

บทบรรณาธิการ

Disseminated Intravascular Coagulation

ถนอมศรี ศรีชัยกุล*

อาจารย์ที่ปรึกษา แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Disseminated intravascular coagulation (DIC) หมายถึง ภาวะที่มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นใน microcirculation ทั่วร่างกาย โดยทั่วไป DIC นั้นเป็นภาวะแทรกซ้อนซึ่งเกิดขึ้นในระหว่างการดำเนินของโรคตามระบบต่างๆ เมื่อเกิดขึ้นแล้วมีความสำคัญเพราะทำให้การพยากรณ์โรคเลวลง ถ้าให้การวินิจฉัยช้าไปและให้การรักษาไม่ถูกต้องจะทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรมได้

พยาธิกำเนิด และพยาธิสรีรวิทยา ของ DIC^(1,2) (รูปที่ 1)

กลไกการเกิด DIC และผลที่ตามมาจากการเกิด DIC นั้นเชื่อมโยงกันเป็นลูกโซ่ โดยมีปัจจัยต้นเหตุและปรากฏการณ์ต่างๆ ดังนี้ คือ

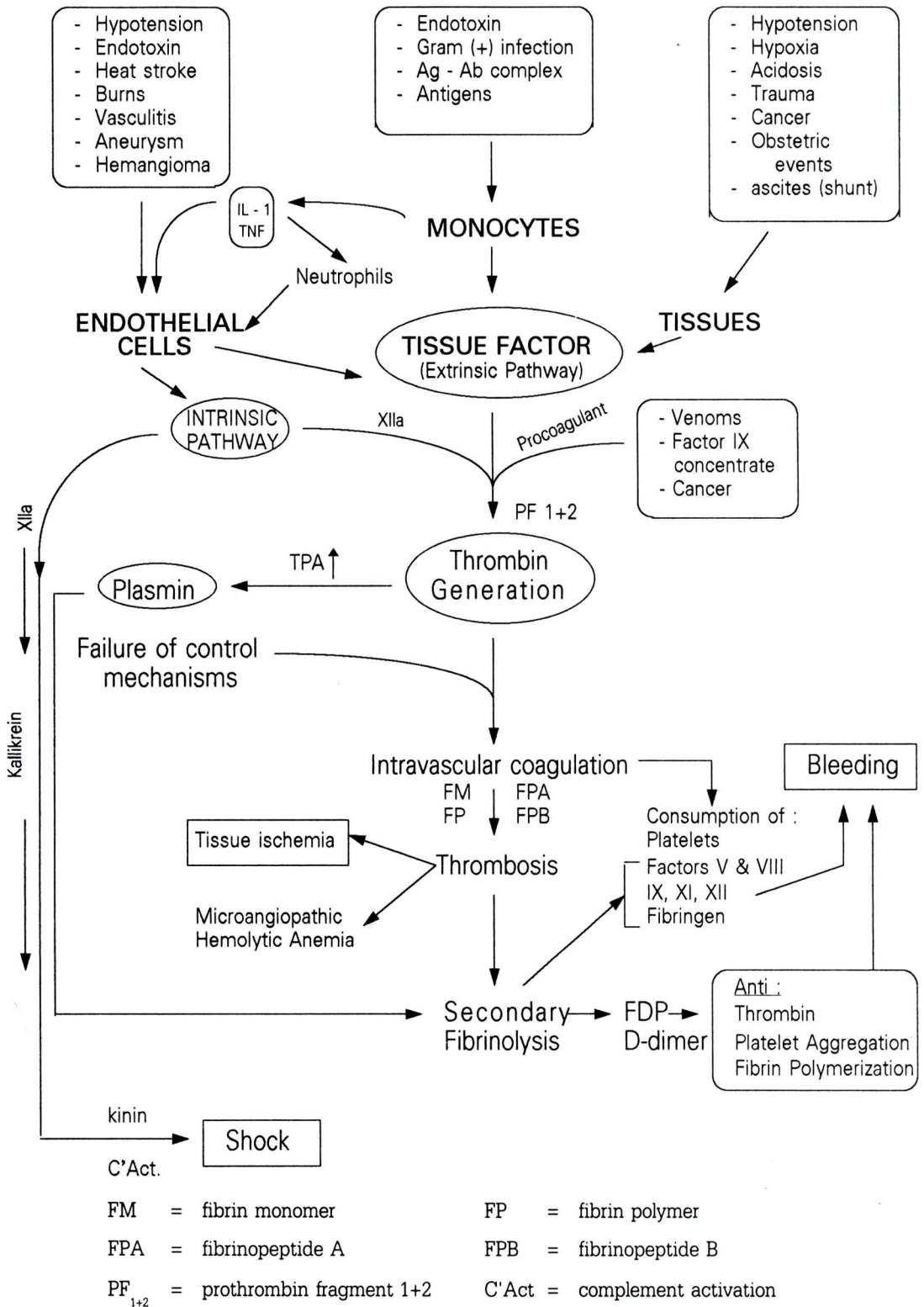
1. Endothelial cell injury ในภาวะปกติ endothelial cell ซึ่งกรุณังด้านในของหลอดเลือดมีคุณสมบัติเป็น anti-clot เพราะสามารถให้สารที่ต่อต้านการเกิด platelet aggregation ต่อต้านการเกิด clot และทำลาย clot ได้ สารดังกล่าวได้แก่ prostacyclin, thrombomodulin และ tissue plasminogen activator (t-PA) ในภาวะที่มี endothelial cell injury จะมีการหลั่งสาร von Willebrand factor, tissue factor และ tissue plasminogen activator inhibitor สำหรับ tissue factor นั้นเป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญมากในการกระตุ้น extrinsic pathway ส่วน von Willebrand factor นั้นทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด

มีการกระตุ้นเกร็ดเลือดซึ่งทำให้มีการกระตุ้นการเกิด clot ต่อเนื่องกันไป นอกจากนั้นในระยะที่มีการฉีกขาดของ endothelial cell จะมีการกระตุ้น Hageman's factor (factor XII) ทำให้เกิด clot ผ่าน intrinsic pathway ได้ด้วย

2. การหลั่ง tissue factor นั้นอาจได้จากแหล่งอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับ endothelial cell เลยก็ได้ เช่น ได้จาก macrophage เซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ ที่พบบ่อยคือ adenocarcinoma, leukemic cell โดยเฉพาะคือ promyelocyte ที่พบใน M₃ จากพิษ trauma ของ tissue ต่างๆ ที่รุนแรง เช่น burn, heat stroke, brain injury จากการ และเด็กที่ตายก่อนคลอด เป็นต้น

3. ในขณะที่ขบวนการเกิด clot เริ่มต้นนั้น ร่างกายได้สร้างขบวนการต่อต้านการเกิด clot และขบวนการกำจัด clot ขึ้นพร้อมๆ กัน ขบวนการต่อต้าน clot นั้นอาศัยสาร inhibitor ซึ่งมาอยู่ในร่างกายและสร้างขึ้นที่ตับ ได้แก่ antithrombin III, protein C, protein S สารเหล่านี้จะถูกกระตุ้นมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด clot ขึ้นในหลอดเลือด สำหรับขบวนการกำจัด clot นั้นเกิดขึ้นจากการกระตุ้นระบบ fibrinolysis โดยการหลั่ง tissue plasminogen activator ซึ่งจะเปลี่ยน plasminogen ที่มีอยู่ในร่างกายสร้างโดยตับให้เป็น plasmin ซึ่งมีฤทธิ์ละลาย clot ได้ นอกจากนั้นการกระตุ้น Hageman factor ซึ่งเกิดจาก endothelial cell injury จะให้สาร kallikrein เปลี่ยน plasminogen ให้เป็น plasmin ด้วย ระบบ RE หรือ histiophagocytic system ก็มีความสามารถในการกำจัด clot ได้เช่นเดียวกัน ในผู้ป่วย

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 11 กันยายน 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 17 กันยายน 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ. (เกียรติคุณ) พญ. ถนอมศรี ศรีชัยกุล แผนก
โลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถ.ราชวิถี เขต
ราชเทวี กทม. 10400



รูปที่ 1 สาเหตุพยาธิกำเนิด และพยาธิวิทยาของ DIC

ที่มี DIC เกิดขึ้นแล้วนั้นแสดงว่า ขบวนการต่อต้าน clot เหล่านี้ได้เสียไปแล้วจนสามารถทำให้เกิด DIC ดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง

4. การเกิด clot ใน microcirculation ทั่วร่างกายทำให้เกิดภาวะ ischemia ของอวัยวะต่างๆ จะขาด oxygen ซึ่งนำโดยเลือดใน microcirculation ไปหล่อเลี้ยง ทำให้มี organ failure เกิดขึ้นในระบบต่างๆ การเกิด clot ทำให้มีการนำเกร็ดเลือดไปใช้งาน ทำให้เกร็ดเลือดต่ำลงจนเกิดมีปัญหา bleeding ตามมา

การเกิด fibrinolysis นั้นได้ส่งผลร้ายตามมา เพราะในขณะที่มีการละลายสาร fibrinogen และ fibrin ได้เกิด intermediate product คือสาร FDP และ D-dimer สาร FDP มีฤทธิ์ต่อต้านเกร็ดเลือด ต่อต้านการเกิด clot ที่แข็งแรง และต่อต้าน thrombin ผลที่ตามมาคือ ภาวะ bleeding ซึ่งจะรุนแรงมากน้อยแล้วแต่ว่าภาวะ fibrinolysis รุนแรงแค่ไหน

การเกิด ischemia จาก clot และการเกิด bleeding ที่รุนแรงนำไปสู่ภาวะ total organ failure ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรม

การวินิจฉัย DIC¹⁻⁴ โดยอาศัยหลักสำคัญ 3 ประการคือ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การวินิจฉัย DIC

1. มีโรคต้นเหตุที่ทำให้เกิด DIC
2. มี multisystemic organ failure :
จาก ischemia และ bleeding
3. มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ :
เกร็ดเลือดต่ำ, FDP/D-dimer ↑
prolonged APTT, PT, TT, MAHA

1. มีโรคต้นเหตุซึ่งทำให้เกิด DIC ได้ (ตารางที่ 2)
2. มี multisystemic complications ที่เกิดจากภาวะ anoxia จากการอุดตันของ microthrombi ใน microcirculation ร่วมกับภาวะ bleeding ซึ่งเกิดซ้ำเติมให้รุนแรงมากขึ้น

ตารางที่ 2 โรคต้นเหตุของ DIC

1. โรคติดเชื้อ : bacteria Gram negative > positive virus-DHF
malaria - *P. falciparum*
2. มะเร็ง : non-RE
RE-acute promyelocytic leukemia พบมาก ส่วน acute leukemia อื่นๆ พบ 15-20%
3. Obstetric event : abruptio placenta, dead fetus in utero, amniotic fluid embolism, eclampsia
4. Severe tissue injury : massive tissue necrosis, heat stroke, burn
5. Miscellenous : liver disease, vascular disorders, hemolytic transfusion reaction, autoimmune disease
heparin-induced thrombocytopenia

3. มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ กล่าวคือ
 - 3.1 มีเกร็ดเลือดต่ำมากใน classical DIC ส่วนใหญ่ต่ำกว่า 20,000/mm²
 - 3.2 มีระดับของ FDP และ D-dimer สูงกว่าปกติชัดเจน
 - 3.3 มีการเปลี่ยนแปลงของ coagulogram เช่น prolonged APTT, PT และ TT
 - 3.4 มี microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) ซึ่งเห็นได้จากลักษณะจำเพาะของเม็ดเลือดแดง
 - 3.5 Special tests อื่นๆ ซึ่งมักจะใช้ในงานวิจัยสำหรับความไวมากและการตรวจพบในระยะต้นได้แก่ เกร็ดเลือดต่ำ และ FDP หรือ D-dimer สูงกว่าปกติ ส่วน test ทาง coagulogram และ MAHA เกิด

ซ้ำและอาจไม่พบในบางรายก็ได้

การรักษา DIC^{1,2,5-12} (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การรักษา DIC

1. กำจัดโรคต้นเหตุ
2. รักษาภาวะแทรกซ้อน shock, acidosis, alkalosis, organ failure
3. Replacement therapy in severe bleeding with or without heparin
4. Exchange transfusion in fulminant DIC with unremovable cause, severe bleeding and kidney failure
5. Anticoagulant : heparin and others

1. กำจัดโรคต้นเหตุโดยเร็ว เพื่อหยุดยั้ง process ของ DIC เช่น ให้การรักษาโรคติดเชื้ออย่างเฉียบพลัน และมีประสิทธิภาพ ในภาวะผิดปกติทางสรีรกรรม ต้องรีบเอารกและเด็กออกทันที

2. รักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆ

Shock มักพบหน้าหน้าหรือร่วมด้วยเสมอใน DIC ที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียและไข้เลือดออก shock ส่วนใหญ่เป็น hypovolemic shock การรักษาต้อง promote microcirculation โดยการให้ intravenous fluid โดยในระยะแรกใช้ NSS load เต็มที่ ถ้าไม่ได้ผล ควรให้ plasma expander เช่น dextran 40 เพื่อดึงน้ำเข้า circulation ควรวัด central venous pressure ในรายที่ใช้ dextran 40

รักษาภาวะ acidosis, alkalosis และ systemic complication

3. Replacement therapy

ในรายที่มี DIC รุนแรง และยังกำจัดสาเหตุไม่ได้ ไม่ควรให้สารประกอบในเลือด เช่น เกร็ดเลือด หรือ FFP เพราะจะทำให้ DIC เลวลง นอกจากผู้ป่วยจะมี severe bleeding จริงๆ ในรายที่ให้การรักษาดันเหตุเต็มที่แล้ว

ถ้าผู้ป่วยยังมี bleeding ควรให้ replacement therapy และถ้ายังมี process ของ DIC อยู่ ควรให้ anticoagulant ร่วมด้วยเพื่อป้องกันมิได้ส่วนประกอบของเลือดเหล่านั้นถูกนำไปใช้ในการเกิดลิ่มเลือดต่อไป

4. การทำ exchange transfusion ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มี fulminant DIC มีภาวะเลือดออกอย่างมากมาย ไตวาย และยังกำจัดสาเหตุไม่ได้ การทำ exchange จะช่วยกำจัดต้นเหตุ เช่น โรคติดเชื้อ กำจัด procoagulant, FDP ตลอดจน cytokines ที่หลั่งออกมาในขณะที่มี DIC ได้ ในขณะเดียวกันต้องรักษาสาเหตุและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ อย่างเต็มที่ด้วย

5. Anticoagulant มีที่ใช้หลายตัว

5.1 Heparin ผลที่ได้ขึ้นกับสาเหตุและระยะของ DIC กลุ่มโรคต้นเหตุที่มีรายงานการใช้ heparin ได้ผล ได้แก่ acute promyelocytic leukemia, giant hemangioma, amniotic fluid embolism, septic abortion, dead fetus in utero, heat stroke ในขณะที่ใช้ heparin ควรให้ blood component ไปพร้อมๆ กัน เพื่อป้องกัน bleeding ข้อห้ามใช้ของ heparin คือ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรงในอวัยวะภายใน เลือดออกในสมอง หลังผ่าตัดใหญ่ ในรายที่ไตและตับเสียมาก

สำหรับโรคอื่นๆ เช่น โรคติดเชื้อ ภูมิคุ้มกันบกพร่อง แพทย์ควรพิจารณาเฉพาะรายโดยขึ้นกับสภาพของผู้ป่วยในขณะนั้น

การใช้ heparin นั้นโดยทั่วไปจะรอสังเกตอาการและ progress ของผู้ป่วยหลังจากให้การรักษาดันเหตุและภาวะแทรกซ้อนเต็มที่ไปแล้วประมาณ 4-6 ชั่วโมง ถ้าอาการไม่ดีขึ้นและยังมี DIC ชัดเจน ควรพิจารณาให้ตามลักษณะของโรคดังกล่าวข้างต้น ขนาดของ heparin ที่ใช้ 10-15 units/กิโลกรัม/ชั่วโมง มีรายงานว่าได้ผลดีเท่ากับการใช้ dose สูง ซึ่งมี bleeding complication มากกว่า

สำหรับ LMWH มีรายงานในญี่ปุ่นว่าได้ผลดี ไม่น้อยกว่าการใช้ standard heparin anticoagulant อื่นๆ มี

รายงานว่าได้ผลดี ได้แก่ hirudin antithrombin III protein C และ synthetic protease inhibitor อย่างไรก็ดี ยาดังกล่าวยังไม่มีการจำหน่ายในประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Bick R. Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. Clin Appl Thromb Hemost 1995;1:3-23.
2. ถนอมศรี ศรีชัยกุล, จันทราภา ศรีสวัสดิ์. Disseminated intravascular coagulation. ใน วิชัย ประยูรวิวัฒน์, วิชัย อติชาตการ, ถนอมศรี ศรีชัยกุล, บรรณาธิการ. ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย เล่ม 2 (ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 2) กรุงเทพฯ : เมติคัล มีเดีย 2540: 544-77.
3. Wada H, Tangigawa M, Takagi M, et al. Hemostatic changes before and after the onset of DIC. Rinsho Ketsueki 1989;30:1755-62.
4. Carr J, Makinory M, Donagh J. Diagnosis of DIC, role of D-dimer. Am J Clin Pathol 1989;15:1-57.
5. Seligsohn V. Disseminated intravascular coagulation. In : Beutler E, Lichtman M, Coller BB, Kipps T, eds. William Hematology. New York : McGraw-Hill Inc., 1995:1497-516.
6. Baker W. Clinical aspects of DIC a clinician's point of view semin. Thromb. Haemost 1998;15:1-57.
7. Rubin R, Coleman R. DIC approach to treatment. Drugs 1992;44:963-71.
8. Rodriguez-Gomez-M, Lopez-Fernandez M, Betlle-J. Therapy of DIC in acute promyelocytic leukemia. Sangre Barc. 1993;38:449-53.
9. Oguma-Y, Sakuragowa N, Maki M, et al. Clinical effect of LMWH on DIC. Thromb Res. 1990;59:37-49.
10. Nowak G, Markwardt F. Hirudin in DIC. Hemostasis 1991;21:142-8.
11. Vinazzer H. AT III in shock and DIC. Clin. Appl Thromb Haemost 1995;1:62-5.
12. Okamura T, Niko Y, Itoge T, et al. Treatment of DIC and its prodromal stage with Gabaxate mesilate (FOY) a multicenter trial. Acta Haematol 1993;90:120-4.



สุทธิ อสุทธิ ปจ จตฺตํ นานฺโณ ตณฺณฺวิโสชเย
 ความบริสุทธิ์ ความไม่บริสุทธิ์ เป็นของเฉพาะตน
 บุคคลจะทำให้ผู้อื่นบริสุทธิ์หาได้ไม่