บทความฟื้นวิชา

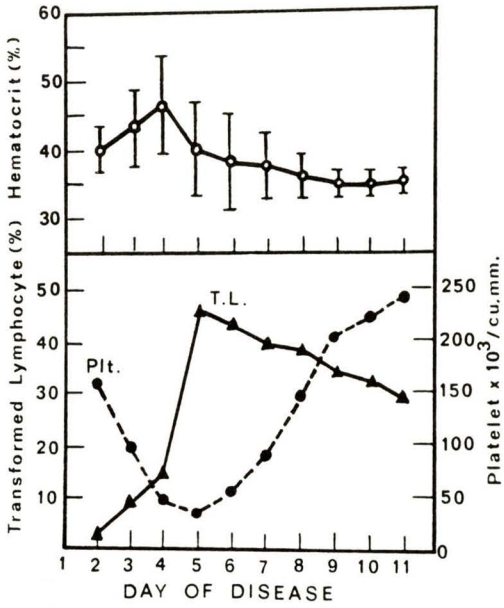
การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาในโรคไข้เลือดออก
Hematological Abnormalities in Dengue Hemorrhagic Fever

วินัย สุวัตถี พ.บ., Ph.D.

โรคไข้เลือดออก เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี้ (Dengue virus) ที่พบมากในเด็กเป็นโรคระบาดในภาคพื้นเอเชียอาคเนย์, ประเทศในแถบทะเลคาริบเบียน, ทะเลแปซิฟิกตะวันออก และอเมริกากลาง[1] การติดเชื้อไวรัสเดงกี้ในคนมีลักษณะทางคลินิกแตกต่างกันมาก ตั้งแต่มีอาการไข้เพียงเล็กน้อย (Dengue fever) จนถึงมีอาการมากเป็นโรคไข้เลือดออก (Dengue hemorrhagic fever or Dengue shock syndrome) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้จากภาวะช็อค และภาวะเลือดออกมาก[2-4] การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญในโรคไข้เลือดออกได้แก่ ผนังของหลอดเลือดฝอยมีการรั่วมากขึ้น ทำให้พลาสมารั่วออกไปจากกระแสไหลเวียนโลหิต ทำให้ปริมาตรของพลาสมาในหลอดเลือดลดลงเป็นสาเหตุให้ความดันเลือดต่ำลง จนมีอาการช็อค, นอกจากนั้นยังมีจำนวนเกร็ดเลือดลดลง และมีการเปลี่ยนแปลงในการแข็งตัวของเลือด ทำให้มีอาการเลือดออกมาก ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องจะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้[5,6] การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาในโรคนี้สะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาเหล่านี้ ซึ่งสามารถใช้ในการช่วยการวินิจฉัยโรคตลอดจนเป็นแนวทางในการศึกษาค้นคว้าถึงกลไกการเกิดโรค ในโรคไข้เลือดออกด้วย[7]

1. ***Hematocrit and hemoglobin*** การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาในโรคไข้เลือดออกประการแรกคือ พบว่าค่าฮีมาโตคริตสูงขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่จะสูงมากกว่า 40% ในบางรายอาจสูงได้ถึง 56-60%[5-8] ระดับฮีโมโกลบินก็มีค่าสูงขึ้นด้วย ส่วนใหญ่จะสูงกว่า 14 กรัม/ดล. ภาวะเลือดข้นนี้จะเริ่มตรวจพบได้ตั้งแต่วันที่ 2-3 ของโรค และจะเห็นได้ชัดในระยะก่อนช็อคและในระยะช็อคของโรค หลังจากนั้นจึงค่อย ๆ ลดลงสู่ระดับปกติในระยะพักฟื้นของโรค (รูปที่ 1) ภาวะเลือดข้นนี้จะพบได้ในผู้ป่วยที่มีอาการช็อคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการช็อค แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกมากร่วมด้วยค่าฮีมาโตคริตอาจจะไม่สูงก็ได้เนื่องจากมีการเสียเลือดไป การที่ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีค่าฮีมาโตคริตสูงขึ้น เนื่องจากพลาสมารั่วออกไปจากผนังของเส้นเลือดฝอยที่มีภาวะรั่วมากขึ้น (increased vascular permeability) สิ่งที่สนับสนุนว่ามีพลาสมารั่วออกไปจากระบบไหลเวียนโลหิต คือการที่พบว่ามีน้ำรั่วออกมาอยู่ในช่องปอด, ช่องท้อง, ช่องเยื่อหุ้มหัวใจเป็นจำนวนมาก[9] จากการศึกษาปริมาตรของพลาสมาโดยใช้อัลบูมินที่ติดสลากด้วย ^{131}I ในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก 48 ราย พบว่าพลาสมาได้มีการรั่วออกไปจากภายในหลอดเลือดในระยะไข้ของโรคประมาณวันที่ 2-3 ของไข้และจะเห็นชัดเจนในระยะช็อค

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล



รูปที่ 1 Serial determination of hematocrit, platelet count and atypical or transformed lymphocyte in Dengue hemorrhagic fever/Dengue shock syndrome

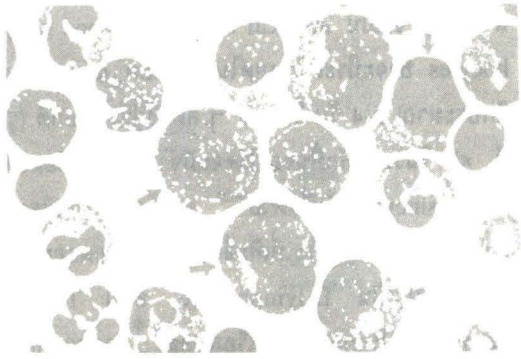
ซึ่งปริมาตรของพลาสมาจะลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ของค่าปกติในผู้ป่วยที่มีอาการช็อค[10] ปริมาตรของพลาสมาที่ลดลงนี้จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค และระยะของโรค ดังนั้นการตรวจหาค่าฮีมาโตคริตเป็นระยะ ๆ ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคไข้เลือดออก จะเป็นเครื่องบ่งชี้ที่สำคัญที่จะช่วยในการวินิจฉัยโรค, การให้การรักษาที่ถูกต้องและการพยากรณ์โรค ได้เป็นอย่างดี

กลไกที่ทำให้มีพลาสมารั่วออกไปนอกระบบไหลเวียนเลือดจนทำให้ปริมาตรของพลาสมาลดลงมากอย่างรวดเร็วจนกระทั่งคุกคามต่อชีวิตของผู้ป่วยนั้นยังไม่เป็นที่ทราบกันดีเชื่อว่าในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเซลล์เยื่อบุของผนังหลอดเลือดฝอยมี permeability เพิ่มมากขึ้นทำให้น้ำและสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น อัลบูมินรั่วออกไป จากการศึกษาส่วนประกอบของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วยไข้เลือดออก 29 รายพบว่าจำนวนโปรตีนเฉลี่ยเท่ากับ 5.9 กรัม/ดล., ความเข้มข้นของอัลบูมินในน้ำเยื่อหุ้มปอดเท่ากับร้อยละ 83.4 ของความเข้มข้นในเลือด ส่วนความเข้มข้นของ IgG เท่ากับร้อยละ 56.4 ของความเข้มข้นในเลือด แต่สารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำเช่น กรดยูริค, ครีอาตินีน, และยูเรียจะมีความเข้มข้นเท่ากันกับในเลือด[11] จากการศึกษาทางพยาธิวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา[9] และกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน[12] ไม่พบพยาธิสภาพที่ชัดเจนในเซลล์เยื่อบุ (endothelial cell) ของผนังเลือดฝอย มีแต่เซลล์เยื่อบุบวมขึ้น รวมทั้ง rough endoplassmic reticulum และ mitochondria ก็บวมขึ้นด้วย ในบางแห่งรอยต่อระหว่างเซลล์เยื่อบุแยกห่างออกจากกัน ซึ่งสิ่งตรวจพบเช่นนี้จะพบได้ในสัตว์ทดลองที่ได้รับ histamine หรือ serotonin หรือทำให้มีจำนวนเกร็ดเลือดต่ำ[12] ดังนั้นในโรคไข้เลือดออกผนังของหลอดเลือดฝอยมี permeability เพิ่มมากขึ้นจึงน่าจะเกิดจาก mediators ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากปฏิกิริยาทางอิมมูนมีผลทำให้ผนังหลอดเลือดฝอยรั่วมากขึ้น mediator ที่สำคัญได้แก่ anaphylatoxin C3a และ C5a ซึ่งเป็นสารที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นระบบคอมพรีเม้นต์ จากการศึกษาของ Malasit P. และคณะพบว่าระดับ C3a และ C5a สูงขึ้นอย่างมากในระยะช็อคของโรค[13] ทั้งนี้เนื่องจากมีการกระตุ้นระบบคอมพรีเม้นต์ทั้งทางตรง (classical pathway) และทางอ้อม (alternate pathway) จากอิมมูนคอมเพล็กซ์ที่เกิดจากการที่มีระดับแอนติบอดีย์ต่อเชื้อเดงกี้สูงขึ้นมากอย่างรวดเร็ว หลังจากการติดเชื้อครั้งที่สอง และแอนติบอดีย์นี้ไปจับกับไวรัสเดงกี้เกิดเป็นอิมมูนคอมเพล็กซ์ขึ้นทำให้มีการกระตุ้นระบบคอมพรีเม้นต์อย่างรุนแรงเป็นผลให้มีระดับ C3, C3 proactivator, C4 และ C5 ลดต่ำลง[14-19] สำหรับ histamine ซึ่งพบว่ามีระดับเพิ่มมากขึ้นในโรคไข้เลือดออกและสัมพันธ์ไปกับความรุนแรงของโรค[20] ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าจะมีบทบาทในการเพิ่ม vascular permeability ด้วยหรือไม่ เนื่องจากภาวะช็อคในโรคไข้เลือดออกไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้ยาต้านฮีสตามีน การที่มีระดับฮีสตามีนสูงขึ้นอาจเป็นผลจากการที่มีปริมาณ C3a และ C5a เพิ่มขึ้น หรือจากการที่มีการกระตุ้นและการทำลายเกร็ดเลือดทำให้มีการปลดปล่อย

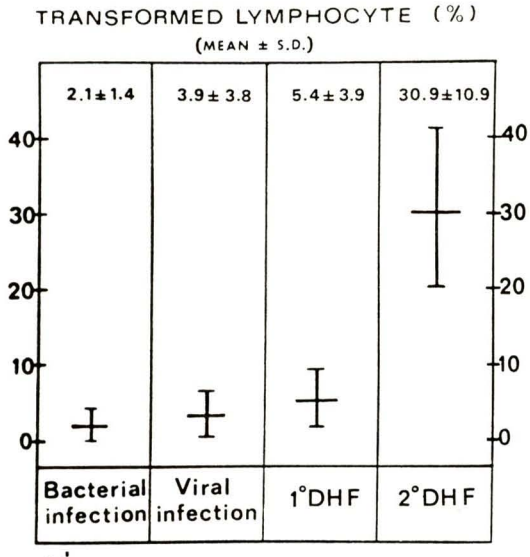
ฮีสตามีนออกมา ซึ่งกระบวนการทั้งสองนี้ได้เกิดขึ้นในผู้ป่วยไข้เลือดออกในระยะช็อคอยู่แล้ว mediator อีกตัวหนึ่งที่อาจทำให้มี vascular permeability เพิ่มขึ้นซึ่งได้รับการศึกษาในโรคไข้เลือดออกคือ ระบบ kallikrein - kinin แต่ไม่พบว่า kinin มีบทบาทที่สำคัญแต่อย่างใด[21] นอกจากนั้นได้มีผู้พบว่าเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดฝอยซึ่งถูกกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่จะปลดปล่อย prostacycline (PGI2) ออกมามาก ซึ่งมีผลทำให้ vascular permeability เพิ่มมากขึ้นด้วย[22]

2. White blood cell count and differential count

จำนวนเม็ดเลือดขาวในโรคไข้เลือดออกมีได้ตั้งแต่จำนวนลดลงเล็กน้อย (mild leukopenia) จนถึงจำนวนสูงขึ้นปานกลาง (moderate leukocytosis) ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยประมาณร้อยละ 77 จะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในเกณฑ์ปกติ (4,000-12,000 ต่อลบ. มม.), ประมาณร้อยละ 16 มีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (ต่ำกว่า 4,000 ต่อลบ.มม.), และประมาณร้อยละ 7 มีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูง (สูงกว่า 12,000 ต่อลบ.มม.) ซึ่งมักจะพบในผู้ป่วยที่มีอาการช็อคหรือมีเลือดออกมาก การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวที่มีลักษณะจำเพาะในโรคไข้เลือดออกคือการที่พบว่ามี atypical หรือ transformed lymphocytes เพิ่มจำนวนมากขึ้นในระยะช็อคหรือเมื่อไข้ลดลงโดยอาจพบได้มากถึง 20-50% (เฉลี่ย 30%) ซึ่งจะเห็นได้ชัดเจนใน buffy coat smear preparation (รูปที่ 2)[23] atypical lymphocytes นี้จะพบได้ (มากกว่า 10%) ตั้งแต่วันที่ 3 ของโรค และจำนวนจะเพิ่มขึ้นสูงสุด ในระยะช็อคหรือเมื่อไข้ลดลง (รูปที่ 1) ซึ่งสามารถนำมาใช้ช่วยในการให้การวินิจฉัยโรคทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการวินิจฉัยแยกโรคจากการติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ และการติดเชื้อแบคทีเรียได้เป็นอย่างดี (รูปที่ 3)[23] จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาว และการนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ตลอดระยะของโรค[24-26] พบว่าในวันแรก ๆ ของโรคจำนวนเม็ดเลือดขาว และการนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ต่อมาจำนวนเม็ดเลือดขาวจึงลดลงเป็นลำดับ โดยที่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดแกรนนูโลซัยต์ลดลง หลังจากนั้นประมาณวันที่ 3-4 ของโรค จึงมีจำนวนโมโนซัยต์ และลิมโฟซัยต์เพิ่มขึ้น

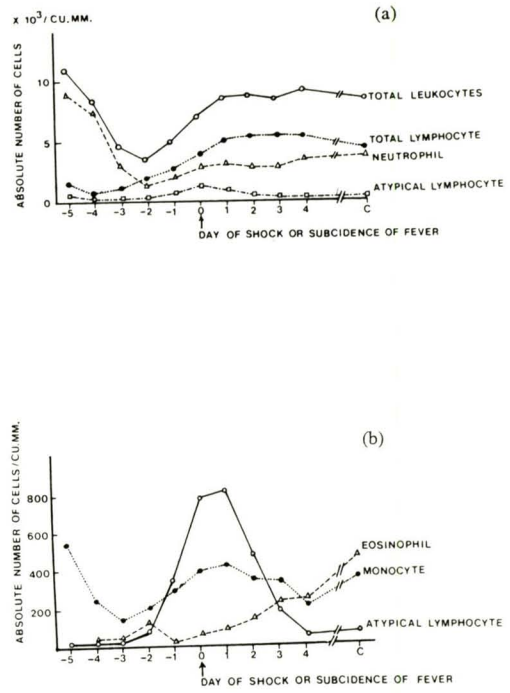


รูปที่ 2 Buffy coat smear preparation in Dengue hemorrhagic fever/Dengue shock syndrome จะพบว่ามี atypical or transformed lymphocyte (ลูกศรชี้) จำนวนมาก

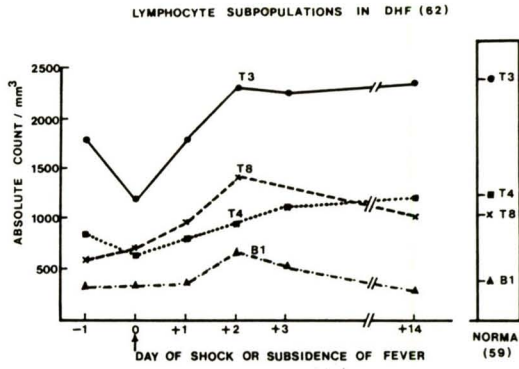


รูปที่ 3 Percentage of transformed or atypical lymphocyte in buffy coat smear in Dengue hemorrhagic fever (2° DHF) as compared to fever (1° DHF) and other viral or bacterial infections.

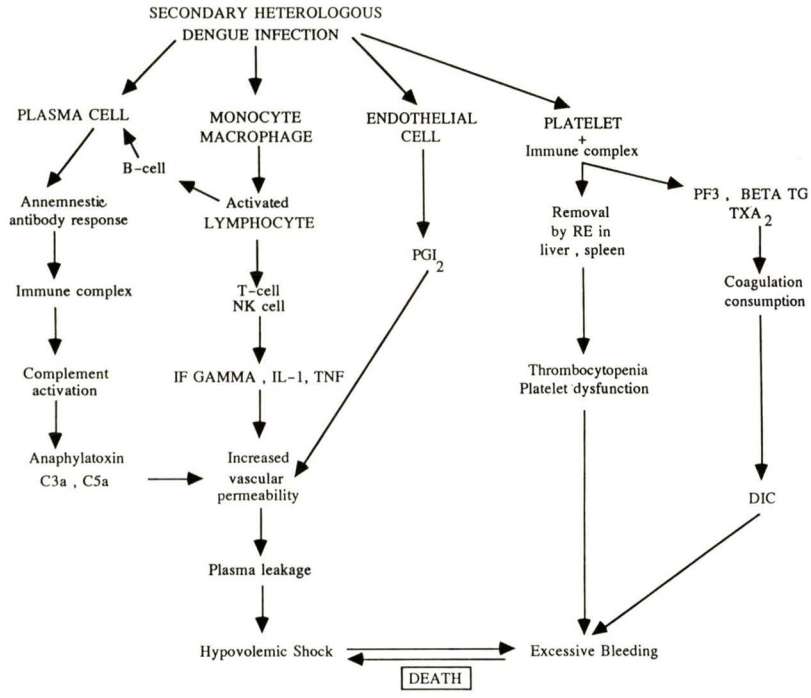
ส่วนใหญ่ จะเป็น atypical หรือ transformed lymphocytes ซึ่งจะมีระดับสูงสุดในระยะช็อค และคงสูงอยู่อีกประมาณ 3-4 วัน จึงค่อย ๆ ลดลงสู่ระดับปกติ (รูปที่ 4) ในระยะพักฟื้นของโรคจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil เพิ่มขึ้นด้วย[24,25] จากการศึกษาชนิดของ atypical lymphocyte ที่เพิ่มขึ้นในโรคไข้เลือดออก พบว่าส่วนใหญ่เป็น B-lymphocyte, ส่วน T-lymphocyte อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือลดลง[27] จากการศึกษาโดยการย้อมด้วยการติดสลากเรืองแสง (immunofluorescent staining) พบว่า B-lymphocyte ที่มี IgG อยู่ที่ผิวของเซลล์มีจำนวนเพิ่มขึ้น 3-4 เท่าของคนปกติในระยะช็อค และมีระดับสูงสุด 1-2 วันหลังจากช็อค[28] ในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ subpopulation ของ T-lymphocyte ตลอดระยะเวลาของโรคในผู้ป่วยที่เป็นโรคไข้เลือดออก พบว่าจำนวนของ T-lymphocyte ทั้งหมด (T3), T-helper/inducer (T4), T-suppressor/cytotoxic (T8) รวมทั้ง natural killer (NK) cell มีจำนวนลดลง ในระยะช็อคของโรค หลังจากนั้นจำนวนของ T-suppressor/cytotoxic (T8) จึงเพิ่มขึ้นทำให้จำนวนของ T-lymphocyte ทั้งหมด (T3) เพิ่มขึ้นด้วย (รูปที่ 5)[29] การที่พบว่ามี T-suppressor (T8) lymphocyte เพิ่มขึ้นนี้คล้ายกับที่พบในสัตว์ทดลองที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี้ ซึ่งเชื่อว่าคงจะมีบทบาทในกลไกทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกด้วย[30,31] สิ่งตรวจพบที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือ ถึงแม้ว่าจำนวนของ NK cell จะลดลงในระยะช็อคของโรค แต่ cytotoxic activity ของ NK cell แต่ละเซลล์เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 1 วัน ก่อนช็อค, มีระดับสูงสุดในวันที่ช็อคหรือวันที่ไข้ลด หลังจากนั้นจึงค่อย ๆ ลดลงในระยะพักฟื้น[32] สิ่งตรวจพบต่าง ๆ เหล่านี้เป็นเครื่องสนับสนุนว่าปฏิกิริยาอิมมูนชนิดพึ่งเซลล์ (cellmediated immunity) มีบทบาทที่สำคัญในกลไกการเกิดโรคไข้เลือดออก[33] โดยเฉพาะอย่างยิ่ง NK cells ซึ่งจะทำหน้าที่ในการกำจัดและทำลายโมโนนิวเคลียร์เซลล์ และมาโครฟาจที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี้ (antibody-dependent - cell-mediated cytotoxicity)[34] หลังจากถูกทำลาย,



รูปที่ 4 Serial determination of white cell count and differential counts in the course of dengue hemorrhagic fever (a) and the absolute number of atypical lymphocyte, monocyte and eosinophil (b)



รูปที่ 5 Kinetics of the subpopulation of T-lymphocytes in dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome.



รูปที่ 6 Diagram of pathogenesis of dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome.

monocyte/macrophage เหล่านี้จะปลดปล่อย mediators ต่าง ๆ เช่น vascular permeability factors, complement activating factors และ thromboplastin ออกมาทำให้ผู้ป่วยมีอาการช็อค และเลือดออกมาก[35]

3. ***Platelets*** จำนวนเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) เป็นสิ่งตรวจพบทางห้องปฏิบัติการที่ทำได้ง่าย และสามารถใช้ช่วยในการวินิจฉัยโรคไข้เลือดออกได้เป็นอย่างดี[3,6] ใน 3 วันแรกของโรคจำนวนเกร็ดเลือดยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังจากนั้นจำนวนเกร็ดเลือดจะเริ่มลดต่ำลงเป็นลำดับตั้งแต่ในระยะไข้ของโรค และลดลงต่ำที่สุดในระยะช็อคหรือเมื่อไข้ลดลง[8,36] (รูปที่ 1) หลังจากนั้นจำนวนเกร็ดเลือดจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะพักฟื้นของโรคและกลับสู่ระดับปกติภายในเวลา 7-10 วัน สาเหตุที่ทำให้จำนวนเกร็ดเลือดต่ำในโรคไข้เลือดออก อาจมีได้ทั้งการสร้างได้น้อยในไขกระดูกและการทำลายเกร็ดเลือดมากหากเจาะไขกระดูกไปตรวจในระยะแรก ๆ ของโรคจะพบว่ามีจำนวนเซลล์ทุกชนิดในไขกระดูกลดลงรวมทั้ง megakaryocyte ด้วย แต่ถ้าทำการตรวจไขกระดูกในขณะที่ผู้ป่วยมีจำนวนเกร็ดเลือดต่ำที่สุด ซึ่งตรงกับระยะช็อคของโรคจะพบว่าในไขกระดูกมีเซลล์ชนิดต่าง ๆ และจำนวน megakaryocyte เพิ่มขึ้นซึ่งส่วนมากจะเป็นตัวอ่อน[37,38] แสดงว่าได้มีการทำลายเกร็ดเลือดในร่างกายมากขึ้น ไขกระดูกจึงต้องทำงานมากขึ้นเพื่อผลิตเกร็ดเลือดออกมาทนแทนที่ถูกทำลายไป Mitrakul et al[39] ได้ทำการศึกษา platelet kinetics ในผู้ป่วยไข้เลือดออก 11 ราย โดยติดสลากเกร็ดเลือดของผู้ป่วยด้วยกัมมันภาพรังสี ^{51}Cr พบว่าเกร็ดเลือดของผู้ป่วยมีอัตราครึ่งชีวิต (half-life survial) เฉลี่ยเพียง 8.5 ชั่วโมง (ค่าปกติเท่ากับ 72-96 ชั่วโมง) แต่เมื่อทำการศึกษาอีกครั้งหนึ่งหลังจากที่ผู้ป่วยหายจากโรคไข้เลือดออกแล้ว พบว่าเกร็ดเลือดมีชีวิตยืนนานเท่าคนปกติ เมื่อติด

ตามดูว่าเกร็ดเลือดถูกทำลายที่ใดในตัวผู้ป่วยโดยการวัดกัมมันภาพรังสีที่อวัยวะต่าง ๆ พบว่าเกร็ดเลือดถูกทำลายส่วนใหญ่ที่ตับและที่ม้าม นอกจากจำนวนเกร็ดเลือดจะต่ำแล้วหน้าที่ของเกร็ดเลือดก็เสียไปด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดด้วย ADP (ADP-induced platelet aggregation) และความสามารถของเกร็ดเลือดในการปลดปล่อย ADP[40-42] นอกจากนั้นยังพบว่าเกร็ดเลือดของผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกปลดปล่อย thromboxane A2 ลดลงด้วย[22] ดังนั้นการที่มีจำนวนเกร็ดเลือดที่ต่ำลงและหน้าที่ของเกร็ดเลือดเสียไปจึงเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีภาวะเลือดออกมาก

กลไกที่ทำให้มีการทำลายเกร็ดเลือดมาก และหน้าที่ของเกร็ดเลือดเสียไปนี้ยังไม่เป็นที่ทราบกันชัดเจน เชื่อว่าเป็นผลของอิมมูนคอมเพล็กซ์ที่มาเกาะจับติดอยู่ที่ผิวของเกร็ดเลือดทำให้เกร็ดเลือดจับกลุ่มกันมากขึ้นและถูกจับกินโดยเซลล์ในระบบ reticuloendothelial ในตับและม้าม และการที่มีอิมมูนคอมเพล็กซ์มาจับอยู่ที่ผิวของเกร็ดเลือดจะทำให้หน้าที่ของเกร็ดเลือดเสียไปด้วย จากการศึกษาโดยการย้อมพิเศษด้วยการติดสลากเรืองแสง สามารถแสดงให้เห็นว่ามีอิมมูนคอมเพล็กซ์ซึ่งประกอบด้วยแอนติเจนของไวรัสเดงกี้, อิมมูนโนกลอบุลินและคอมพรีเมนต์ อยู่บนผิวของเกร็ดเลือด[43,44] แต่ไม่ทราบว่าอิมมูนคอมเพล็กซ์มาเกาะติดอยู่บนผิวของเกร็ดเลือดโดยตรงหรือมีไวรัสเดงกี้มาจับอยู่บนผิวของเกร็ดเลือดก่อน แล้วจึงมีแอนติบอดีย์ต่อไวรัสเดงกี้มาจับแอนติเจนของไวรัสเดงกี้ในภายหลัง ทั้งสองกรณีย่อมนำไปสู่การทำลายเกร็ดเลือดโดยอาศัยคอมพรีเม้นต์ และ/หรือถูกจับกินโดย reticuloendothelial system เกร็ดเลือดที่ถูกทำลายนี้จะปลดปล่อย vasoactive amines ออกมากระตุ้นระบบการแข็งตัวของหลอดเลือด และช่วยส่งเสริมให้ผนังของหลอดเลือดฝอยมีการรั่วมากขึ้น[6] การที่เกร็ดเลือดถูกทำลายโดยกลไกทางอิมมูนนี้อาจพบได้ในการติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ หลายชนิด[45-48] นอกจากนั้นเกร็ดเลือดยังถูกใช้ไปในการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยที่มีอาการหนักจนกระทั่งมีการแข็งตัวของเลือดทั่วร่างกาย (disseminated intravascular clotting-DIC)[49] จะยิ่งทำให้จำนวนเกร็ดเลือดลดต่ำลงไปอีก

4. Coagulation ความผิดปกติในระบบการแข็งตัวของเลือดเป็นสาเหตุส่งเสริมที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกมีภาวะเลือดออกมาก การทดสอบกรองในระบบแข็งตัวของเลือด (screening coagulogram) พบว่ามี prolonged partial thromboplastin time ในผู้ป่วยร้อยละ 54.6, prolonged prothrombin time ร้อยละ 33.3, ส่วน thrombin time ส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ[16,50] เมื่อทำการวัดระดับของแฟคเตอร์ต่าง ๆ ที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือด พบว่าเกือบทุกแฟคเตอร์มีระดับลดต่ำลงมากน้อยแตกต่างกัน ได้แก่ แฟคเตอร์ II, V, VII, VIII, IX, X และ XII (ตารางที่ 1)[41,51] ในการศึกษาร่วมขององค์การอนามัยโลก พบว่าจำนวนของเกร็ดเลือดและระดับของ fibrinogen ลดลงสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค พร้อม ๆ กับระดับของ fibrin degradation products (FDP) เพิ่มขึ้นด้วย[17] Suvatte et al[16] ศึกษาในผู้ป่วยไข้เลือดออกในเด็ก 149 ราย พบว่ามีระดับของ FDP เพิ่มขึ้นเล็กน้อยถึงปานกลาง (11-16 ไมโครกรัมต่อดล.) ในผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีความรุนแรงทุกระดับโดยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่ชัดเจน เช่นเดียวกัน Bokish et al[18] ก็พบว่าระดับของ FDP ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเพิ่มขึ้นเล็กน้อยโดยที่ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค และจากการศึกษา fibrinogen metabolism ในผู้ป่วยไข้เลือดออก Srichaikul et al[52] พบว่าผู้ป่วยไข้เลือดออก 5 ใน 7 ราย ที่ไม่มีอาการช็อคมีหลักฐานว่ามีการใช้ fibrinogen ไปมากขึ้นโดยไม่มีความผิดปกติในระบบการแข็งตัวของเลือด จากการที่พบว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกมีแฟคเตอร์ต่าง ๆ ในระบบการแข็งตัวของเลือดลดลง, มีระดับ FDP สูงขึ้นเพียง 2-4 เท่าของคนปกติ และมี euglobulin lysis time อยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงสรุปได้ว่าในโรคไข้เลือดออกมีการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด ซึ่งอาจเกิดจากอิมมูนคอมเพล็กซ์ไปกระตุ้นผ่านทางแฟคเตอร์

ตารางที่ 1 การศึกษาปริมาณของแฟคเตอร์ต่าง ๆ ที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก

แฟคเตอร์	จำนวนผู้ป่วย	จำนวนที่ผิดปกติ	ผิดปกติร้อยละ
Fibrinogen	24	22	91.6
Factor II	24	20	83.3
Factor V	21	6	28.6
Factor VII	18	3	16.6
Factor VIII	18	5	27.7
Factor IX	19	8	42.1
Factor X	18	12	66.6
Factor XII	20	8	40.0

XII (Hageman factor) และ platelat factor 3 (PF3) จากการสลายตัวของเกร็ดเลือด ทำให้มีการใช้แฟคเตอร์ต่าง ๆ ในการแข็งตัวของเลือดไป เรียกว่า consumptive coagulopathy[6,41] ถึงแม้ว่าจะมีการแข็งตัวของเลือดภายในหลอดเลือดบ้างแต่ร่างกายก็สามารถสลายเลือดที่แข็งตัวเหล่านั้นได้ Funahara et al[53] เชื่อว่าในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งพบว่ามีระดับ alpha 2 antiplasmin ต่ำ ทำให้สามารถสลายเลือดที่แข็งตัวภายในเส้นเลือดได้เร็ว นอกจากนั้นผู้ป่วยยังสามารถกำจัด FDP ไปได้เร็ว นอกจากนั้นผู้ป่วยยังสามารถกำจัด FDP ไปได้เร็วจึงมีระดับ FDP ไม่สูงมากเช่นที่พบใน DIC ทั้ง ๆ ที่มีระดับ fibrinogen ต่ำ แต่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการช็อค และมีเลือดออกมากจะมี DIC ชัดเจน[49] โดยการที่ตรวจพบว่านอกจากจำนวนเกร็ดเลือดจะต่ำแล้วผู้ป่วยยังมีระดับ fibrinogen ต่ำมาก, มี euglobulin lysis time ยาวนาน, และมีระดับ FDP สูงมาก ในผู้ป่วยที่เสียชีวิต 2 ราย เมื่อตรวจศพพบว่ามี fibrin thrombi ทั่วร่างกาย นอกจากนั้นภาวะเลือดออกมากยังถูกส่งเสริมโดยการกระตุ้นของคอมพรีเม้นต์ผ่านทางแฟคเตอร์ XII ทำให้มีการสร้าง bradykinin เพิ่มขึ้นซึ่งจะช่วยส่งเสริมการทำงานของ thrombin ที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด ทำให้มีการปลดปล่อย plasminogen activator และ prostacycline (PGI2) ออกมาจากเซลล์เยื่อบุของผนังหลอดเลือด[22] นอกจากนั้น protein C ซึ่งเป็น natural anticoagulant ที่สำคัญตัวหนึ่งยังถูกกระตุ้นโดย thrombin-thrombomodulin complexes และ activated protein C นี้จะทำหน้าที่ทำลายแฟคเตอร์ VIIa และเฟคเตอร์ VIIIa รวมทั้งไปลดปริมาณของ antiplasmin activator ทำให้ plasminogen เปลี่ยนเป็น plasmin ได้มากขึ้น[53] ดังนั้นใน โรคไข้เลือดออกจึงมีกระตุ้นซึ่งกันและกัน และเกี่ยวข้องเชื่อมโยงกันระหว่างระบบอิมมูน, ระบบคอมพรีเม้นต์, ระบบแข็งตัวของเลือด, ระบบ plasmin, ระบบ kinin, เกร็ดเลือด และระบบ arachinodic acid cascade รวมทั้งเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด เป็นผลทำให้มีการปลดปล่อย mediators ต่าง ๆ ออกมาทำให้ผู้ป่วยมีอาการช็อค และเลือดออกมาก[35] ดังแสดงไว้ในรูปที่ 6

5. ***Bone marrow*** ได้มีการศึกษาเปลี่ยนแปลงของไขกระดูกในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกหลายคณะด้วยกัน[37,38,54-56] พบว่าในระยะแรก ๆ ของโรค (febrile stage) ไขกระดูกมีจำนวนเซลล์ลดลง (hypocellular) และการเจริญเติบโตของเซลล์ทุกชนิดมีการชะงักงัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ megakaryocyte มีการชะงักงันมากกว่าเซลล์ชนิดอื่น แต่มีจำนวนลิมโฟซัยต์, โมโนซัยต์ และเรติคูลัมเซลล์เพิ่มมากขึ้น รวมทั้งมีฮีสติโอซัยต์ที่จับกินเซลล์ชนิดอื่น ๆ ด้วย (hemophagocytosis) ต่อมาประมาณวันที่ 5 ถึงวันที่ 8 ของโรคเซลล์ทุกชนิดใน

ไขกระดูกจะมีจำนวนเพิ่ม มากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่ง megakaryocyte ตัวอ่อนเพิ่มจำนวนขึ้น ในระยะพักฟื้นของโรคเซลล์ในไขกระดูกมีจำนวนเพิ่มขึ้นปานกลาง เซลล์ที่สร้างเม็ดเลือดแดงมีจำนวนมากขึ้นรวม ทั้งลิมโฟซัยต์ก็เพิ่มมากขึ้นด้วย เซลล์ megakaryocyte ส่วนใหญ่จะเป็นตัวแก่ที่กำลังสร้างเกร็ดเลือดออกมาจำนวนมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Thongcharoen P. (Ed) Monograph on Dengue/ Dengue Hemorrhagic Fever. World Health Organization, 1993.
2. Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margotta MR. Dengue and chikungunya virus infection in Thailand 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. Amer J Trop Med Hyg. 1969 ; 18 : 954-71.
3. WHO. Guide for diagnosis, treatment and control of dengue hemorrhagic fever (Ed. 2.) Technical Advisory Committee on DHF for the South-East Asian and the Western Pacific Regions. World Health Oranization, 1980.
4. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of Dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 1987 ; 18 : 392-7.
5. Tuchinda P. Hemorrhagic fever in Thailand : physiologic derangement. J Med Assoc Thailand. 1973 ; 56 : 1-5.
6. Suvatte V. Hemorrhagic disorders. Part 2, Tropical Asia : Dengue hemorrhagic fever. Clin Hematol. 1981 ; 10 : 933-62.
7. Suvatte V. Dengue hemorrhagic fever : Hematological abnormalities and pathogenesis. J Med Assoc Thailand. 1978 ; 61 (Supp1.3) : 53-8.
8. Nelson ER, Bierman HR, Chulachata R. Hematologic findings in the 1960 hemorrhagic fever epidemic (dengue) in Thailand. Am J Trop Med Hyg. 1964 ; 13 : 642-9.
9. Bhamarapravati N, Tuchinda P, Boonpucknavig V. Pathology of Thailand hemorrhagic fever : a study of 100 autopsy cases. Ann Trop Med Parasitol. 1967 ; 61 : 500-10.
10. Suwanik R, Tuchinda P, Tuchinda S, et al. Plasma volume and other fluid space studies in Thai hemorrhagic fever. J Med Assoc Thailand. 1967 ; 50 : 64-6.
11. Chavalittamrong B, Angsusingha K, Tuchinda P, et al. Diagnostic significance of pH, lactic acid dehydrogenase, lactate and glucose in pleural fluid. Respiration 1979 ; 38 : 112-20.
12. Sahaphong S, Riengrojpitak S, Bhamarapravati N, Chirachariyavej T. Electron microscopic study of the vascular endothelial cell in dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 1980 ; 11 : 194-204.
13. Malasit P. Complement and dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 1987 ; 18 : 316-20.
14. Russel PK, Intavivat A, Kanchanopitant S. Antidengue immunoglobulins and serum B1c/a globulin levels in dengue shock syn-drome. J Immunol 1969 ; 102 : 412-20.
15. Phanichyakarn P, Pongpanich B, Issarangkura P. et al. Preliminary communication : serial serum B1c/a globulin determination in individuals with dengue hemorrhagic fever. Asian J Med. 1972 ; 8 : 373-5.
16. Suvatte V, Pongpipat D, Tuchinda S, et al. Studies on serum complement C3 and fibrin degradation products in Thai hemorrhagic fever. J Med Assoc Thailand 1973 ; 56 : 24-32.
17. Memoranda. Pathogenic mechanisms in dengue hemorrhagic fever : Report of an international collaborative study. Bull WHO. 1973 ; 48 : 117-33.
18. Bokisch VA, Top FH, Russell PK, et al. The potential pathogenic role of complement in dengue hemorrhagic shock syndrome. New Eng J Med 1973 ; 289 : 996-1000.
19. Phanichyakarn P, Pongpanich B, Issarangkura P, et al. Studies on dengue hemorrhagic fever. III. Serum complement

C3 and platelet studies. J Med Asssoc Thailand. 1977 ; 60 : 301-6.

20. Tuchinda M, Dhorranintra B, Tuchinda P. Histamine content in 24 hour urine in patients with dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Mrd Pub Hlth. 1977 ; 8 : 80-83.
21. Edelman R, Nimmantiya S, Colman RW. et al. Elevation of the plasma kinin system in dengue hemorrhagic fever. J Lab Clin Med. 1975 ; 86 : 410-21.
22. Preeyasombat C, Mahachoklertwattanat, Treepongkkaruna S, et al. The role of prostacyclin (PGI2) and thromboxane A_2 (TXA2) in shock of various etiologies. Mahidol Univ Ann Rep Abstr. 1991 ; 18 : 137.
23. Suvatte V, Longsaman M. Diagnostic value of buffy coat preparation in dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 1979 ; 10 : 7-12.
24. Suvatte V, Malasit P, Sarasombath S, et al. Immunopathogenesis of Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. Proceedings of the Cerebration of Chiang Mai University 25 th Anniversary Workshop on AID/SCI Funded Research in Thailand, December 4-6, 1989, p. 1-12.
25. Wells RA, Scott RMcN, Pavanand K, et al. Kinetics of peripheral blood leukocyte alterations in Thai children with dengue hemorrhagic fever. Infection and Immunity 1980 ; 28 : 428-33.
26. Thisyakorn U, Nimmannitya S, Ningsanond V, Soogarun S. Atypical lymphocyte in Dengue hemorrhagic fever : Its value in diagnosis. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 1984 ; 15 : 32-36.
27. Boonpucknavig S, Lochachitranond C, Nimmanittya S. The pattern and nature of the lymplocyte population response in Dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Pub Hlth. 1979 ; 28 : 885-9.
28. Boonpucknavig S, Bhamarapravati N, Nimmannitya S, et al. Immunofluorescent staining of the surfaces of lymphocytes in suspension from patients with dengue hemorhagic fever. Am J Pathol. 1976 ; 85 : 37-38.
29. Sarsombath S, Suvatte V, Homchampa P. Kinetics of lymphocyte subpopulations in Dengue hemorrhagic fever/Dengue shock syndrome. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 1988 ; 19 : 649-56.
30. Pavri KM, Prasad SR. T suppressor cell role in Dengue hemorrhagic fever and Dengue shock syndrome. Rev Infect Dis 1980 ; 2 : 142-6.
31. Chaturvedi UC. Virus induced factor in AIDS and dengue. Immunology Today 1986 ; 7 : 159.
32. Homchampa P, Sarasombath S, Suvatte V, Vongskul M. Natural killer cell in Dengue hemorrhagic fever/Dengue shock syndrome. Asian Pacific J Aller Immunol. 1988 ; 6 : 95-102.
33. Pang T. Delayed-type hypersensitivity : Probable role in the pathogenesis of Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. Rev Infect Dis 1983 ; 5 : 346-52.
34. Kurane I, Hebblewaite D, Ennis FA. Characterization with monoclonal antibodies of human lymphocytes active in natural killing and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of Dengue virusinfected cell. Immunology 1986 ; 58 : 429-36.
35. Halstead SB. Pathophysiology and pathogenesis of Dengue hemorrhagic fever. In : Thongcharoen P. (ed.) Monograph on Dengue/Dengue hemorhagic fever. World Health organization, 1993 : 80-103.
36. Halstead SB. Dengue, hematologic aspects. Seminars in Hematology 1982 ; 19 : 116-31.
37. Na-Nakorn S, Suingdumrong A, Pootrakul S, et al. Bone marrow studies in Thai hemorrhagic fever. Bull Wld Hlth Org. 1966 ; 35 : 54-5.
38. Bierman HR, Nelson ER. Hematodepressive virus diseases of Thailand. Ann Int Med. 1965 ; 62 : 867-84.
39. Mitrakul C, Poshyachinda M, Futrakul P, et al. Hemostatic and platelet kinetic studies in Dengue hemorrhagic fever. Am J Trop

Med Hyg. 1977 ; 26 : 975-84.
40. Suvatte V, Mahasandana C, Jayavasu J. Platelet function in Dengue hemorrhagic fever. Fifteenth SEAMEO-TROPMED Seminar on Tropical Pediatric Problems in Southeast Asia, November 1975, Bangkok, p. 68.
41. Mitrakul C. Bleeding diathesis in Dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian Trop Med Pub. Hlth. 1979 ; 10 : 434-7.
42. Srichaikul T, Nimmannitya S, Sripaisarn T, et al. Platelet function during the acute phase of Dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 1989 ; 20 : 19-23.
43. Phanichayakarn P, Israngkura PB, Krisarin C, et al. Studies on Dengue hemorrhagic fever IV. Fluorescent staining of the immune complexes on platelets. J Med Assoc Thailand 1977 ; 60 : 307-10.
44. Boonpucknavig S, Vuttiviroj O, Bunnag C, et al. Demonstration of Dengue antibody complexes on the surface of platelets from patients with Dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg. 1979 ; 28 : 88184.
45. Lu WC. Agglutination of human platelets by influenza (PR 8 strain) virus and mumps virus. Fed Proc. 1958 ; 17 : 446.
46. Jerushalmy A, Kohn A, de Vries A. Interaction of myxovirus with human blood platelets in vitro. Proc Soc Exp Biol Med. 1961 ; 106 : 462-6.
47. Osler AG, Siraganian RP. Immunologic mechanisms of platelet damage. Prog Allerg. 1972 ; 16 : 450-98.
48. Israels ED. Nisli G, Paraskevas F, et al. Platelet Fc receptor as a mechanism for Ag-Ab complex induced platelet injury. Throm Diath Hemorrh. 1973 ; 29 : 434-44.
49. Srichaikul T, Punyagupta S, Nitiyanan P, et al. Disseminated intravascular coagulation in adult dengrue hemorrhagic fever. Report of three cases. J Med Assoc Thailand. 1975 ; 6 : 106-14.
50. Bhanchet P. Studies of hemostasis in Thai hemorrhagic fever. Bull Wld Hlth Org. 1966 ; 35 : 45-6.
51. Isarangkura PB, Bintadish P, Pongpanich B, et al. Hemostatic Derangement in Dengue hemorrhagic fever in children. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth. 1986 ; 17 : 138-140.
52. Srichaikul T, Nimmannitya S, Artchararit N, et al. Fibrinogen metabolism and disseminated intravascular coagulation in Dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg. 1977 ; 26 : 525-32.
53. Funahara Y, Sumarmo, Wirawan R. Features of DIC in Dengue hemorrhagic fever. Biblioteca Haematologica 1983 ; 49 : 201-11.
54. Nelson ER, Chulajata R. Hematology of Thai hemorrhagic fever (dengue). Bull Wld Hlth Org. 1966 ; 35 : 43-4.
55. Nelson ER, Bierman HR, Chulajata R. Hematologic phocytosis in postmortem bone marrows of Dengue hemorrhagic fever. J Med Sci. 1966 ; 252 : 68-74.
56. Kho LK, Wibur H, Himawan T. Blood and bone marrow changes in Dengue hemorrhagic fever. Pediat Indonesia 1962 ; 12 : 31-9.