

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาไข้เฉียบพลัน

ผศ.นพ. กำธร มาลาธรรม

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์

อาการไข้เฉียบพลัน เป็นอาการที่พบได้บ่อย บทความนี้จะเน้นในเรื่องแนวทางการวินิจฉัยโรคสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไข้เพียงอย่างเดียว โดยไม่มีอาการหรืออาการแสดงจำเพาะอื่นใดที่ชี้บ่งถึงสาเหตุที่ชัดเจน ซึ่งอาจเรียกว่า ไข้เฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุ และผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับมีผื่นตามผิวหนังเป็นสำคัญ ส่วนอาการไข้ที่เป็นส่วนหนึ่งของอาการของการติดเชื้อเฉพาะอวัยวะ จะไม่กล่าวถึงในที่นี้

ไข้เฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุ (Acute fever of unknown origin, AFUO) หมายถึงภาวะไข้ที่เป็นมาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ไม่มีอาการจำเพาะใด ๆ การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น (ตรวจนับเม็ดเลือดขาว, ตรวจปัสสาวะและ การตรวจรังสีทรวงอก) ไม่สามารถชี้แนะถึงสาเหตุหรือตำแหน่งของไข้ได้ ในบรรดาโรคที่มีการรายงานเข้ามายังกระทรวงสาธารณสุข โรคกลุ่มนี้มีการรายงานมากเป็นอันดับที่ 2 หรือ 3 พบว่ามีอัตราป่วยสูงถึง 16.5 ต่อประชากรแสนคนในปี พ.ศ. 2533 และมีอัตราตายร้อยละ 0.05 การเฝ้าระวังโรคของกระทรวงสาธารณสุขหลังจากนี้ไม่ปรากฏข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่มีข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอาการไข้โดยไม่ทราบสาเหตุที่เป็นมานานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 300 รายต่อประชากรแสนคน (หรือประมาณกว่าสองแสนรายต่อปี) มีอัตราตายประมาณ ร้อยละ 0.01

โรคที่เป็นสาเหตุของ Acute FUO

ส่วนใหญ่มักมีสาเหตุมาจากโรคติดเชื้อไม่รุนแรง นอกจากบางครั้งบางคราวก็อาจมีภาวะแทรกซ้อนอันตรายได้ ส่วนโรค Autoimmune หรือโรคแพ้ภูมิตัวเองพบได้น้อย ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจหายจากอาการไข้โดยไม่ทราบเลยว่าไข้มีสาเหตุจากโรคใด บางส่วนเป็นไข้นานจนจัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วย prolonged fever of unknown origin และบางส่วน อาจได้รับการวินิจฉัยเมื่อโรคดำเนินต่อไปจนปรากฏอาการชัดเจนขึ้นหรือโดยอาศัยการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการบางอย่างเพิ่มเติม โรคติดเชื้อที่มักเป็นสาเหตุของโรคกลุ่มนี้อาจแบ่งเป็นกลุ่มได้ดังนี้

1. โรคติดเชื้อไวรัส เช่น Dengue fever/dengue hemorrhagic fever, acute HIV infection, Epstein-Barr Virus infection พบประมาณร้อยละ 14
2. โรคติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น enteric fever และ bacteremia จากเชื้อชนิดต่าง ๆ เช่น *Escherichia coli*, streptococci, *Burkholderia pseudomallei* เป็นต้น พบได้ประมาณร้อยละ 5

3. โรคติดเชื้อ Rickettsia ได้แก่ murine typhus และ scrub typhus พบได้ประมาณร้อยละ 13

การตรวจทาง serology พบร่องรอยที่ชี้ว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 5 อาจมีการติดเชื้อพร้อมกัน 2 ถึง 3 โรค เช่น influenza และ dengue virus infection โรค scrub typhus และ influenza เป็นต้น¹

ผู้ป่วยที่มีอาการไข้เฉียบพลัน ส่วนใหญ่หายได้เองและมีภาวะแทรกซ้อนไม่มาก แต่เนื่องจากสาเหตุส่วนหนึ่งของภาวะนี้ คือการติดเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งอาจมีอันตรายถึงชีวิต ดังนั้นจุดมุ่งหมายที่สำคัญประการหนึ่งในการประเมินผู้ป่วย ก็คือการวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรีย หรือการติดเชื้ออื่นที่อาจรุนแรงมากขึ้นหากไม่ได้รับการรักษาทันเวลาที่ ผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงที่จะมีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด โดยไม่มีอาการเฉพาะของการติดเชื้อที่ระบบอวัยวะใดให้เห็นชัดเจน ได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง โรคตับเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยโรคเอดส์ การตรวจผู้ป่วยเหล่านี้แพทย์จึงต้องเพิ่มความระมัดระวังมากเป็นพิเศษ และอาจพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมหลายอย่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเพาะเชื้อจากเลือด

แนวทางการวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุของไข้เฉียบพลัน

เมื่อพบผู้ป่วยมาด้วยอาการไข้เฉียบพลัน โอกาสที่จะให้การวินิจฉัยได้ ขึ้นกับความละเอียดรอบคอบในการซักประวัติและการตรวจร่างกาย หากได้ประวัติที่ชัดเจน แน่นนอน และตรวจร่างกายได้ละเอียด ก็อาจวินิจฉัยโรคได้รวดเร็ว และผู้ป่วยรายนั้น ก็ไม่ใช่ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม AFUO อีกต่อไป แนวทางต่อไปนี้ อาจช่วยในการวินิจฉัยโรค ดังนี้

1. ประวัติ

1.1 รูปแบบของอาการไข้และระยะเวลาที่ป่วย โดยทั่วไปรูปแบบของไข้มักไม่จำเพาะเจาะจงกับโรคใดโรคหนึ่ง แต่ไข้ในโรคติดเชื้อบางโรค จะมีลักษณะเด่น เช่น ไข้เลือดออก ผู้ป่วยมักมีไข้สูงลอย แม้รับประทานยาลดไข้ อุณหภูมิก็อาจไม่ลดลงจนถึงระดับปกติ และผู้ป่วยมักเป็นไข้ไม่เกิน 7 วัน อาการไข้นานวัน บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น โรคติดเชื้อเขตร้อนส่วนใหญ่ เช่น murine typhus, scrub typhus, leptospirosis, enteric fever มักมีไข้ไม่นานเกินสองสัปดาห์ ยกเว้นในกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อนอย่างอื่น

ไข้ในโรค Enteric fever อาจเกิดตามหลังอาการอุจจาระร่วง ถ้าตรวจอุจจาระ จะพบว่า มีเม็ดเลือดขาวในอุจจาระ ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10-38 จะมีการท้องผูก ในระยะแรก จะเป็นไข้ต่ำ ๆ เมื่อเข้าสู่สัปดาห์ที่ 2 ไข้อาจสูงถึง 39°-40° เซลเซียส²

1.2 อาการร่วม ซึ่งต้องถามอาการตามระบบ ตั้งแต่ตา หู คอ จมูก ระบบทางเดินหายใจ ระบบไหลเวียนเลือด ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบอวัยวะสืบพันธุ์ กล้ามเนื้อ กระดูก

และข้อ ระบบประสาท และผิวหนัง ควรใช้คำถามเฉพาะที่ชัดเจน เพราะหากถามเพียงว่ามีอาการอื่น ๆ อีกหรือไม่ มักไม่ได้ข้อมูลเพิ่มเติมเนื่องจากผู้ป่วยอาจเห็นว่าอาการเหล่านั้นไม่มีความสำคัญ

1.3 ประวัติการสัมผัสโรค เช่น มีผู้ป่วยเป็นวัณโรคระยะแพร่กระจาย หรือมีคนเป็นไข้หวัดในบ้าน หรือที่ทำงาน การเดินทางเข้าไปในบริเวณที่มีการระบาดของโรค ภูมิสำเนาของผู้ป่วย (เข้าป่า อาจเป็นมาลาเรีย หรือ สกรับ ทัยฟัส เดินทางไปซานเมืองหรือเข้าไปในไร่ สวน ป่าโปร่ง อาจเป็นสกรับ ทัยฟัส มีหนูใกล้บ้านเสี่ยงต่อการเป็น murine typhus หรือ leptospirosis) อาชีพ (ชานาทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีโอกาสที่จะเป็นโรค melioidosis เกษตรกรที่เลี้ยงแพะ หรือผู้ที่บริโภคผลิตภัณฑ์จากแพะที่ไม่ผ่านความร้อนที่เหมาะสม มีโอกาสที่จะเป็นโรค brucellosis ผู้ที่ทำงานเกี่ยวข้องกับสุกร หรือบริโภคสุกร หรือเลือดสุกรที่ปรุงไม่สุก อาจมีการติดเชื้อ *Streptococcus suis* หรือติดเชื้อพยาธิ *Trichinella spiralis*) การถูกสัตว์กัด (สุนัข, แมว – rabies, การติดเชื้อ *Pasteurella maltocida* หรือ *Capnocytophaga canimorsus* ซึ่งเดิมเรียกว่า CDC group DF-2; หนู – rat-bite fever เกิดจากเชื้อ *Spirillum minus* หรือ *Streptobacillus moniliformis*) การเกิดโรคในชุมชน เมื่อมีผู้ป่วยด้วยกลุ่มอาการคล้าย ๆ กันในลักษณะของการระบาด อาจพบได้ในการระบาดของ anthrax และ trichinosis เป็นต้น ทั้งนี้ ต้องคำนึงถึงความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่สัมผัสแหล่งโรคหรือพาหะ กับการเกิดโรคด้วยว่าเป็นระยะฟักตัวของโรคหรือไม่ โรคติดเชื้อในเขตร้อนส่วนใหญ่ จะมีระยะเวลาฟักตัวประมาณ 1-2 สัปดาห์

1.4 ประวัติการได้ยาและวัคซีน เช่น ได้ clindamycin และมีอาการท้องเสียนึกถึง pseudomembranous colitis ได้ tetracycline doxycycline หรือ chloramphenicol แล้วใช้ไม่ลง ช่วยแยกโรคกลุ่ม Rickettsial infection ออกไป เนื่องจากโรคกลุ่มนี้ตอบสนองต่อยาเหล่านี้ดีมาก การได้รับวัคซีน Japanese encephalitis B หรือ hepatitis B ก็ช่วยแยกโรค JE และ HBV ออกไปเช่นเดียวกัน

1.5 ภาวะและโรคประจำตัวของผู้ป่วย มีความสำคัญในการตัดสินใจเลือกวิธีการสืบค้นโรค การวินิจฉัย และการรักษาเบื้องต้น หากผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่ส่งผลต่อภูมิคุ้มกัน เช่น เป็นโรคเบาหวาน โรคตับเรื้อรัง โรคไตเรื้อรัง ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยสูงอายุ มักจะมีโอกาสที่จะมีการติดเชื้อรุนแรง เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด แม้จะมีอาการและอาการแสดงไม่ชัดเจน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ เมื่อมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้เฉียบพลัน ควรได้รับการประเมินอย่างละเอียด

2. การตรวจร่างกายทุกระบบ ซึ่งครั้งแรกที่ตรวจอาจไม่พบความผิดปกติใด ๆ จึงไม่ทราบสาเหตุ (AFUO) แพทย์ควรทำการตรวจร่างกายซ้ำเพราะความผิดปกติบางอย่างอาจจะปรากฏให้เห็นชัดเมื่อโรคดำเนินไปสักระยะหนึ่ง นอกเหนือจากการตรวจร่างกายตามปกติแล้ว การตรวจต่อไปนี้มี ความสำคัญ คืออาจทำให้ได้การวินิจฉัยทันที หรือเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยเมื่อติดตามตรวจหลายครั้งแล้วพบความเปลี่ยนแปลง

2.1 สัญญาณชีพ แพทย์ควรฝึกตรวจสัญญาณชีพด้วยตนเองจนชำนาญ เพื่อให้สามารถพบความผิดปกติได้รวดเร็วขึ้น ถ้าสัญญาณชีพมีความผิดปกติ เช่น อัตราการหายใจเร็วกว่าปกติ ความดันโลหิตต่ำ แพทย์จะต้องเพิ่มความละเอียดรอบคอบในการตรวจขั้นตอนต่อไปเพราะผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพผิดปกติ อาจมีการติดเชื้อรุนแรง หากให้การรักษาล่าช้าอาจเป็นอันตรายได้

Relative bradycardia อาจพบได้ในโรคติดเชื้อบางชนิด เช่น typhoid fever, การติดเชื้อ Rickettsia, leptospirosis, malaria, pneumonia จากเชื้อ *Chlamydia* spp., หรือ *Legionella pneumophila* (Legionnaire's disease) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การตรวจพบนี้ ไม่มีความจำเพาะ และพบในผู้ป่วยเพียงบางส่วนเท่านั้น เช่น typhoid fever จะพบ relative bradycardia น้อยกว่าร้อยละ 50³ ใน scrub typhus อาจพบ relative bradycardia ประมาณร้อยละ 53⁴ สาเหตุอื่นที่ทำให้ชีพจรช้าทั้งที่มีไข้สูง ได้แก่ ยา β -blocker หรืออาจมีรอยโรคในสมอง เป็นโรคเมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือใช้จากยา รวมทั้งกรณีที่ผู้ป่วยแกล้งทำ (ซึ่งพบไม่บ่อย) เป็นต้น

2.2 ช่องปาก ผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อในช่องปาก หรือถ้าสูxonามัยในช่องปากไม่ดี อาจมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคปอดบวม หรือถ้ามีความผิดปกติของลิ้นหัวใจร่วมด้วย ก็อาจนึกถึง endocarditis

2.3 ระบบทางเดินหายใจ ที่มักจะพลาดบ่อย คือการไม่ฟังเสียงลมหายใจจากด้านหลังของทรวงอก การเข้าใจว่าเสียง bronchial breath sound เป็นเสียงปกติทั้งที่ได้ยินอยู่ชายปอด เป็นต้น

2.4 ระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีฝีในตับอาจมีอาการปวดไม่มาก ถ้าตรวจไม่รอบคอบ ผลการตรวจอาจจะคลาดเคลื่อน นอกจากนี้ การตรวจทางทวารหนัก อาจพบความผิดปกติของต่อมลูกหมากได้

2.5 ระบบประสาท ควรตรวจ meningeal sign โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะมาก โรคติดเชื้อเขตร้อนเช่น scrub typhus, murine typhus, leptospirosis อาจทำให้มี meningitis ได้หลังจากมีอาการไข้แล้วหลาย ๆ วัน

2.6 ข้อ กระดูก และกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะตามแนวกระดูกสันหลัง ผู้ป่วยสูงอายุอาจมี osteomyelitis ของกระดูกสันหลัง และมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้เพียงอย่างเดียว การอักเสบของกระดูกและข้อ รูปแบบการกระจายของข้อที่มีการอักเสบ ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ถ้าเป็นการปวดข้อเพียง 1 หรือ 2 ข้อ มักเกิดจากการติดเชื้อ โรคเกาต์ หรือ pseudogout ถ้าปวดข้อเล็กทั่ว ๆ ไป มักจะเป็นโรคกลุ่ม autoimmune หรือเป็นการปวดที่ไม่จำเพาะกับโรคใด โรคติดเชื้อทาง systemic อาจทำให้มีอาการปวดข้อ แต่มักไม่พบการอักเสบชัดเจนคือไม่มี effusion ในข้อ

2.7 ผิวหนังบริเวณรุ่มผ้า อาจมีแผล eschar ซึ่งช่วยในการวินิจฉัย scrub typhus ถ้าผู้ป่วยมีผื่นลักษณะของผื่นจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค ดังจะกล่าวต่อไป

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะทำมากน้อยหรือจะเลือกส่งอะไรบ้าง ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วย อาการและอาการแสดงร่วมอื่นๆ ที่ตรวจพบ ตลอดจนระบาดวิทยาของโรคในชุมชนนั้น ในเวลานั้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มักจะทำเสมอ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด การตรวจการทำงานของ

ดับ การตรวจปัสสาวะ การตรวจภาพรังสีทรวงอก และถ้าสามารถทำได้ ควรทำการเพาะเชื้อจากเลือดเสมอ

3.1 การตรวจนับเม็ดเลือด (CBC) เป็นข้อมูลประกอบที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะเป็นโรคอะไร เช่น Hematocrit ที่สูงผิดปกติ บ่งว่าอาจเป็นโรคไข้เลือดออก จำนวนเม็ดเลือดขาวที่ปกติ สูง หรือต่ำกว่าปกติเล็กน้อย ไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรค ถ้าเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 20,000 ตัว/ลบ มม. ชี้ว่าอาจมีการติดเชื้อแบคทีเรีย ถ้าต่ำกว่า 1,000 ตัว/ลบ มม. ควรนึกถึงการติดเชื้อกรัมลบทรงแท่ง และอาจมีสาเหตุอื่นของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เช่น leukemia การพบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน การพบ toxic granules หรือ vacuolization ใน cytoplasm ของ neutrophil บ่งถึงโรคติดเชื้อแบคทีเรีย การพบ atypical lymphocyte บ่งชี้ว่าอาจเป็นไข้เลือดออก การติดเชื้อ Epstein Barr Virus (EBV) หรือ Cytomegalovirus (CMV) หรือ rickettsial disease ก็ได้ (ตารางที่ 1)⁵

ตารางที่ 1 โรคที่อาจพบ atypical lymphocyte ใน peripheral blood smear^{5, 6}

Epstein – Barr virus – induced infectious mononucleosis
Primary HIV infection
Cytomegalovirus infections
Toxoplasmosis
Acute viral hepatitis
Rubella
Human herpesvirus 6 primary infection (Roseola)
Mumps
Rickettsial infections
Dengue infections
Drug reactions (phenytoin, sulfa)

3.2 การตรวจปัสสาวะ โดยส่วนใหญ่เมื่อตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ เรามักจะให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อย การวินิจฉัยการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะอย่างง่าย ๆ คือ การย้อมสีกรัมของปัสสาวะ ที่เก็บมาใหม่ ๆ โดยไม่ปั่น พบเชื้อแบคทีเรีย ตั้งแต่ 1 ตัว/oil field ขึ้นไป และพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะด้วย แต่วิธีที่น่าจะแน่นอนกว่าเพราะสามารถบอกได้ว่าเชื้ออะไรเป็นสาเหตุ และทดสอบความไวต่อยาได้ คือ การเพาะเชื้อ ซึ่งอาจทำได้ในโรงพยาบาลทุกแห่ง ข้อควรระวังคือต้องเป็นปัสสาวะที่เก็บมาใหม่ ๆ ไม่ควรทิ้งปัสสาวะไว้ที่อุณหภูมิห้อง (25°C) นานเกิน 1 ชั่วโมง และต้องเก็บอย่างถูกวิธี ระวังไม่ให้มีการปนเปื้อน

ผู้ป่วยโรค Rickettsiosis, leptospirosis, หรือ bacterial endocarditis อาจมีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ ได้ โดยอาจพบเม็ดเลือดขาว (10 – 50/HPF) เม็ดเลือดแดง (10 – 50/HPF) ร่วมกับ mild proteinuria และอาจพบ cast ได้บ้าง นอกจากนี้ ความผิดปกติเช่นนี้อาจเกิดจากการอักเสบ

ของไตเนื่องจากโรคอื่นที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อ เช่น systemic lupus erythematosus หรือ autoimmune disease อื่นๆ ซึ่งควรมีอาการและอาการแสดงของระบบอื่นๆ นอกเหนือจากระบบทางเดินปัสสาวะให้ตรวจพบได้ด้วย

3.3 การตรวจภาพรังสีทรวงอก เป็นการตรวจที่ควรพิจารณาทำในผู้ป่วยส่วนใหญ่ รูปแบบความผิดปกติที่พบช่วยชี้แนะสาเหตุของไข้ได้ เช่น bilateral interstitial infiltrates บ่งถึงโรคติดเชื้อ Rickettsia, atypical pneumonia (Mycoplasma, Chlamydia) หรือ *Pneumocystis jirovecii* (เดิมคือ *carinii*) fibropatchy infiltration โดยเฉพาะที่ upper lobe เป็นลักษณะของวัณโรค reticulo-nodular infiltrates เป็นลักษณะของวัณโรค หรือ occupational lung diseases เป็นต้น

3.4 การเพาะเชื้อจากเลือด ควรทำในกรณีที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อในกระแสโลหิต โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง หรือเมื่อผู้ป่วยรายนั้นอาจเป็น enteric fever หรือมีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคเอดส์ อาจพิจารณาทำการเพาะเชื้อ *Mycobacterium* จากเลือดเป็นรายๆ ไป

3.5 การตรวจทาง serology มีข้อดีคือช่วยในการวินิจฉัยโรค ในกรณีที่เชื่อก่อนโรคนั้น ไม่สามารถเจริญเติบโตได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อทั่วไป หรือต้องใช้เทคนิควิธีการพิเศษช่วย เช่น เพาะเชื้อโดยใช้ cells สำหรับเชื้อไวรัส เป็นต้น แต่ข้อเสียคือมักจะต้องรอเวลาจนกว่าร่างกายจะสร้าง antibody ขึ้นมาในปริมาณมากพอที่เราจะตรวจได้ ซึ่งผู้ป่วยมักจะเป็นโรครมาแล้ว 1 สัปดาห์ขึ้นไป เมื่อเข้าสู่สัปดาห์ที่สองของการเจ็บป่วย จะมีโอกาสได้ผลบวกค่อนข้างมาก หรืออาจส่งตรวจสองครั้งเป็น paired serum เพื่อยืนยันการวินิจฉัยในภายหลัง ทำให้ต้องใช้เวลานานในการวินิจฉัย และไม่ช่วยในการตัดสินใจการรักษา นอกจากนี้การทดสอบเหล่านี้มักมี false positive หรือ false negative เสมอ ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง

Widal test คือการตรวจหา antibody ต่อ somatic antigen (O) และ flagellar (H) antigen ของเชื้อ *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* A B และ C titer จะสูงขึ้นหลัง 2 สัปดาห์ไปแล้ว และจะคงอยู่นาน โดย antibody ต่อ somatic antigen จะคงอยู่ถึง 6 เดือน มีความจำเพาะน้อยกว่า antibody ต่อ flagellar antigen แต่ antibody ต่อ flagellar antigen (H) นี้จะอยู่ได้นานเป็นปี ดังนั้น ถ้าตรวจพบ antibody ต่อ flagella antigen ก็ไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็น acute infection นอกจากนี้ระดับของ antibody ยังแปรผันไปตามกลุ่มประชากรด้วย การแปลผลให้ดี จะต้องรู้ titer ของคนที่ไม่เป็น enteric fever ในกลุ่มประชากรนั้นๆ ดังนั้นการทดสอบนี้จึงแปลผลได้ยากและมีประโยชน์น้อย วิธีการวินิจฉัย enteric fever ที่ดี คือการเพาะเชื้อจากเลือดและไขกระดูก ซึ่งมีความไวประมาณร้อยละ 50 ถึง 70^{7,8}

ตารางที่ 2 ความไวและความจำเพาะของการทดสอบต่าง ๆ ต่อโรคที่เป็นสาเหตุของอาการไข้เฉียบพลัน⁹

Test	Sensitivity	Specificity
Widal test, O-titer	0.39-0.93	0.86-0.99
Weil-Felix test	0.05 – 0.47	0.44
IFA* for scrub typhus		0.96
Dot Elisa for murine typhus	0.74	1
Leptospirosis		
Microscopic Agglutination TEST (MAT)	0.17-0.6 (1 st week)	
	0.74 (2 nd week)	
	0.7-0.99 ($\geq$ 2 nd week)	
Microscopic slide Agglutination (MSAT)	0.57 (1 st week)	
	0.83 (1 st week)	
IHA	0.99 ($\geq$ 2 nd week)	
	0.7 (1 st week)	
	1 ($\geq$ 2 nd week)	
Microcapsule Agglutination test (MCAT)	0.75 (1 st week)	
IFA	0.11 ($\geq$ 2 nd week)	
Lepto-dipstick	0.48 (1 st week)	
	0.87 ($\geq$ 2 nd week)	
Melioidosis**		
IHA**	0.7	0.7
Specific IgG ELISA	0.93	0.97

* IFA = indirect immunofluorescence

** คนที่อยู่ในบริเวณที่มีความชุกของโรคสูง อาจมี high titer ได้ โดยไม่ได้มีการติดเชื้อในขณะนั้น

Weil-Felix test ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Rickettsia จะมี antibody ที่มี cross reaction ต่อ *Proteus vulgaris* สายพันธุ์ต่าง ๆ แล้วแต่ว่าเป็น rickettsial disease ชนิดใด เป็นการทดสอบที่ยังใช้กันมาก แต่การศึกษาในผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ พบว่าการทดสอบนี้มีความไวเพียงร้อยละ 5-47 เท่านั้น^{6, 10, 11} ปัจจุบันจึงแนะนำว่าไม่จำเป็นที่จะต้องทำการทดสอบนี้ วิธีที่ให้ผลดีกว่า คือ indirect immunoperoxidase หรือ immunofluorescence assay ซึ่งมีความไวและความจำเพาะมากกว่า Weil Felix test การทดสอบนี้ ปัจจุบันสามารถทำได้หลายแห่งเช่น สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นต้น

Leptospirosis titer ยังเป็นการทดสอบทาง serology ที่จำเป็น เนื่องจากการเพาะเชื้อ *Leptospira* ทำได้ยาก การตรวจหา leptospirosis antibody ทำได้หลายวิธี แต่ละวิธีมีความไวและความจำเพาะต่างกันตามระยะเวลาของการป่วย ดังแสดงในตารางที่ 2 วิธีมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัย คือ Microscopic Agglutination TEST (MAT)

Melioidosis titer ทำได้หลายวิธี ที่นิยมทำกันใช้วิธี indirect hemagglutination (IHA) มีความไวร้อยละ 80-100 แต่อาจมี cross reaction ในผู้ป่วยวัณโรค การติดเชื้อ *P. aeruginosa*

และ typhus fever การตรวจนี้ไม่สามารถแยกการติดเชื้อที่กำลังเป็น และการติดเชื้อในอดีตออกจากกันได้ และระดับของ antibody ยังมีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับอัตราการเกิดโรคในกลุ่มประชากรนั้น จึงเป็นการยากที่จะให้ระดับ cut off ที่แน่นอนได้ การทดสอบนี้อาจจะมีประโยชน์ในกรณีที่ทำให้การตรวจซ้ำสองครั้งและพบ 4-fold rising ของระดับ antibody ในผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับ melioidosis แต่ไม่สามารถทำการวินิจฉัยด้วยวิธีอื่นได้

สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อ Dengue ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ Serologic test มากนัก เนื่องจากอาการและอาการแสดง รวมทั้งการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์ ก็จะวินิจฉัยได้ แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงไม่ตรงแบบ อาจต้องใช้การตรวจพิเศษได้แก่การตรวจ Dengue antibody การตรวจ Dengue NS-1 antigen หรือการตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction ใน primary dengue infection ร่างกายจะสร้าง IgM antibody ต่อเชื้อ Dengue ถึงระดับที่ตรวจพบได้ด้วยวิธี IgM antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay (MAC-ELISA) ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยในระยะที่ยังมีไข้ และอีกครึ่งหนึ่งที่เหลือหลังจากไข้ลดแล้วประมาณ 2-3 วัน IgM จะยังคงอยู่ประมาณ 2-3 เดือน หลังจากที่มี IgM ก็จะเริ่มมี IgG ปรากฏขึ้นให้ตรวจพบได้ ส่วนใน secondary dengue infection ระดับของ IgG จะเพิ่มขึ้นเร็วกว่า IgM และระดับของ IgM จะไม่สูงมากนัก การวินิจฉัย primary และ secondary dengue infection จึงทำได้โดยการเปรียบเทียบระดับ IgM และ IgG (ตารางที่ 3) ส่วนการตรวจด้วย Dengue NS-1 antigen และ PCR เป็นการทดสอบที่ไม่ได้ใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป

ตารางที่ 3 การแปลผลการตรวจ Dengue antibody

Titer	การแปลผล
Hemagglutination inhibition (HI)	
Acute serum <1:20	
Convalescence serum <1:2560 และเพิ่ม 4 เท่า	Primary infection
Convalescence serum $\geq$ 1:2560 และเพิ่ม 4 เท่า	Secondary infection
ELISA	
Anti DEN IgM $\geq$ 40 units และ > Anti JE IgM	Dengue infection
Anti DEN IgG เพิ่ม $\geq$ 4 เท่า และ > Anti JE IgM	Dengue infection
Anti DEN IgM/Anti DEN IgG > 1.78	Primary dengue infection
Anti DEN IgM/Anti DEN IgG < 1.78	Secondary dengue infection

ตารางที่ 4 ลักษณะทางคลินิกที่ใช้ช่วยแยกโรคเป็นสาเหตุของ Acute FUO ที่พบบ่อย

โรค	ที่อยู่อาศัย	ระยะเวลาของไข้	ลักษณะอื่นที่พบ	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
Dengue Virus Infection	ทุกพื้นที่	≤1 สัปดาห์	พบน้อยในฤดูแล้ง พบพื้นที่ผิวหนังได้	WBC อาจ <3000 cells/mm ³ (ถ้า <1500 cells/mm ³ ให้ นึกถึงโรคเลือด หรือ severe infection) atypical lymphocyte อาจ>20%
Scrub typhus	ชนบท สวน ป่าละเมาะ	5 – 36 วัน	พบผื่นได้ร้อยละ 34 – 71 ในวันที่ 3-8 ของไข้ พบ eschar ได้ร้อยละ 9-30 อาจมี uveitis, subconjunctival hemorrhage ถ้าเป็นรุนแรง อาจคล้าย sepsis syndrome จากเชื้ออื่นมาก	White blood cell counts ประมาณ 8,000-11,000 cells/mm ³ , ภาพรังสีทรวงอกพบ bilateral reticular opacities, abnormal LFT ถ้าตัว-ตาเหลือง มักเป็นในช่วงที่มีไข้ OX – K ≥ 1:320 (cross react กับ leptospirosis) ^{6, 12-14}
Murine typhus	เขตเมือง ในตลาด	25 วัน	ไม่ค่อยพบว่ามีคนใกล้เคียงป่วยเหมือนกัน พบผื่นได้ในวันที่ 4-5 ของไข้ อาจมี uveitis, subconjunctival hemorrhage	ถ้าตัว-ตาเหลือง มักเป็นในช่วงที่มีไข้ Mild leukopenia ± thrombocytopenia ในช่วงต้น ต่อมาอาจมี leukocytosis, mildly elevated serum aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, อาจมี

Leptospirosis	บริเวณที่มีน้ำท่วม พบน้อย 4 – 13 วัน ในฤดูแล้ง อุบัติการณ์ สูงสุดประมาณเดือน กันยายน ¹⁶	มีอาการปวดกล้ามเนื้อมากจน อาจไม่อยากขยับ แขนขา (pseudoparalysis) ถ้าตัว-ตาเหลือง มักเป็นในช่วงที่มีไข้ อาจมี uveitis, subconjunctival hemorrhage	hyponatremia ได้ในผู้ป่วยประมาณ ร้อยละ 60 ¹⁵ OX- 19 $\geq 1:320$ Leukocytosis $\pm$ thrombocytopenia ภาพรังสีทรวงอกพบ bilateral reticular opacities ¹⁷ Rising of creatinine
Enteric fever	ในเมืองมากกว่าในชนบท < 5 สัปดาห์	ผู้ป่วย ผู้ใหญ่ ไทยไม่ค่อยมี Rose spot	Blood cultures
Malaria	เคยเข้าไปในแดนมาเลเรีย < 1 – 2 เดือน		ถ้าตัว-ตาเหลือง มักเป็นในช่วงที่มีไข้ พบ Malaria ใน blood smear

แนวทางการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ร่วมกับมีผื่น

สาเหตุของการมีไข้ร่วมกับผื่นที่ผิวหนัง มีจำนวนมาก การซักประวัติควรครอบคลุมประเด็นต่อไปนี้
คือ

1. ลักษณะของผื่น และการกระจายตัวของผื่น
2. ยาที่ได้รับในช่วง 30 วันก่อนปรากฏอาการ รวมทั้งประวัติการแพ้ยา
3. ประวัติการเดินทาง
4. การสัมผัสโรคจากการประกอบอาชีพ, การสัมผัสผู้ป่วย, สัตว์เลี้ยง
5. การได้รับวัคซีน
6. ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์
7. โรคหรือยาที่อาจมีผลต่อ immune function
8. โรคผิวหนังหัวใจ

ส่วนการตรวจร่างกาย มีหลักการเช่นที่กล่าวมาแล้วข้างต้นในเรื่องการวินิจฉัยสาเหตุของไข้
เฉียบพลัน ที่สำคัญคือการตรวจสัญญาณชีพ ลักษณะทั่วไป ต่อมทอนซิล รอยโรคบริเวณตา อวัยวะเพศ
และเยื่อ ติ่งนม ข้อมือ และอาการแสดงทางระบบประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Meningismus

ลักษณะของผื่นอาจช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ เช่น

Macular and/or papular rashes เชื้อหลายชนิดเป็นสาเหตุของผื่นแบบนี้ ถ้าเป็นหัด (measles)
ผื่นจะเริ่มขึ้นจากส่วนบนของร่างกาย แล้วลามลงไปจนถึงปลายเท้า เมื่อเริ่มมีผื่น จะเป็น maculo-papular
rash ต่อมาผื่นจะรวมกัน (confluent) แล้วค่อยจางลง และผิวหนังอาจลอกในขณะที่มีผื่นแพร่กระจายไปที่
ส่วนล่างของร่างกาย ในขณะที่มีผื่น ผู้ป่วยมักมีอาการไข้ และไอบ่อย ถ้าตรวจในช่องปากจะพบ Koplik
spot ที่กระพุ้งแก้ม แต่ถ้าเป็นหัดเยอรมัน (German measles, rubella) ผื่นจะเริ่มปรากฏจากใบหน้า แล้ว
ลามลงไปจนถึงปลายเท้า ตรวจพบ suboccipital, posterior auricular, และ posterior cervical
lymphadenopathy ผื่นที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสชนิดอื่น มีลักษณะคล้ายกันมาก ไม่สามารถแยกจากกันได้
ทางคลินิก

ตุ่มคันตามผิวหนังที่พบกระจายทั่วไป พบมากตามแขนขา และตุ่มมีหลายระยะทั้งที่เป็นใหม่ ๆ มี
ลักษณะเป็นตุ่มนูนเล็ก ๆ สีแดง หรือบางตุ่มอาจยุบลง สีคล้ำขึ้น ตุ่มเหล่านี้จะคันมาก อาจพบรอยเกาด้วย คือ
รอยโรคที่เรียกว่า pruritic papular eruption (PPE) ตุ่มคันเหล่านี้ อาจคล้ายกับ eosinophilic folliculitis
(ซึ่งผู้ป่วยจะคันมาก) และ insect bite reaction ซึ่งมักจะได้ประวัติว่าตุ่มจะเห่อมากขึ้นหากมีแมลงกัด รอย
โรคทั้งสองชนิดนี้ พบได้ในผู้ป่วยโรคเอดส์ สาเหตุของไข้ในผู้ป่วยเหล่านี้ จึงมักเป็นโรคหรือ
ภาวะแทรกซ้อนของโรคเอดส์และมีความสำคัญมากต่อชีวิตของผู้ป่วย

Erythema multiforme มีลักษณะเด่นคือรอยโรคมีลักษณะเหมือนเป้า (target lesions) ถ้าเป็น
รุนแรง เกิดตุ่มพองน้ำ (blister) และผิวหนังหลุดลอก จะเรียกว่า Stevens-Johnson syndrome และ toxic
epidermal necrolysis อาจเกิดจากโรคติดเชื้อหลายชนิดหรือการแพ้ยา เชื้อที่เป็นสาเหตุของ erythema

multiforme เช่น *Herpes simplex*, Epstein-Barr virus, Adenovirus, Coxsackievirus B5, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Salmonella typhi*, *M. tuberculosis*, และ *Histoplasma capsulatum* เป็นต้น ส่วนยาที่เป็นสาเหตุนั้นมีมากมาย

การติดเชื้อที่รุนแรง อาจมีผื่นที่ผิวหนังให้เห็นได้ เช่น Meningococemia จะมี blanching erythematous maculopapular rash ซึ่งในภายหลังจะเป็น petechiae รอยโรคเช่นนี้อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคไขเลือดออก ต่างกันที่ผู้ป่วย meningococemia มักจะมีความคันคก และมีอาการแสดงอื่นของ septic shock ในขณะที่ยังมีไข้ และรอยโรคมักจะขยายออกอย่างรวดเร็ว มีเลือดออกมากทำให้เห็นเป็น hemorrhagic plaque หรือ patch ได้

ผื่นผิวหนังที่พบใน secondary syphilis อาจเป็น macular, papular, maculopapular, papulosquamous, หรือ pustular lesion ลักษณะเด่นของผื่นในโรคนี้มีลักษณะคล้าย pityriasis rosea¹⁸ คือเป็น macule สีน้ำตาล หรือน้ำตาลแดงกระจายตามแนว tension line ของผิวหนัง

ถ้าผู้ป่วยมี Diffuse erythema ควรนึกถึง scarlet fever, toxic shock syndrome, staphylococcal scalded skin syndrome, Stevens-Johnson syndrome

รอยโรคที่เป็นตุ่มน้ำใส ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อกลุ่ม Herpes ตุ่มขนาดใหญ่เป็น bullous ที่พบในผู้ป่วย sepsis อาจเกิดจากการติดเชื้อ group A streptococci ที่รุนแรง (gangrenous erysipelas) การติดเชื้อ *Vibrio* โดยเฉพาะ *V. vulnificus* หรือ *Aeromonas* spp.

ตุ่มนูนที่เกิดในชั้น dermis ของผิวหนัง เช่น erythema nodosum มีสาเหตุมากมาย เช่น SLE, lymphoma, leukemia, renal cell carcinoma, Bechet's disease, oral contraceptives, sulfonamides, การติดเชื้อ hepatitis B, hepatitis C, *Herpes simplex*, HIV, EBV, Measles, Parvovirus B19, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. marinum*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Salmonella* spp., และเชื้อราหลายชนิด การวินิจฉัยที่แน่นอน มักต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา รวมทั้งการย้อมสีเพื่อส่งตรวจดูเชื้อก่อโรคด้วยกล้องจุลทรรศน์ และส่งเพาะเชื้อทั้งแบคทีเรีย วัณโรค และเชื้อรา

Ecchyma gangrenosum เกิดจากการติดเชื้อ *P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp., *Vibrio vulnificus* ที่รุนแรง, staphylococcal cellulitis, streptococcal cellulitis

Petechiae และ purpura จุดเลือดออกขนาดเกิน 3 มิลลิเมตร คือ petechiae อาจพบได้ในโรคต่างๆ ที่สำคัญและพบบ่อยในประเทศไทย เช่น ไข้เลือดออก นอกจากนั้นอาจพบได้ในโรคติดเชื้อ Human immunodeficiency virus (HIV) ที่มีภาวะ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก immune (immune thrombocytopenic purpura, ITP) ร่วมกับ coxsackievirus A9, echovirus 9, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, และ atypical measles รอยโรคที่มีขนาดใหญ่กว่านั้น คือ purpura และ ecchymosis อาจเป็นอาการแสดงของผู้ป่วย sepsis โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อ *Neisseria meningitidis* (meningococemia) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคนี้ คือ ผู้ป่วยที่ไม่มีม้าม (เช่น ถูกตัดไป หรือเป็น functional asplenia) อาจพบในผู้ป่วยปกติได้บ้าง purpura และ ecchymosis ไม่ใช่ลักษณะจำเพาะกับ

meningococemia การติดเชื้อแบคทีเรียกรัณธอื่น ๆ ก็อาจทำให้มีรอยโรคดังกล่าวได้เช่นกัน เมื่อมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดที่พบได้ในผู้ป่วย sepsis นอกจากนี้ เมื่อพบผู้ป่วยที่มีไข้และมีจุดเลือดออกที่ผิวหนัง จะต้องคิดถึงโรคอื่นที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อด้วยเสมอ เช่น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ ITP (ซึ่งอาจกำเริบขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อก็ได้) โรคกระดูกของเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ aplastic anemia โรคกลุ่ม autoimmune เช่น systemic erythematosis (SLE) vasculitis ชนิดต่าง ๆ เป็นต้น

โดยสรุป Acute FUO เป็นภาวะที่พบได้บ่อย มีอัตราตายต่ำ แต่ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยบางกลุ่มที่อาจมีการติดเชื้อรุนแรงโดยไม่มีอาการอื่น การซักประวัติและการตรวจร่างกายที่ละเอียด ตลอดจนการติดตามผู้ป่วย ในที่สุดก็จะสามารถทราบสาเหตุของไข้ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ประการสำคัญคือการวินิจฉัยแยกโรคที่ต้องคิดถึงโรคติดเชื้อรุนแรงเสมอในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด

References

1. อมร ลีลาธรรมิ. ไข้เฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุ. In: ประสบการณ์ด้านโรคติดเชื้อในประเทศไทย. 2th ed. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย; 2542. p. 1-12.
2. Pegue DA, Ohl ME, Miller SI. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: ELSEVIER Churchill Livingstone; 2005. p. 2636-54.
3. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, Moechtar MA, Pulungsih SP, Rivai AR, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. N Engl J Med 1984;310:82-8.
4. Aronoff DM, Watt G. Prevalence of relative bradycardia in *Orientia tsutsugamushi* infection. Am J Trop Med Hyg 2003;68:477-479.
5. Johannsen E, Schooley R, Kaye K. Epstein-Barr Virus (infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: ELSEVIER Churchill Livingstone; 2005. p. 1801-1820.
6. Chanta C, Chanta S. Clinical study of 20 children with scrub typhus at Chiang Rai Regional Hospital. J Med Assoc Thai 2005;88(12):1867-72.
7. Farooqui BJ, Khurshid M, Ashfaq MK, Khan MA. Comparative yield of *Salmonella typhi* from blood and bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. J Clin Pathol 1991;44(3):258-9.
8. Rubin FA, McWhirter PD, Burr D, Punjabi NH, Lane E, Kumala S, et al. Rapid diagnosis of typhoid fever through identification of *Salmonella typhi* within 18 hours of specimen acquisition by culture of the mononuclear cell-platelet fraction of blood. J Clin Microbiol 1990;28(4):825-7.
9. ยุพิน ศุภพุทธิมงคล. Common serodiagnosis of bacterial infections in Thailand. In: Current practice in common infectious diseases. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย; 2543. p. 22-37.
10. Wongchotigul V, Waicharoen S, Riengrod S, Chimsumang S, Rattanadakul J, Chinprasatsak S. Development and evaluation of a latex agglutination test for the rapid diagnosis of scrub typhus. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005;36(1):108-12.

11. Prakash JA, Abraham OC, Mathai E. Evaluation of tests for serological diagnosis of scrub typhus. *Trop Doct* 2006;36(4):212-3.
12. Sirisanthana V, Puthanakit T, Sirisanthana T. Epidemiologic, clinical and laboratory features of scrub typhus in thirty Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(4):341-5.
13. Wang C-C, Liu S-F, Liu J-W, Chung Y-H, Su M-C, Lin M-C. Acute respiratory distress syndrome in scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76(6):1148-1152.
14. Charoensak A, Chawalparit O, Suttinont C, Niwattayaku K, Losuwanaluk K, Silpasakorn S, et al. Scrub typhus: chest radiographic and clinical findings in 130 Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2006;89(5):600-7.
15. Dumler J, Taylor J, Walker D. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991;266:1365--70.
16. Wuthiekanun V, Sirisukkarn N, Daengsupa P, Sakaraserane P, Sangkakam A, Chierakul W, et al. Clinical diagnosis and geographic distribution of leptospirosis, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):124-6.
17. Chawalparit O, Charoensak A, Niwattayakul K, Suttinont C, Losuwanaluk K, Silpasakorn S, et al. Radiographic chest findings and clinical correlations in leptospirosis. *J Med Assoc Thai* 2007;90(5):918-24.
18. Weber DJ, Cohen MS, Rutala WA. The acutely ill patient with fever and rash. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: ELSEVIER Churchill Livingstone; 2005. p. 729-746.