

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

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

การติดเชื้อไวรัสเดงกีพบได้ในทุกกลุ่มอายุ โดยพบมากที่สุดช่วงอายุ 5 – 9 ปี รองลงมาคือ 10 –14 ปี เพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 1:1 และการแพร่เชื้อในประเทศไทยมีอยู่ตลอดทั้งปี<sup>(6-8)</sup>

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

การติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยปีหนึ่งจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อซีโรทัยปีนั้นตลอดไป และสามารถป้องกันข้ามไปยังซีโรทัยอื่นได้เพียงชั่วคราว 6-18 เดือน โดยการสร้างแอนติบอดี

การที่ผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อไวรัสเดงกีชนิดหนึ่งมาก่อน และในเวลาต่อมาได้รับเชื้อไวรัสเดงกีอีกชนิดหนึ่งภายหลัง นานกว่า 6-18 เดือน แอนติบอดีที่ร่างกายสร้างไว้จากการติดเชื้อครั้งแรกนั้นเอง กลับเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการรุนแรงเมื่อได้รับเชื้อครั้งที่สอง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงประการหนึ่งที่จะทำให้เกิดไข้เลือดออก และ ภาวะ shock ได้<sup>(9,10)</sup>

การติดเชื้อไวรัสเดงกีพบได้ในทุกกลุ่มอายุ โดยพบมากที่สุดช่วงอายุ 5 – 9 ปี รองลงมาคือ 10 –14 ปี เพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 1:1 และการแพร่เชื้อในประเทศไทยมีอยู่ตลอดทั้งปี<sup>(7-9)</sup>

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากไวรัสเดงกีทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างซับซ้อนต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และไม่มี model ที่ดีในสัตว์ทดลอง จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาใดที่จะอธิบายพยาธิกำเนิด รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้โรครุนแรงได้ทั้งหมด การศึกษาในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปที่การศึกษาทางคลินิกจากผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกี<sup>(11)</sup>

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไข้เลือดออกคือปัจจัยด้านไวรัส และ ปัจจัยด้านผู้ป่วย

ปัจจัยด้านไวรัส ผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่มีการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ ดังนั้นในพื้นที่ที่มีไวรัสเดงกีอยู่หลายซีโรทัยป์ จึงมีโอกาสเกิดโรคได้สูง ทั้งนี้ขึ้นกับซีโรทัยป์ของไวรัสเดงกีที่มีการระบาดอยู่ในขณะนั้นด้วย<sup>(11-13)</sup>

ปัจจัยด้านผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักมีภาวะ โภชนาการที่ต่ำ<sup>(14)</sup>

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) ซึ่งอาจนำไปสู่การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสแดงก็ได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้นของโรค

### คำถามงานวิจัย

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไขเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเชื้อไวรัสแดงก

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การศึกษานี้จึงมุ่งที่จะศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง หลังจากติดเชื้อไวรัสแดงก อันได้แก่ ปัจจัยด้านไวรัส ปัจจัยด้านผู้ป่วย รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา (ปริมาณและแนวโน้มของ DD) ซึ่งอาจนำไปสู่การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสแดงกได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้นของโรค

### 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 ซึ่งจากสภาพของผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นประชากรที่อาศัยอยู่ในเมืองตัวแปรหลายอย่างได้แก่ การศึกษา รายได้ อาชีพ ที่แตกต่างกับประชากรในชนบทซึ่งเป็นประชากรส่วนใหญ่ของประเทศ ทำให้ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างอาจจะนำมาใช้เป็นตัวแทนของประชากรไทยโดยทั่วไป ได้อย่างมีความเหมาะสมน้อยกว่าการศึกษาจากประชากรที่หลากหลายมากกว่า

## คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

DF หรือ (Dengue Fever) หมายถึง ไข้เดงกี คือการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ไม่มีหลักฐานว่ามีภาวะการรั่วของพลาสมา

DHF หรือ (Dengue Hemorrhagic Fever) หมายถึง ไข้เลือดออก คือการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่มีหลักฐานว่ามีภาวะการรั่วของพลาสมา

DSS หรือ (Dengue Shock Syndrome) หมายถึง ที่มีภาวะการรั่วของพลาสมาอย่างมากจนทำให้มีชีพจรและความดันที่ผิดปกติ

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

## วิธีการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคไข้เลือดออกในเลือดด้วยวิธี

ELISA

หมายถึง Enzyme Linked Immunosorbent Assay

วิธีการตรวจแยกจีโนมของไวรัสเดงกีด้วยวิธี PCR หมายถึง Polymerase Chain Reaction

Nutritional status หมายถึง ภาวะทางโภชนาการ

Malnourished หรือ PEM คือ Protein energy malnutrition หมายถึง ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย 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)

การเกิดโรคเบบรุนแรง หมายถึง DHF (Dengue Hemorrhagic Fever)

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- ได้ทราบว่า การเพิ่มขึ้นของโปรตีน D-dimer เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกีหรือไม่
- ได้ทราบว่า ปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย อันได้แก่ อายุ เพศ และภาวะทางโภชนาการเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกีหรือไม่
- ได้ทราบว่า ปัจจัยเสี่ยงด้านไวรัสและภูมิคุ้มกันด้านทานของร่างกาย อันได้แก่ ชนิดจีโนมของไวรัสเดงกีและการติดเชื้อแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสเดงกีหรือไม่
- เข้าใจอาการทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีมากขึ้น
- ได้ทราบความแม่นยำของการใช้โปรตีน DD ในการพยากรณ์ความรุนแรงและการดำเนินโรคในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี นอกเหนือไปจากการใช้อาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมาตรฐาน

## วิธีดำเนินการวิจัย

- ผู้ป่วยและ/หรือผู้ปกครองจะได้รับคำชี้แจงถึงความสำคัญและที่มาของการวิจัยและยินยอม ให้ผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้
- บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแรกรับโดยผู้วิจัยสอบถามจากผู้ป่วย บิดามารดา/ผู้ปกครองและข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย บันทึกอาการทางคลินิก รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเดงกีในวันแรกรับและวันที่จำหน่ายออกจากรพ. โดยการตรวจด้วยวิธี ELISA และแยกซีโรทัปปี โดยวิธี PCR ทำการตรวจโดยสถาบันวิจัยแพทยทหาร Armed Forces Research Institute of Medical Sciences (AFRIMS)
- แบ่งเลือดจากตัวอย่างเลือดวันที่รับผู้ป่วยเข้าอนโรงพยาบาลเพื่อใช้ในการตรวจหาปริมาณ 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 Cretinia 1997 (ตารางที่ 1)<sup>(8)</sup>

ตารางที่ 1 WHO Criteria for classification of severity of dengue infection

<p><b>Criteria for dengue fever</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Headache , retroorbital pain, myalgia/ arthralgia, Rash</li> <li>▪ Hemorrhagic manifestation (petechiae and tourniquet test positive) leukopenia</li> </ul>
<p><b>Criteria for Dengue Hemorrhagic Fever</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinical: Positive tourniquet test, petechiae, ecchymosis or purpura, bleeding from mucosa injection sites or other sites ,hematemesis or melena</li> <li>▪ Lab: Thrombocytopenia (&lt; 100,000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ Evidence of plasma leakage by one or more               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hemoconcentration (&gt; 20 % increase in hematocrit level or &gt; 20 % drop in hematocrit following treatment with fluids as compared to baseline)</li> <li>-Sign of plasma leakage ( pleural effusion ,ascites or hypoproteinemia)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Criteria for dengue shock syndrome (DSS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ All of DHF criteria plus sign of circulatory failure rapid and weak pulse ,narrow pulse pressure (&lt; 20 mmHg), Hypotension for age – cold and clammy skin and restlessness</li> </ul>

และแบ่งความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก Dengue Hemorrhagic Fever ออกเป็น 4 เกรด โดยอาศัยอาการเลือดออกและภาวะช็อก

- เกรด 1 ไม่พบอาการเลือดออก การทดสอบทูนิเกตให้ผลลบ
- เกรด 2 มีเลือดออกบริเวณผิวหนังหรืออวัยวะอื่น
- เกรด 3 ชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือมี pulse pressure แคบ
- เกรด 4 วัดความดันโลหิตไม่ได้ หรือคลำชีพจรไม่ได้

ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยจะถูกบันทึกลงในแบบฟอร์มและทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติต่อไป

## ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

- เขียนโครงการวิจัย
- เสนอโครงการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาด้านจริยธรรมเพื่อพิจารณาการวิจัยในมนุษย์
- กำหนดกลุ่มตัวอย่าง
- เก็บรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่าง
- การศึกษาในห้องปฏิบัติการ
- การวิเคราะห์ผลการศึกษา
- การสรุปและรายงานผลการศึกษา

## แผนการดำเนินงาน

เริ่มทำวิจัย ตั้งแต่ มิถุนายน 2549 ถึง พฤษภาคม 2550

ตารางที่ 2 แสดงตารางการดำเนินงาน

กิจกรรม	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.
1. การเขียนโครงร่างการวิจัย	←	→										
2. การศึกษากลุ่มตัวอย่างและการสร้างเครื่องมือ		←	→									
3. การเก็บรวบรวมข้อมูล				←	→							
4. การเรียบเรียงข้อมูล								←	→			
5. การวิเคราะห์ข้อมูล										←	→	
6. การเขียนรายงานและการนำเสนอข้อมูล										←	→	