

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

สาเหตุการเกิดโรคไข้เลือดออกเกิดจากเชื้อไวรัสเดงกีชนิด RNA ใน Family Flaviviridae มี 4 ซีโรทัยป์ได้แก่ DEN 1, DEN 2, DEN 3 และ DEN 4 พาหะนำโรคคือยุงลาย *Aedes aegypti*

การติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่ไม่ค่อยมีอาการ ส่วนที่มีอาการแบ่งเป็น 3 รูปแบบ ตามลำดับความรุนแรงของโรค ได้แก่

-Undifferentiated fever มักพบในเด็กเล็ก ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงเพียงอย่างเดียว หรืออาจมีผื่นแบบ maculopapular ร่วมด้วย

- Dengue fever (DF) หรือ ไข้เดงกี มักพบในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ ระยะฟักตัวของโรคประมาณ 3-7 วัน อาจยาวนานได้ถึง 14 วัน โดยทั่วไปผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการไม่รุนแรง คือมีอาการไข้ร่วมกับปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว หรืออาจเกิดอาการแบบ classical DF คือ มีไข้สูง กระตั้นหัน ปวดศีรษะ ปวดรอบกระบอกตา ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก (break bone fever) และมีผื่น มีผื่นและจุดเลือดออกบริเวณผิวหนัง การทดสอบทูนิคัตให้ผลบวก ผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการเลือดออกได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีเม็ดเลือดขาวต่ำและบางรายอาจมีเกร็ดเลือดต่ำได้ ($< 100,000 / \text{mm}^3$)

- Dengue hemorrhagic fever (DHF) หรือ ไข้เลือดออก มีลักษณะทางคลินิกคือ ไข้สูง ลอยร่วมกับมีอาการเลือดออก ตับโต การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีเกร็ดเลือดต่ำ ลักษณะที่สำคัญของโรคคือมีการรั่วของพลาสมา ซึ่งสามารถตรวจพบได้จากการที่มีระดับฮีมาโตคริตสูงขึ้น มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด กรณีที่มีการรั่วของพลาสมามาก ซึ่งถ้ามีภาวะช็อกร่วมด้วยเรียก Dengue shock syndrome (DSS) สัญญาณที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยใกล้เข้าสู่ภาวะช็อก ได้แก่ ไข้ลดลงอย่างรวดเร็ว มีเหงื่อออก แขนขาเย็น ชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำ pulse pressure แคบ การพบจุดเลือดออก จ้ำเลือดหรือภาวะเลือดออกง่ายเป็นลักษณะทางคลินิกที่พบได้บ่อย อาจพบเลือดออกในทางเดินอาหารและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้

การดำเนินโรคของ DHF แบ่งออกเป็น 3 ระยะคือ

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

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

ความรุนแรงของโรคแบ่งเป็น 4 เกรด โดยอาศัยอาการเลือดออกและภาวะช็อก

เกรด 1 หมายถึงไม่พบอาการเลือดออก การทดสอบทูนิเกตต์ให้ผลบวก

เกรด 2 หมายถึงมีอาการเลือดออก

เกรด 3 หมายถึงมีชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือมี pulse pressure แคบ

เกรด 4 หมายถึงวัดความดันโลหิตไม่ได้หรือคลำชีพจรไม่ได้

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

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

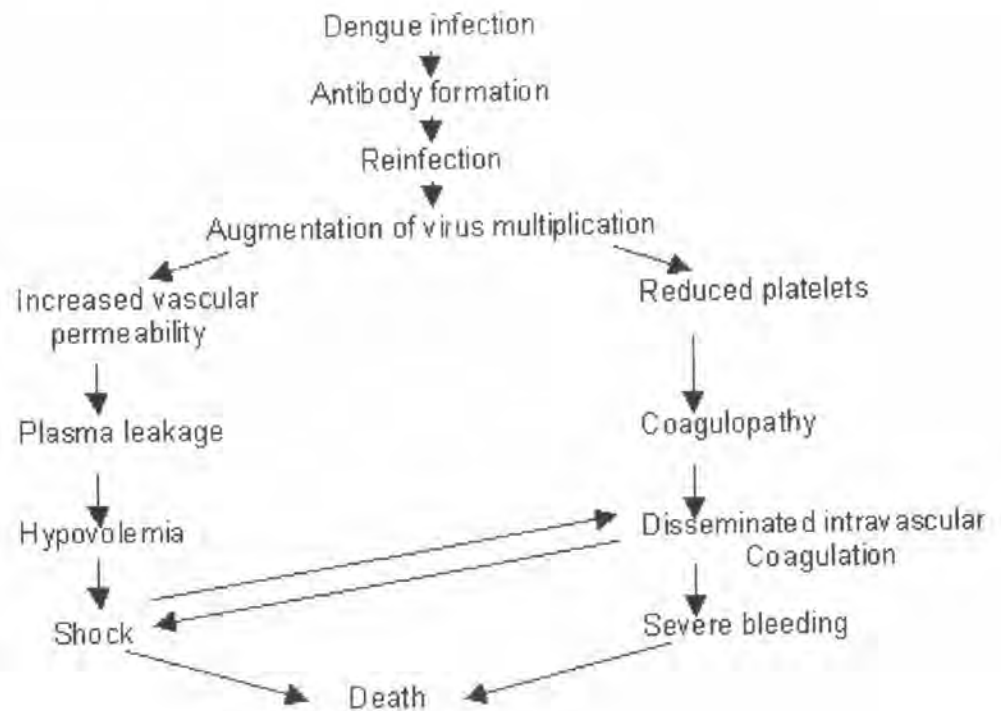
สำหรับพยากรณ์โรคของโรคไข้เลือดออกนั้น ขณะนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างแน่ชัด พบว่าปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ได้แก่ อายุและภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ชนิดของการติดเชื้อ (ปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ) ซีโรทัยป์และปริมาณของไวรัส

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักแข็งแรงดีมาก่อนและมีภาวะโภชนาการที่ดี⁽¹⁸⁾ จึงทำให้มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการติดเชื้อ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบทุติยภูมิมักมีอาการของโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อครั้งแรก⁽¹⁹⁾ ปรากฏการณ์ "antibody-dependent enhancement" เป็นสมมุติฐานที่สำคัญซึ่งใช้อธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ การติดเชื้อครั้งที่สองซึ่งโรตัยพามาก่อน อาจนำไปสู่การเกิดแอนติบอดีชนิด enhancing

ผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิ อาจมีอาการของโรคที่รุนแรงได้ หากเกิดโรคในเด็กอายุ 6-9 เดือน ซึ่งเป็นวัยที่มีระดับแอนติบอดีต่อไวรัสเดงกีจากมารดายังคงเหลืออยู่ในระดับที่ไม่เพียงพอในการป้องกันโรคได้ แต่เป็นแอนติบอดีชนิด enhancing คล้ายกับปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในการติดเชื้อแบบทุติยภูมิในเด็กโต

ภาพที่3 แสดงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาและทำให้เกิดอาการและอาการแสดงต่างๆ



บททวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

- 1) ในปีค.ศ. 2004, 11 scientific organization led by The Society of Critical Care Medicine, The European Society of Intensive Care Medicine and the International Sepsis Forum ได้ศึกษาเรื่อง "Surviving Sepsis Campaign guideline called for an early goal-directed therapy using clinical, laboratory and invasive and non-invasive monitoring to improve the outcome of septic shock. มีการรวบรวมการศึกษาต่างๆที่เกี่ยวข้องกับ sepsis หรือ septic shock โดยแบ่งระดับความน่าเชื่อถือของแต่ละการศึกษาตาม modified Delphi method พบว่า การเพิ่มขึ้นของ lactate ในเลือดในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ยังไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ เป็นตัวแสดงถึงภาวะเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกายไม่เพียงพอ (tissue hypoperfusion) ⁽²⁰⁾
- 2) ในปีค.ศ. 2001, Shigeaki Kobayashi, และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับ Serial measurement of arterial lactate concentration as a prognostic indicator in relation to the incidence of disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome โดยศึกษาจาก 14 คนที่มีภาวะ Systemic Inflammatory Response Syndrome, 6 คนที่มีภาวะ severe sepsis และ 2 คนที่มีภาวะ septic shock ทำการตรวจค่า lactate ในเลือดโดยเก็บจาก arterial catheter ทันทีที่ผู้ป่วยนอนรพ. และเก็บหลังจากนั้นทุก 4 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 วัน พบว่า serial arterial lactate measurements สามารถใช้ทำนายผลลัพธ์ที่ไม่ดี (poor outcome) ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ ซึ่งการเกิดภาวะ DIC อาจมีบทบาทสำคัญที่เป็นพยาธิกำเนิดของการสร้าง lactate มาเพิ่มขึ้นในคนไข้ระยะวิกฤตเหล่านี้ ⁽²¹⁾
- 3) ในปีค.ศ. 2000, Hartherill M, Waggie Z, Perves L, Reynold L, Argent A. ได้ทำการศึกษา ในผู้ป่วยเด็ก 46 คนที่มีภาวะช็อกซึ่งเข้ามานอนรักษาอยู่ใน pediatric intensive care unit โดยทำการตรวจ serum lactate พร้อมกับตรวจ arterial pH, whole blood base excess, standard bicarbonate, serum electrolyte พบว่าการมีภาวะ lactate ในเลือดสูง (hyperlactatemia) สามารถทำนายการเกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดีได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก และถ้ามีค่า Lactate ในเลือดที่จะแรกรับเข้ารักษาสูงกว่า $>5\text{mmol/L}$ ใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงการเสียชีวิตได้ โดยมีค่า Likelihood ratio of 2.0 ⁽²²⁾

4) ในปีค.ศ.1997, Duke TD, Butt W, South M, ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 31 คนที่มีภาวะ sepsis syndrome หรือภาวะ septic shock โดยทำการวัด arterial lactate พร้อมกับ heart rate, mean arterial pressure, arterial pH, base deficit, gastric intramucosal pH และ DCO_2 (intramucosal carbon dioxide tension minus arterial partial pressure of carbon dioxide) ช่วงแรกเริ่มเข้ารับรักษา หลังจากนั้น 12, 24, 48 ชั่วโมงตามมา พบว่า ค่า lactate ในเลือดที่วัดในเวลา 12 ชั่วโมงหลังจากเริ่มเข้ารับรักษา เป็นตัวที่ใช้ทำนายการเสียชีวิตได้เร็วกว่าการวัด heart rate, blood pressure, base excess, or measures made by gastric tonometry⁽²³⁾

5) ในปีค.ศ.1997, Hatherilli M, Sajjanhar T, Tibby SM, และคณะ ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กหลังผ่าตัดโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดใน Pediatric intensive care unit (PICU) โดยทำการตรวจ serum lactate, base excess ขณะแรกเริ่ม และหลังจากนั้นทุก 6 ชั่วโมงที่เป็น พบว่าค่า lactate ในเลือดที่เจาะแรกเริ่มเข้า PICU ที่มีค่ามากกว่า 6 mmol/L พบในผู้ป่วยที่เสียชีวิต มากกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการผ่าตัด ซึ่งสามารถใช้ทำนายโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้ โดยมี sensitivity of 50%, specificity of 90%, positive predictive value of 68%⁽¹⁶⁾

6) ในปีค.ศ.2004, Anthony F. Rossi และคณะ ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กหลังผ่าตัดโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดใน Pediatric intensive care unit (PICU) เกี่ยวกับเรื่อง Goal-directed medical therapy and point-of-care testing improve outcomes after congenital heart surgery พบว่าการตรวจติดตามค่า lactate ในเลือดสามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์ผลลัพธ์ของผู้ป่วยหลังผ่าตัดได้ รวมทั้งการรักษาผู้ป่วยหลังผ่าตัดที่อาศัยการติดตามค่า lactate ในเลือดโดยตั้งเป้าการรักษาให้มีค่า lactate ในเลือดกลับมาสู่ค่าปกติ พบว่าอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลง⁽¹⁷⁾

7) ในปีค.ศ.1999, David B Pyne และคณะ ได้ศึกษาการนำเครื่อง hand-held portable Lactate Pro Analyser มาวัดค่า lactate ในเลือดจาก capillary blood เปรียบเทียบกับเครื่องวัดค่า lactate 3 เครื่อง ดังนี้ the ABL 700 series Acid-base analyzer, YSI 2300, Accusport โดยสรุปแล้วว่า hand-held portable Lactate Pro Analyser สามารถวัดค่า lactate ในเลือดได้ถูกต้อง, แม่นยำ เทียบเท่ากับเครื่องอื่น⁽¹²⁾

8) ในปีค.ศ.2001, J. BOLDT, B. KUMLE, S. SUTTNER and G. HAISCH ได้ศึกษาการนำเครื่อง battery-powered handheld lactate analyser (Accusport), a bench-top blood gas analyzer (Chiron 865 series) เปรียบเทียบกับวัดค่า lactate ในเลือดจากเครื่องวัดมาตรฐานของโรงพยาบาล ศึกษาในผู้ป่วยที่พักรักษาใน ICU โดยสรุปแล้วว่า handheld lactate analyser (Accusport), a bench-top blood gas analyzer (Chiron 865 series) สามารถวัดค่า lactate ในเลือดได้ถูกต้อง, แม่นยำ, รวดเร็ว และประหยัด⁽²⁹⁾