

“ไขเลือดออก”

เส้นทางงานวิจัยที่ไม่เคยหยุดนิ่ง กับ ศ.พญ.อำไพพรรณ จวนสัมฤทธิ์

กระแสไขเลือดออกที่ระบอบอย่างหนักในช่วงที่ผ่านมา ได้ส่งผลกระทบต่อทั้งเด็ก ผู้ใหญ่ หรือแม้แต่ผู้สูงอายุ ที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคไขเลือดออก โรคไขเลือดออกมีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่าง ไม่ว่าจะเป็นสภาพแวดล้อมของที่อยู่อาศัย แหล่งชุมชนของยุงลาย รวมถึงสารพันธุกรรมของแต่ละคนที่ตอบสนองต่อเชื้อไวรัสจากยุงที่กัดเรา ล้วนแล้วแต่ส่งผลให้สามารถเป็นโรคไขเลือดออกได้ คอลัมน์ Research Focus ฉบับนี้ ได้รับเกียรติจาก **ศ.พญ.อำไพพรรณ จวนสัมฤทธิ์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล** ซึ่งได้ทำงานวิจัยเกี่ยวกับโรคไขเลือดออกมาเป็นเวลานาน มาติดตามข้อมูลงานวิจัยโรคไขเลือดออกกันเถอะ

การทำงานวิจัยเกี่ยวกับไขเลือดออก

เริ่มทำวิจัยเรื่องโรคไขเลือดออก ตั้งแต่ปี พ.ศ.2540 โดยเริ่มต้นจากการศึกษาความจำเป็นของการให้ส่วนประกอบของเลือด เนื่องจากว่าคนไขโรคไขเลือดออกที่มีอาการรุนแรงต้องใช้พลาสมาและให้เกล็ดเลือดเข้มข้น จากนั้นนำมาวิเคราะห์ว่าคนไขโรคไขเลือดออกที่มีความจำเป็นต้องใช้เม็ดเลือดแดงปริมาณเท่าใดและเกล็ดเลือดเข้มข้นเท่าใด เพื่อเป็นข้อมูลให้กับทางธนาคารเลือด (Blood Bank)

วิธีการศึกษาทางด้านงานวิจัย คือวิเคราะห์ว่าคนไข้ที่ขอเลือดมาที่ธนาคารเลือดแล้วใช้เลือดตามที่ขอหรือไม่ พบว่าถ้าคนไข้มีโรคประจำตัว เช่น โรคธาลัสซีเมีย โรคลูคีเมีย หรือโรคฮีโมฟีเลีย ซึ่งคนไข้กลุ่มนี้มักมีความจำเป็นที่ต้องใช้ส่วนประกอบของเลือดมาก ฉะนั้น เมื่อขอเลือดไปที่ธนาคารเลือดแล้ว ธนาคารเลือดก็จะพิจารณาว่าคนไข้ที่เป็นไขเลือดออกมีโรคประจำตัวอะไร และมีความจำเป็นที่ต้องใช้เกล็ดเลือดเข้มข้นเท่าใด เป็นอัตราการขอและอัตราการใช้เลือด ธนาคารเลือดจึงทำงานค่อนข้างหนัก กว่าจะได้ข้อมูลให้กับธนาคารเลือดเพื่อเตรียมส่วนประกอบของเลือดใช้รักษาคนไขโรคไขเลือดออก ส่วนเกล็ดเลือดเข้มข้นนั้น มีความจำเป็นที่ต้องใช้ในคนไขโรคไขเลือดออกที่ขอมา ไม่ว่าจะมโรคประจำตัวหรือไม่ก็ตาม

ในปี พ.ศ.2540 ได้เริ่มทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดที่เรียกว่า Continuous exchange transfusion ในคนไข้เด็กโรคไขเลือดออกที่มีภาวะช็อกด้วยการใช้เครื่อง Infusion pump ซึ่งเมื่อก่อนมีคนไขโรคไขเลือดออกที่มีอาการรุนแรงมากจนเกิดอาการช็อก โดยคนไข้มักมีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ แพทย์จะทำการถ่ายเปลี่ยนเลือดโดยการดูดเลือดของคนไข่ออกมาและใส่เลือดใหม่เข้าไป ซึ่งเป็นเลือดกรุ๊ปเดียวกันจากผู้บริจาค วิธีการนี้ทำกันมาตั้งแต่ในทารกแรกเกิดที่มีปัญหา เช่น กรู๊ปเลือดของมารดากับบุตรต่างกันและเป็นโรคที่รุนแรงที่ต้องมีการเปลี่ยนถ่ายเลือด จึงคิดวิธีการเปลี่ยนถ่ายเลือดโดยใช้เครื่อง Infusion pump ซึ่งไม่ต้องดูดเข้าดูดออกด้วยมือ เพราะอาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อทั้งผู้ปฏิบัติงานและคนไข้ การใช้เครื่อง Infusion pump เป็นการดูดเลือดออกจากคนไข้ที่เป็นระบบปิด แล้วเติมเม็ดเลือดแดง น้ำเหลืองเกล็ดเลือด และโครโอปริซิปีเทฟให้แก่คนไข้รายนั้นด้วย

ในปี พ.ศ.2540 ยังได้มีงานวิจัยที่มีการนำยาแฟคเตอร์เจ็ดเข้มข้น (Recombinant activated factor VII) เป็นยาที่สร้างขึ้นมาเพื่อรักษาคนไข้โรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ ซึ่งเป็นยาที่แพงที่สุดในโลก แต่ด้วยทฤษฎีและกลไกการออกฤทธิ์ของยา ทำให้มีการศึกษาที่พบว่า



ยาตัวนี้สามารถใช้กับคนไข้ที่มีเกล็ดเลือดต่ำและคนไข้ที่มีปัจจัยสารแข็งตัวของเลือดบกพร่องได้ จึงนับได้ว่ายาตัวนี้เป็นยาที่ตรงกับการรักษาโรคไขเลือดออกที่มีอาการรุนแรงมาก เกิดอาการช็อก และมีเลือดออกจำนวนมาก ซึ่งคนไข้ขาดทั้งเกล็ดเลือด และปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ฉะนั้นยาตัวนี้จึงเป็นเหมือนยาที่ช่วยชีวิต ถึงแม้ว่าการผลิตยาตัวนี้จะผลิตขึ้นมาเพื่อรักษาคนไข้โรคฮีโมฟีเลีย แต่ในทางการแพทย์แล้ว ถ้าการไม่ได้ใช้ยาตามข้อกำหนดบ่งชี้ตามที่บริษัทกำหนด ก็จะเป็นความรับผิดชอบของแพทย์ผู้ให้ยา ซึ่งพบว่าเราสามารถช่วยชีวิตคนไข้และหยุดอาการเลือดออกของคนไข้ได้เป็นรายงานแรกของโลก ก็มีการรายงานการใช้ยาตัวนี้เมื่อปี พ.ศ.2540 ในคนไข้ 2 ราย และหลังจากนั้นอีก 15 ราย ซึ่งเป็นเด็กทั้งหมด

หลังจากนั้น ยาตัวนี้ก็กลายเป็นยาวิจัยหลักที่ได้ รับสปอนเซอร์จากบริษัท และเป็น multicenter international study ที่มีประเทศไทย ฟิลิปปินส์ ร่วมในการศึกษา ประเทศไทยก็มีโรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาลในจังหวัดต่างๆ ได้แก่ พิษณุโลก อุบลราชธานี และขอนแก่น เป็น Study site เป็น Randomized double-blind placebo-controlled trial ซึ่งมีระดับความยากมาก และท้าทายมากที่ใ้ยามารักษาคนไข้โรคไขเลือดออกที่มีเลือดออกมาก



แบบใช้ยาจริงเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) แต่แพทย์จะไม่กล้านำมาใช้กับคนไข้ช็อกรุนแรง (เกรด 4) จึงใช้กับคนไข้ที่มีภาวะช็อกคุกคาม (เกรด 3) ซึ่งเป็นเรื่องที่ยากมาก เพราะต้องดูแลตลอด 24 ชั่วโมง เนื่องจากคนไข้อาการหนักอยู่แล้ว งานวิจัยนี้ถูกตีพิมพ์เมื่อปี พ.ศ.2548

ในช่วงปี พ.ศ.2543-2548 เนื่องจากอาจารย์ได้ดูแลคนไข้จำนวนมาก จึงสามารถเก็บข้อมูลสารพันธุกรรมต่างๆ ของคนไข้ไว้ และพบความแตกต่างคือ คนในครอบครัวเดียวกัน สิ่งแวดล้อมเดียวกัน แต่ทำไมคนในบ้านถึงไม่ได้เป็นทุกคน ดังนั้น เมื่อดูสารพันธุกรรมต่างๆ จึงต้องมีข้อมูลที่ถูกต้อง ข้อมูลต้องครบถ้วน การวินิจฉัยโรคต้องถูกต้อง และมีการใช้วิธีทางสถิติระหว่างคนสองกลุ่มว่ามีความแตกต่างกันอย่างไร โดยมีการศึกษาในคนไข้ของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี จำนวน 190 ราย เป็น Cohort แรก แล้วจึงเพิ่มจำนวนคนไข้เป็น 190 ราย จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และคนไข้ อีก 114 ราย จากโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น ซึ่งต้องพิสูจน์ทั้ง 3 Cohort ว่ามีความเหมือนกัน จึงพบว่าแต่ละคนที่มีความแตกต่างกันทางสารพันธุกรรมที่บ่งบอกว่าคนใดมีโอกาสเกิดอาการแสดงของเชื้อไวรัสเด็งกีนั้นไม่เหมือนกัน กล่าวคือถูกยุงกัดเหมือนกัน แต่จะเกิดการแบ่งตัวหรือไม่นั้นเป็นเรื่องยากที่จะบอกได้ สรุปคือ ทุกคนที่ถูกยุงกัดไม่ได้เกิดอาการของโรคเหมือนกันทุกราย การเกิดอาการของโรคขึ้นอยู่กับสารพันธุกรรมของแต่ละคนว่าจะตอบสนองต่อสิ่งนั้นอย่างไร ขึ้นอยู่กับส่วนประกอบทางพันธุกรรมของแต่ละคน ทำให้โอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคไขเลือดออกนั้นแตกต่างกันออกไปด้วย เป็นต้น

ต่อมาในปี พ.ศ.2545 หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ได้สนับสนุนให้มีการตั้งทีมดูแลคนไข้โรคไขเลือดออกขึ้น ในกรณีที่มีคนไข้ที่มีอาการรุนแรงเข้ามา ความยากก็จะตามมาด้วยเหมือนกัน อาจารย์จะกลับมาศึกษาเกี่ยวกับการบริหารจัดการ จนกระทั่งเกิดเป็นทีมดูแลคนไข้โรคไขเลือดออกที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ในปัจจุบัน ถ้าเรารับการส่งต่อคนไข้มาแบบอาการหนักมาก อาจารย์จะต้องนำแพทย์เฉพาะทางเข้ามาร่วมทีมประกอบไปด้วยแพทย์โรคหัวใจ แพทย์เวชศาสตร์วิกฤต แพทย์โรคไต แพทย์โรคปอด แพทย์โรคติดเชื้อ และแพทย์โรคเลือดอย่างน้อยต้อง 5-6 คน จึงจะสามารถรับมือกับอาการของคนไข้ที่อาการรุนแรงได้ นอกจากนี้ ทางทีมของอาจารย์ยังได้รับความร่วมมือจากธนาคารเลือดที่จะเตรียมส่วนประกอบของเลือดไว้ให้ การทำงานเป็นทีมแบบนี้จึงเกิดการพัฒนางานขึ้นเรื่อยๆ จนสามารถตั้งรับกับอาการของคนไข้ที่มีความแตกต่างกัน เช่น คนไข้บางคนอาการดีขึ้น แต่อยู่ดีดีกลับมีอาการทรุดและช็อก เราจึงทำการศึกษาและดูข้อมูลจากที่มีอยู่พบว่า



ไข้อยู่ ไม่ได้ช่วยป้องกันภาวะช็อกที่จะตามมาได้ ดังนั้น ในตำราทุกเล่มเลยจะสอนว่าควรให้น้ำเกลือแค่พอประมาณ เนื่องจากในระยะไข้ เชื้อไวรัสตัวนี้ทำให้เยื่อเซลล์บุหลอดเลือดทำงานไม่ดี และมีการรั่วของสารน้ำจากภายในหลอดเลือดไปอยู่ข้างนอก ทำให้มีสารน้ำในช่องปอดและช่องท้อง เลือดข้นขึ้น บางคนจึงเกิดอาการปวดท้อง ปวดได้ชายโครงเพราะตับโต และอาจถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็นไส้ติ่งอักเสบได้ เมื่อเลือดข้น เลือดก็ไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายไม่ดี ถ้าให้น้ำเกลือมากเกินไป หลังจากไข้ลดลง เซลล์บุหลอดเลือดก็กลับมาทำงานเป็นปกติแล้ว สารน้ำที่ออกไปด้านนอกเส้นเลือดจะไหลกลับเข้าสู่เส้นเลือด ถ้าคนไข้โรคไข้เลือดออกได้รับน้ำเกลือมากในระยะที่มีไข้สูง อาจมีโอกาสเสียชีวิตได้ในเวลาต่อมา เพราะสารน้ำจะไหลกลับเข้าสู่หลอดเลือด อาจเกิดภาวะสารน้ำเกิน ร่างกายไม่สามารถรับสารน้ำปริมาณมากได้ แต่ถ้าให้สารน้ำไม่เพียงพอจะทำให้คนไข้อยู่ในภาวะช็อก ซึ่งทำให้มีอวัยวะทั้งตับและไตวาย

ถ้าคนไข้ที่มีระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นเกิน 25% หรือเกล็ดเลือดคนไข้ต่ำมาก ประกอบกับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติตั้งแต่ช่วงอาการมีไข้ เราจะประเมินคนไข้ได้ว่าคนไข้นั้นมีโอกาสเกิดภาวะช็อกในเวลาต่อมาที่ไข้ลด

อีกงานวิจัยหนึ่งที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ได้ทำไว้ตั้งแต่ปรมาจารย์ ได้แก่ ศ.เกียรติคุณ พญ.วันดี วราวิทย์ และ ศ.นพ.สมศักดิ์ โล่ห์เลขา โดยได้เริ่มต้นสร้าง Clinical Practice Guideline (CPG) โรคไข้เลือดออกและได้นำกลับมาใช้ โดยมีการปรับปรุง เพิ่มเติมแก้ไขบ้าง พบว่าคนไข้แบบใดต้องนอนอยู่โรงพยาบาล เพราะยังไม่มีปัจจัยบ่งชี้ว่าจะมีไข้ยาวนานกี่วัน แพทย์ต้องติดตามอาการทางคลินิกเพื่อรับสถานการณ์วันที่ไข้ลด ซึ่งเป็นระยะวิกฤตที่สุดของไข้เลือดออก ในปัจจุบันมีวิธีตรวจหาเชื้อไวรัสในคนไข้เป็นไข้เลือดออกได้แล้ว ซึ่งมีราคาค่าตรวจค่อนข้างสูง แต่ถึงแม้จะตรวจเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue virus) หรือชิ้นส่วนเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue NS1) ว่าติดเชื้อไวรัสเด็งกีจริง แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าคนไข้จะมีอาการจะรุนแรงหรือไม่ ฉะนั้น เมื่อตรวจพบเชื้อ อาจารย์จะพยายามบอกคนไข้และผู้ปกครองว่าอย่าตื่นตระหนก เนื่องจากเราไม่ทราบว่าการจะรุนแรงมากน้อยแค่ไหน นอกจากนี้ อาจารย์ยังได้ทำการตรวจหาชิ้นส่วนเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue NS1) ในปัสสาวะได้สำเร็จ ซึ่งเป็นรายงานแรกของโลกอีกด้วย

ถามถึงเรื่องงานวิจัยเกี่ยวกับวัคซีนป้องกันไข้เลือดออก

สำหรับวัคซีนรักษาโรคไข้เลือดออก อาจารย์ไม่ได้ทำวัคซีนไข้เลือดออก แต่อยากจะบอกว่าการทำวัคซีนไข้เลือดออกมีความยากตรงที่ไวรัสไข้เลือดออกมี 4 สายพันธุ์ ทั้งสายพันธุ์ 1, 2, 3 และ 4 เมื่อป่วยครั้งแรกโดยบางคนไม่รู้ตัวตัวเองเป็นเมื่อไร ถ้าไม่ได้รับการตรวจเช็คเลือด ก็จะไม่รู้ตัวว่าติดเชื้อไวรัสเด็งกี พอเป็นครั้งที่ 2 ร่างกายจะจำว่าเคยรู้จักไวรัสนี้แล้ว ร่างกายก็เลยไม่ได้ไปทำลายมัน ฉะนั้น ไวรัสก็จะแบ่งตัวได้เต็มที่ในร่างกาย เวลาเป็นครั้งที่ 2 ก็จะมี ความรุนแรงมากกว่า ดังนั้น การทำวัคซีนจึงมีความยากตรงที่ว่า ฉีดแล้วสามารถป้องกันโรคได้จริงๆ นะ ไม่ใช่ฉีดแล้วเป็นมากกว่าเดิม ซึ่งเป็นข้อที่ต้องระมัดระวัง ที่สำคัญคือวัคซีนต้องทำให้ร่างกายของเราเกิดภูมิคุ้มกันต่อไข้เลือดออกทั้ง 4 สายพันธุ์ได้ ตอนนี้อยู่ในการทดลองขั้นสนาม

ยังมีงานวิจัยโดดเด่นอะไรอีกบ้าง

อาจารย์ได้ให้ความสำคัญเกี่ยวกับภาวะเลือดระดูออกมากผิดปกติในวัยรุ่นผู้หญิงที่เป็นโรคไข้เลือดออก บางคนอาจมีอาการช็อก ถ้าแพทย์ซักประวัติและพบว่าเลือดออกมากผิดปกติ แพทย์จึงแนะนำให้รีบนอนโรงพยาบาล ให้น้ำเกลือ และจำเป็นต้องให้ยาฮอร์โมนหยุดเลือดออก เรียกว่า อาจารย์เจอมาหลายแบบมาก และทำทุกเรื่องเกี่ยวกับโรคเลือดออก

ตลอดระยะเวลาการทำงานของอาจารย์เจอคนไข้เยอะมาก การให้น้ำเกลือในปริมาณมากในระยะที่คนไข้มี

..การทำงานวิจัย โดยเฉพาะงานวิจัยที่มีความท้าทายต่อตัวเอง ต่อวงการแพทย์นั้น มีความยาก เสมือนมีชีวิตคนไข้เป็นเดิมพัน แต่ด้วยความมุ่งมั่นตั้งใจอย่างแท้จริงและด้วยความร่วมแรงร่วมใจของทีมแพทย์แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ที่อยู่ในประเทศไทยและต่างประเทศ ทำให้อาจารย์มีผลงานที่ยิ่งใหญ่ เป็นการสร้างปรากฏการณ์อันจะเป็นแรงบันดาลใจให้แก่กันวิจัยรุ่นต่อไปได้เป็นอย่างดี..