดมีอาการป่วยอาการคล้ายกันในช่วง 15 วัน  ไม่  ใช่  
ได้แก่..... จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- โรคประจำตัวทั่วไป  ไม่มี  มีได้แก่  ความดันโลหิตสูง|HT  โรคไตเรื้อรัง|CKD  
 เบาหวาน|DM  โรคหอบหืด|Asthma,COPD  โรคหัวใจ  
 ตับแข็ง|cirrhosis  ติดเชื้อHIVหรือเอดส์  อื่นๆ ระบุ.....

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

ใช่	ไม่ใช่	กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา
		หญิงมีครรภ์
		เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาลมาก่อนในช่วงเวลา 3 เดือน
		มีประวัติเดินทางไปต่างประเทศในระยะเวลา 3 เดือน
		ผู้ป่วยมะเร็งหรือโรคทางระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น โรคพุ่มพวง (SLE)
		ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิ ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ไตวายเรื้อรัง ตับแข็ง ประวัติเบาหวานควบคุมไม่ดี(ประวัติ HbA1C>8%) รับประทานยาสเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่ากับเพรดนิซอลิน 20 มก.ต่อวัน นานมากกว่าหรือเท่ากับ 3 สัปดาห์
		ภาวะไข้และมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือดต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลบ.ซม.

หมายเหตุ : ต้องตอบว่าไม่ใช่ทุกข้อจึงจะเข้าเกณฑ์รับเข้าศึกษา

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

ใช่	ไม่ใช่	กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)
		ชาวไทย อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มีใช้มากกว่าหรือเท่ากับ 37.3 องศาเซลเซียส เมื่อวัดที่รักแร้ หรือมีใช้มากกว่าหรือเท่ากับ 37.8 องศาเซลเซียสที่วัดได้จากปาก โดยวัดได้ที่บ้านหรือโรงพยาบาล รวมถึงผู้ป่วยที่วัดไม่ได้ใช้ที่รับประทานยาลดไข้มาก่อนการวัดไข้ภายใน 4 ชั่วโมง
		ใช้มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชม. และ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน
		ประวัติและการตรวจร่างกายไม่พบลักษณะของการติดเชื้อที่อวัยวะใด อวัยวะหนึ่งชัดเจน
		ไม่มีน้ำมูก ไม่ไอ เจ็บคอ ไม่หอบเหนื่อย
		ไม่มีอาการปวดบริเวณหน้าผากเฉพาะที่ระหว่างหัวคิ้ว เบ้าตาหรือโหนง
		ไม่มีน้ำหรือหนองไหลออกจากหู ไม่มีแผลหนองในช่องปาก
		ไม่มีปัสสาวะแสบขัดหรือขุ่นเหม็นผิดปกติ ไม่มีตกขาวมีกลิ่นเหม็น
		ไม่มีอาการปวดท้องที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งชัดเจน ไม่ถ่ายเหลวหรือถ่ายมีมูกเลือด
		ไม่มีไข้ที่กินหรือแปลบริเวณอวัยวะเพศ
		ไม่มีฝีหนองหรือบาดแผลติดเชื้อ ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโตและกดเจ็บ
		ไม่มีอาการกดเจ็บปวด บวมแดงของข้อ
		ไม่มีอาการคอแข็ง
		เป็นผู้ป่วยที่เข้ามาตรวจและมีการบันทึกเวชระเบียนในโรงพยาบาล
		ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

หมายเหตุ : ต้องตอบว่าใช่ทุกข้อจึงจะเข้าเกณฑ์รับเข้าศึกษา

### ข้อมูลอาการไข้

- ใช้วันที่..... วันแรกที่แสดงอาการ ...../...../พ.ศ.....
- อาการที่พบร่วมคือ

อาการที่พบร่วม	มี	ไม่มี	วันที่เริ่มมี อาการ
หนาวสั่น  Shaking/rigors/chills			
ปวดเมื่อยตามตัว Myalgia			
ปวดตามข้อ Arthralgia			
ผื่น MP Rash			
ปวดศีรษะ Headache			
ปวดท้องไม่จำเพาะบริเวณหนึ่ง Abdominal pain			
ตาแดง Conjunctival injection			
คลื่นไส้ Nausea			
วิงเวียน  Dizziness			
ปวดกล้ามเนื้อ  Muscle pain			
เบื่ออาหาร Poor appetite			
อาการคัน  Pruritus, itching			
สับสน   Confusion			
ผิวหนังมีจุดเลือดออก  petichiae			
มีเลือดออก ที่.....			
อาการแสดงอื่นๆ คือ.....			

- รับประทานยาในช่วงเวลา 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา  ไม่ใช่
  - ไข้ ได้แก่  พาราเซตามอล  แอสไพริน
  - สเตียรอยด์  ยาฆ่าเชื้อ
  - ยาต้านไวรัส
- สูบบุหรี่  ไม่  ใช่ จำนวน.....มวนต่อวัน นาน.....ปี
- ดื่มสุรา  ไม่  ใช่ ปริมาณ.....แก้วต่อวัน นาน.....ปี
- ใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นในช่วง 30 วันที่ผ่านมา  ไม่  ใช่
- รับเลือดในช่วง 30 วันที่ผ่านมา  ไม่  ใช่
- มีเพศสัมพันธ์มีความเสี่ยง  ไม่  ใช่ ระบุ.....

- สักรอยสักใน 30 วัน  ไม่  ใช่

### ข้อมูลการตรวจร่างกาย|Physical Examination

อุณหภูมิร่างกาย| BT ..... องศาเซลเซียส วัดทาง  รักแร้  ปาก

ความดัน|BP...../..... มม.ปรอทชีพจร|HR.....ครั้ง/นาที

อัตราการหายใจ|RR.....ครั้ง/นาที น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง....เซนติเมตร

HEENT  ซีด | pale  ตาแดง | conjunctival injection/suffusion

ตาเหลือง| icteric sclera

กดเจ็บที่หัวคิ้ว โหนกแก้ม|Tender at paranasal sinus  มี  ไม่มี

แผลในช่องปาก |Oral lesion  มี  ไม่มี

หนองไหลจากหู |Ear discharge  มี  ไม่มี

ต่อมน้ำเหลืองโตกดเจ็บ |Lymphadenopathy  มี  ไม่มี  
ระบุ.....

ระบบหัวใจ| Heart  ปกติ  ผิดปกติ ระบุ.....

ระบบปอด|Lung  ปกติ  ผิดปกติ ระบุ.....

กดเจ็บท้อง |Abdomen Tender  มี  ไม่มีบริเวณที่กดเจ็บ

ตับโต| Hepatomegaly  ม้ามโต |Splenomegaly

ผื่น| Rash  yes  no .....  แผลคล้ายบุหรี่จี้ในร่มผ้า| eschar

กดเจ็บแนวกระดูกสันหลัง|Tender along spinous process  มี  ไม่มี

ข้ออักเสบ | Arthritis  มี  ไม่มี

คอแข็ง |Stiffness of neck  มี  ไม่มี

## ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ

ข้อมูล	ผลการทดสอบ	หมายเหตุ
HB (g/dL), Hct (%)		
WBC (cell/cu.mm.)		
Neutrophil (%)		
Lymphocyte (%)		
Monocyte (%)		
Eosinophil (%)		
Platelet(/cu.mm)		
Malaria thick, thin film		
Creatinine(mg/dL)		
TP/Albumin		
TB/DB (mg/dL)		
AST/ALT(mg/dL)		
ALP (mg/dL)		
Urine WBC/RBC (cells/HPF)		
Urine protein (mg/dL)		
Anti HIV		
LeptospiralgM		
Scrub typhus IgM		
Scrub typhus IgG		
Murine typhus IgM		
Murine typhus IgG		
NS1 antigen for Dengue		
Dengue IgM		
Dengue IgG		
Nasal swab		
Viral family PCR		
Chest X-ray		




## ภาคผนวก ข

## Pilot study

Code	อายุ	NS1 Ag	Dengue RT-PCR	Day of onset	16s RNA for bacteria	FTD core	FTD asia	Herpesviruses Paramyxovirus Arenaviruses Alphavirusws Seadornavirus Bocavirus Enteroviruses Filoviruses Hantavirus Henipaviruses Lyssaviruses Phleboviruses Rhabdoviruses Retrovirus	Flaviviruses
Pilot01	84	Neg	Neg	2	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Pilot02	17	Neg	Neg	3	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Pilot03	53	Neg	Neg	9	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Pilot04	19	Neg	Neg	4	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Pilot05	33	Pos	DENV3	4	ND	ND	ND	ND	DENV3
Pilot06	60	Neg	Neg	4	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Pilot07	45	Neg	Neg	2	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Pilot08	80	Neg	Neg	2	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Pilot09	67	Neg	Neg	2	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Pilot10	39	Neg	Neg	1	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

สัดส่วนของการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงใน  
โรงพยาบาลตติยภูมิ 0.1 (ร้อยละ 10)

## ภาคผนวก ค

 <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>AF 10-04/4.0</p> <p>เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)</p>
--	---

ท่านได้รับเชิญเข้าโครงการวิจัยเรื่อง อับติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ ในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาล ตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน

ผู้สนับสนุนการวิจัย สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ นายแพทย์ทวิฤกษ์ สิริพงศ์บุญสิทธิ

อาจารย์ที่ปรึกษา ผศ. นพ. โอบาส พุทธเจริญ, ผศ. พญ. เลลानी ไพฑูรย์พงษ์

หน่วยโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึก 14 ชั้น 2 โทร. 02-256-4578

#### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นไข้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

#### เหตุผลความเป็นมา

ผู้ป่วย 1 ใน 3 มีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของไข้ และเป็นปัญหาสำคัญในการวินิจฉัย รักษา และการติดตามการรักษา บ่อยครั้งที่โรคในกลุ่มนี้ไม่มีอาการของระบบใดระบบหนึ่งโดยเฉพาะ หรือมีไข้ร่วมกับอาการอื่นที่ไม่จำเพาะเจาะจง วิธีการตรวจวินิจฉัยในปัจจุบันอาจไม่ทันสมัยเพียงพอ ทำให้ไม่สามารถทราบสาเหตุที่แท้จริงของไข้ได้ Viral family PCR จะตรวจการติดเชื้อไวรัสได้เป็นระดับแฟมิลีและจีโนม ทำให้สามารถตรวจพบไวรัสก่อโรคได้หลายชนิดพร้อมๆกัน

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาอับติการณ์ของการติดเชื้อไวรัส ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ (Viral family PCR) ในผู้ป่วยที่มีไข้เฉียบพลันที่ยังไม่ทราบสาเหตุในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย 196 ราย โดยทำการศึกษาในโรงพยาบาลในเขตเมือง 8 โรงพยาบาล และโรงพยาบาลในชุมชนจำนวน 5 โรงพยาบาล

## **วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย**

หลังจากท่านลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะขอซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด ตรวจเลือดเพิ่มเติม โดยพยาบาลวิชาชีพ หรือแพทย์ หรือนักศึกษาแพทย์ภายใต้การดูแลของแพทย์ โดยตรวจเลือดเพื่อดูปริมาณเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ตรวจการทำงานของตับและไต เพราะเชื้อในเลือด และตรวจหาเชื้อมาลาเรีย และเชื้อไวรัสเอชไอวี ทำการตรวจภาพรังสีปอด และตรวจปัสสาวะ เมื่อท่านผ่านเกณฑ์การคัดเลือกลงแล้วจะทำการตรวจโดยใช้อุปกรณ์มีปปลายเป็นขนแปรงขนาดเล็กเข้าทางโพรงจมูกและเก็บตัวอย่างจากบริเวณหลังโพรงจมูกหรือลำคอ เพื่อตรวจหาไวรัสในระบบทางเดินหายใจ และทำการเจาะเลือดทางเพื่อปั่นส่วนพลาสมาไปทำการตรวจหาเชื้อเลปโตสไปรา สครับไทฟัส และมิวรินไทฟัส ตรวจเพาะเลี้ยงเชื้อในเลือด และเลือดเพื่อตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสแบบทั้งตระกูลโดยวิธีพีซีอาร์ โดยใช้เลือดทั้งหมดในปริมาณเทียบเท่ากับ 20 มล. (4 ซ้อนชา) หากผลการตรวจไม่พบเชื้อไวรัสทางผู้ดำเนินวิจัยจะส่งตรวจเพื่อหาเชื้อแบคทีเรีย และเชื้ออื่นๆตามความเหมาะสมต่อไป ในระหว่างการเจาะตรวจเลือดดังกล่าว ท่านจะได้รับการบริการทางการแพทย์ตามมาตรฐานวิชาชีพ ในการดูแลรักษาผู้ป่วย และเมื่อท่านออกจากโรงพยาบาลจะได้รับการนัดหมายเพื่อตรวจติดตามอาการในเวลา 2 สัปดาห์ และเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจติดตาม ระดับแอนติบอดีในพลาสมาต่อการติดเชื้อ ปริมาณ 5 มล. (1 ซ้อนชา) โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 2 สัปดาห์และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 2 ครั้ง

ท่านจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามที่กำหนดในโครงการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

## **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

## **ความเสี่ยงที่อาจได้รับ**

### **ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด**

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก แม้ว่าการเก็บตัวอย่างจะทำอย่างนุ่มนวลที่สุดโดยผู้เชี่ยวชาญการเจาะเลือด ด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อและมีความระมัดระวังสูง รวมถึงมีการใส่ระวางการเกิดอันตรายระหว่างและหลังการเจาะเลือด หากมีอาการผิดปกติจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานเป็นอย่างดี และทางผู้วิจัยเป็นผู้รับผิดชอบในการดูแลอาสาสมัคร โดยท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ และหากมีความผิดปกติขึ้นกับท่าน ท่านสามารถติดต่อ นพ.ทวีฤตย์ สิริพงษ์บุญสิทธิ เบอร์โทร 081-692-4872 ได้ตลอด 24 ชม.

## **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ อย่างไรก็ตามการตรวจโดยวิธีพีซีอาร์ จะทำให้ท่านทราบสาเหตุเชื้อก่อโรค ท่านจะได้รับคำแนะนำ ในกรณีที่ตรวจพบสาเหตุที่ต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษ เช่นการให้ยาปฏิชีวนะ หรือการฉีดวัคซีน การจัดการสิ่งแวดล้อมและพาหะนำโรค หรือการรักษาติดตามใกล้ชิด

### การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการ ดังต่อไปนี้

1. ทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย
2. ขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 1 ปี
3. ขอเก็บตัวอย่างไว้เพื่องานวิจัยในอนาคตเป็นระยะเวลา 10 ปี โดยวิธีเก็บจะไม่เชื่อมโยงถึงข้อมูลของอาสาสมัคร สถานที่เก็บมิดชิด เป็นความลับและไม่สามารถเข้าถึงโดยผู้ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องของโครงการวิจัยที่จะศึกษาในอนาคตต้องเกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยหลักที่ได้รับการรับรอง และก่อนทำวิจัยจะต้องเสนอโครงร่างให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยรับรองจึงจะดำเนินการได้


### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์และอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับ ช่มชู้ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

 <p style="text-align: center;"><b>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</b></p>	<p style="text-align: right;">AF 10-05/4.0</p> <p style="text-align: center;"><b>เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมใน โครงการวิจัย</b></p>
---	--

การวิจัยเรื่อง **อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจหาไวรัสทั้งตระกูลด้วยวิธีพีซีอาร์ในผู้ป่วยที่เป็นไข้เฉียบพลันที่ไม่มีรูปแบบเฉพาะเจาะจงในโรงพยาบาลตติยภูมิและโรงพยาบาลในชุมชน**  
 วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....  
 ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....  
 ที่อยู่.....ได้  
 อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....  
 และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการ วิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัว ของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ

การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคต หรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

หากเกิดข้อสงสัยในการทำวิจัย ข้าพเจ้าสามารถติดต่อผู้ทำการวิจัยได้ ตามเบอร์โทรศัพท์ที่ให้มา

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ในด้านการจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ ทางผู้วิจัยได้มีแนวทางและขอเก็บตัวอย่างเลือดที่เหลือไว้ เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า  มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพคือที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายแพทย์ทวีกฤตย์ สิริพงษ์บุญสิทธิ

วันเดือนปีเกิด วันที่ 18 ธันวาคมพ.ศ. 2525 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร

วุฒิการศึกษา

- วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เทคนิคการแพทย์) (เกียรตินิยมอันดับสอง) คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2547

- แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ.2553

- ประกาศนียบัตรผ่านการฝึกอบรมแพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลชลบุรี พ.ศ. 2554

- วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ สาขาอายุรศาสตร์ทั่วไปแพทยสภา พ.ศ. 2557

ประสบการณ์การทำงาน

- แพทย์เพิ่มพูนทักษะโรงพยาบาลชลบุรี พ.ศ. 2553-2554

- แพทย์พี่เลี้ยง สาขาอายุรศาสตร์ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรีพ.ศ.2554-2557

- แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2557- 2559

ตำแหน่งหน้าที่ปัจจุบันและสถานที่ทำงาน

- แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- นิสิตหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย