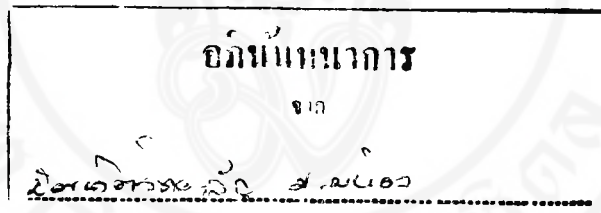




30 JAN 1991

THE *IN VITRO* EFFECTS OF DENGUE-2 VIRUS
ON THE PLATELETS IN NORMAL SUBJECTS

NARUMON LAOHAREUNGPANYA



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(PHARMACOLOGY)

Copyright by Mahidol University

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY

1990

16461

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาผลของไวรัส เดงกี-2 ที่มีต่อเกล็ดเลือด ของคนปกติ ในหลอดทดลอง
ผู้วิจัย	นฤมล เลหาเรื่องปัญญา
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	อุดม จันทรารักษศรี Ph.D. ปรีดา มาลาลิทธิ พ.บ. Bruce L. Innis M.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	8 มิถุนายน พ.ศ. 2533

บทคัดย่อ

ไวรัส เดงกี-2 เป็นไวรัสสำคัญชนิดหนึ่ง ที่ก่อให้เกิดไข้เลือดออกที่รุนแรงที่พบมากในประเทศไทย โดยลักษณะอาการสำคัญในผู้ป่วยไข้เลือดออกนั้น คือ การที่มีของเหลวรั่วซึมออกนอกหลอดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการช็อค และการลดปริมาณของเกล็ดเลือดจำนวนมากในผู้ป่วย ยังผลให้เกิดความผิดปกติขึ้นกับระบบการห้ามเลือดในร่างกาย สำหรับกลไกสำคัญที่นำไปสู่การลดปริมาณเกล็ดเลือดในผู้ป่วยไข้เลือดออกนั้น ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน เนื่องจากเป็นการศึกษาถึงความผิดปกติของเกล็ดเลือดในตัวผู้ป่วยจึงทำให้มีข้อจำกัดจากปริมาณของเกล็ดเลือดที่มีน้อยอยู่แล้ว ทั้งยังเป็นเกล็ดเลือดที่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพไปแล้วจากการปรับสมดุลของร่างกายตอบสนองต่อภาวะช็อค การศึกษานี้มุ่งหวังที่จะศึกษาการเปลี่ยนแปลงถึง คุณสมบัติของเกล็ดเลือดเมื่ออยู่ร่วมกับไวรัส เดงกีในหลอดทดลอง พร้อมศึกษาหากลไกการเปลี่ยนแปลงที่เกิดกับเกล็ดเลือด โดยเชื้อไวรัสนี้ในหลอดทดลองโดยใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด เช่น แอสไพรินและเฮปาริน

จากการศึกษาพบว่า หลังจากที่พักตัว (incubation) ไวรัสเดงกีรวมกับเกล็ดเลือดเข้มข้นในพลาสมา (PRP) นาน 15 นาที ไวรัสเดงกี-2 มีผลเพิ่มความสามารถในการหลั่งสาร ATP ของเกล็ดเลือดอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อพักตัวนานต่อไปถึง 30 นาที ไวรัสเดงกีจะมีผลเพิ่มความสามารถในการเกาะกลุ่มระหว่างเกล็ดเลือด (aggregation) ตีขึ้นเมื่อกระตุ้นด้วย ADP 2 μ M และ

ปริมาณของเกล็ดเลือดที่ฟักตัวร่วมกับไวรัสได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อคิดเทียบกับ ปริมาณเกล็ดเลือดขณะตั้งต้นในที่สุดเมื่อเวลาผ่านไปนาน 90 นาที ซึ่งการเปลี่ยนแปลงถึงคุณสมบัติดังกล่าวนี้ไม่พบเมื่อใช้ยาเอปารินขนาดสูงมากพอ (25u/c.c.) ที่จะทำลายคอมพลิเมนต์ฟักตัวรวมไปด้วย ทั้งยังพบว่า การเพิ่มความสามารถหลังสาร ATP กับการลดปริมาณของเกล็ดเลือดโดยเชื้อไวรัสสามารถถูกยับยั้งได้ด้วยยาแอสไพรินขนาดต่ำๆ 10uM อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีผลรบกวนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดตอบสนองต่อสารกระตุ้น ADP ขนาดต่ำๆ

จากการศึกษาพบว่า ผลการเปลี่ยนแปลงเกล็ดเลือดของคนปกติเมื่อฟักตัว (incubation) ร่วมกับไวรัสแดงก็-2 ในหลอดทดลอง นั่นคือ การเพิ่มความสามารถในการหลังสาร ATP ซึ่งมีกลไกผ่านทาง cyclo-oxygenase pathway และการเพิ่มความสามารถในการเกาะกลุ่มระหว่างเกล็ดเลือด (aggregation) เมื่อถูกกระตุ้นด้วยตัวกระตุ้นขนาดต่ำๆ เช่น ADP 2 uM โดยการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเกล็ดเลือดนี้เอง อาจเป็นสาเหตุให้เกิดการลดปริมาณของเกล็ดเลือดในที่สุด และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้อาจผ่านทางระบบคอมพลิเมนต์ซึ่งจำเป็นต้องการ การศึกษาโดยตรงต่อไป

Thesis Title **THE *IN VITRO* EFFECTS OF DENGUE-2
VIRUS ON THE PLATELETS IN
NORMAL SUBJECTS**

Name **Narumon Laohareungpanya**

Degree **Master of Science (Pharmacology)**

Thesis Supervisory Committee

Udom Chantharak Sri, Ph.D.

Prida Malasit, M.D.,M.R.C.P.

Bruce L. Innis, M.D.

Date of Graduation **8 June B.E. 2533 (1990)**

ABSTRACT

Thrombocytopenia is a constant finding in DHF/DSS. The mechanisms leading to thrombocytopenia is still not clearly understood. Although many mechanisms have been proposed, the massive disappearance of platelets from the circulation and the concurrent homeostasis adaptation of various blood components including those circulating cells caused limitation to the understanding how dengue virus affected platelets in the studies that performed in the patients. This study was designed to clarify the direct effect of dengue virus on the changes that occurred in the platelets. The mechanisms leading to the defects have also been studied by using antithrombotic agents as aspirin and heparin.

The interaction of dengue-2 virus with the normal platelets were found to induce both the abnormal platelet functions as assayed by the increase response to low dose of ADP(2 μ M) and the loss in platelet number by the dengue

virus *in vitro*. The change in platelet number was found after the changes in platelet function. These effects were not found in anticomplement dose heparin (25u/c.c) and they were cyclo-oxygenase dependent. These would suggest that the thrombocytopenia is probably due to the mild pro-aggregatory properties of dengue viruses and the complement factor might be one of the causes that requires further clarification.

