

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไขข้อออกกรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี

นางสาวฉันท์สุดา พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE RISK FACTORS INFLUENCING SEVERITY IN PEDIATRIC DENGUE INFECTION

Ms.Chansuda Bongsebandhu-phubhakdi

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Pediatrics

Department of Pediatrics

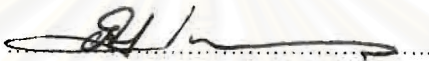
Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

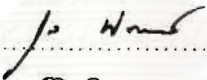
Academic Year 2006

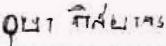
หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี
โดย	นางสาวจันทิ์สุดา พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี
สาขาวิชา	กุมารเวชศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอุษา ทิสยากร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	-

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับเป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล) คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


(ศาสตราจารย์กิตติคุณ นายแพทย์จุล ทิสยากร) ประธานกรรมการ


(ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อุษา ทิสยากร) อาจารย์ที่ปรึกษา


(อาจารย์แพทย์หญิง ศิราภรณ์ สวัสดิ์วร) กรรมการ

นางสาวฉันท์สุดา พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี : ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยเด็ก
ที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี (THE RISK FACTORS INFLUENCING SEVERITY IN PEDIATRIC
DENGUE INFECTION) อ.ที่ปรึกษา: ศ.พญ. อุษา ทิสยากร 42 หน้า.

วัตถุประสงค์ – เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง หลังจากติดเชื้อไวรัสเดงกี
อันได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย (เพศ, กลุ่มอายุ, ภาวะทางโภชนาการ) ปัจจัยด้านไวรัส (ซีโรทัยป์ของ
ไวรัสเดงกี, การติดเชื้อแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ และการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา (ปริมาณ D-
Dimer) ซึ่งอาจนำไปสู่การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีได้

รูปแบบการวิจัย – การวิจัยเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า

สถานที่ศึกษา – หอผู้ป่วยแผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากร – ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่รับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้รับการ
การวินิจฉัยทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี ตั้งแต่ตุลาคม 2547 ถึง
กันยายน 2549

วิธีการศึกษา – ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการซักประวัติข้อมูลพื้นฐาน ชั่งน้ำหนักและ
เจาะเลือดเพื่อนำไปตรวจหาระดับแอนติบอดี แยกซีโรทัยป์ ตรวจระดับโปรตีน D-Dimer และบันทึก
การวินิจฉัยสุดท้ายโดยแบ่งตามความรุนแรงของโรคตาม WHO Criteria 1997

ผลการศึกษา - ผู้ป่วย 98 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี แบ่งเป็นเด็กหญิง 45 ราย
เป็นเด็กชาย 53 ราย อายุโดยเฉลี่ย 10.07 ปี มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้เดงกี 46 ราย (ร้อยละ
46.9) ไข้เลือดออก 52 ราย (ร้อยละ 53.1) พบว่าในวันที่รับผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วย ร้อย
ละ 78.6 ยังคงอยู่ในระยะไข้ ผลการตรวจเลือดผู้ป่วยแสดงให้เห็นว่า การเพิ่มขึ้นของโปรตีน D-dimer
สัมพันธ์กับการเกิดไข้เลือดออกรุนแรง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) สำหรับเพศและอายุนั้น
ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรง พบผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการดีจำนวนมากกว่าแต่ไม่
สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ซีโรทัยป์ 2,3 และการติดเชื้อแบบทุติยภูมิมีสัดส่วนผู้ป่วยรุนแรง
มากกว่า

บทสรุป – การเพิ่มขึ้นของโปรตีนดีไคเมอร์ในวันที่รับผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล เป็น
ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดไข้เลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี และอาจใช้เป็นตัวชี้วัดเพื่อ
พยากรณ์ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้

ภาควิชา กุมารเวชศาสตร์
สาขาวิชา กุมารเวชศาสตร์
ปีการศึกษา 2549

ลายมือชื่ออนิสตินิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ฉันท์สุดา พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี
อุษา ทิสยากร

494716930 : MAJOR PEDIATRICS

KEY WORD : THE RISK FACTORS /SEVERITY /PEDIATRIC /DENGUE INFECTION

CHANSUDA BONGSEBANDHU-PHUBHAKDI : THE RISK FACTORS
INFLUENCING SEVERITY IN PEDIATRIC DENGUE INFECTION.

ADVISOR : PROF. USA THISYAKORN, 42 pp.

Objectives - To determine the risk factors influencing severity in pediatric dengue infection. Including virus factors (Dengue Serotype, secondary or primary infection), patient factors (sex, age, nutritional status) and hematologic change (D-Dimer).

Design - Prospective Analytic Study

Setting - Pediatric Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital

Patient - Patient under 15 years old who admitted at Pediatric Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok during October 2004 to September 2006

Method - General data including sex, age, body weight was collected. Blood sample was taken for Dengue antibody titer, Dengue serotype, D-dimer. WHO criteria was used for classifying dengue severity.

Results – 98 dengue patients, 45 girls and 53 boys were recruited in the study. The mean age was 10.07 years. There were 46(46.9%) cases of dengue fever (DF) and 52 (53.1%) cases of dengue hemorrhagic fever (DHF). Increasing of D-dimer on the date of admission (most in febrile stage of disease = 78.6%) was significantly related with the DHF group than in DF group. ($P=0.001$). Sex and age group are not correlated with severity. Children with normal to good nutritional status had frequently found in this study but was not shown for increasing severity than malnourished group. DEN2 and DEN3 had more percentage of DHF compared with DEN1 and DEN4. Correlation between immune response (primary or secondary infection) and severity cannot be concluded.

Conclusion - We concluded that dengue infection significantly correlated with dengue severity and it may be one of the prognostic factors for the severity of children infected by Dengue Virus.

Department Pediatrics

Field of study Pediatric

Academic year 2006

Student's signature

Advisor's signature

Co-advisor's signature

ฉันทนา พงษ์พนฺธุภักดิ์
อ. ศิลาภรณ์

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดี ของศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอุษา ทิสยากร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจุงจิตร งามไพบูลย์ หัวหน้า ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ในการอนุมัติการทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์จุล ทิสยากร ประธาน กรรมการวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยตรวจปรับปรุงวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณอาจารย์แพทย์หญิงศิริภรณ์ สวัสดิ์วิกร กรรมการวิทยานิพนธ์ที่ ช่วยตรวจสอบปรับปรุงแก้ไขวิทยานิพนธ์จนสมบูรณ์

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพคณาจารย์ทุกท่าน และ ผู้ป่วยเด็กทุกคน

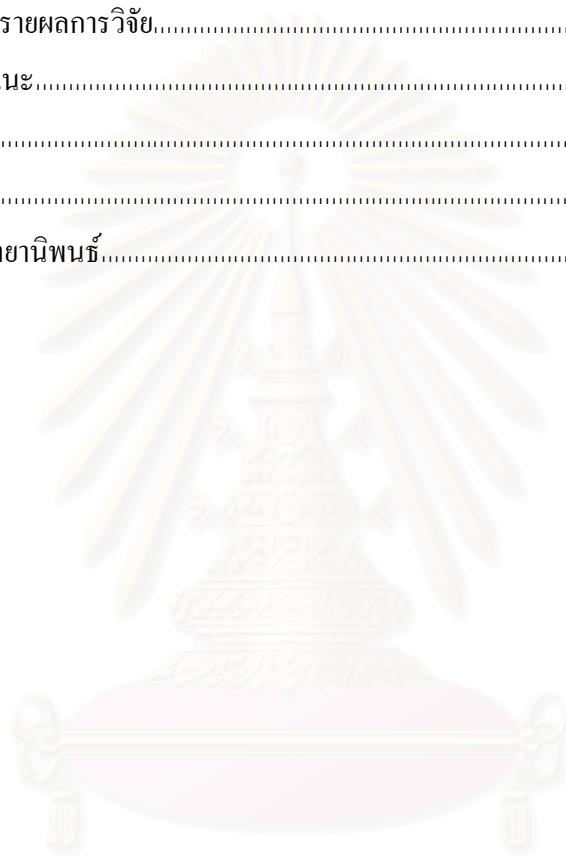
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามของการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สถานที่ทำการศึกษา.....	3
ระยะเวลาทำการศึกษา.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
ข้อดกลงเบื้องต้น.....	4
สมมติฐานการวิจัย.....	4
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	8
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
แนวคิดและทฤษฎี.....	9
ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	18
ประชากรที่ศึกษา.....	18
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	18
การสังเกตและการวัด.....	19
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	20
งบประมาณ.....	22

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	23
ข้อมูลทั่วไป.....	23
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	31
บทที่ 5 การอภิปรายผลการวิจัย.....	33
ข้อเสนอแนะ.....	35
รายการอ้างอิง.....	36
ภาคผนวก.....	39
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	42



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>ตารางที่1</u>	WHO Criteria for classification of severity of dengue infection.....	7
<u>ตารางที่2</u>	แสดงตารางการดำเนินงาน.....	8
<u>ตารางที่3</u>	แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามกลุ่มอายุ.....	24
<u>ตารางที่4</u>	แสดงจำนวนผู้ป่วยตามกลุ่มอายุและความรุนแรงของโรค.....	24
<u>ตารางที่5</u>	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงและความรุนแรงของโรค (DF,DHF).....	30



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปภาพที่1 ยุงลาย <i>Aedes aegypti</i>	9
แผนภูมิที่1 แสดงระดับความรุนแรงของโรคหลังติดเชื้อไวรัสเดงกี.....	10
แผนภูมิที่2 แสดงระดับความรุนแรงของ DHF โดยแบ่งเป็น 4 เกรด.....	12
แผนภูมิที่3 แสดงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาและทำให้เกิดอาการและอาการแสดงต่างๆ.....	13
รูปภาพที่2 หลักการการทดสอบ of D-dimer.....	15
แผนภูมิที่4 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามเพศ.....	23
แผนภูมิที่5 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามช่วงของไข้ในวันที่เข้ารับการรักษา.....	25
แผนภูมิที่6 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามวันของไข้ในวันที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาล.....	25
แผนภูมิที่7 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามการวินิจฉัยสุดท้าย.....	26
แผนภูมิที่8 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามภาวะทางโภชนาการ.....	27
แผนภูมิที่9 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามผลซีโรทัยป์ไวรัสเดงกี.....	27
แผนภูมิที่10 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามการติดเชื้อแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ.....	28
แผนภูมิที่11 แสดงผลตรวจ D – dimer ในเลือดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี.....	29

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ไวรัสเดงกีเป็นไวรัสที่มีุงเป็นพาหะนำโรค ที่พบการแพร่ระบาดได้มากที่สุดในโลก โดยเฉพาะประเทศเขตร้อน เช่น กลุ่มประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ กลุ่มประเทศแปซิฟิกตะวันตก ทางตอนกลางและตอนใต้ของทวีปอเมริกา รวมทั้งประเทศไทย⁽¹⁾ มีรายงานในช่วงศตวรรษที่ 20 ว่ายุง *Aedes aegypti* และเชื้อไวรัสเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีและไข้เลือดออก ได้แพร่กระจายไปเกือบทุกประเทศในเขตร้อน ประชากรประมาณ 2.5 พันล้านคน (40 % ของประชากรโลกทั้งหมด) ต้องอาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีเชื้อไวรัสเดงกีชุกชุม ประชากรประมาณ 1.2 ล้านคนติดเชื้อไวรัสเดงกี และทำให้เสียชีวิตประมาณ 3 พันคนในแต่ละปี⁽²⁾ ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมาประชากรเด็กเกือบ 3 ล้านคนทั่วโลกที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยเฉพาะในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สำหรับประเทศไทย ในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา มีรายงานผู้ป่วยไข้เลือดออกเพิ่มมากขึ้นถึงปีละ 3-5 หมื่นราย^(3,4) ทั้งยังมีการระบาดใหญ่ที่มีจำนวนผู้ป่วยสูงมากกว่าแสนรายหลายครั้ง ในปีล่าสุด (พ.ศ. 2549) มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 42,456 ราย เสียชีวิตทั้งหมด 59 ราย⁽⁵⁾

การติดเชื้อไวรัสเดงกีพบได้ในทุกกลุ่มอายุ โดยพบมากที่สุดช่วงอายุ 5 – 9 ปี รองลงมาคือ 10 –14 ปี เพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 1:1 และการแพร่เชื้อในประเทศไทยมีอยู่ตลอดทั้งปี⁽⁶⁻⁸⁾

ไวรัสเดงกีเป็นไวรัสชนิด RNA จัดอยู่ใน Family Flaviviridae มี 4 serotypes ได้แก่ DEN 1, DEN 2, DEN 3 และ DEN 4

การติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ โดยพบการติดเชื้อที่ไม่ทำให้เกิดอาการถึงร้อยละ 90 ส่วนผู้ที่มีอาการ ก็อาจรุนแรงไม่เท่ากันโดยมีตั้งแต่ Viral syndrome, Dengue fever ไปจนถึง Dengue hemorrhagic fever ซึ่งถ้ามีอาการช็อกร่วมด้วยก็เรียกว่า Dengue shock syndrome

การติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์หนึ่งจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อซีโรทัยป์นั้นตลอดไป และสามารถป้องกันข้ามไปยังซีโรทัยป์อื่นได้เพียงชั่วคราว 6-18 เดือน โดยการสร้างแอนติบอดี

การที่ผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อไวรัสเดงกีชนิดหนึ่งมาก่อน และในเวลาต่อมาได้รับเชื้อไวรัสเดงกีอีกชนิดหนึ่งภายหลัง นานกว่า 6-18 เดือน แอนติบอดีที่ร่างกายสร้างไว้จากการติดเชื้อครั้งแรกนั้นเอง กลับเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการรุนแรงเมื่อได้รับเชื้อครั้งที่สอง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงประการหนึ่งที่จะทำให้เกิดไข้เลือดออก และ ภาวะ shock ได้^(9,10)

การติดเชื้อไวรัสเดงกีพบได้ในทุกกลุ่มอายุ โดยพบมากที่สุดช่วงอายุ 5 – 9 ปี รองลงมาคือ 10–14 ปี เพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 1:1 และการแพร่เชื้อในประเทศไทยมีอยู่ตลอดทั้งปี⁽⁷⁻⁹⁾

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากไวรัสเดงกีทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างซับซ้อนต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และไม่มี model ที่ดีในสัตว์ทดลอง จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาใดที่จะอธิบายพยาธิกำเนิด รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้โรครุนแรงได้ทั้งหมด การศึกษาในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปที่การศึกษาทางคลินิกจากผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกี⁽¹¹⁾

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไข้เลือดออกคือปัจจัยด้านไวรัส และ ปัจจัยด้านผู้ป่วย

ปัจจัยด้านไวรัส ผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่มักมีการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ ดังนั้นในพื้นที่ที่มีไวรัสเดงกีอยู่หลายซีโรทัยป์ จึงมีโอกาสเกิดโรคได้สูง ทั้งนี้ขึ้นกับซีโรทัยป์ของไวรัสเดงกีที่มีการระบาดอยู่ในขณะนั้นด้วย⁽¹¹⁻¹³⁾

ปัจจัยด้านผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักมีภาวะโภชนาการที่ต่ำ⁽¹⁴⁾

ส่วนด้านการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาที่สำคัญ ที่พบใน DHF ได้แก่ vasculopathy, thrombocytopenia, platelet dysfunction , coagulopathy

coagulopathy (ความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด) พบว่า มีการลดลงของ clotting factor ต่างๆ และ มีการเพิ่มขึ้นของ fibrin degradation product (FDP) คือ D - dimer (DD)

ค่า partial thromboplastin time (PTT) และ prothrombin time (PT) ยาวขึ้น ร้อยละ 60 และ 30 ของผู้ป่วยตามลำดับ

การศึกษานี้จึงมุ่งที่จะศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง หลังจากติดเชื้อไวรัสเดงกี อันได้แก่ ปัจจัยด้านไวรัส ปัจจัยด้านผู้ป่วย รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทางโลหิต

วิทยา (การเปลี่ยนแปลงของ DD) ซึ่งอาจนำไปสู่การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้นของโรค

คำถามงานวิจัย

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกี

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การศึกษานี้จึงมุ่งที่จะศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง หลังจากติดเชื้อไวรัสเดงกี อันได้แก่ ปัจจัยด้านไวรัส ปัจจัยด้านผู้ป่วย รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา (ปริมาณและแนวโน้มของ DD) ซึ่งอาจนำไปสู่การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้นของโรค

สถานที่ทำการศึกษา

หอผู้ป่วยแผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ระยะเวลาทำการศึกษา

ศึกษาในหอผู้ป่วยแผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ ตุลาคม 2547 ถึง กันยายน 2549

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษาวิจัยใช้รูปแบบการวิจัยเป็น Prospective Analytic Study

ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี

สมมติฐานการวิจัย

การเพิ่มขึ้นของโปรตีน D-dimer เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกีหรือไม่

ข้อจำกัดของการวิจัย

ประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัย เป็นประชากรที่เข้ามารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น ดังนั้นอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดได้ ซึ่งจากสภาพของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นประชากรที่อาศัยอยู่ในเมือง ตัวแปรหลายอย่างได้แก่ การศึกษา รายได้ อาชีพ ที่แตกต่างกับประชากรในชนบทซึ่งเป็นประชากรส่วนใหญ่ของประเทศ ทำให้ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างอาจจะนำมาใช้เป็นตัวแทนของประชากรไทยโดยทั่วไป ได้อย่างมีความเหมาะสมน้อยกว่าการศึกษาจากประชากรที่หลากหลายมากกว่า

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

DF หรือ (Dengue Fever) หมายถึง ไข้เดงกี คือการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ไม่มีหลักฐานว่ามีการรั่วของพลาสมา

DHF หรือ (Dengue Hemorrhagic Fever) หมายถึง ไข้เลือดออก คือการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีหลักฐานว่ามีการรั่วของพลาสมา

DSS หรือ (Dengue Shock Syndrome) หมายถึง ที่มีการรั่วของพลาสมาอย่างมากจนทำให้มีชีพจรและความดันที่ผิดปกติ

DD หมายถึง โปรตีน D-dimer ซึ่งมีความจำเพาะต่อภาวะ DIC การตรวจหาปริมาณ DD จึงใช้ในการประเมินผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ DIC ได้

วิธีการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคไข้เลือดออกในเลือดด้วยวิธี

ELISA

หมายถึง Enzyme Linked Immunosorbent Assay

วิธีการตรวจแยกซีโรทัยป์ของไวรัสเดงกีด้วยวิธี PCR หมายถึง Polymerase

Chain Reaction

Nutritional status หมายถึง ภาวะทางโภชนาการ

Malnourished หรือ PEM คือ Protein energy malnutrition หมายถึง ผู้ป่วยที่มี น้ำหนักตัวน้อย คือ น้ำหนักตัวน้อยกว่า 75% ของ Ideal Body Weight (weight for age) เปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของเด็กไทยในอายุเดียวกัน (Standard Growth Curve for Thai children from the Department of Health 2000)

Normal nutritional status หมายถึง ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวในเกณฑ์ปกติ คือ มีน้ำหนักตัวเท่ากับ 75%-110% ของ Ideal Body Weight (weight for age)

Obese หมายถึง ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวมาก คือ น้ำหนักตัวมากกว่า 110% ของ Ideal Body Weight (weight for age)

การเกิดโรคแบบรุนแรง หมายถึง DHF (Dengue Hemorrhagic Fever)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- ได้ทราบว่า การเพิ่มขึ้นของโปรตีน D-dimer เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค ไข้เลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกีหรือไม่
- ได้ทราบว่า ปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย อันได้แก่ อายุ เพศ และภาวะทาง โภชนาการเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ ไวรัสเดงกีหรือไม่
- ได้ทราบว่า ปัจจัยเสี่ยงด้านไวรัสและภูมิคุ้มกันด้านของร่างกาย อันได้แก่ ชนิดซีโรทัยป์ของไวรัสเดงกีและการติดเชื้อแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ เป็น ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกีหรือไม่
- เข้าใจอาการทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีมากขึ้น
- ได้ทราบความแม่นยำของการใช้โปรตีน DD ในการพยากรณ์ความรุนแรง และการดำเนินโรคในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี นอกเหนือไปจากการใช้อาการ ทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมาตรฐาน

วิธีดำเนินการวิจัย

- ผู้ป่วยและ/หรือผู้ปกครองจะได้รับคำชี้แจงถึงความสำคัญและที่มาของการวิจัยและยินยอม ให้ผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้
- บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแรกรับโดยผู้วิจัยสอบถามจากผู้ป่วย บิดามารดา/ผู้ปกครองและข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย บันทึกอาการทางคลินิก รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกีในวันแรกรับและวันที่จำหน่ายออกจาก รพ. โดยการตรวจด้วยวิธี ELISA และแยกซีโรทัยป์ โดยวิธี PCR ทำการตรวจโดยสถาบันวิจัยแพทยทหาร Armed Forces Research Institute of Medical Sciences (AFRIMS)
- แบ่งเลือดจากตัวอย่างเลือดวันที่รับผู้ป่วยเข้านอนโรงพยาบาลเพื่อใช้ในการตรวจหาปริมาณ D-dimer ด้วยชุดทดสอบ Simpli Red (AGEN Biomedical Limited; Brisbane, Australia) ถ้ามีโปรตีนดีไคเมอร์ การตรวจนี้จะเกิดเม็ดเลือดแดงตกตะกอน ในการตรวจแต่ละครั้ง เราจะใส่เลือดอย่างน้อย 10 ไมโครกรัม (ประมาณ 1 หยดจากปลายเข็ม) ในแอ่งทดสอบ แล้วผสมกับน้ำยา 2 นาที ตามคู่มือจากผู้ผลิตชุดทดสอบ ถ้าไม่มีการตกตะกอน แสดงว่าไม่มีโปรตีนดีไคเมอร์ โดยยืนยันได้จากการทดสอบแบบควบคุมผลลบ โดยหยดเลือดลงในแอ่งติดกันที่มีน้ำยาอีกชนิดหนึ่งอยู่ ถ้ามีการตกตะกอนก็แสดงว่ามีโปรตีนดีไคเมอร์ ค่าต่ำสุดที่ชุดทดสอบโปรตีนดีไคเมอร์แบบ Simpli Red นี้จะตรวจวัดได้ คือ 120 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งค่านี้เป็นค่าสูงสุดของระดับโปรตีนดีไคเมอร์ปกติ งานวิจัยในอดีตที่ใช้ระบบนี้ มีความแปรปรวนจากผู้สังเกตการณ์ภายในน้อยมาก
- บันทึกการวินิจฉัยสุดท้ายโดยแบ่งตามความรุนแรงของโรคตาม WHO Cretiria 1997 (ตารางที่ 1)⁽⁸⁾

สถาบันวิจัยแพทยทหาร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 WHO Criteria for classification of severity of dengue infection

Criteria for dengue fever
§ Headache , retroorbital pain, myalgia/ arthralgia, Rash
§ Hemorrhagic manifestation (petechiae and tourniquet test positive) leukopenia
Criteria for Dengue Hemorrhagic Fever
§ Clinical: Positive tourniquet test, petechiae, ecchymosis or purpura, bleeding from mucosa injection sites or other sites ,hematemesis or melena
§ Lab: Thrombocytopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$)
§ Evidence of plasma leakage by one or more
-Hemoconcentration ($> 20\%$ increase in hematocrit level or $> 20\%$ drop in hematocrit following treatment with fluids as compared to baseline)
-Sign of plasma leakage (pleural effusion , ascites or hypoproteinemia)
Criteria for dengue shock syndrome (DSS)
§ All of DHF criteria plus sign of circulatory failure rapid and weak pulse ,narrow pulse pressure ($< 20\text{ mmHg}$), Hypotension for age – cold and clammy skin and restlessness

และแบ่งความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก Dengue Hemorrhagic Fever
ออกเป็น 4 เกรด โดยอาศัยอาการเลือดออกและภาวะช็อก

เกรด 1 ไม่พบอาการเลือดออก การทดสอบทูนิเกตต์ให้ผลบวก

เกรด 2 มีเลือดออกบริเวณผิวหนังหรืออวัยวะอื่น

เกรด 3 ชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือมี pulse pressure แคบ

เกรด 4 วัดความดันโลหิตไม่ได้ หรือคลำชีพจรไม่ได้

ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยจะถูกบันทึกลงในแบบฟอร์มและทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติต่อไป

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

สาเหตุการเกิดโรคไข้เลือดออกเกิดจากเชื้อไวรัสเดงกี ชนิด RNA ใน Family Flaviviridae มี 4 ซีโรทัยป์ ได้แก่ DEN 1, DEN 2, DEN 3 และ DEN 4 โดยมียุงลายที่เป็นพาหะนำโรคติดเชื้อในประเทศไทยมี 2 ชนิดคือ *Aedes aegypti* ซึ่งเป็นพาหะที่สำคัญในเขตเมือง และ *Aedes albopictus* ซึ่งเป็นพาหะในชนบท ชานเมือง และพื้นที่สูงของประเทศไทย ยุงลายจะมีความชุกชุมในช่วงฤดูฝน มักออกหากินในเวลากลางวัน สามารถแพร่เชื้อได้หลังดูดเลือดของผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสแล้ว 7-10 วัน และเชื้อจะอยู่ในยุงไปตลอดชีวิต โรคติดเชื้อไวรัสเดงกีมีระยะฟักตัว 3-15 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเชื้อไวรัสอยู่ในเลือดไม่เกิน 7 วันนับตั้งแต่เริ่มมีไข้⁽¹⁵⁾

รูปภาพที่1 ยุงลาย *Aedes aegypti*



โรคติดเชื้อไวรัสเดงกีพบได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ ในระยะหลายสิบปีที่ผ่านมา อายุของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น กลุ่มอายุของผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงจากเด็กเล็กอายุ 5-9 ปีในอดีต เป็นเด็กโตอายุ 10-14 ปีและผู้ใหญ่ในปัจจุบัน⁽¹⁶⁾ ข้อมูลจากสำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2541-2545⁽¹⁷⁾ พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุ 5-14 ปีและผู้ใหญ่ โดยพบผู้ป่วยกลุ่มอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 20-30 ในปี พ.ศ. 2544 และ 2545 ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนปีละกว่าหนึ่งแสนคน พบเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ถึงร้อยละ 27 และ 30 ตามลำดับ คาดว่าในอนาคต จะพบอัตราส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มอายุมากกว่า 15 ปีเพิ่มขึ้น ส่วนอัตราป่วยตายได้ลดลงจากเดิมร้อยละ 0.5 เหลือเพียงร้อยละ 0.15 ในปัจจุบัน มีการศึกษายืนยันการเพิ่มขึ้นของอายุผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีทั้งในประเทศไทย⁽¹⁷⁾ และประเทศสิงคโปร์⁽¹⁸⁾

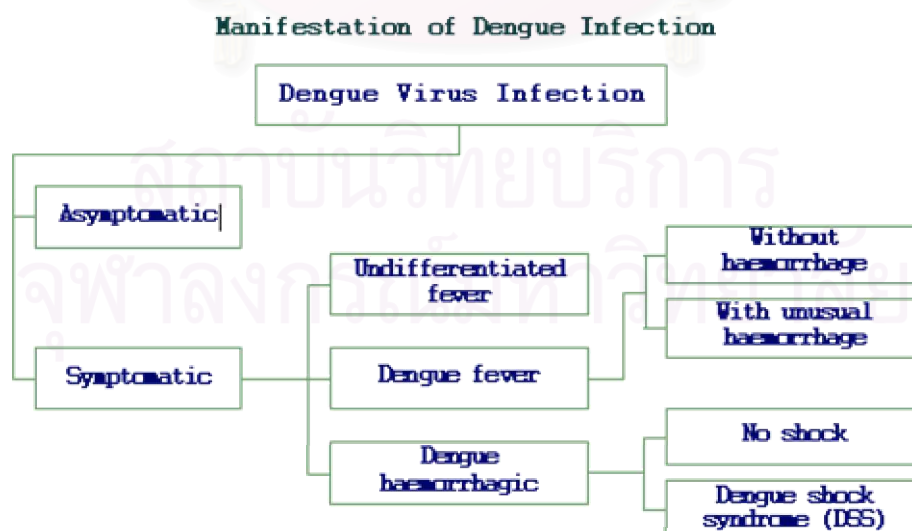
สำหรับพยากรณ์โรคไข้เลือดออกนั้น ขณะนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างแน่ชัด พบว่าปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ได้แก่ ปัจจัยด้านไวรัส และปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย

โดยพบการติดเชื้อที่ไม่ทำให้เกิดอาการถึงร้อยละ 90 ส่วนผู้ติดเชื้อไวรัสเดงกีซึ่งมีอาการ ก็อาจรุนแรงไม่เท่ากัน สามารถจำแนกได้เป็น 3 รูปแบบตามความรุนแรงของโรค ดังแสดงในแผนภูมิ ได้แก่

1. Undifferentiated fever หรือ viral syndrome มักพบในเด็กเล็ก ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงเพียงอย่างเดียว หรืออาจมีผื่นแบบ maculopapular ร่วมด้วย

2. Dengue fever (DF) หรือ ไข้เดงกี มักพบในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ โดยทั่วไปผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการไม่รุนแรง คือมีอาการไข้ร่วมกับปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว หรืออาจเกิดอาการแบบ classical DF คือ มีไข้สูงกระชันทัน ปวดศีรษะ ปวดรอบกระบอกตา ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก (break bone fever) และมีผื่น มีผื่นและจุดเลือดออกบริเวณผิวหนัง การทดสอบทูนิเกตต์ให้ผลบวก ผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการเลือดออกได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาวต่ำและบางรายอาจมีเกร็ดเลือดต่ำได้ ($< 100,000 / \text{mm}^3$) ในผู้ใหญ่เมื่อหายจากโรคแล้ว อาจมีอาการอ่อนเพลียอยู่นาน อาการไม่รุนแรง

แผนภูมิที่ 1 แสดงระดับความรุนแรงของโรคหลังติดเชื้อไวรัสเดงกี



3. Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) หรือโรคไข้เลือดออก มีลักษณะทาง

คลินิกคือ ไข้สูงลอยร่วมกับมีอาการเลือดออก ตับโต การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีเกร็ดเลือดต่ำ ลักษณะที่สำคัญของโรคคือมีการรั่วของพลาสมา กรณีที่มีการรั่วของพลาสมามาก อาจทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะช็อก (Dengue Shock Syndrome, DSS) การรั่วของพลาสมาสามารถทราบได้จากการมีระดับฮีมาโตคริตสูงขึ้น มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือในช่องท้อง สัญญาณที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยใกล้เข้าสู่ภาวะช็อก ได้แก่ ไข้ลดลงอย่างรวดเร็วมีเหงื่อออก แขนขาเย็น ชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำ pulse pressure แคบ การพบจุดเลือดออก จ้ำเลือดหรือภาวะเลือดออกง่ายเป็นลักษณะทางคลินิกที่พบได้บ่อย อาจพบเลือดออกในทางเดินอาหารและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้⁽¹⁹⁾ ส่วนภาวะลิ่มเลือดกระจายทั่วไปในหลอดเลือด (Disseminated intravascular coagulation, DIC) นั้นพบได้และอาจมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ผ่านกลไกการเกิดซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัด⁽²⁰⁻²³⁾

ความแตกต่างระหว่าง DHF และ DF คือ DHF มีการรั่วของพลาสมา ในขณะที่ DF ไม่มีการรั่วของพลาสมา ระยะเวลาที่มีการรั่วของ พลาสมา มักเกิดในช่วงสั้นๆประมาณ 24-48 ชั่วโมง โดยเริ่มต้นหลังจากจำนวนเกร็ดเลือดลดลงประมาณ 12 ชั่วโมง สำหรับการเปลี่ยนแปลงในระบบเลือด พบว่าเส้นเลือดฝอยมีความเปราะเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก มีภาวะ coagulopathy และจำนวนเกร็ดเลือดลดลงซึ่งเกิดจากอายุของเกร็ดเลือดจะถูกทำลายได้อย่างรวดเร็ว ไม่ควรให้เกร็ดเลือดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกเนื่องจากเกร็ดเลือดจะถูกทำลายอย่างรวดเร็ว

การดำเนินโรคของ DHF แบ่งออกเป็น 3 ระยะคือ

1. ระยะไข้ (febrile stage) เป็นระยะที่ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงนาน 39-41 องศาเซลเซียส ส่วนใหญ่เป็นอยู่นาน 2-7 วัน ร้อยละ 17 ของผู้ป่วยอาจมีไข้นานเกิน 7 วัน อาจพบอาการชักได้ในเด็กเล็ก ผู้ป่วยจะมีอาการหน้าแดง (flushing) ปวดศีรษะ เบื่ออาหาร ไม่พบอาการของไข้หวัดชัดเจน มีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่หรือใต้ชายโครงขวา ตับโตและกดเจ็บ อาเจียน และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ บางรายอาจมีจุดเลือดออกที่ผิวหนังหรือมีอาการเลือดออกในอวัยวะอื่น การทดสอบทูนิเกตให้ผลบวกได้ร้อยละ 80

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

ความรุนแรงของโรคแบ่งเป็น 4 เกรด โดยอาศัยอาการเลือดออกและภาวะช็อก

เกรด 1 หมายถึงไม่พบอาการเลือดออก การทดสอบทูนิเกตต์ให้ผลบวก

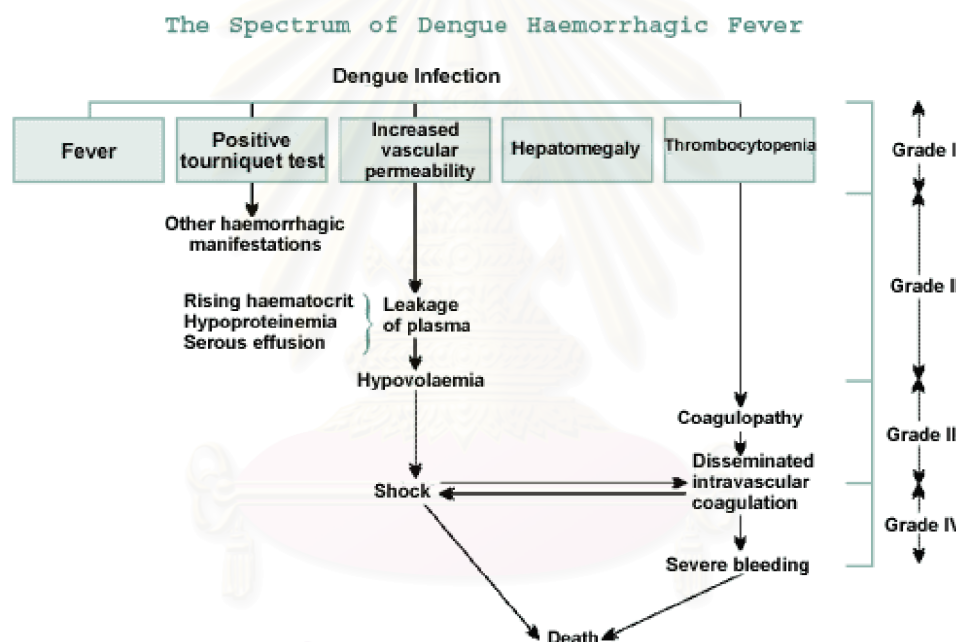
เกรด 2 หมายถึงมีอาการเลือดออก

เกรด 3 หมายถึงมีชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือมี pulse pressure แคบ

เกรด 4 หมายถึงวัดความดันโลหิตไม่ได้หรือคลำชีพจรไม่ได้

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

แผนภูมิที่ 2 แสดงระดับความรุนแรงของ DHF โดยแบ่งเป็น 4 เกรด



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

การที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีจะเกิดโรคเป็นรูปแบบใดขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการที่สำคัญคือ อายุและภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ชนิดของการติดเชื้อ (ปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ) เชื้อโรทัยป่และปริมาณของไวรัส

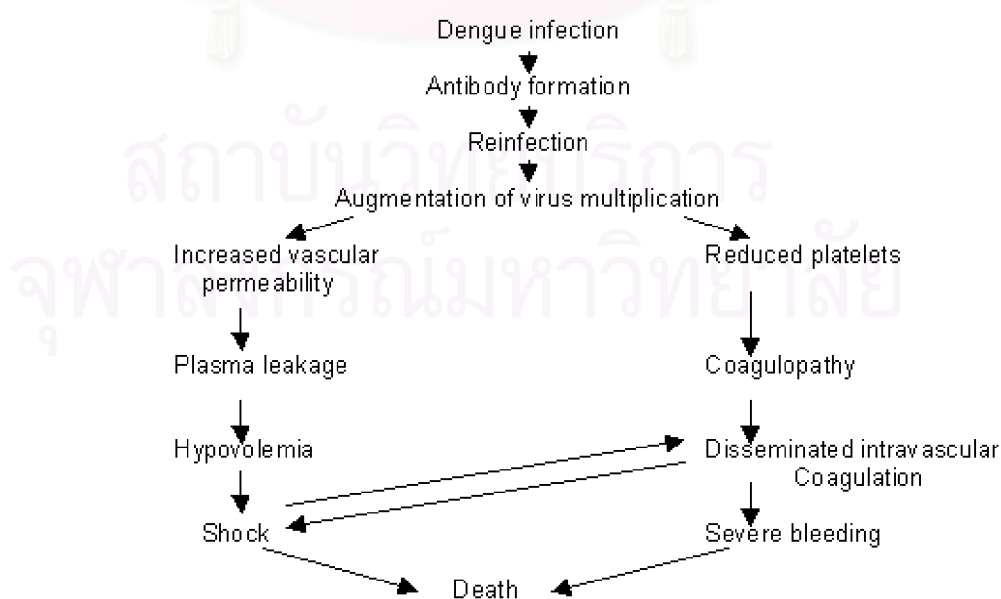
ผู้ป่วยที่เป็นเด็กเล็กอาจมีอาการและอาการแสดงของโรคแตกต่างจากผู้ป่วยเด็กโตหลายประการ โดยอาจมีอาการอาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้องน้อยกว่า และมีอาการถ่ายเหลว ผื่น

ซัก ม้ามโตมากกว่า ส่วนผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่เป็นวัยรุ่น (13-15 ปี) มีอาการทางคลินิกไม่แตกต่างจากผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีทั่วไป ยกเว้นอาการซึ่งพบน้อยกว่าและอาการปวดศีรษะซึ่งพบได้มากกว่า

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักแข็งแรงดีมาก่อนและมีภาวะโภชนาการที่ดี⁽¹³⁾ จึงทำให้มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการติดเชื้อ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบทุติยภูมิมักมีอาการของโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อครั้งแรก⁽²⁰⁻²⁴⁾ ปรากฏการณ์ “antibody-dependent enhancement” เป็นสมมุติฐานที่สำคัญซึ่งใช้อธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ การติดเชื้อดั่งซีโรทัยป์มาก่อนอาจนำไปสู่การเกิดแอนติบอดีชนิด enhancing⁽²⁵⁾ ผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิ อาจมีอาการของโรคที่รุนแรงได้ หากเกิดโรคในเด็กอายุ 6-9 เดือน ซึ่งเป็นวัยที่มีระดับแอนติบอดีต่อไวรัสเดงกีจากมารดายังคงเหลืออยู่ในระดับที่ไม่เพียงพอในการป้องกันโรคได้ แต่เป็นแอนติบอดีชนิด enhancing คล้ายกับปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในการติดเชื้อแบบทุติยภูมิในเด็กโต

แผนภูมิที่3 แสดงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา และทำให้เกิดอาการและอาการแสดงต่างๆ



ในปัจจุบัน มีความเชื่อว่าปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์และปัจจัยด้านไวรัสมีความสำคัญในแง่พยาธิกำเนิดของโรค เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสแดงก็ จะมีการหลั่งสาร cytokines ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ T และ B cells (cytokine-mediated immunopathogenesis) สมรรถภาพการทำงานของ T cells ลดลงชั่วคราว เกิด autoantibody ต่อเกร็ดเลือดและเซลล์เยื่อ ทำให้เกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำและ vasculopathy มีการสมมุติฐานว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสแดงก็ไม่สามารถทำให้ร่างกายกำจัดไวรัสแดงก็ได้ และทำให้เกิดการหลั่งของ cytokines ซึ่งมีผลต่อเซลล์โมโนไซต์ เซลล์เยื่อ และเซลล์ของ การติดเชื้อไวรัสแดงก็แต่ละซีโรทัยป์อาจทำให้ลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของโรคมีความแตกต่างกัน⁽²⁶⁾ การติดเชื้อแบบทุติยภูมิ โดยเฉพาะจากการติดเชื้อซีโรทัยป์ 2 มักทำให้เกิดโรคที่มีอาการรุนแรง ไวรัสแดงก็ซีโรทัยป์ 3 ทำให้เกิดอาการทางสมองได้บ่อย การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ผู้ป่วยที่ตรวจพบปริมาณเชื้อไวรัสแดงก็มากในเลือด ไม่ว่าจะในระยะไข้หรือระยะที่ไข้หายแล้ว มีแนวโน้มที่จะมีอาการทางคลินิกที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสน้อยกว่า

และเนื่องจากมีหลักฐานสำคัญที่สนับสนุนว่าในผู้ป่วย DHF มีภาวะ DIC เกิดขึ้นนั้นได้แก่ การตรวจพบ fibrin thrombi ในหลอดเลือดเล็ก ๆ ทั่วไปในอวัยวะต่าง ๆ ในผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งเสียชีวิตจาก DHF⁽³²⁾ การตรวจพบ platelet fibrin thrombi ในสมองของผู้ป่วยเด็ก DHF grade 2 ซึ่งเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทางสมอง นอกจากนี้มีการศึกษาในระยะต่อมาพบว่าผู้ป่วย DHF มี DIC เกิดขึ้นได้ตั้งแต่ในระยะที่ไม่มีภาวะช็อก แต่จะชัดเจนมากขึ้นในระยะช็อก โดยทั่วไป DIC ที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงมาก และจะหายไปเมื่อผู้ป่วยฟื้นจากภาวะช็อก

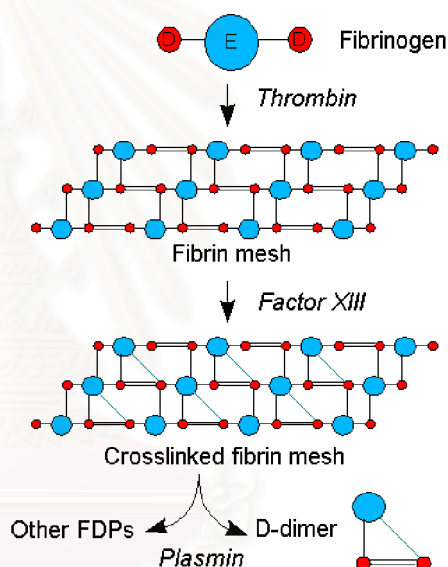
กลไกการเกิด DIC ใน DHF เป็นกลไกผสมเกิดจาก

- 1) endothelial cell injury ทำให้มีการปล่อย tissue factor และกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดขึ้น
- 2) เกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นและหลั่งสารต่าง ๆ
- 3) ปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน เช่น การกระตุ้น complement , การหลั่ง cytokines
- 4) การสูญเสียพลาสมาทำให้มีภาวะช็อก และ microcirculation ช้าลงซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการกระตุ้น DIC ให้เกิดมากขึ้น DIC ที่รุนแรงจะกระตุ้นภาวะช็อกให้รุนแรงตามมา ผู้ป่วยจะมีภาวะช็อกเป็นเวลานาน เลือดออกรุนแรง multiorgan failure และเสียชีวิต

ภาวะ DIC เป็นภาวะที่มีการสร้างและการละลายลิ่มเลือดเสียสมดุลไปทำให้เกิดมีการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดกระจายทั่วไป การทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวเพราะขาด

เลือดมาเลี้ยง มีการใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและการใช้เกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้มีอาการเลือดออกง่าย กลไกการเกิดโรคเกิดจากมีตัวไคกระตุ้น (trigger) ให้มีการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และมีการยับยั้งกระบวนการละลายลิ่มเลือด ทำให้การทำลาย fibrin ที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดลดลง fibrin ที่เกิดขึ้นจำนวนมากจะถูกย่อยเป็น FDP ซึ่งจะออกฤทธิ์รบกวนการแข็งตัวของเลือด เสริมให้เลือดออกมากขึ้น FDP ประกอบด้วย cross linked portion ซึ่งเป็นโปรตีนเรียกว่า D - dimer (DD)

รูปภาพที่2 หลักการการทดสอบ of D-dimer



D-dimer นั้นสามารถวัดได้โดยใช้ monoclonal antibodies จับกับส่วน specific protein fragment ซึ่งถูกค้นคว้าขึ้นประมาณปี ค.ศ. 1990 เพื่อเป็นตัวชี้วัดภาวะ DIC และต่อมาถูกนำไปใช้เพื่อวินิจฉัย thromboembolic process ด้วย โดยมี sensitivity ประมาณ 93-95% และ specificity 50%

สามารถพบ False positive ในผู้ป่วยโรคตับ , high rheumatoid factor, inflammation, malignancy, trauma, pregnancy, surgery และผู้ป่วยสูงอายุ ส่วน False negative พบได้ในกรณีที่อ่านผลการทดสอบเร็วเกินไปหรือเก็บเลือดไว้นานก่อนนำมาตรวจ

บททวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Sangkawibha N.⁽³¹⁾ (1980) และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ในจังหวัดระยอง ประเทศไทย พบว่า ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิด Dengue shock syndrome คือ secondary infection ด้วย DEN2

Thisyakorn U.⁽¹⁴⁾ (1993) และคณะ ได้ศึกษาในผู้ป่วยไข้เลือดออก 100 คนพบว่า อุบัติการณ์ที่จะเกิดไข้เลือดออกในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการระดับต่างๆ มีจำนวนน้อยกว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการที่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นการสนับสนุนข้อสังเกตที่ว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกมักไม่มีภาวะทุพโภชนาการ

Vaughn DW.⁽¹²⁾ (2000) และคณะได้ศึกษา โรคไข้เลือดออก จากผู้ป่วยในกรุงเทพมหานคร และจังหวัดกำแพงเพชร พบว่า การตรวจพบ secondary antibody response มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ DEN2 ทำให้เกิดโรคที่มีความรุนแรงมากกว่า DEN Virus serotype อื่น

เอกภพ อุทัยแสง⁽²⁸⁾ (2000) ได้ศึกษาในผู้ป่วยไข้เลือดออกพบว่า ผู้ป่วย DHF มีค่าเฉลี่ย D – dimer เพิ่มขึ้นร้อยละ 88 ผู้ป่วยไข้เลือดออกจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่มีหลักฐานการเกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) และมีภาวะ secondary fibrinolysis เกิดขึ้น โดยพบชัดเจนในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก

Andrew F.Shorr⁽²⁹⁾ (2001) และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของ D – dimer และระดับ Proinflammatory Cytokine ในผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วยรุนแรงต้องนอนห้อง ICU ใน 24 ชั่วโมงแรก โดยพบว่า TNF α , IL – 6 ,IL – 8 และ Fibrin degradation product คือ D – dimer มีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างสัมพันธ์กัน และพบว่า D – Dimer นั้นสามารถใช้ประเมินความรุนแรงของอาการป่วยของโรคได้ดีพอๆกับคะแนน APACHE II ซึ่งใช้เป็นมาตรฐานในการประเมินความรุนแรงผู้ป่วยอาการหนักในปัจจุบัน

Pancharoen C.⁽²⁰⁾ (2001) และคณะ ได้ศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเดงกี ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 139 คนที่มีผลทางห้องปฏิบัติการว่ามีการติดเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิ มักมาโรงพยาบาลด้วยอาการนำด้วยอาการคล้ายไข้หวัด อุจจาระร่วง ผื่น และส่วนน้อยมาด้วยอาเจียน ปวดศีรษะ ปวดท้อง และผู้ป่วยกลุ่มนี้มี

ระดับฮีมาโตคริตสูงสุด และค่าเฉลี่ย neutrophils สูงสุดน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีการติดเชื้อแบบ ทุติยภูมิอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้เน้นย้ำว่าการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบปฐมภูมิพบได้ จำนวนไม่น้อย และมีอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติแตกต่างกันบ้างเปรียบเทียบกับ ติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบทุติยภูมิ

Nisalak A.⁽¹¹⁾ (2003) ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ในกรุงเทพมหานคร พบว่า DEN3 พบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้รับเชื้อ DEN Virus ครั้งแรก(Primary infection) และ DEN2 พบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้รับเชื้อที่ไม่ใช่ครั้งแรก (secondary infection) และยังสัมพันธ์ กับการเกิด DHF มากที่สุด

Prommalikit O.⁽¹³⁾ (2004) ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออก ในกรุงเทพมหานคร พบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบทุติยภูมิมีอาการทางคลินิกรุนแรงกว่าแบบปฐมภูมิ และผู้ป่วย ที่ติดเชื้อ DEN2 ดำเนินโรคเป็น DSS มากกว่าซีโรทัยอื่น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ระเบียบวิธีการวิจัย

1. ประชากรที่ศึกษา (Population)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็นผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อไวรัสเดงกี

กฎเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้ารับการศึกษ (Inclusion Criteria)

1. อายุน้อยกว่า 15 ปี
2. เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยอาการไข้
3. ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกเข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสเดงกีและมีผลการตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสเดงกี

กฎเกณฑ์การคัดเลือกละออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. มีโรคประจำตัวที่อาจมีผลต่อ coagulation factor
2. ผล serology พบว่าไม่สามารถยืนยันว่ามีการติดเชื้อไวรัสเดงกี
3. ผู้ปกครองไม่ยินยอมให้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย

2. การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size)

จากการศึกษาของ กิตติยา เศรษฐไกรสิงห์ เป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน D-dimer สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกี พบว่าผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน D-dimer สัมพันธ์กับไข้เลือดออกคือมีความรุนแรงของโรคเพิ่มมากขึ้น ODD ratio = 5.71 และ ทราบว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของ DD ใน DHF = 0.74

ดังนั้นในการคำนวณขนาดตัวอย่างกำหนดให้

$$\begin{aligned}
 \alpha &= 0.05 \\
 \beta &= 0.10 \\
 Z_{\alpha/2} &= Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)} \\
 Z_{\beta} &= Z_{0.10} = 1.28
 \end{aligned}$$

$$n/\text{group} = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2PQ} + Z\beta \sqrt{(P_1Q_1 + P_0Q_0)})^2}{(P_1 - P_0)^2}$$

P0	=	อัตราการเพิ่มขึ้นของDDในDHF	= 0.74
R	=	ODD ratio	= 5.71
P ₁	=	P ₀ R/ (1+ P ₀ (R-1))	= 0.94
P	=	(P ₁ +P ₀)/2	= 0.84
Q	=	1-P	= 0.16
N	=	ขนาดตัวอย่าง	

N = 68 คน

ทำการศึกษาในประชากรเป้าหมายในช่วงเวลาที่กำหนด โดยกำหนดจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษาเป็นจำนวน 90 คน

3. การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

การเก็บตัวอย่าง (Sample collection and storage)

การเจาะเก็บเลือดทำโดยแพทย์ประจำหอผู้ป่วย

การเจาะเลือดทำการเจาะเลือดบริเวณมือหรือแขนบริเวณเส้นเลือดดำ

1. clot blood จำนวน 2 ซี.ซี. ในวันรับเข้านอนโรงพยาบาล และในวันก่อนออกจากโรงพยาบาล เพื่อส่งตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกี โดยตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคไข้เลือดออก (Dengue Antibody Titer) โดยการตรวจด้วยวิธี ELISA และ แยกซีโรทัยป์ โดยวิธี PCR (Polymerase Chain Reaction) ทำการตรวจโดยสถาบันวิจัยแพทยทหาร Armed Forces Research Institute of Medical Sciences (AFRIMS)
2. การตรวจวัดค่าโปรตีนดีไคเมอร์ จะนำเลือด whole blood มาตรวจโดยวิธี Semiquantitative System (Simpli Red, AGEN Biomedical Limited; Brisbane, Australia) ถ้ามีโปรตีนดีไคเมอร์ การตรวจนี้จะเกิดเม็ดเลือดแดงตกตะกอน ในการตรวจแต่ละครั้ง เราจะใส่เลือดอย่างน้อย 10 ไมโครกรัม

(ประมาณ 1 หยดจากปลายเข็ม) ในแอ่งทดสอบ แล้วผสมกับน้ำยา 2 นาที่ ตามคู่มือจากผู้ผลิตชุดทดสอบ ถ้าไม่มีการตกตะกอน แสดงว่าไม่มีโปรตีนดีไคเมอร์ โดยยืนยันได้จากการทดสอบแบบควบคุมผลลบ โดยหยดเลือดลงในแอ่งติดกันที่มีน้ำยาอีกชนิดหนึ่งอยู่ ถ้ามีการตกตะกอนก็แสดงว่ามีโปรตีนดีไคเมอร์ ค่าต่ำสุดที่ชุดทดสอบโปรตีนดีไคเมอร์แบบ Simpli Red นี้จะตรวจวัดได้ คือ 120 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งค่านี้เป็นค่าสูงสุดของระดับโปรตีนดีไคเมอร์ปกติ งานวิจัยในอดีตที่ใช้ระบบนี้ มีความแปรปรวนจากผู้สังเกตการณ์ภายในน้อยมาก การอ่านผลการตรวจปริมาณโปรตีนดีไคเมอร์ (DD) ผลที่ได้มี 2 แบบ

- 1) ไม่มีการตกตะกอนเม็ดเลือดแดง แปลผลว่า ไม่มีโปรตีน D-dimer (DD negative , DD -)
- 2) มีการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง แปลผลว่า มีโปรตีน D-dimer เพิ่มขึ้นมากกว่าค่าปกติ (DD positive , DD +)

น้ำยาที่ใช้ทดสอบ DD ต้องเก็บไว้ในตู้เย็นที่ได้มาตรฐาน (อุณหภูมิ 2 - 6 องศาเซลเซียส)

เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

- แบบสอบถามข้อมูลพื้นฐาน
- อุปกรณ์การเก็บเลือด
- SimpliRed DD testing

4. การเก็บรวบรวมข้อมูล

- ผู้ป่วยและ/หรือผู้ปกครองจะได้รับคำชี้แจงถึงความสำคัญและที่มาของการวิจัยและยินยอม ให้ผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้
- บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแรกรับ โดยผู้วิจัยสอบถามจากผู้ป่วย บิดามารดา/ผู้ปกครองและข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย บันทึกอาการทางคลินิก รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกีในวันแรกรับและวันที่จำหน่ายออกจากรพ. โดยการตรวจด้วยวิธี ELISA และ แยกซีโรทัยป์ โดยวิธี PCR ทำการตรวจโดยสถาบันวิจัยแพทยทหาร Armed Forces Research Institute of Medical Sciences (AFRIMS)

- แบ่งเลือดจากตัวอย่างเลือดวันที่รับผู้ป่วยเข้าอนโรงพยาบาลเพื่อใช้ในการตรวจหาปริมาณ D-dimer
- บันทึกการวินิจฉัยสุดท้ายโดยแบ่งตามความรุนแรงของโรคตาม WHO Criteria 1997 (ตารางที่1)⁸

ตารางที่ 1 WHO Criteria for classification of severity of dengue infection

Criteria for dengue fever
§ Headache , retroorbital pain, myalgia/ arthralgia, Rash
§ Hemorrhagic manifestation (petechiae and tourniquet test positive) leukopenia
Criteria for Dengue Hemorrhagic Fever
§ Clinical: Positive tourniquet test, petechiae, ecchymosis or purpura, bleeding from mucosa injection sites or other sites ,hematemesis or melena
§ Lab: Thrombocytopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$)
-Evidence of plasma leakage by one or more
-Hemoconcentration ($> 20\%$ increase in hematocrit level or $> 20\%$ drop in hematocrit following treatment with fluids as compared to baseline)
-Sign of plasma leakage (pleural effusion , ascites or hypoproteinemia)
Criteria for dengue shock syndrome (DSS)
§ All of DHF criteria plus sign of circulatory failure rapid and weak pulse ,narrow pulse pressure ($< 20\text{ mmHg}$), Hypotension for age – cold and clammy skin and restlessness

และแบ่งความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก Dengue Hemorrhagic Fever ออกเป็น 4 เกรด

โดยอาศัยอาการเลือดออกและภาวะช็อก

เกรด 1 ไม่พบอาการเลือดออก การทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก

เกรด 2 มีเลือดออกบริเวณผิวหนังหรืออวัยวะอื่น

เกรด 3 ชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือมี pulse pressure แคบ

เกรด 4 วัดความดันโลหิตไม่ได้ หรือกล้ำชีพจรไม่ได้

ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยจะถูกบันทึกลงในแบบฟอร์มและทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติต่อไป

2. การวิเคราะห์ข้อมูล

นำเสนอข้อมูลในรูปของค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ SD) , ร้อยละ (Percent) , พิสัย (range) ความสัมพันธ์ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ ภาวะทางโภชนาการ การติดเชื้ออย่างปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ ชนิดซีโรทัยป์ของไวรัสเดงกี การเพิ่มขึ้นของปริมาณโปรตีนดีไคเมอร์ และความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกโดยใช้วิธี Chi – square การวิเคราะห์ทางสถิติจะเสร็จสมบูรณ์โดยใช้โปรแกรม SPSS 13.5 ค่า p ทั้งหมดที่ ≤ 0.05 จะสันนิษฐานว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

3. งบประมาณ

งบประมาณที่จำเป็นต้องใช้ในการศึกษาครั้งนี้โดยประมาณ

- ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจวัดระดับไวรัสเดงกีโดยวิธี ELISA ได้รับการสนับสนุนจากสถาบันวิจัยแพทยทหาร Armed Forces Research Institute of Medical Sciences (AFRIMS)
- ค่าใช้จ่ายเก็บรวบรวมซีรัม (Sample collection) ประมาณ 100 บาทต่อหนึ่งตัวอย่าง ประมาณ 10,000 บาท
- ค่าใช้จ่ายในงานเอกสารและการพิมพ์ ประมาณ 5,000 บาท
- คิดเป็นค่าใช้จ่ายรวมประมาณ 15,000 บาท

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

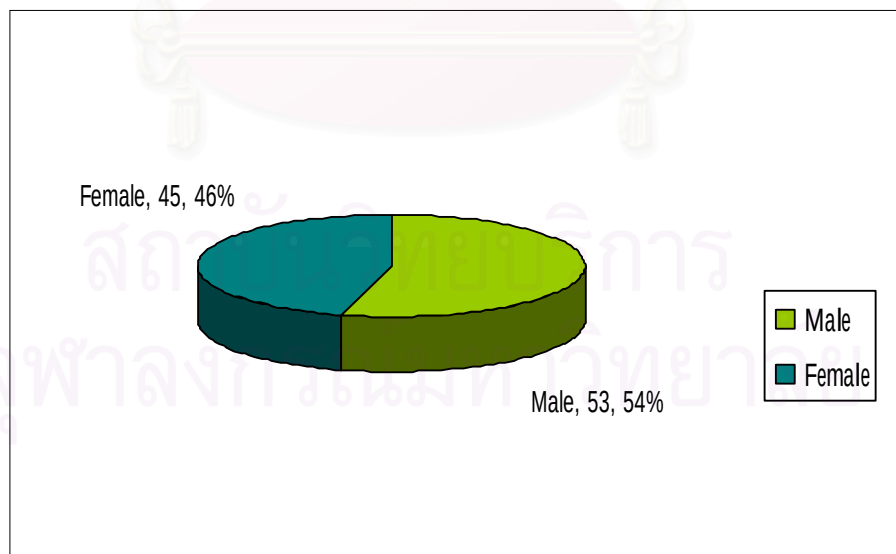
บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไป

จากการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่มีไข้ และมีอาการทางคลินิกสงสัยว่าติดเชื้อไวรัสเดงกี และผลการตรวจเลือดทาง serology ยืนยันว่าติดเชื้อเดงกี ที่มารับการตรวจที่แผนกผู้ป่วยในของฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2547 ถึง 30 กันยายน 2549 มีผู้ป่วยเข้าร่วมศึกษาทั้งหมด 109 ราย มีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษา 11 ราย เนื่องจากไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันได้ว่าเป็น Dengue infection คงเหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 98 ราย โดยมีอายุตั้งแต่ 1 ปี ถึง 15 ปี แบ่งเป็นเพศชาย 53 ราย เพศหญิง 45 ราย (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4) อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการศึกษายู่ที่ 10.07 ปี โดยกลุ่มอายุที่พบการติดเชื้อไวรัสเดงกีบ่อยที่สุดคือ 10-12 ปี และ 13-15 ปี เป็นจำนวน 30% และ 29% ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

แผนภูมิที่4 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามเพศ



ตารางที่3 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามกลุ่มอายุ

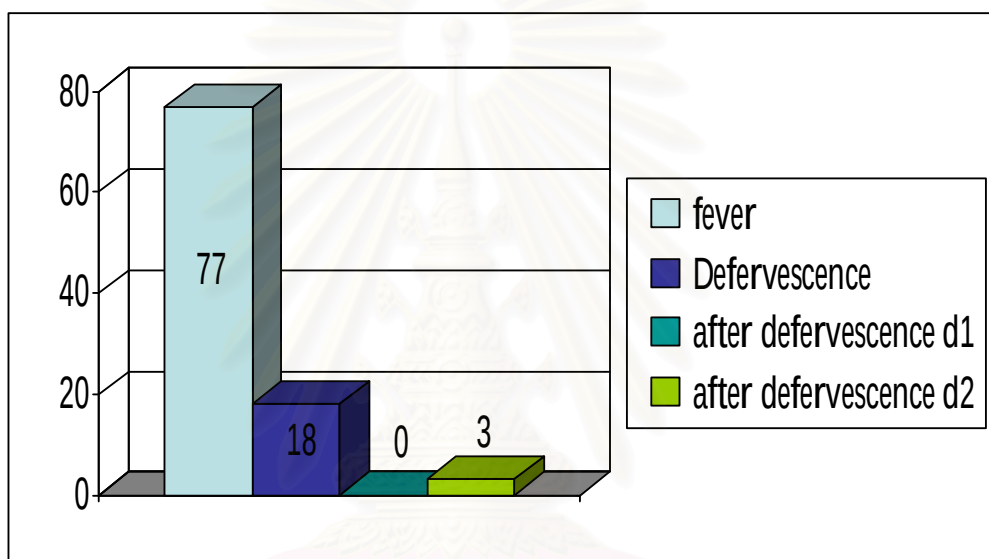
Age (Yrs.)	Frequency	Percent
0-3	3	3.1
4-6	15	15.3
7-9	21	21.4
10-12	30	30.6
13-15	29	29.6
Total	98	100.0

ตารางที่4 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามกลุ่มอายุและความรุนแรงของโรค

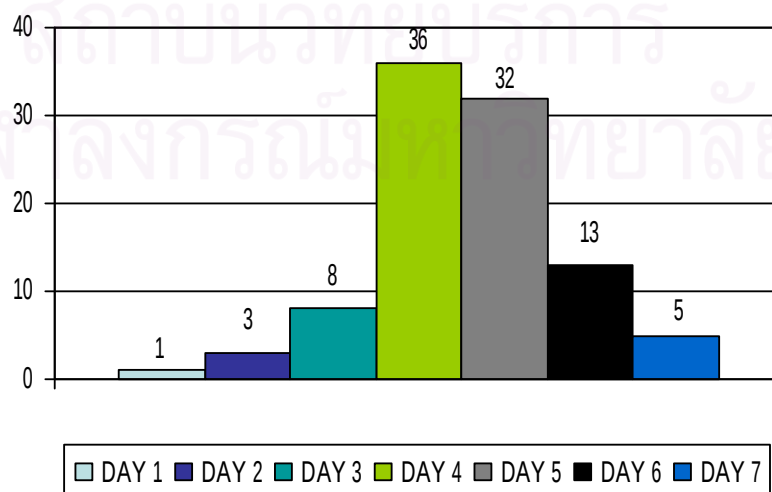
					Total
			DF	DHF	
AGE	0-3	Count	2	1	3
			66.7%	33.3%	100.0%
	4-6	Count	6	9	15
			40.0%	60.0%	100.0%
	7-9	Count	14	7	21
			66.7%	33.3%	100.0%
	10-12	Count	11	19	30
			36.7%	63.3%	100.0%
	13-15	Count	13	16	29
			44.8%	55.2%	100.0%
Total		Count	46	52	98
			46.9%	53.1%	100.0%

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (n=77,78.6%) เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่ในระยะไข้ (febrile stage) และส่วนหนึ่งเข้ารับการรักษาในวันที่มีไข้ลง (n=18,18.3%) และส่วนน้อยเข้ารับการรักษาลงหลังจากที่ไข้ลดลงแล้ว (n=3,3.1%) และวันที่เข้ารักษานั้น อยู่ในช่วงไข้วันที่ 4 และ 5 มากที่สุด

แผนภูมิที่5 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามช่วงของไข้ในวันที่เข้ารับการรักษา

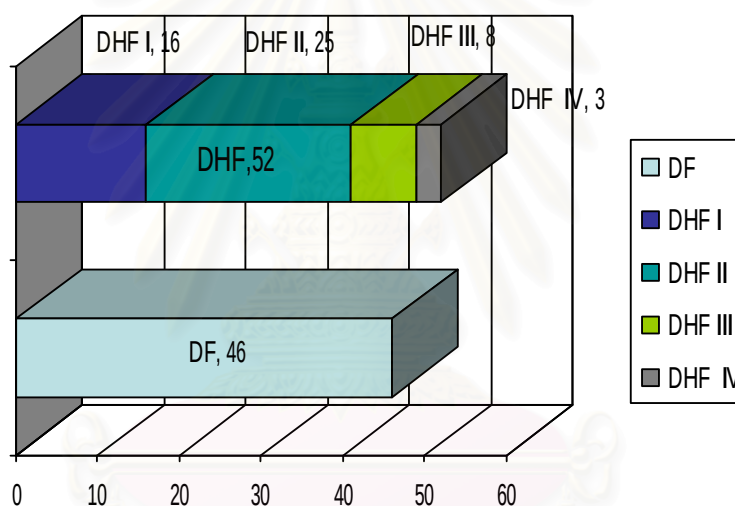


แผนภูมิที่6 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามวันของไข้ในวันที่เข้ารักษาในโรงพยาบาล



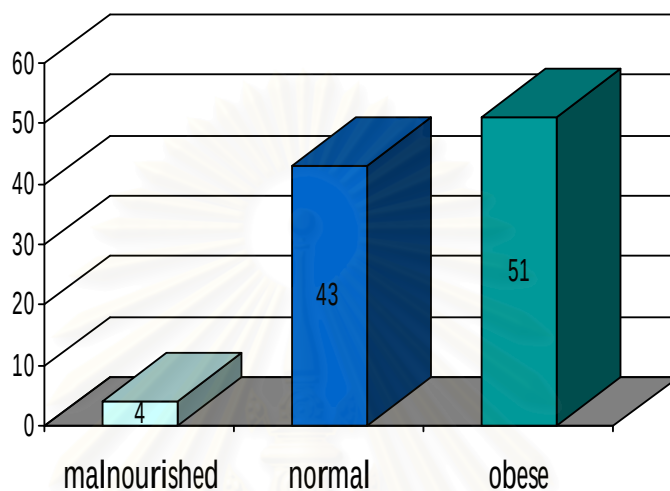
โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายว่าเป็น Dengue fever 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.9 Dengue hemorrhagic fever 52 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.1 แบ่งเป็น Dengue hemorrhagic fever เกรด 1 และ 2 รวมจำนวน 41 ราย และ Dengue hemorrhagic fever เกรด 3 และ 4 รวมจำนวน 11 ราย

แผนภูมิที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามการวินิจฉัยสุดท้าย



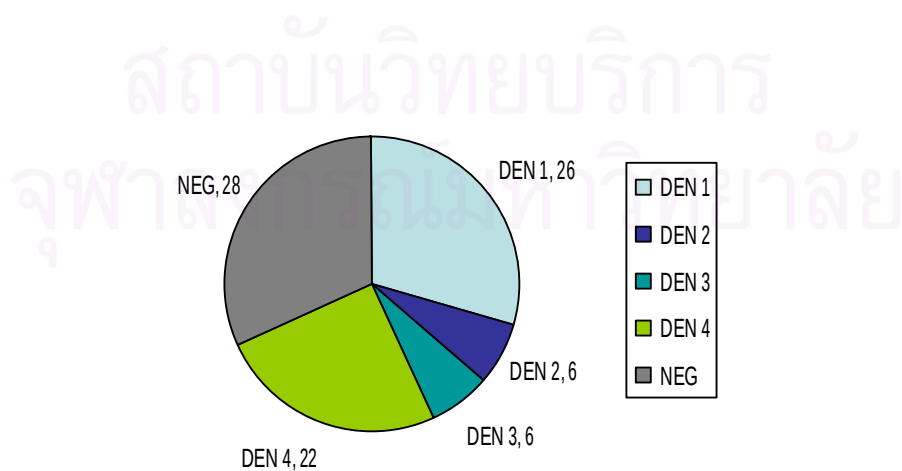
จากการแบ่งผู้ป่วยตามภาวะทางโภชนาการ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการศึกษามีภาวะโภชนาการที่ดี คืออยู่ในกลุ่ม Normal nutritional status และObese (น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 75 เปอร์เซนต์ ของน้ำหนักมาตรฐานของเด็กไทยในอายุเดียวกัน) (n=94,95.9%) มีเพียง 4 ราย (4.1%) เท่านั้นที่อยู่ในกลุ่ม Malnourished คือ น้ำหนักตัวน้อยกว่า 75% ของ Ideal Body Weight (weight for age) เปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของเด็กไทยในอายุเดียวกัน (Standard Growth Curve for Thai children from the Department of Health 2000)

แผนภูมิที่8 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามภาวะทางโภชนาการ



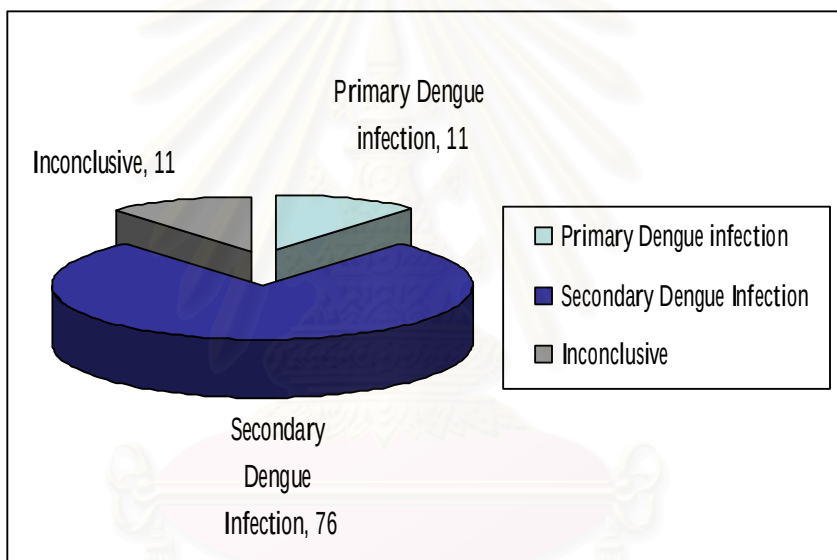
พบว่าซีโรทัยป์ที่พบมากในการศึกษาครั้งนี้ คือ DEN1 (n=26,29.5%) และ DEN4 (n=22,25%) ส่วน DEN2 และ DEN3 นั้น พบเท่ากัน คือ 6 ราย (=6.8%), ส่วน PCR negative มีจำนวน 28 ราย (=31.8%)

แผนภูมิที่9 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามผลซีโรทัยป์ไวรัสเดงกี



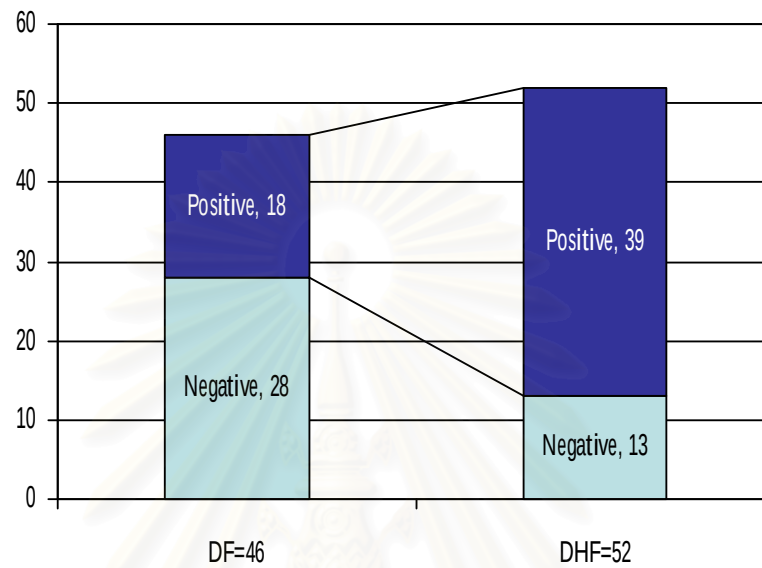
ส่วนการติดเชื้อแบบปฐมภูมิและทุติยภูมินั้น พบว่ามีจำนวนการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ ($n=11, 11.2\%$) น้อยกว่าการติดเชื้อแบบทุติยภูมิมาก ($n=76, 77.5\%$) ส่วนที่เหลือไม่สามารถสรุปได้ ($n=11, 11.2\%$)

แผนภูมิที่ 10 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามการติดเชื้อแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ



โดยการศึกษาี้ ได้ทำการตรวจวัดระดับโปรตีน D – dimer ในวันแรกของการรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่า D – dimer เป็นบวกทั้งหมด 57 ราย (58.2%) เป็นลบทั้งหมด 41 ราย (41.8%) โดยเป็นบวกในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเดงกีจำนวน 57 ราย เป็นผู้ป่วย Dengue fever จำนวน 18 ราย (31.5%) และเป็นผู้ป่วย Dengue hemorrhagic fever จำนวน 39 ราย (68.5%)

แผนภูมิที่ 11 แสดงผลตรวจ D - dimer ในเลือดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงและความรุนแรงของโรค (DF,DHF)

	Total n = 98	DF n = 46	DHF n = 52	p
Age (mean), yr.	10.06	8.55	9.38	0.853
Sex :				
-Male	53 (54.1%)	23 (43.4%)	30 (56.6%)	0.576
-Female	45 (45.9%)	23 (51.1%)	22 (48.8%)	
Duration of Fever (mean)	4.51	4.51	4.62	
Nutritional status:				0.929
-undernourished	4 (4.1%)	2 (50%)	2 (50%)	
-normal	43 (43.9%)	21(48.8%)	22 (51.2%)	
-obese	51 (52%)	23(45.1%)	28(54.9%)	
Serotype				0.455
-DEN1	26 (26.5%)	16 (61.5%)	10 (38.5%)	
-DEN2	6 (6.1%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	
-DEN3	6 (6.1%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	
-DEN4	22 (22.5%)	9 (40.9%)	13 (59.1%)	
-NEG	28 (28.8%)	12 (42.9%)	16 (57.1%)	
Immune Response				0.535
-Primary Infection	11 (11.2%)	6 (54.5%)	5 (45.5%)	
-Secondary Infection	76 (75.6%)	30(39.5%)	46 (60.5%)	
-Inconclusive	11 (11.2%)	10(90.9%)	1 (9.1%)	
DD				0.001***
-Negative	41 (41.8%)	28(68.3%)	13 (31.7%)	
-Positive	57 (58.2%)	18 (31.6%)	39 (68.4%)	

การวิเคราะห์ข้อมูล

ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ได้แก่ เพศ พบว่า เป็นเพศชายและเพศหญิงจำนวนเท่าๆกัน 53 ราย (54.1%) และ 45 ราย (45.9%) ตามลำดับ และไม่มีสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรงมากขึ้น ($p=0.576$)

อายุ (ดังแสดงในตารางที่ 4) พบกลุ่มผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 1 ปี ถึง 15 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยรวม 10.07 ปี ผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น DF มีอายุเฉลี่ย 8.55 ปี และกลุ่ม DHF มีอายุเฉลี่ย 9.38 ปี กลุ่มอายุที่มีสัดส่วนเกิด DHF มากที่สุด คือ 10-12 ปี (63.3%) รองลงมาคือกลุ่มอายุ 4-6 ปี (60%) และในทางกลับกันกลุ่มผู้ป่วย DHF ก็เป็นผู้ป่วยในกลุ่มอายุ 10-12 ปี (36.5%) มากที่สุด รองลงมาคือกลุ่ม 13-15 ปี (30.8%) อย่างไรก็ตาม กลุ่มอายุนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคแบบรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.853$)

ภาวะทางโภชนาการ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการศึกษา (คือติดเชื้อมาลาเรีย) มีภาวะโภชนาการที่ดี (น้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 75 เปอร์เซ็นต์ ของน้ำหนักมาตรฐานของเด็กไทยในอายุเดียวกัน) ($n=94, 95.9\%$) แต่เมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแล้วพบว่าแต่ละกลุ่มภาวะโภชนาการนั้น มีจำนวนผู้ป่วย DF และ DHF เท่ากัน

ปัจจัยด้านไวรัส ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยติดเชื้อ DEN1 และ DEN4 (26.5 %, 22.5% ตามลำดับ) ซึ่งตรงกันกับรายงานเร่งด่วน สถานการณ์ไข้เลือดออก กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ประจำสัปดาห์ที่ 52 เดือน ธันวาคม 2549 (ข้อมูล ณ วันที่ 1 ม.ค. – 31 ธ.ค. 49) และพบว่าการติดเชื้อ DEN 2,3 มีจำนวนผู้ป่วยอาการรุนแรงในสัดส่วนที่มากกว่า DEN 1,4 (DEN 2,3 = 66.7%, DEN1=38.5%, DEN4=59.1%) และมีกลุ่มที่ผล PCR negative = 28.8%

ส่วนปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันของร่างกาย อันได้แก่ การติดเชื้อแบบปฐมภูมิและทุติยภูมินั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ (75.6%) และการติดเชื้อแบบทุติยภูมินั้นมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากกว่าแบบปฐมภูมิ (60.5% และ 45.5% ตามลำดับ) มีกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถสรุปผลการตอบสนองของภูมิคุ้มกันได้ทั้งหมด 11 ราย คิดเป็น 11.2%

สำหรับการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา ได้แก่ D – dimer นั้น พบว่ากลุ่มที่เป็นบวก เป็น DF 18 ราย (31.6%) DHF 39 ราย (68.4%) จำนวนผู้ป่วยที่ได้ผลลบเป็น DF 28 ราย (68.3%) DHF 13 ราย (31.7%) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ D – dimer นี้ มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคแบบรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

และพบว่า

Sensitivity เท่ากับ 73 %

Specificity เท่ากับ 60 %

Positive predictive value เท่ากับ 68 %

Negative predictive value เท่ากับ 65 %



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

การอภิปรายผลการวิจัย

การอภิปรายผลการวิจัย

โรคติดเชื้อไวรัสเดงกีเป็นโรคติดต่อที่สำคัญในประเทศไทย และอีกหลายประเทศ ในภูมิภาคต่างๆทั่วโลก พยาธิกำเนิดของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกียังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด องค์ความรู้ส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาทางคลินิก ในปัจจุบันยังคงไม่มีข้อมูลหรือการทดสอบใดที่จะสามารถทำนายการดำเนินของโรค ซึ่งมีความรุนแรงต่างกันได้

ในการศึกษานี้พยายามหาปัจจัยเกี่ยวข้อง และการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ อันได้แก่ อายุ เพศ ภาวะทางโภชนาการ ซีโรทัยป์ของไวรัสเดงกี การติดเชื้อแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ และการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน D-dimer ที่สามารถเป็นตัวบ่งชี้พยากรณ์ความรุนแรงของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกี

ทั้งนี้จากการศึกษาพบว่าปัจจัยด้านผู้ป่วย ได้แก่ เพศ พบว่าเพศชายและเพศหญิงจำนวนเท่าๆกัน และไม่สัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรงมากขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽⁷⁻⁹⁾ อย่างไรก็ตาม มีผู้ตั้งข้อสังเกตที่ว่า ผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิงนั้นมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคระบบภูมิคุ้มกันที่มากกว่าและรุนแรงกว่า จึงเป็นประเด็นที่น่าสนใจและศึกษาต่อไปว่าการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันไปของเพศชายและเพศหญิงนั้น มีผลต่อการตอบสนองต่อความรุนแรงของการติดเชื้อเดงกีหรือไม่

สำหรับอายุนั้น พบผู้ป่วยในช่วงอายุมากขึ้น (10-13 ปี และ 13-15 ปี) ต่างจากการศึกษาเดิมที่พบมากที่สุดในกลุ่มอายุ 5-9 ปี⁽⁶⁻⁸⁾ แต่ตรงกับข้อมูลรายงานระบาดวิทยาประจำปี พ.ศ. 2548 ของสำนักงานระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข ที่พบว่ากลุ่มอายุที่มีอัตราป่วยสูงสุดคือกลุ่มอายุ 10-14 ปี และมีแนวโน้มที่จะพบผู้ป่วยในกลุ่มอายุมากขึ้น รวมถึงพบในผู้ป่วยผู้ใหญ่เพิ่มขึ้นด้วย⁽³⁰⁾ อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่ากลุ่มอายุมีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF

ภาวะทางโภชนาการ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการศึกษามีภาวะโภชนาการที่ดี (น้ำหนักตัวมากกว่าเท่ากับ 75 เปอร์เซนต์ ของน้ำหนักมาตรฐานของเด็กไทยในอายุเดียวกัน) (n=94,95.9%) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากภาวะทางโภชนาการของเด็กไทยทั้งหมดโดยภาพรวมนั้นดีขึ้น และการศึกษานี้ทำในโรงพยาบาลที่อยู่ในเขตเมืองหลวง จึงไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการที่ดีที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี และมีอาการทางคลินิกเป็นไข้เดงกีนั้นมากกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะทาง

โภชนาการไม่ดี ในขณะที่ไม่สามารถยืนยันได้ว่าภาวะโภชนาการที่ดีเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไข้เลือดออก เนื่องจากประชากรในกลุ่มที่มีภาวะโภชนาการที่ไม่ดีมีจำนวนน้อยกว่ามาก จึงไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์กันทางสถิติได้อย่างชัดเจน

สำหรับปัจจัยด้านไวรัสนั้น ถึงแม้ว่า ข้อมูลที่ได้เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติแล้ว ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างซีโรทัยป์และความรุนแรงของโรค ($p=0.455$) แต่เมื่อนำมาพิจารณาสัดส่วนของการเกิดโรคไข้เลือดออกภายหลังการติดเชื้อไวรัสเดงกีแล้ว จะพบว่า DEN 2,3 มีสัดส่วนผู้ป่วยอาการรุนแรงมากกว่า DEN 1,4 อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ให้มีจำนวนผู้ที่ติดเชื้อ DEN 2,3 เป็นจำนวนน้อยกว่า DEN 1,4 มาก (เช่นเดียวกับระบาดวิทยาในช่วงปีที่ทำการศึกษา) จึงไม่อาจสรุปได้ว่าซีโรทัยป์นั้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหรือทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกมากขึ้น อย่างไรก็ตามมีผู้ตั้งข้อสังเกตว่า ความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกในระยะหลังนั้นลดน้อยลง โดยเกิดเป็น DSS น้อยกว่าที่ผ่านมาในอดีต ซึ่งนอกจากความรู้ความเข้าใจของประชาชนที่ถูกต้องมากขึ้นในการปฏิบัติตัวเมื่อสงสัยว่าเป็นไข้เลือดออก และการดูแลในระยะเริ่มแรกที่เหมาะสม อาจเกิดจาก viral virulence ของ Dengue virus เองที่ลดน้อยลง ซึ่งคงต้องมีการศึกษาในเชิงไวรัสวิทยาต่อไป

ปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันของร่างกาย พบว่าการติดเชื้อแบบทุติยภูมิมีสัดส่วนผู้ป่วยที่เป็น DHF มากกว่าการติดเชื้อแบบปฐมภูมิดังที่ได้กล่าวมาแล้ว และการติดเชื้อแบบทุติยภูมินั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคแบบรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังเช่นการศึกษาที่ผ่านมา⁽²⁴⁾ แต่เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างมีการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ ($n=11, 11.2\%$) น้อยกว่าการติดเชื้อแบบทุติยภูมิมาก ($n=76, 77.5\%$) จึงไม่อาจสรุปได้ว่าการติดเชื้อแบบทุติยภูมิมีความสัมพันธ์ทำให้เกิดโรคที่รุนแรงมากขึ้นหรือไม่ ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม Inconclusive 11 ราย ($=11.2\%$) ซึ่งมีข้อจำกัดในการเก็บตัวอย่างที่ระยะห่างของเวลาไม่มากพอ ทำให้ไม่สามารถสรุปผลจาก Dengue Antibody Titer ด้วยวิธี ELISA ได้ว่าเป็นการติดเชื้อแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ

การตรวจโปรตีน D-dimer ที่ได้ผลบวกในวันแรกที่รับผู้ป่วยเข้านอนโรงพยาบาล มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) โดยระดับที่สูงขึ้นของ โปรตีน D - dimer แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย DHF มีการเปลี่ยนแปลงทางระบบโลหิตวิทยาที่สำคัญคือ มีภาวะ DIC และ secondary fibrinolysis ร่วมด้วย และการเพิ่มขึ้นของโปรตีน D - dimer ตั้งแต่ในวันแรกที่รับผู้ป่วยเข้านอนโรงพยาบาล ซึ่งส่วนมากจะอยู่ในระยะไข้ (Febrile stage) น่าจะเป็นตัวพยากรณ์ความรุนแรงของโรคที่จะเกิดขึ้นได้ดีอีกอย่างหนึ่ง (Positive predictive value เท่ากับ 68 %)

อีกประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม DF 18 คน จากทั้งหมด 46 คนนั้น ตรวจพบว่าการเพิ่มขึ้นของโปรตีน D – dimer ซึ่งบ่งว่ามีภาวะ DIC และ secondary fibrinolysis เกิดขึ้นเช่นกัน อาจเป็นไปได้ว่าการสรุปวินิจฉัยสุดท้ายนั้น อ้างอิงจาก WHO criteria ซึ่งเป็น clinical diagnosis ที่เพียงพอกับการให้การรักษาผู้ป่วย แต่อาจไม่เพียงพอในการตัดสินว่ามีภาวะ plasma leakage อันเป็นคำจำกัดความของไข้เลือดออกหรือไม่

ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อจะได้ข้อมูลที่มากขึ้น และสามารถพยากรณ์ความรุนแรงของโรคได้แม่นยำมากขึ้น รวมทั้งช่วยในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีตั้งแต่ในระยะเริ่มต้นต่อไป

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ เนื่องจากการศึกษานี้ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร ทำให้ข้อมูลเบื้องต้น และผลการศึกษาบางอย่างอาจจะคลาดเคลื่อนจากลักษณะประชากรทั่วไปได้ ประกอบกับช่วงปีที่ได้ทำการศึกษา พบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีความรุนแรงมากเป็นส่วนน้อย ทั้งนี้เนื่องจากซีโรทัยป์ไวรัสที่ระบาดในปีที่ทำการวิจัยมีความรุนแรงน้อย และมาตรฐานการรักษาที่ดีขึ้น จึงพบผู้ป่วยกลุ่มที่มีความรุนแรงมากจำนวนน้อยกว่าการศึกษาเดิมที่ผ่านมา

ดังนั้นการทำการวิจัยในหลายสถาบันและทำในช่วงเวลาที่ยาวนานมากขึ้นอาจจะสามารถลดความคลาดเคลื่อนของข้อมูลได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- (1) Panchareon C, Kulwichit W, Tantawithchien T, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection: a global concern. J Med Assoc Thai 2002; 85(Supp11) :S25-S35
- (2) http://w3.whosea.org/en/Section10/Section332_1103.htm
- (3) กองระบาดวิทยา สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข รายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2530-2545
- (4) งานระบาดวิทยา สำนักอนามัย กทม. สถานการณ์โรคไข้เลือดออกในเขตกรุงเทพมหานคร 2548
- (5) รายงานโรคเรื้อรัง สถานการณ์โรคไข้เลือดออก สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข :
http://dhf.ddc.moph.go.th/gis/Situation2549_W52_Web.ppt
- (6) สมภพ อหัทธกร, เครือวัลย์ พลจันทร์, ชานัญติ จรรยาสิทธิ์, สมบูรณ์ นครศรี. ระบาดวิทยาของไข้เลือดออกจากผลทางห้องปฏิบัติการ พ.ศ. 2520-2528. วารสารของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2529;28:447-458
- (7) นาริรัตน์ สังขวา, สมภพ อหัทธกร, สมบูรณ์ นครศรี. ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสกับความหนาแน่นของยุงลาย พ.ศ. 2520. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2521;20:37-41
- (8) World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: Diagnosis, treatment and control. Geneva 1997
- (9) Fisher DB, and Halsted SB. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. V Examination of age specific sequential infection rates using a mathematical model. Yale J Bio Med 1970;42:329-349
- (10) Mairuhu ATA, Mac Gillavry Mr, Setiati TE, et al. Is Clinical outcome of dengue-virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. LANCET 2003;3:33-39
- (11) Nisalak A, Endy TP, Nimmannityra S, et al. Serotype-specific dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999. Am J Trop Med Hyg 2003;68:191-202

- (12) David W. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *The J Infect Dis* 2000;181:2-9
- (13) Prommalikit O, Chitsanu P. Pathogenesis of dengue shock syndrome : Immune enhancement or viral virulence. *Asian-Oceanian J of Pediatrics and Child Health* 2004;3:26-29
- (14) Thisyakorn U, Nimmannityra S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1993;16:295-297
- (15) อุษา ทิสยากร. ไวรัสเด็งกี: แรงจูงใจในการวิจัย. ใน: นลินี อัสวโกที, สุรณี เทียนกริม, สมบัติ ลีลาสุภาศรี, บรรณาธิการ. โรคติดเชื้อที่กำลังเป็นปัญหาสำคัญ. กรุงเทพฯ: บริษัท โสภิตติก พับลิชชิง จำกัด, 2537:1-15
- (16) ชัยณู พันธุ์เจริญ. โรคไขเลือดออก. ใน: พรรณพิศ สุวรรณกุล, ชีระพงษ์ ตันทวีเชียร, ศศิธร ลิขิตบุญกุล, บรรณาธิการ. *Current Practice in Common Infectious Diseases*. กรุงเทพฯ: สหวิทยาการพิมพ์, 2546:215-238
- (17) คำณวน อึ้งชูศักดิ์. สถานการณ์และแนวโน้มของโรคติดเชื้อไวรัสเด็งกีในประเทศไทย. ใน: ชัยณู พันธุ์เจริญ, วันลา กุลวิจิต, ชีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. *ไขเลือดออก*. กรุงเทพฯ: หจก. เพนตากอน แอ็ดเวอร์ไทซิง, 2546:11-4.
- (18) Ooi EE, Goh KT, Chee Wang DN. Effect of increasing age on the trend of dengue and dengue hemorrhagic fever in Singapore. *Int J Infect Dis* 2003;7:231-232
- (19) Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnawong J. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis* 1994;18:248-249
- (20) Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U. Primary dengue infection: what are the clinical distinctions from secondary infection? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:476-480
- (21) Kerdpanich A, Watanaveeradej V, Samkoses R, et al. Perinatal dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:488-493
- (22) Chotigeat U, Kalayanaroop S, Nisalak A. Vertical transmission of dengue infection in Thai Infants: Two case reports. *J Med Assoc Thai* 2003;86:S628-S632

- (23) ประสงค์ วิทถาวรวงศ์. การติดเชื้อไวรัสเดงกีในเด็กเล็ก. ใน: ชัยณู พันธุ์เจริญ, วันลำ กุลวิจิต, วีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. ไข้เลือดออก. กรุงเทพฯ: หจก. เพนตากอน แอดเวอร์ไทซิ่ง, 2546:86-101
- (24) Pancharoen C, Urupongpisarn S, Thisyakorn C, et al. Clinical and laboratory differences between primary and secondary dengue infection. *Chula Med J* 2002;46:471-477
- (25) Halstead SB. Observation related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypothesis and discussion. *Yale J Bio Med* 1970;42:350-362
- (26) Kalayanaroj S, Nimmannitya S. Clinical and laboratory presentations of dengue patients with different serotypes. *Dengue Bull* 2000;24:53-59
- (27) Wang WK, Chao DY, Kao CL, et al. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *Virology* 2003;305:330-338
- (28) เอกภพ อุทัยแสง. การเปลี่ยนแปลงในระบบการแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยไข้เลือดออก. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2543;39:69-70
- (29) Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al. D – dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1262– 1268
- (30) รายงานระบาดวิทยาประจำปี พ.ศ. 2548 กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข
- (31) Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, et al, Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol* 1984;120:653-669
- (32) Srichaikul T, Punyagupta S, Nitiyanant P, Alkarawong K. Disseminated intravascular coagulation in adult dengue hemorrhagic fever: report of three cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975;6:106 – 114



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาเรื่องไข้เลือดออก

ชื่อโครงการ: การศึกษาโปรตีนดีโคมอร์เพื่อใช้เป็นตัวพยากรณ์ความรุนแรงของโรคหลังการติดเชื้อไวรัสเดงกี

ค.ช. / ค.ญ. _____ วันที่ให้ความยินยอม _____ (วัน/เดือน/ปี)
ที่อยู่ถาวรของเด็ก _____

ข้าพเจ้าทราบดีว่ามีการขอให้บุตรหลานของข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการนี้ ผู้วิจัยได้อธิบายรายละเอียด วัตถุประสงค์ วิธีการรวมทั้งความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและประโยชน์ที่จะได้เมื่อบุตรหลานของข้าพเจ้าเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้อ่านเอกสารเกี่ยวกับโครงการสำหรับ บิดา/มารดา และผู้ปกครองและมีโอกาสซักถามข้อข้องใจต่างๆ

ผู้วิจัยได้ตอบคำถามจนเป็นที่พอใจของข้าพเจ้าแล้ว ข้าพเจ้าเข้าใจดีว่าโครงการนี้เกี่ยวข้องกับเด็กประมาณ 60 คน ในระยะเวลา 1 ปี ข้าพเจ้าเข้าใจดีว่าบุตรหลานของข้าพเจ้าไม่ต้องเข้าร่วมโครงการนี้ก็ได้ หรือถ้าเข้าร่วมข้าพเจ้าก็มีสิทธิถอนตัวบุตรหลานออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดยไม่มีผลกระทบต่อบริการทางการแพทย์ที่จะได้รับในปัจจุบันและอนาคต

ผู้วิจัยยินยอมที่จะเก็บข้อมูลของบุตรหลานข้าพเจ้าไว้เป็นความลับที่สุดเท่าที่จะทำได้ อาจมีการมอบข้อมูลให้แก่หน่วยงานทางการแพทย์ของกองทัพบกสหรัฐ หรือ หน่วยงานที่รับผิดชอบเรื่องความปลอดภัยและจริยธรรมในการศึกษาวิจัยซึ่งควบคุมดูแลโครงการนี้อยู่ ถ้าเป็นไปได้จะไม่มีการเชื่อมโยงตัวอย่างหรือผลเลือดกับข้อมูลส่วนตัวของบุตรหลานข้าพเจ้าแต่อย่างใด ผู้วิจัยจะไม่ให้บุคคลอื่นไม่ว่าจะเป็นญาติ แพทย์ประจำตัว หรือ บริษัทประกัน อ่านข้อมูลของบุตรหลานข้าพเจ้าถ้าไม่มีการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากข้าพเจ้า

ถ้ามีการบาดเจ็บเกิดขึ้นโดยเป็นผลจากการเข้าร่วมโครงการนี้ บุตรหลานข้าพเจ้าจะได้รับการดูแลรักษาการบาดเจ็บที่เกี่ยวข้องกับโครงการโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้าเข้าใจดีว่าจะไม่มีการจ่ายเงินชดเชยใดๆ ทั้งสิ้นสำหรับการบาดเจ็บ และบุตรหลานข้าพเจ้ายังคงมีสิทธิตามกฎหมาย ข้าพเจ้าเข้าใจดีว่าข้าพเจ้าจะไม่ได้รับเงินใดๆ เมื่อบุตรหลานข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการนี้ ถ้าต้องการข้อมูลเพิ่มเติม ข้าพเจ้าทราบว่าจะติดต่อผู้วิจัยตามรายชื่อข้างล่างนี้ได้

ชื่อ	ที่อยู่
แพทย์หญิง อูษา ทิสยากร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระราม4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทร 0-2256-4930 หรือ 0-2256-4996 ต่อ 115
นายแพทย์ สตีเฟน เจ ทอมัส	สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร 315/9 ถนนราชวิถี กรุงเทพมหานคร 10400 โทร 0-2644-5644
แพทย์หญิง นิภาศิริ วรปานิ	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระราม4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทร 086 – 6239923
แพทย์หญิง กิตติยา เศรษฐไกรสิงห์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระราม4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทร 089 – 1254889
แพทย์หญิง ฉันท์สุดา พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระราม4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทร 089 - 1574651

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้วจึงได้ลงนามในใบยินยอมนี้

ลงนามบิดา/มารดา/ผู้ปกครอง _____ วันที่ _____

บิดา/มารดา/ผู้ปกครอง(ตัวบรรจง) _____

ลงนามผู้วิจัยหรือพยาบาลโครงการวิจัย _____ วันที่ _____

ผู้วิจัยหรือพยาบาลโครงการวิจัย (ตัวบรรจง) _____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นางสาวฉันท์สุดา พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี	
วัน เดือน ปีเกิด	21 มีนาคม 2522	
การศึกษา	พ.ศ. 2527-2532	โรงเรียนผดุงคุณิ
	พ.ศ. 2533-2535	โรงเรียนสตรีวิทยา
	พ.ศ. 2536-2538	โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา
	พ.ศ. 2539-2544	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
แพทย์ใช้ทุน	พ.ศ. 2545-2548	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา
แพทย์ประจำบ้าน	พ.ศ. 2548-ปัจจุบัน	ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
	พ.ศ. 2549-ปัจจุบัน	เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตร์ มหาบัณฑิต สาขากุมารเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย