



**ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี
ที่มีภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด**

**Factors Affecting Death in Patients Dengue Hemorrhagic
Fever with Thrombosis Spread in Blood Vessels**

ปานจิต โพธิ์ทอง พย.บ.* วราภรณ์ สมวงษ์ วท.บ.**

Panjit Phothong B.N.S.* Waraporn Somwong B.Sc.**

เอกมณี พัฒนพิพิธไพศาล วท.บ.** กองแก้ว ย้วนบุญหลิม พย.ม.* ดวงรัตน์ มีอารีย์ พย.บ.*

Akemane Pattanapitpaisarn B.Sc.** Kongkeaw Younboonhlim M.N.S.* Duangrat Mearee B.N.S.*

(วันรับบทความ: 21 กันยายน พ.ศ.2563/ วันแก้ไขบทความ: 24 ตุลาคม พ.ศ.2563/ วันตอบรับบทความ: 5 พฤศจิกายน พ.ศ.2563)
(Received Date: September 21, 2020, Revised Date: October 24, 2020, Accepted Date: November 5, 2020)

บทนำ

บทความนี้นำเสนอปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี (Dengue Hemorrhagic Fever; DHF) มีภาวะเลือดออกผิดปกติปริมาณมาก (bleeding abnormality) โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (Disseminated Intravascular Coagulation; DIC) เกิดจากภาวะที่ระบบการแข็งตัวของเลือด (blood coagulation system) และระบบการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic system) ทำงานไม่สมดุลกัน โดยระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกขึ้นอยู่กับความรุนแรงของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelium) ที่ถูกทำลาย จำนวนเกล็ดเลือด (platelet) ที่ลดลงและปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factor) ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกรุนแรงที่พบ ได้แก่ มีภาวะตับวาย ไตวายเฉียบพลัน นอกจากนี้ยังพบว่าการติดเชื้อซ้ำ (secondary infection) ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่ง

การประเมินอาการและผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี ได้แก่ การวัดระดับฮีมาโทคริต (hematocrit) จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนเกล็ดเลือด (platelet) ระดับเอนไซม์ในตับ (Liver function test) ประกอบด้วย alanine aminotransferase (AST) aspartate aminotransferase (ALT) การตรวจวัดค่าการแข็งตัวของเลือด ประกอบด้วย ค่า prothrombin time (PT) ค่า international normalized ratio (INR) ค่า activated partial thromboplastin time (APTT) ค่า D-dimer ระดับ fibrinogen ถือเป็นส่วนสำคัญยิ่งในการรักษาผู้ป่วย ในการเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดไม่ควรให้เพื่อป้องกันภาวะเลือดออก การให้สารน้ำ เลือดและส่วนประกอบของเลือด ร่วมกับการรักษาภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่พบร่วม จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้

คำสำคัญ: ไข้เลือดออกเดงกี ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย

*พยาบาล ฝ่ายการพยาบาล รพ.เวชศาสตร์เขตร้อน

**นักเทคนิคการแพทย์ งานห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูง รพ.เวชศาสตร์เขตร้อน

*ผู้ประสานการตีพิมพ์เผยแพร่ Email: panjit.pho@mahidol.ac.th Tel. 095-5028958



ความเป็นมาและความสำคัญ

ประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกพบได้ตลอดทั้งปี แต่พบบ่อยในฤดูฝน ข้อมูลจากโปรแกรมตรวจสอบข่าวระบอบและรายงาน 506 กองระบอบกรมควบคุมโรค ปี พ.ศ. 2562 (1 มกราคม-7 ธันวาคม พ.ศ. 2562) พบผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยโรคไข้เลือดออก 144 ราย อัตราการป่วยตาย ร้อยละ 0.12 ผู้ป่วยเสียชีวิตอายุน้อยที่สุด 5 เดือนและอายุมากที่สุด 88 ปี ผู้ป่วยเสียชีวิตได้รับการตรวจหาสายพันธุ์เชื้อไวรัสเดงกี จำนวน 88 ราย ส่วนใหญ่พบว่าเป็นการติดเชื้อสายพันธุ์ DEN-2 ร้อยละ 51 และในข้อมูลปี 2561 (1 มกราคม-28 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561) จากการรวบรวมสาเหตุการเสียชีวิตจากเวชระเบียนผู้ป่วยเสียชีวิต จำนวน 56 ราย พบว่ามีสาเหตุดังต่อไปนี้ เลือดออกจำนวน 14 ราย อากาศช็อคและอวัยวะล้มเหลว จำนวน 11 ราย ติดเชื้อแทรกซ้อน จำนวน 2 ราย เลือดออกร่วมกับอาการช็อคและอวัยวะล้มเหลว จำนวน 27 ราย เลือดออกร่วมกับอาการช็อคอวัยวะล้มเหลวและน้ำเกิน จำนวน 1 ราย เลือดออกร่วมกับอาการติดเชื้อแทรกซ้อน จำนวน 1 ราย จากข้อมูลข้างต้นภาวะเลือดออกรุนแรงพบเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่น้อยที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต

ไข้เลือดออกเดงกี (Dengue Hemorrhagic Fever; DHF)

เกิดจากยุงลาย (*Aedes aegypti*) เป็นพาหะนำโรค โดยยุงลายตัวเมียจะดูดเลือดคนที่มีเชื้อไวรัสเดงกี (dengue virus) ในกระแสเลือด (ในช่วงมีไข้สูง) เข้าไป เชื้อไวรัสจะเพิ่มจำนวนในตัวยุง ประมาณ 8-10 วัน เชื้อไวรัสจะเข้ากระเพาะและเพิ่มจำนวนในเซลล์ผนังกระเพาะ หลังจากนั้นจะเข้าสู่ต่อมน้ำลายของยุงลาย พร้อมทั้งจะปล่อยเชื้อให้กับคนต่อไป¹ องค์การอนามัยโลกได้จำแนกกลุ่มอาการของโรคตามลักษณะอาการทางคลินิกแบ่งเป็น 4 ประเภท คือ กลุ่มอาการไวรัส (Undifferentiated Fever; UF) ไข้เดงกี (Dengue Fever; DF) ไข้เลือดออกเดงกี (Dengue Hemorrhagic Fever; DHF) และไข้เดงกีที่มีอาการแปลกออกไป (Expanded dengue syndrome or unusual dengue)² เชื้อไวรัสเดงกี (Dengue virus) ซึ่งมีทั้งหมด 4 สายพันธุ์ คือ DEN1, DEN2, DEN3 และ DEN4 พบว่าเมื่อเกิดการติดเชื้อสายพันธุ์ชนิดใดชนิดหนึ่งแล้วก็จะไม่สามารถกลับมาติดเชื้อสายพันธุ์นั้น แต่จะสามารถติดเชื้อ

อีก 3 สายพันธุ์ที่เหลือ มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดไข้เลือดออกเดงกี (Dengue Hemorrhagic Fever; DHF)³ ทำการศึกษาโดยแบ่งเป็น 3 ปัจจัย ดังนี้ 1) ปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย (host) พบว่า เด็กมีความเสี่ยงมากกว่าผู้ใหญ่จากการศึกษาการระบอบในประเทศคิวบาและประเทศบราซิล เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย เด็กที่มีโภชนาการดีพบมากกว่าเด็กที่โภชนาการไม่ดี 2) ปัจจัยเสี่ยงด้านไวรัสและภูมิคุ้มกัน โดยพื้นที่ที่มีเชื้อไวรัสเดงกี (dengue virus) ชุกชุมมากกว่าหนึ่งสายพันธุ์ในเวลาเดียวกัน (hyperendemicity with multiple serotypes) หรือมีการระบอบที่ละสายพันธุ์ในเวลาใกล้เคียงกัน (sequential infection) มีโอกาสติดเชื้อซ้ำสูง พื้นที่ที่มีการระบอบอย่างต่อเนื่อง (sequentially epidemic) ซึ่งพบว่าการติดเชื้อซ้ำด้วย DEN2 และ DEN3 มีอัตราเสี่ยงสูง การติดเชื้อทุติยภูมิ (secondary infection) มีความเสี่ยงสูงในการเกิดมากกว่าการติดเชื้อครั้งแรก (3) ปัจจัยเสี่ยงด้านพาหะนำโรค (vector) และสิ่งแวดล้อม (environment)

ตามที่องค์การอนามัยโลกได้จำแนกกลุ่มอาการของโรคข้างต้น โดยให้เกณฑ์การวินิจฉัยอาการแสดงทางคลินิก ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี (Dengue Hemorrhagic Fever; DHF)¹ ดังนี้

อาการทางคลินิก ประกอบด้วย 1) ไข้เกิดแบบเฉียบพลันและสูงลอย 2-7 วัน มีน้อยที่มีไข้เกิน 7 วัน อาจพบมีไข้แบบ biphasic ได้ 2) อาการเลือดออก ผลการทดสอบทูร์นิเก้ (tourniquet test) บวก มีส่วนน้อยที่พบเลือดออกที่เย็บมีเลือดกำเดาไหล ในรายที่รุนแรงมักจะพบกับรายที่มีภาวะช็อกนานจะมีเลือดออกมากในกระเพาะอาหาร ถ่ายเป็นเลือด 3) ตับโต (hepatomegaly) กดเจ็บ นุ่ม 4) มีการเปลี่ยนแปลงในระบบไหลเวียนโลหิต เนื่องจากการรั่วของพลาสมาออกไปมาก ในรายที่เกิดภาวะช็อกนาน (prolonged shock) ทำให้เกิด hypoxia นานเพราะเกิดจากการให้เลือดซ้ำ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย 1) เกล็ดเลือด $\leq 100,000$ เซลล์/ลบ.มม. เป็นค่าที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของระบบ Haemostasis ซึ่งระบบของเกล็ดเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะช็อก 2) เลือดข้นขึ้นมีค่าความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) เท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับค่าเดิม หรือมีหลักฐานการรั่วของพลาสมา (plasma leakage) หรือมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ



≤ 3.5 กรัมเปอร์เซ็นต์ การเปลี่ยนแปลงนี้จะเกิดก่อนไข้ลด และก่อนเกิดภาวะช็อก การตรวจดูระดับของเกล็ดเลือดและค่าความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) จึงมีความสำคัญในการติดตามอาการของโรค

การดำเนินโรคไข้เลือดออกเดงกี (Dengue Hemorrhagic Fever; DHF) แบ่งได้เป็น 3 ระยะคือระยะไข้ (Acute Febrile) ระยะวิกฤติ (Critical Stage) และระยะฟื้นตัว (Convalescent Stage) ดังนี้¹

ระยะไข้ (Acute Febrile) การทดสอบทูร์นิเก้ (tourniquet test) บวก ได้ร้อยละ 50-60 ตั้งแต่วันที่ 2-3 วันแรกของโรค ในปลายระยะไข้ ตรวจพบเม็ดเลือดขาวต่ำ ≤ 5,000 เซลล์/ลบ.มม.

ระยะวิกฤติ (Critical Stage) เป็นช่วงที่มีการรั่วของพลาสมา ซึ่งจะพบทุกรายในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี โดยระยะรั่วประมาณ 24-48 ชั่วโมง ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีจะมีอาการรุนแรง มีภาวะไหลเวียนล้มเหลวเกิดขึ้น เนื่องจากมีการรั่วของพลาสมาออกไปยังช่องท้อง ช่องปอดมาก พบเกล็ดเลือดลงอย่างรวดเร็วก่อนหรือพร้อมกับที่ระดับค่าความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) เพิ่มขึ้นเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับค่าเดิม ถ้าผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อกนานจะทำให้เลือดเป็นกรด มีผลทำให้เกิด DIC หรือทำให้ภาวะ DIC ที่เกิดอยู่แล้วรุนแรงขึ้น ทำให้เลือดออกมากหรือมีภาวะ irreversible shock อาการแทรกซ้อน ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกนานเกิน 4 ชั่วโมงขึ้นไป ผู้ป่วยจะเริ่มพบภาวะแทรกซ้อนอันดับแรก คือ ด้วยไตวาย ระบบหายใจล้มเหลว มีภาวะเลือดเป็นกรด มีชองเสียคั่งในระบบไหลเวียน เสียสมดุลเกลือแร่ ในรายที่ได้รับ การรักษาภาวะช็อก grade III หรือ grade IV ผู้ป่วยจะผ่านระยะวิกฤติและฟื้นตัวอย่างรวดเร็ว ระยะนี้มักจะมีปัสสาวะมากขึ้น (diuresis)

ระยะฟื้นตัว (Convalescent Stage) บางรายอาจพบ convalescent petechial rash ตามแขนและขา ระยะฟื้นตัวใช้เวลาประมาณ 2-3 วัน ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน ในผู้ป่วยที่ไม่ช็อกเมื่อไข้ลดส่วนใหญ่ก็ดีขึ้น

ระดับความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกเดงกี (Dengue hemorrhagic fever; DHF) มีการแบ่งออกเป็น 4 ระดับ (grade)

grade I ผู้ป่วยไม่ช็อก มีแต่ผลการทดสอบทูร์นิเก้ (tourniquet test) บวก

grade II ผู้ป่วยไม่ช็อก มีแต่เลือดออก เช่น มีจุดเลือดออกตามตัว (petechiae) เลือดกำเดาออก (epistaxis) หรืออาเจียนหรือถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสีแดงเข้ม (hematochezia) หรือสีดำ (melena)

grade III ผู้ป่วยช็อก (compensated/impending) มีชีพจรเบาเร็ว pulse pressure แคบ (≤ 20 มิลลิเมตรปรอท) หรือความดันต่ำ หรือมีตัวเย็น เหงื่อออก กระสับกระส่าย (restlessness)

grade IV ผู้ป่วยที่ช็อกรุนแรง ไม่สามารถจับชีพจร และวัดความดันไม่ได้ (profound shock)

ผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะช็อกจะเรียกว่าโรคไข้เลือดออกเดงกีช็อก โดยผู้ป่วยจะรู้ตัวดี สามารถเดินได้ พุดจาตอบโต้ได้แต่จะดูอ่อนเพลียไม่มีแรง มีชีพจรเบาเร็ว ดังนั้น การวัดความดันแบบ manual จะดีที่สุด ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก ทำให้อาชีพจร ≤ 20 มิลลิเมตรปรอท คือค่า diastolic pressure สูงขึ้นเรื่อยๆ และค่า systolic pressure จะคงที่ ค่า capillary filling time > 2 วินาที มือ เท้าเย็น กระสับกระส่าย (restlessness) มักจะพบมีเลือดออก ส่วนมากเป็น concealed upper GI bleeding ส่วนน้อยอาจพบมีประจำเดือนหรือ abnormal vaginal bleeding หรือ hemoglobinuria พบว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่มี bleeding มากกว่าในเด็ก ในระยะนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงใน coagulogram มีภาวะ hypercoagulability ตามมา โดยจะตรวจเลือดค่า Activated partial thromboplastin time (APTT) prothrombin time (PT) เป็น prolonged เกิดเป็นภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (Disseminated Intravascular Coagulation; DIC)

ภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี

การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ใหญ่มีความสัมพันธ์กับปริมาณเกล็ดเลือดต่ำและความผิดปกติของผนังหลอดเลือด โดยภาวะเลือดออกพบว่าจะพบมากในผู้ป่วยที่เป็น DHF รุนแรง ผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC ผู้ป่วยที่มีภาวะด้วยไตวาย มักจะพบว่ามีภาวะ hypercoagulability ร่วมด้วย จึงทำให้เกิดอาการเลือดออกรุนแรง ที่พบมากคือการมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ผู้หญิงบางรายอาจมีเลือดออกทางช่องคลอด โดยหลายรายมีเลือดออกทางช่องคลอดที่ไม่ตรงกับระยะการมีประจำเดือน ซึ่งมีผู้ป่วยบางรายที่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนเพื่อให้เลือดหยุด ตามรายงาน



พบว่า การเกิดภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (Disseminated Intravascular Coagulation; DIC) ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีพบเป็นสาเหตุแรกๆ ของการเสียชีวิต จากการศึกษานี้ของ Laoprasopwattana K และคณะ⁴ เรื่อง ค่าโปรทรอมบินเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญที่สุดของการมีเลือดออกรุนแรงในเด็กที่มีการติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกรุนแรง พบว่าผู้ป่วยเด็กโรคไข้เลือดออกเดงกี grade IV ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่าง พ.ศ. 2532-2554 เสียชีวิตจากภาวะเลือดออกมากจำนวนมากที่สุด พบภาวะเลือดออกรุนแรงจนต้องได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด 44 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 238 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.5 มีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะหายใจล้มเหลว (acute respiratory failure) ตับวายเฉียบพลัน (acute liver injury) และไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ร่วมด้วยถึงร้อยละ 60-70 และเสียชีวิต 28 รายจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 44 รายคิดเป็นร้อยละ 68 ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงจะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูง การทำงานของตับผิดปกติและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออก ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกจำนวน 44 ราย พบว่าเป็นระดับ IV ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีค่า platelets < 20,000 เซลล์/ลบ.มม. ค่า international normalized ratio (INR) \geq 1.5 ตับวายเฉียบพลัน (Acute liver injury) ค่า activated partial thromboplastin time (APTT) และ prothrombin time (PT) เป็น prolonged พบว่าผู้ป่วยที่ยังมีตับอักเสบรุนแรงจะยิ่งมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมากขึ้น และผู้ป่วยยังมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมากจะยิ่งมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น⁴ การศึกษาของ Ong A และคณะ⁵ เรื่อง ไข้เลือดออกในผู้ใหญ่ในช่วงที่ไข้เลือดออกระบาดในสิงคโปร์ พบว่าผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี จำนวน 130 ราย เสียชีวิตจากสาเหตุการระบบหายใจล้มเหลว (Respiratory distress syndrome) ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย และตับวายเฉียบพลัน (Acute liver injury) และการศึกษาของ Setkrasing K และคณะ⁶ เรื่อง ดีโตเมอร์เป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของไข้เลือดออกพบว่าทำการศึกษานี้ในผู้ป่วยไข้เลือดออกจำนวน 41 คน หญิง 22 คน ชาย 19 คน เป็นผู้ป่วยไข้เดงกีจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.3 และผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี จำนวน 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.7 ค่า ดีโตเมอร์มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี คิดเป็นร้อยละ 87

มากกว่าผู้ป่วยไข้เดงกี คิดเป็นร้อยละ 13 ($P < 0.03$) โดยค่า ดีโตเมอร์ความสัมพันธ์กับผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี มีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 90 และค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 67

กลไกการเกิดภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี เกิดขึ้นจากภาวะที่ระบบการแข็งตัวของเลือด (Blood Coagulation System) และระบบการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic system) ทำงานไม่สมดุลกัน เริ่มจากเมื่อถูกเชื้อไวรัสเดงกี (dengue virus) เข้าทำลายเซลล์เยื่อบุ (Endothelial cell) ของผนังหลอดเลือดฝอย ซึ่งบุผนังด้านในของหลอดเลือดมีคุณสมบัติต่อต้านการเกิดก้อนเลือด (anti-clot) ทำให้เกิดพลาสมารั่วออกจากผนังของเส้นเลือดฝอย (increased vascular permeability) เข้าสู่ third space อย่างรวดเร็วส่งผลให้เกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) เกิดเลือดเข้มข้น (hemoconcentration) ส่งผลให้ระดับฮีมาโทคริต (hematocrit) สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ในขณะที่เดียวกันมีการ release tissue factor ส่งผลกระตุ้นการเกิด clot อีกทั้งมีการกระตุ้นเกล็ดเลือด (platelet) ให้มีการหลั่งสารต่างๆ เช่น PF4, PF3, BTG ร่วมกับการเกิด aggregation และ lysis ที่เกิดในหลอดเลือดขนาดเล็ก ทำให้ร่างกายมีปริมาณเกล็ดเลือดลดต่ำลง พร้อมทั้งมีปฏิกิริยา immune ที่รุนแรง ส่งผลให้มีการหลั่ง tissue factor ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น extrinsic pathway ส่วน Von Willebrand factor นั้นทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet) เกิดการกระตุ้นการเกิด clot อย่างต่อเนื่อง อีกทั้งมีการกระตุ้น Hageman's factor (factor XII) ให้เกิด clot ผ่าน intrinsic pathway ทำให้มีภาวะ hypercoagulability ตามมา โดยจะตรวจเลือดค่า activated partial thromboplastin time (APTT) prothrombin time (PT) เป็น prolonged อีกทั้งการเกิด plasma leakage จากหลอดเลือดทำให้เกิด hypovolemia มีภาวะช็อกร่วมด้วย ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง และอาจทำให้ถึงชีวิตได้⁷ ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกขึ้นอยู่กับความรุนแรงของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelium) จำนวนเกล็ดเลือด (platelet) ที่ลดลงและปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factor) นอกจากนี้การเกิด clot ยังกระตุ้นให้เกิด Fibrinolysis ส่งผลให้ในขณะที่มีการละลายสารไฟบริโนเจน (fibrinogen) และไฟบริน (fibrin) ได้เกิด intermediate product คือ fibrin degradation products



(FDP) และ D-dimer ซึ่งสาร FDP มีบทบาทสำคัญในการต่อต้านเกล็ดเลือด (anti-platelet) ต่อต้านการเกิด clot ที่แข็งแรง อีกทั้งยังต่อต้านการเกิด thrombin ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (bleeding abnormality) ถ้าได้รับการรักษาไม่ทันเวลาผู้ป่วยจะมีอาการช็อกเกิดขึ้นไข้เลือดออกเด็งกีช็อก (Dengue Shock Syndrome; DSS) ได้

ข้อบ่งชี้ในการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด

พยาบาลต้องประเมินปริมาณเลือดที่ออกทุกครั้ง ถ้าผู้ป่วยที่มีเลือดออกมาก (bleeding abnormality) มากกว่าร้อยละ 10 ของ total blood volume ต้องรายงานแพทย์ทันที⁷ เนื่องจากผู้ป่วยต้องได้รับเลือดทดแทนโดยด่วน แพทย์จะให้ปริมาณเลือดโดยพิจารณาตามเลือดที่ออก ส่วนการให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion) ในผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีในรายที่มีเลือดออกมากและมีเกล็ดเลือดต่ำมาก ๆ และ/หรือมีภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation; DIC) ร่วมด้วย ถ้าไม่สามารถหาเกล็ดเลือด (platelet) ได้ การให้เลือดในปริมาณที่ต้องการก็อาจเป็นการเพียงพอแล้ว เนื่องจากเกล็ดเลือด (platelet) เป็น adjunct therapy อาจจะช่วยให้ออกเลือดออกน้อยลงได้บ้าง แต่ไม่สามารถแก้ไขภาวะ tissue hypoxia ในผู้ป่วยได้ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่อาจจะพิจารณาการให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion) ในกรณีผู้ป่วยมีโรคหัวใจและรับประทานยาแอสไพริน หรือยา anti-platelet, anti-coagulant และมีเกล็ดเลือด (platelet) ต่ำกว่า 10,000 เซลล์/ลบ.มม ส่วนการพิจารณาให้พลาสมาแช่แข็ง (fresh frozen plasma; FFP) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ advanced DIC นั้นจะต้องใช้ในปริมาณมาก 40-50 มล/กก สำหรับผู้ป่วยที่มีเลือดออกมาก⁸

1) การให้เลือดกลุ่มเม็ดเลือดแดง ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกนาน (prolonged shock) ทำให้เกิด hypoxia นาน เนื่องจากได้รับเลือดช้า แนวทางการแก้ไข ถ้าประเมินได้ว่ามีเลือดออก > 300 ml ในผู้ใหญ่หรือ 6-8 มล./กก หรือประมาณร้อยละ 10 ของ total blood volume ของผู้ป่วยควรให้เลือดทันที ไม่ต้องรอจนค่า Hct ลดลง เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้จะมี prolonged hypoxia ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะตับหรือไตวายได้ และผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกแต่ค่า Hct เพิ่มขึ้นไม่เกินร้อยละ 20 ต้องให้เลือด หรือในกรณีผู้ป่วยช็อกหรือมีภาวะช็อกกลับเป็นซ้ำ (re-shock) ร่วมกับมีอาการปวดท้อง

มาก มีค่า Hct ลดลง แต่ค่า Hct อยู่ระหว่างร้อยละ 40-50 ควรให้เลือดทันที (เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะเลือดข้นกว่าปกติ) ถ้าแน่ใจว่าผู้ป่วยมีเลือดออกหรือไม่ให้ให้เลือดไปก่อนแล้วประเมินว่าจำเป็นหรือไม่ การเจาะดูค่า albumin ว่าต่ำลงกว่าเดิมและค่า AST > 200 หรือสูงมากกว่าเดิมจะเป็นอีกส่วนหนึ่งในการพิจารณาการให้เลือดได้

ปริมาณเลือดที่จะให้ให้เท่ากับปริมาณเลือดที่ออก แต่ถ้าไม่สามารถประเมินได้ให้ที่ละน้อยๆ คือให้ครั้งละ 5 cc/กก. ของ PRC ในผู้ใหญ่ให้ครั้งละ 1 ยูนิต โดยต้องเจาะ Hct ก่อนและหลังการให้เลือดเสมอ โดยการให้ปริมาณ Hct ควรเพิ่มขึ้นร้อยละ 5 ถ้าเพิ่มไม่ถึงร้อยละ 5 อาจเกิดจากผู้ป่วยอาจจะมีเลือดออกอยู่ อาจต้องให้เลือดเพิ่ม ในรายที่มีเลือดออกมาก ต้องให้เลือดเกิน 2-3 ถู ในผู้ใหญ่หรือ 20-30 cc/กก. ในเด็ก อาจพิจารณาให้ recombinant factor VII (Novo-7) ที่มีราคาแพงมาก โดยให้เฉพาะรายที่ไม่มี multiple organs failure หรือ (prolonged shock and advance DIC) ถ้าไม่มียานี้ การให้เลือดในปริมาณและเวลาที่เหมาะสมในช่วงระยะเวลา 24-48 ชั่วโมง ก็สามารถทำให้ผู้ป่วยผ่านระยะวิกฤติไปได้⁹

อัตราของการให้เลือด ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะช็อกจะให้เลือดโดยเร็วคือ 10 cc/กก/ชม. ถ้าไม่ช็อกควรให้ในอัตรา 5 cc/กก/ชม. หรือ 3 cc/กก/ชม. ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ให้ 1 ยูนิตใน 1-2 ชม. เนื่องจากการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเพื่อแก้ไขภาวะ tissue hypoxia อย่างรวดเร็ว¹

2) การให้กลุ่มเกล็ดเลือด (platelet transfusion)

การให้เกล็ดเลือดในรายที่มีเลือดออกมากและมีเกล็ดเลือดต่ำมาก ๆ และ/หรือมี prolonged coagulogram ที่เกิดภาวะ DIC ในผู้ป่วยบางรายที่มีโรคความดันสูง เป็นโรคหัวใจและรับประทานยาแอสไพริน หรือยา anti-platelet anti-coagulant และมีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10000 เซลล์/ลบ.มม.¹

ในกรณีที่ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจร่วมกับ หรือ stroke ที่รับประทานยาแอสไพริน หรือยา anti-platelet anti-coagulant และมีความดันสูง ควรพิจารณาให้ platelet prophylaxis เมื่อเกล็ดเลือด \leq 10,000 เซลล์/ลบ.มม. อาจต้องพิจารณางดยาเหล่านี้ระยะเวลาประมาณ 3-5 วัน โดยทั้งนี้ต้องปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อนทุกครั้ง⁹



3) การให้พลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma transfusion) การให้ FFP ในผู้ป่วยที่มีภาวะ advanced DIC จะต้องใช้ในปริมาณมาก 40-50 มล./กก. ในการ correct abnormal coagulogram ให้ระวังเรื่องน้ำเกินด้วย เนื่องจากการให้ในปริมาณมากมักจะทำให้ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกินมากขึ้น ในการให้แต่ละครั้งจะมีการทำ renal replacement therapy ที่มีการกำจัดน้ำส่วนเกินออก¹

บทสรุป

จากบทความข้างต้นพบว่าสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงก็ ได้แก่ 1) Prolonged shock มีภาวะช็อกนานเกิดขึ้นมากกว่า 4 ชั่วโมง เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะช็อกนานส่งผลให้เลือดเป็นกรด (acidosis) ทำให้เกิด DIC หรือทำให้ภาวะ DIC ที่เกิดอยู่แล้วรุนแรงขึ้น 2) Massive bleeding ร่วมกับภาวะช็อก ส่วนมากพบในทางเดินอาหาร (concealed bleeding) 3) Fluid overload มี massive effusion ในช่องปอด ช่องท้อง ทำให้เกิดภาวะ respiratory failure ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงก็เสียชีวิตอันดับแรก คือ ภาวะเลือดออกรุนแรง⁴⁻⁶ โดยภาวะเลือดออกรุนแรงขึ้นอยู่กับความรุนแรงของพยาธิสภาพของเซลล์เอนโดทีเลียม จำนวนเกล็ดเลือด และระดับของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรง เกิดจากมีการบาดเจ็บของเอนโดทีเลียมอย่างรุนแรงทั่วร่างกาย กระบวนการสร้างลิ่มเลือดจะถูกกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำลง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการรั่วของพลาสมาปริมาณมาก เกิดภาวะช็อกและภาวะเลือดเป็นกรดส่งผลให้กระบวนการสร้างลิ่มเลือดเกิดขึ้นได้ไม่ดี อีกทั้งนอกจากนี้ ผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงก็จะมีภาวะตับอักเสบรุนแรงหรือตับวายร่วมด้วยส่งผลให้การสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลงและถ้าไม่สามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้เร็วจะยิ่งทำให้มีการใช้เกล็ดเลือดและใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ DIC ทำให้การควบคุมภาวะเลือดออกยิ่งยากขึ้นไปอีก

References

1. Kanlayanaruj S, Wangraweewong M, Watcharaseri W, editors. Guidelines for Diagnosis and treatment of Dengue Fever Version HM the Queen's 80th Birthday Anniversary. Queen Sirikit National

- Institute of Child Health. 1st ed. The War Veterans Organization of Thailand: Bangkok; 2013.
2. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
3. Bureau of Vector Borne Diseases (TH); Department of Disease Control (TH); Ministry of Public Health (TH). Dengue Infection and Dengue Fever Disease Academic Manual for Medical and Public health. 1st ed. Aksorn graphic and design publishing limited partnership: Bangkok; 2013.
4. Laoprasopwattana K, Binsai J, Pruekprasert P, Geater A. Prothrombin time prolongation was the most important indicator of severe bleeding in children with severe dengue viral infection. J Trop Pediatr 2017; 63: 314-20.
5. Ong A, Sandar M, Chen MI, Sin LY. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. Int J Infect Dis 2007; 11: 263-7.
6. Setrkraing K, Bongsebandlhu-phubhakdi C, Voraphani N, Pancharon C, Thisyakorn U, Chule T. D-dimer as an indicator of dengue severity. Asian Biomed 2007; 1: 53-7.
7. Warunee W, Asana W, Rungnapa T, Piyada T, editors. Dengue Nursing Guidelines 60 Years of Children's Hospital. Queen's National Institute of Child Health Department of Medicine Ministry of Public Health. 1st ed. Bangkok: Agricultural Cooperative Community Printing Plant of Thailand Limited; 2015.
8. World health Organization. National Guidelines for Clinical Management of Dengue Fever. 1st ed. World health Organization: India; 2015.
9. Kanlayanaruj S, Wangraweewong M, Watcharaseri W, editors. Guidelines for treatment of Dengue Fever. Queen Sirikit National Institute of Child Health. 1st ed. Ministry of Public Health : Bangkok; 2016.