

บทที่ 6

อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการตรวจทาง serology โดยวิธี HAI และ ELISA พบว่า ระดับของ titer จากการตรวจโดยวิธี HAI จะอยู่ในระดับต่ำๆ ในส่วนใหญ่ของประชากรที่ศึกษาเคยมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีมาก่อนมานาน ซึ่งเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยๆ ในคนที่อาศัยอยู่ใน endemic หรือ hyperendemic area ของการติดเชื้อไวรัสเดงกี มีบางรายที่ระดับของ titer น้อยกว่า 1:20 ซึ่งไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยไม่เคยติดเชื้อไวรัสเดงกี แต่ประชากรกลุ่มนี้จะเป็นประชากร ที่เคยติดเชื้อมาแล้วนานมากจนระดับของ titer ลดลงมาต่ำกว่าที่การตรวจพบ ผู้ป่วยที่เป็น ผู้ใหญ่มักจะมีการติดเชื้อแบบ sequential infection แบบ secondary หรือ tertiary infection พบว่าการติดเชื้อส่วนใหญ่จะไม่มีอาการรุนแรง แต่อย่างไรก็ตาม ก็ยังมี คนไข้บางรายที่มีการติดเชื้อซ้ำที่มีอาการรุนแรงได้ ซึ่งกรณีนี้พบได้น้อยกว่า ส่วนความรุนแรงของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีอาจจะเป็นผลของการที่ host มี immune response ต่อการติดเชื้อไวรัส หรือขึ้นอยู่กับ virulence ของเชื้อไวรัสเอง

การตรวจพบ genome ของไวรัสเดงกีในไขกระดูกของผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของโรค ใช้เลือดออกมา ก่อนภายใน 4 สัปดาห์ ก่อนที่ทำการเจาะไขกระดูก และจากการตรวจโดยวิธี HI และ ELISA ทั้งสองวิธี ไม่พบว่ามี recent dengue infection ซึ่งการตรวจพบดังกล่าวอาจจะแสดงให้เห็นว่า ไวรัส หรือ บางส่วนของไวรัสสามารถที่จะมีความสามารถที่จะ หลบหนีจากการกำจัดของ ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ตรวจหา sequencing ของ genome ทั้งหมดของไวรัสที่คงเหลืออยู่ในไขกระดูก จึงไม่สามารถที่จะบอกได้ว่าไวรัสที่อยู่ในไขกระดูกมีลักษณะโครงสร้างทางพันธุกรรมอยู่ครบถ้วน สมบูรณ์หรือไม่ ส่วน ไวรัสใช้กลไกใดในการหลบหนีจาก immune system ของร่างกาย หากใช้ model ของไวรัสอื่นๆ ที่สามารถคงอยู่หลังจาก การติดเชื้อครั้งแรก อาจจะตั้งสมมุติฐานได้ว่า เชื้อไวรัสเดงกีอาจจะมีการกลไกใดกลไกหนึ่งที่คล้ายกันเพื่อทำให้สามารถคงอยู่ในเซลล์ของร่างกายได้ หรืออีกสาเหตุที่ทำให้ไวรัสสามารถคงอยู่หลังจากที่มีการติดเชื้อครั้งแรกได้ อาจจะเป็นจากสภาวะของ host ที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน แม้ว่าประชากรในการศึกษาครั้งนี้ในการศึกษานี้จะเป็นประชากรที่เป็นโรคเลือดที่อาการสงบ แต่อย่างไรก็ดี ประชากรกลุ่มนี้ก็อาจจะยังมีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ ยังบกพร่องไม่มากนักน้อย อาจจะเนื่องมาจากตัวโรคเอง หรือจากการที่ยังมีผลต่อการทำงานของ immune system ของร่างกายอยู่นานแม้ว่าจะสิ้นสุดการรักษานั้นไปแล้ว เนื่องจากการที่ได้ยาในกลุ่ม immunosuppressive agent หลายตัวที่สามารถทำให้มี delayed recovery ของ immune system

หากใช้ model ของ GBV-C ในการมาวิเคราะห์เนื่องจากเป็นไวรัสใน family เดียวกัน ก็อาจจะทำให้ตั้งสมมุติฐานได้อีกว่าไวรัสเดงก็เองก็สามารถที่จะมีการแบ่งตัวภายในเซลล์ที่อยู่ได้ ถ้าหากที่การศึกษาต่อโดยการหาหลักฐานว่าไวรัสยังมีชีวิตอยู่ ไม่ว่าจะด้วยการทำ viral isolation หรือ วิชาการใช้ molecular study โดยการ ใช้ specific primer ที่สามารถตรวจหา viral genome ที่เป็น post-transcription product ส่วนที่อาจจะมัลต่อ host อย่างไรก็ตามก็ควรมีการศึกษาต่อไปในอนาคต

ข้อจำกัดการศึกษา

ประชากรที่ศึกษาไม่ได้เป็นประชากรที่ healthy จริงแต่เป็นประชากรกลุ่มที่มีความผิดปกติของ immune system อยู่ การนำผลที่ได้ไปใช้เพื่ออธิบาย pathogenesis ของการติดเชื้อไวรัสเดงก็อาจจะนำไปใช้ได้ประชากรที่เป็น immunocompromised host เท่านั้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study จึงไม่สามารถที่จะอธิบายความผิดปกติที่ตรวจพบที่เกิดขึ้นเมื่อใด เนื่องจากมีการตรวจไขกระดูกเพียงครั้งเดียวหลังจากจบการศึกษาไม่ได้เก็บตัวอย่างเพื่อตรวจอีกครั้ง และไม่ได้ทำการศึกษาโดยนำไขกระดูกที่เคยส่งตรวจทางพยาธิวิทยามาทดลองหา ไวรัสโดยวิธี RT-PCR ดังนั้นถ้ามีการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจพบไวรัสเดงก็โดยวิธีนี้ในผู้ป่วยรายเดียวกันแต่คนละช่วงเวลาก็น่าจะได้ข้อมูลที่น่าสนใจมากขึ้น ในส่วนของ การตรวจหาไวรัสในการศึกษานี้ไม่ได้ตรวจเพิ่มเติมเพื่อหา specific serotype ซึ่งถ้าหากทราบ serotype ก็อาจจะช่วยทำให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับ การตอบสนองของ antibody ต่อไวรัสที่อยู่ในไขกระดูก ว่า antibody response นั้น specific ต่อ dengue ที่อยู่ในไขกระดูกหรือไม่ หรือ antibody response นั้น ไม่สามารถที่จะ cross-reactivity ต่อ persistent virus

จากการศึกษานี้ที่มีการตรวจพบไวรัสในไขกระดูก เป็นที่น่าสนใจว่าไวรัสสามารถที่จะหลบซ่อนอยู่ในที่ใด มีหลักฐานจากหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าเซลล์ที่สามารถมีไวรัสเดงก็ ส่วนใหญ่จะเป็น monocyte ส่วนเซลล์อื่นที่พบได้บ้างแต่พบได้น้อยกว่าคือ B lymphocyte และ T lymphocyte แต่เนื่องจากไวรัสไม่ได้มีความจำเพาะเจาะจงเพียงแต่ hematologic cells เท่านั้นแต่มีการศึกษาว่าไวรัสเดงก็เองสามารถที่จะ infect เซลล์อื่นๆได้อีกด้วย โดยอ้างอิงจากหลักฐานทั้ง in vitro โดยมีการทดลองทำให้เซลล์ที่เพาะเลี้ยงติดเชื้อไวรัสเดงก็ และ vivo เองก็มีหลักฐานที่พบว่าสามารถที่จะตรวจหาไวรัสโดยวิธีย้อม antigen ในอวัยวะต่างๆของผู้ป่วยที่เป็นไข้เลือดออก ซึ่งรวมถึง เซลล์ไขกระดูก stromal cell หากมีการศึกษาต่อไปเพื่อหา reservoir ของ dengue genome การตรวจโดยวิธี immunohistochemistry ก็น่าจะมีประโยชน์ ในการสืบค้นต้นตอของไวรัส

การตรวจพบ dengue genome ในไขกระดูกอาจจะเป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่า ไวรัสเดงกีสามารถที่จะอยู่ในเซลล์ต่างๆ ภายหลังจากการติดเชื้อแบบเฉียบพลันช่วงที่มี viremia ไวรัสก็จะกระจายไปตามอวัยวะต่างๆ แล้วไวรัสก็เข้าไปอยู่ในเซลล์ต่างๆ โดยเฉพาะเซลล์ที่มีความจำเพาะต่อการติดเชื้อเดงกี ในอวัยวะต่างๆ นอกเหนือไปจากเซลล์ PBMC ในไขกระดูก โดยอาจจะอยู่ในอวัยวะที่เป็น lymphoid tissue ต่างๆ เช่น ใน Payer's patch ในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นหัวข้อการวิจัยเกี่ยวกับ pathogenesis ในอนาคต

ปัจจัยที่อาจจะเป็นสาเหตุของการมี persistence of dengue virus

- ปัจจัยด้าน host
- ปัจจัยเกี่ยวกับ virus
- สภาวะแวดล้อม

ผลที่อาจจะเกิดขึ้นภายหลังจากการที่มี viral persistence

- ไวรัสอาจจะมีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นในบางช่วงซึ่งทำให้เกิด viremia และมีอาการแสดงทางคลินิก ซึ่งสมมุติฐานนี้จะเป็นการเปลี่ยนแปลงความเข้าใจของ pathogenesis และการเกิด ความรุนแรงของโรค โดยในปัจจุบันเชื่อว่า การเกิดโรคที่รุนแรง เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ไม่ได้เกิดจากการที่ไวรัสมีการคงอยู่ หลังจากติดเชื้อครั้งก่อน แล้วมีการแบ่งตัว (active replication) ภายหลัง
- Virus มีการแบ่งตัวในขนาดต่ำๆ มีการกระตุ้น host immune response อยู่ตลอด ทำให้มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกับโรคในกลุ่ม virus-associated lymphoproliferative disease เช่น EBV-associated lymphoma
- เนื่องจากมีไวรัสอยู่ในร่างกาย โดยเฉพาะที่ในไขกระดูก ก็อาจจะทำให้ร่างกายพยายามจะกำจัดไวรัส ทำให้เกิด inflammation ขึ้นมาใน environment ของ bone marrow มีการเปลี่ยนแปลง และเกิด injury ต่อ เซลล์อื่นที่อยู่ข้างเคียง
- มีการ integration ของไวรัสเข้าไปใน host genome ซึ่งอาจจะกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ของ host
- อาจจะมีผลต่อการเกิด interaction ระหว่าง microbes เช่นเดียวกับ ไวรัส GBV-C ที่มี interaction กับ ไวรัส HIV