

บทบรรณาธิการ

ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation, DIC) นั้นไม่ใช่โรคใดโรคหนึ่งจำเพาะ แต่เป็นภาวะแทรกซ้อนจากโรคอื่น โดยสาเหตุของ DIC มีมากมายเช่น การติดเชื้อ มะเร็ง อุบัติเหตุรุนแรง โรคทางสูติกรรมบางอย่าง หลอดเลือดผิดปกติ ปฏิกริยาภูมิแพ้รุนแรง ความร้อนรุนแรง เป็นต้น ในโรคติดเชื้อรุนแรง อาจทำให้เกิด DIC ถึงหนึ่งในสาม โดยอุบัติการณ์ของ DIC ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกนั้นเกิดใกล้เคียงกัน¹ ซึ่งเชื่อว่าการเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อผนังเซลล์แบคทีเรีย (เช่น lipopolysaccharide, lipoteichoic acid เป็นต้น) หรือต่อ exotoxin ของแบคทีเรียแกรมบวก นำไปสู่การปล่อยสารกระตุ้นการอักเสบต่างๆ และกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือด ระบบธรรมชาติ (natural anticoagulant pathway) และมีผลต่อระบบสลายไฟบรินด้วย โดยปัจจุบันมีการศึกษาในหนูที่มีการติดเชื้อพบว่าโครงสร้างคล้ายใยแมงมุมในหลอดเลือด (intravascular webs) ที่เรียกว่า neutrophil extracellular traps (ซึ่งเกิดจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ปล่อยปล่อยโครงร่างโครมาตินในนิวเคลียสพร้อมกับสารเปปไทด์และเอนไซม์ต่างๆ ในแกรนูล ออกมาภายนอกเซลล์) ร่วมกับเกล็ดเลือดไฟบริน มาประสานกัน มีบทบาทต่อการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด²

การเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการของภาวะ DIC มักพบ thrombocytopenia, prolonged global coagulation assays, increased fibrin degradation products อย่างไรก็ตามผลเลือดเช่นนี้สามารถพบได้ในภาวะอื่นเช่นกัน เช่น massive blood transfusion, liver cirrhosis เป็นต้น นอกจากนี้ผลเลือดผิดปกติแต่ละอย่างสามารถพบได้โดยยังไม่มี DIC ก็ได้ เช่นภาวะติดเชื้อเองสามารถทำให้เกล็ดเลือดต่ำได้จากหลายกลไกทั้งการสร้างลดลง การทำลายเพิ่มขึ้น การถูกดักจับในม้าม หรือภาวะ hemophagocytosis สำหรับ fibrinogen เป็น acute phase protein จึงพบค่าสูงขึ้นได้ในภาวะอักเสบหรือติดเชื้อ ดังนั้นจึงไม่ไวมากนักในการวินิจฉัย DIC ระยะต้น เพราะมักจะต่ำในรายที่มีอาการรุนแรง ทั้งนี้การติดตามตรวจเลือดต่อเนื่องในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) ในช่วงแรกหากพบระดับเกล็ดเลือดลดลงชัดเจน ค่า clotting assay ยาวขึ้น หรือระดับ fibrin split product เพิ่มขึ้นชัดเจนสามารถบ่งบอกถึงการเกิด DIC ในระยะต้นและสัมพันธ์กับอวัยวะล้มเหลวมากขึ้นและอัตราการตายที่ 28 วัน³

ยังไม่มีมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการเพียงหนึ่งอย่างที่สามารใช้ในการวินิจฉัย DIC ได้อย่างแม่นยำ ดังนั้นจึงมีการเสนอแนวทางการวินิจฉัย DIC โดย International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)⁴ โดยต้องมีโรคหรือภาวะที่ทำให้เกิด DIC ร่วมกับการคำนวณคะแนนจากผลเลือด 4 อย่างคือ ระดับเกล็ดเลือด prothrombin time (PT), fibrin-related marker (เช่น D-dimer) และ fibrinogen พบว่ามีความไวร้อยละ 93 ความจำเพาะร้อยละ 98 อย่างไรก็ตามระดับ D-dimer ที่ใช้แยกคะแนนระหว่าง 2 (moderate increase) และ 3 (strong increase) คะแนนนั้นเป็นผู้เสนอใช้เกณฑ์ตัดที่ร้อยละ 25 และร้อยละ 75 quartiles จากกลุ่มผู้ป่วย 1,000 รายพบจุดตัดที่ 1,000 ng/mL และ 3,000 ng/mL ตามลำดับ และมีอีกการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ใช้จุดตัดที่ 400 ng/mL และ 4,000 ng/mL ตามลำดับ มีการศึกษาตรวจเลือดติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดและค่า PT ใน 48 ชั่วโมงในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง 163 คน แล้วนำมาคำนวณคะแนนที่เรียกว่า simple evolving DIC score⁵ โดยประเมิน 4 ข้อ (กำหนดหนึ่งคะแนนสำหรับแต่ละข้อ) คือ 1) ระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า $100 \times 10^9/L$; 2) Prothrombin time ≥ 15.0 sec; 3) 20% decrease in platelets; และ 4) ≥ 0.3 -sec increase in PT (ทั้งนี้ กำหนดให้ 2 คะแนนถ้าระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า $60 \times 10^9/L$ และ 2 คะแนนถ้าค่า PT > 20 sec) พบว่าบอกรายการณโรคได้ดี ในประเทศญี่ปุ่นมีการศึกษาหาเกณฑ์วินิจฉัย DIC ในผู้ป่วยติดเชื้อที่มี coagulopathy และเสนอ simplified Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) DIC diagnostic criteria สำหรับ sepsis-associated DIC⁶ โดยคำนวณคะแนนจาก 4 ปัจจัยคือ platelet count, PT ratio, antithrombin activity และ FDP level พบว่าสามารถพยากรณ์อัตราการตายที่ 28 วันได้ดี นอกจากนี้ยังมีเกณฑ์วินิจฉัย DIC อื่นๆ อีก^{7,8} เช่น Japanese Association for Acute Medicine (JAAM), revised JAAM, Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW), Korean Society on Thrombosis and Hemostasis (KSTH), Chinese DIC scoring system (CDSS) เป็นต้น ในปัจจุบันมีการศึกษาวิธีการตรวจอื่นๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยหรือทำนายการเกิด DIC เช่น thromboelastography

(TEG), activated partial thromboplastin (aPTT) biphasic waveform analysis, blood peptides⁹ เป็นต้น ซึ่งยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

มีการศึกษาบางชิ้นว่าผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่มี DIC มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ไม่มี DIC สำหรับปัจจัยต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่มี DIC มีการศึกษาบ้าง คือ ระดับ fibrinogen ที่ต่ำ¹⁰ ระดับ presepsin เพิ่มขึ้น¹¹ ระดับ antithrombin และ protein C ในพลาสมาที่ต่ำ¹² ระดับ plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) ที่สูง¹³ มีการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นเกี่ยวกับการให้ anticoagulant หรือ antithrombin พบว่ายังไม่แน่ชัดว่ามีประโยชน์หรือไม่^{14,15} มีการศึกษา recombinant human thrombomodulin (rhTM) พบว่าไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตแต่ช่วยลดระดับ D-dimer¹⁶ มีการศึกษา Xuebijing ในประเทศจีนพบว่าช่วยลดอัตราการตายได้¹⁷

ในวารสารฉบับนี้ พญ.นิศา มะเคืออี่ และคณะได้รายงานเรื่อง ปัจจัยต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด โดยพบว่า การได้รับเม็ดเลือดแดงทดแทน และการได้รับ cryoprecipitate สัมพันธ์กับอัตราการตาย ซึ่งน่าจะบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคนั้นเอง ที่ทำให้มีภาวะช็อคและเลือดออกมากจนต้องได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดทดแทน

เอกสารอ้างอิง

1. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(Suppl 1):15-20.
2. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, Tse M, Esmon CT, Kolaczowska E, et al. Platelet and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood.* 2017;129:1357-67.
3. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med.* 2005;33:341-8.
4. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the scientific and standardization committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5:604-6.
5. Kinasevitz GT, Zein JG, Lee GL, Nazir SA, Taylor FB Jr. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:2214-21.
6. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, et al. A proposal of the modification of Japanese society on thrombosis and hemostasis (JSTH) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria for sepsis-associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24:439-45.
7. Lee DH, Lee BK, Jeung KW, Park JS, Lim YD, Jung YH, et al. Performance of 5 disseminated intravascular coagulation score systems in predicting mortality in patients with severe trauma. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e11912.
8. Wu Y, Luo L, Niu T, Han Y, Feng Y, Ding Q, et al. Evaluation of the new Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System in critically ill patients: A multicenter prospective study. *Sci Rep.* 2017;7:9057.
9. Wakabayashi I, Mambo N, Ueda T, Nonaka D, Lee LJ, Tanaka K, et al. New biomarkers for prediction of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Oct 10:1076029618804078.
10. Schwameis M, Buchtele N, Schober A, Schoergenhofer C, Quehenberger P, Jilma B. Prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in patients admitted to a medical emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2017;24:340-6.
11. Takahashi G, Shibata S, Ishikura H, Miura M, Fukui Y, Inoue Y, et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: a prospective, multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:199-206.
12. Choi Q, Hong KH, Kim JE, Kim HK. Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: high prognostic value of antithrombin and protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. *Ann Lab Med.* 2014;34:85-91.
13. Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, Shintani Y, Ohmori T, Mimuro J, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2006;84:398-405.
14. Kudo D, Hayakawa M, Ono K, Yamakawa K. Impact of non-anticoagulant therapy on patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: A multicenter, case-control study. *Thromb Res.* 2018;163:22-9.
15. Hayakawa M, Kudo D, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Iizuka Y, et al. Antithrombin supplementation and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: A multicenter retrospective observational study. *Shock.* 2016;46:623-31.
16. Hagiwara A, Tanaka N, Uemura T, Matsuda W, Kimura A. Can recombinant human thrombomodulin increase survival among patients with severe septic-induced disseminated intravascular coagulation: a single-centre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2016;6:e012850.
17. Yin Q, Li C. Treatment effects of xuebijing injection in severe septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:949254.