

บทที่ 2

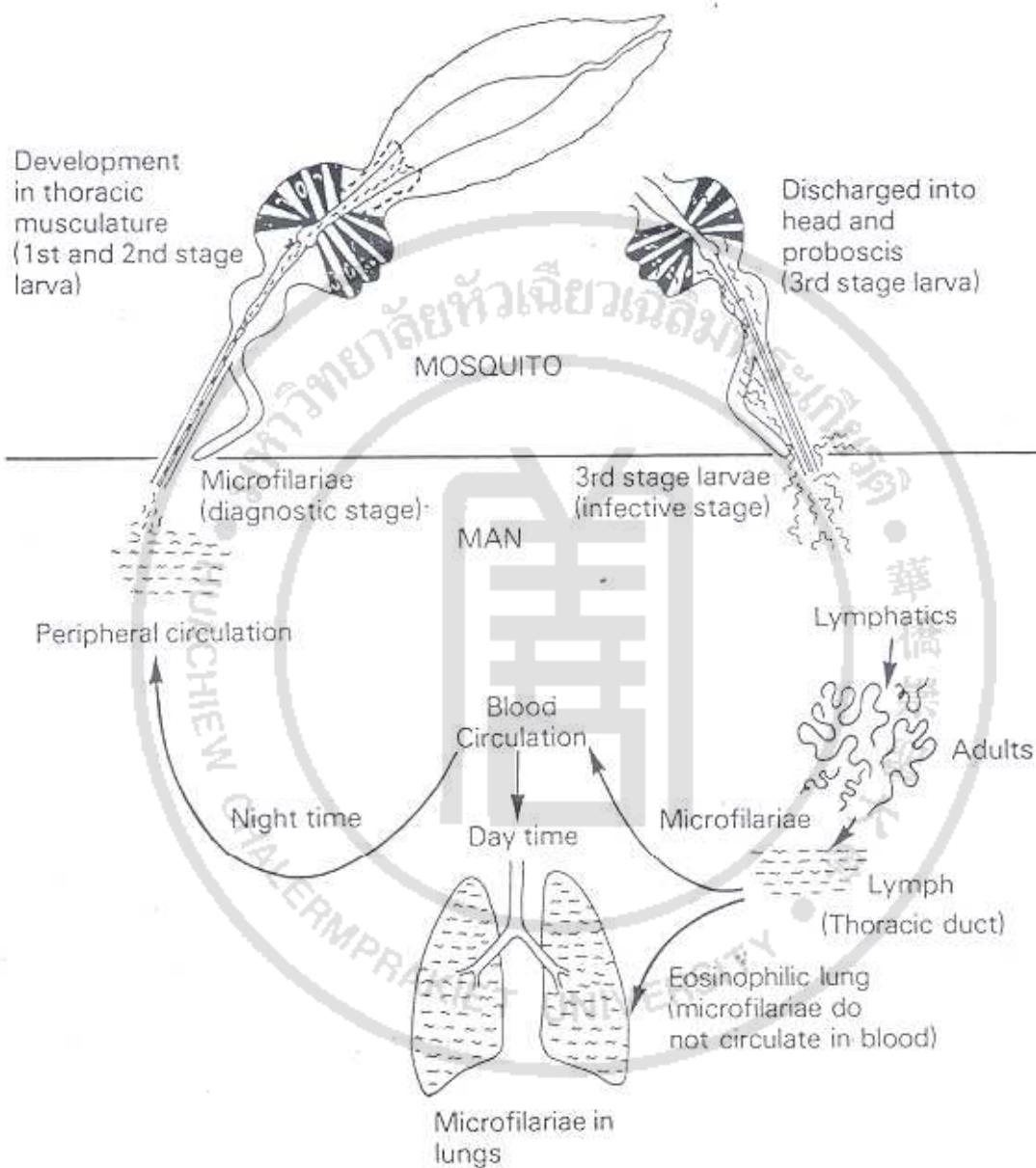
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 พยาธิกำเนิด

โรคเท้าช้าง (Lymphatic Filariasis) เป็นโรคติดต่อที่เกิดจากหนอนพยาธิตัวกลมใน Superfamily Filarioidea ซึ่งมีชื่อสามัญว่าหนอนพยาธิฟิลาเรีย (filaria worm) ^(6,7) เชื้อเข้าสู่ร่างกายโดยการที่ตัวอ่อนระยะติดต่อไซเข้าทางผิวหนังทางบาดแผลที่ยุงพาหะกัด ตัวอ่อนจะเดินทางเข้าสู่ระบบน้ำเหลือง พร้อมกับมีการเจริญเติบโตลอกคราบสองครั้งแล้วจึงเป็นตัวเต็มวัยโดยใช้เวลา 6-12 เดือน ตัวเต็มวัยอาศัยอยู่ในระบบน้ำเหลือง พยาธิฟิลาเรียที่ระบาดในเมืองไทยมี 2 ชนิด ได้แก่ *Wuchereria bancrofti* และ *Brugia malayi* ตัวเต็มวัยของพยาธิฟิลาเรียทั้ง 2 ชนิดมีลักษณะคล้ายกัน คือลำตัวยาวเรียวคล้ายเส้นด้าย สีขาวขุ่น ผันลำตัวเรียบ *Wuchereria bancrofti* เพศผู้มีขนาด 40x0.1 มิลลิเมตร เพศเมียมีขนาด 90x0.27 มิลลิเมตร ส่วนของ *Brugia malayi* จะมีขนาดเพียงครึ่งหนึ่ง คือ เพศผู้มีขนาด 20x0.07 มิลลิเมตร และเพศเมียมีขนาด 50x0.15 มิลลิเมตร เมื่อพยาธิเพศผู้เพศเมียผสมกันแล้ว เพศเมียจะออกลูกเป็นตัวอ่อนระยะ prelarva stage เรียกว่าไมโครฟิลาเรีย (microfilaria) ไมโครฟิลาเรียของ *Brugia malayi* มีรูปร่างลักษณะที่แตกต่างจากของ *Wuchereria bancrofti* ได้แก่ ขนาด ลักษณะของ male genitalia และ papillae ข้างเคียง ⁽⁸⁾ และการย้อมติดสีของเปลือก (sheath) เปลือกของไมโครฟิลาเรียของ *Wuchereria bancrofti* จะย้อมไม่ติดสีจีมาซา (Giemsa's stain) จะมีสีขาวโปร่งใส (translucent) ส่วนของ *Brugia malayi* เมื่อย้อมด้วยสีจีมาซาจะมีเปลือกสีชมพู ส่วนลักษณะอื่นที่แตกต่างกันและใช้เป็นลักษณะที่วิจัยแยกชนิด (Differential diagnosis) ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 ⁽⁹⁾ และ ภาพที่ 1 ไมโครฟิลาเรียจะเดินทางจากทางเดินน้ำเหลืองเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตโดยมักจะมารวมกันอยู่ในระบบหมุนเวียนโลหิตในปอด และจะออกจากระบบหมุนเวียนโลหิตในปอดเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตส่วนปลาย (peripheral blood) เป็นช่วงเวลา (periodicity) ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ไมโครฟิลาเรีย ไมโครฟิลาเรียที่ออกมาในกระแสเลือดเป็นเพียงส่วนน้อยของไมโครฟิลาเรียทั้งหมด ไมโครฟิลาเรียส่วนใหญ่จะถูกกำจัดในปอด ⁽⁶⁾ ปัจจัยที่เป็นตัวกระตุ้นการออกสู่กระแสเลือดส่วนปลายของไมโครฟิลาเรียยังไม่มีข้อพิสูจน์ที่แน่ชัด แต่มีเหตุผลสนับสนุนว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับอุณหภูมิของร่างกายและปริมาณออกซิเจนในกระแสเลือด ⁽¹⁰⁾ และที่สำคัญจะมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการออกหากินเลือดของยุงที่เป็นพาหะ เมื่อยุงที่เป็นพาหะมาดูดเลือดจะได้รับไมโครฟิลาเรีย ไมโครฟิลาเรียจะเข้าไปเจริญเติบโตในยุงโดยเริ่มจากการสลัดเปลือกออกและไซทะลุมันงกระเพาะยุงไปเจริญอยู่ในกล้ามเนื้อลอกคราบสองครั้งกลายเป็นตัวอ่อนระยะที่ 3 และเดินทางไปยังส่วนปาก (proboscis) ของยุงเตรียมพร้อมที่จะเข้าสู่คนต่อไป ซึ่งเป็นวงจรดังรูปที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะที่ใช้แยกชนิดไมโครฟิลาเรีย (Differentiation of microfilaria)

Filaria worm	Sheath	Size(μ)	Cephalic Space	Body nuclei	Tail nuclei
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Yes, Smooth curves	360x8	1:1	Countable (discrete)	None
<i>Brugia malayi</i>	Yes, Kinking	220x6	1:2	Uncountable (continuous)	Two



ภาพที่ 1 แสดงวงจรชีวิตของหนอนพยาธิที่ลาเวีย



Wuchereria bancrofti microfilaria



Brugia malayi microfilaria

ภาพที่ 2 แสดงลักษณะ microfilaria ของ *Wuchereria bancrofti*
และ *Brugia malayi*

2.2 พยาธิวิทยาและอาการทางคลินิก

พยาธิสภาพและอาการทางคลินิกของโรคเท้าช้าง มีความแตกต่างกันได้มากในแต่ละบุคคลที่ได้รับเชื้อ ลักษณะทางคลินิกมีได้ตั้งแต่ไม่มีอาการ (Asymptomatic microfilaria) จนกระทั่งมีไข้สูง หนาวสั่น มีการอักเสบของท่อน้ำเหลือง (lymphangitis) และต่อมน้ำเหลือง (lymphadenitis) และการบวมเฉพาะที่ การอักเสบของท่อน้ำเหลือง ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลมาจากการตอบสนองของร่างกายต่อพยาธิที่ตายหรือกำลังจะตายในระบบทางเดินน้ำเหลือง และการที่มีการอุดตันท่อน้ำเหลืองโดยพยาธิตัวแก่⁽¹¹⁾ การอักเสบจะลุกลามออกไป ในบริเวณกว้างขึ้น ทางเดินน้ำเหลืองอักเสบและแข็งขึ้น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างชนิด *Wuchereria bancrofti* มักพบการอักเสบของระบบน้ำเหลืองในอวัยวะสืบพันธุ์ ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อชนิด *Brugia malayi* มักพบการอักเสบของระบบน้ำเหลืองบริเวณแขนและขา^(4,6) และเมื่อทางเดินน้ำเหลืองถูกทำลายมากขึ้นจะเกิดการอุดตันของทางเดินน้ำเหลืองในที่สุด ทำให้มีการคั่งของน้ำเหลืองตามอวัยวะต่างๆ ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังบริเวณนั้นจะแข็ง และมีพังผืดมากขึ้นทำให้อวัยวะส่วนนั้นแข็งและโตขึ้นเรื่อยๆ มีลักษณะเหมือนเท้าช้าง ภาวะนี้จึงเรียกว่าโรคเท้าช้าง (elephantiasis) และมักพบมีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนในอวัยวะที่บวมโตนั้น เพราะมีเส้นเลือดไปหล่อเลี้ยงไม่เพียงพอ การอักเสบและการบวมโตของอวัยวะสืบพันธุ์ ทำให้ความดันในท่อน้ำเหลืองสูงขึ้นท่อน้ำเหลืองบริเวณใดจะแตก และมีน้ำเหลืองออกมากับปัสสาวะทำให้ปัสสาวะมีสีขาวขุ่น (chyluria)^(12,13) ผู้ป่วยบางรายอาจมีปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อเชื้อพยาธิ ซึ่งเรียกว่า Tropical pulmonary eosinophilia (TPE) จะมีลักษณะอาการคล้ายหอบหืดในเวลากลางคืน ผู้ป่วยจะอ่อนแรง และมีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง⁽¹⁴⁾

2.3 ระบาดวิทยา

ผู้ที่ได้รับเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างและอยู่ในแหล่งระบาดของโรค (endemic area) จะมีโอกาสเป็นโรคเท้าช้างได้มากกว่าผู้อื่น เพราะจะได้รับเชื้อซ้ำๆ หลายครั้ง มีรายงานพบว่าช่วงอายุที่สามารถเริ่มติดโรคพยาธินี้เป็นได้ตั้งแต่ 8-12 เดือน แต่โอกาสติดเชื้อจะน้อยกว่าในผู้ที่มีอายุมากขึ้น และมักพบการติดเชื้อในเพศชายได้มากกว่าเพศหญิง จากการสำรวจแหล่งระบาดต่างๆ โดยการตรวจหาไมโครฟิลาเรียในเลือดพบว่า ช่วงอายุที่เป็นโรคเท้าช้างได้มากที่สุดอยู่ในช่วง 15-40 ปี โดยจำนวนไมโครฟิลาเรียจะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น⁽¹⁵⁾

พยาธิโรคเท้าช้างที่ระบาดในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่สำคัญมี 3 ชนิดได้แก่ *Brugia tomori*, *Brugia malayi* และ *Wuchereria bancrofti* แต่ที่ระบาดในประเทศไทยมี 2 ชนิด⁽¹⁶⁾ คือ *Brugia malayi* และ *Wuchereria bancrofti* พยาธิโรคเท้าช้าง *Brugia malayi* ที่พบแพร่ระบาดในประเทศไทยเป็นชนิด Nocturnal subperiodic strain คือมีการปรากฏตัวของเชื้อในกระแสเลือดส่วนปลายทั้งในเวลากลางวันและกลางคืน แต่โอกาสพบในเวลากลางคืนมากกว่าเวลากลางวัน บางท้องถิ่นที่เป็นแบบ Nocturnal periodic strain คือมีการ ปรากฏตัวของเชื้อในกระแสเลือดส่วนปลายในเวลากลางคืน และ Diurnal subperiodic คือมีการปรากฏตัวของเชื้อในกระแสเลือดในเวลากลางวัน^(6,7) เชื้อนี้พบระบาดใน

หลายจังหวัดบริเวณชายฝั่งทะเลตะวันออกของภาคใต้ ได้แก่ ชุมพร สุราษฎร์ นครศรีธรรมราช พัทลุง ปัตตานี และ นราธิวาส เนื่องจากภูมิอากาศเหมาะสมกับการเจริญเติบโตและขยายพันธุ์ของยุงชนิดที่เป็นพาหะ ซึ่งได้แก่ยุงเลื้อยหลาย species ได้แก่ *Mansonia bonnea*, *Mansonia dives*, *Mansonia uniformis*, *Mansonia indiana*, *Mansonia annulata*, *Mansonia annulifera*^(3,7) ส่วนเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง *Wuchereria bancrofti* ที่พบในประเทศไทยเป็นชนิด Nocturnal subperiodic strain บางท้องถิ่นที่เป็นแบบ Nocturnal periodic strain ซึ่งการปรากฏตัวของเชื้อในกระแสเลือดมีลักษณะเช่นเดียวกับของ *Brugia malayi* เชื้อนี้พบระบาดในจังหวัดนราธิวาส อำเภอสังขละบุรี อำเภอทองผาภูมิ อำเภอไทรโยค จังหวัดกาญจนบุรี แถบชายแดนพม่า อำเภอละอุ่น อำเภอเมือง จังหวัดระนอง อำเภอแม่ระมาด และกิ่งอำเภอพบพระ จังหวัดตาก ซึ่งคาดว่าเชื้อนี้จะแพร่มาจากประเทศพม่า พาหะของเชื้อนี้คือยุงลาย บางจำพวก ได้แก่ *Aedes niveus*, *Aedes desmotes*, *Aedes annandalei*, *Aedes imitator*⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ยังได้มีรายงานการศึกษาวิจัยพบว่ายุงรำคาญชนิด *Culex quinquefasciatus* ซึ่งเป็นพาหะของ *Wuchereria bancrofti* ชนิด Nocturnal periodic ในประเทศพม่าและอินเดียมีความสามารถในการติดและแพร่เชื้อพยาธิชนิดนี้จากชาวพม่า ทั้งที่จังหวัดระนอง อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก และกรุงเทพมหานคร ได้ ซึ่งยุงชนิดนี้พบมีการกระจายทั่วไปในเขตเมืองและหลายพื้นที่ที่มีความหนาแน่นในระดับที่สามารถกระจายโรคได้^(3,7)

2.4 วิธีการตรวจวินิจฉัย

วิธีการตรวจวินิจฉัยโรคพยาธิเท้าช้างนอกจากจะทำโดยการพิจารณาประวัติของผู้ป่วยว่าอยู่ในถิ่นระบาดของโรคหรือไม่ ร่วมกับอาการทางคลินิก ซึ่งมักจะพบว่ามิใช่ หลอดน้ำเหลืองอักเสบแล้ว ยังจะสามารถวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการโดยการตรวจเลือดเพื่อหาไมโครฟิลาเรีย (parasitological diagnosis) ตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อโดยวิธีทางน้ำเหลืองวิทยา (Immunological diagnosis) วิธีการตรวจทางน้ำเหลืองวิทยาที่นิยมใช้ได้แก่ การทดสอบทางผิวหนัง (Skin test) ซึ่งยังเป็นวิธีที่มีความจำเพาะต่ำพบผลบวกเทียม (False positive) ในคนที่อยู่นอกพื้นที่การระบาดของโรค (endemic area) และผลลบเทียม (False negative) ในรายที่ไม่มีไมโครฟิลาเรียได้ อย่างไรก็ตามวิธีการตรวจนี้สามารถใช้ได้ดีในการบอกการระบาดของโรค (endemicity) ของโรคพยาธิเท้าช้างในพื้นที่ระบาดของโรค โดยวิธีคอมพลีเมนต์ฟิกเซชัน (complement fixation test) จะให้ผลบวกสูงคือร้อยละ 94 ในผู้ป่วยโรคเท้าช้างระยะแรก (early filariasis) แต่ใช้ไม่ได้ผลในรายที่มีอาการของโรคเท้าช้างเต็มขั้น (elephantiasis) วิธีนี้นิยมใช้ในผู้ป่วยที่เป็นทอปปิคัลพูลโมเนารีอีโอซิโนฟิลเลีย (tropical pulmonary eosinophilia) เพราะไมโครฟิลาเรียสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองของเนื้อเยื่อ (tissue reaction) ได้มาก วิธีพาสซีฟซีแมกกลูตินเนชัน (passive haemagglutination test) เป็นวิธีที่มีความไว (sensitivity) สูง แต่ความจำเพาะต่อโรค (specificity) ต่ำ และวิธีฟลูออเรสเซนต์แอนติบอดี (fluorescent antibody test) โดยถ้าใช้ไมโครฟิลาเรียและตัวอ่อนระยะติดต่อกัน (infective larvae) ของ *Brugia malayi* เป็นแอนติเจนจะให้ผลบวกต่อคน

ให้ที่อยู่ในระยะเป็นโรคเท้าช้างเต็มขั้นทุกราย แต่ให้ผลลบในคนไข้ที่มีไมโครฟิลาเรียในเลือด⁽⁴⁾ การตรวจทางน้ำเหลืองวิทยานี้แม้จะมีความไวสูงแต่ยังขาดความจำเพาะต่อโรคจึงยังนำมาใช้ไม่แพร่หลายนัก วิธี การตรวจเลือดเพื่อหาปรสิตโดยตรวจพบไมโครฟิลาเรียจึงยังคงเป็นวิธีวินิจฉัยที่ดีที่สุด ซึ่งสามารถทำได้ โดยการเจาะเลือดจากใบหูหรือปลายนิ้วในช่วงที่ตัวอ่อนไมโครฟิลาเรียปรากฏในกระแสเลือดส่วนปลาย สำหรับพยาธิโรคเท้าชนิด *Wuchereria bancrofti* ที่ระบาดในหลายจังหวัดทางภาคตะวันตกแนวชายแดนไทยพม่าซึ่งเป็นชนิด Nocturnal periodic จะปล่อยตัวอ่อนไมโครฟิลาเรียออกสู่กระแสเลือดส่วนปลาย ในเวลากลางคืนคือเวลา 22.00-02.00 น.^(6,7) ซึ่งในเวลากลางวันจะไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดส่วนปลาย ในกรณีที่ไม่สามารถที่จะเจาะเลือดคนไข้ในเวลากลางคืนได้ จะทำได้โดยการให้คนไข้กิน ยา diethylcarbamazine (1-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine) หรือ DEC ในขนาด 100 มิลลิกรัม⁽⁶⁾ ก่อนเป็นเวลา 30-60 นาที วิธีนี้จะเป็นการกระตุ้นให้ไมโครฟิลาเรียออกมาปรากฏในกระแสเลือดส่วนปลาย ได้ 40-90 % ของจำนวนที่ตรวจพบได้ในเวลากลางคืน^(18,19) การตรวจหาเชื้อสามารถทำได้โดยวิธีดังต่อไปนี้

1. การทำฟิล์มหนาบนสไลด์ (Thick blood film)⁽²⁰⁾

จะใช้ Peripheral blood 20 μ l นำมา smear บนสไลด์แล้วย้อมด้วย Giemsa's Stain , Field's Stain หรือ Haematoxylin stain แล้วนำไปตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์

2. การตรวจเลือดสด (Fresh blood examination)^(21,22)

โดยการนำ peripheral blood มาหยดลงบนสไลด์ปิดทับด้วย cover glass แล้วตรวจดูการเคลื่อนไหวของพยาธิภายใต้กล้องจุลทรรศน์ หรือทำได้โดยการตรวจดู plasma ตรงบริเวณที่ติดกับ buffy coat ที่ได้จากการปั่นเหวี่ยง peripheral blood ที่อยู่ใน microhaematocrit tube

3. Counting chamber method⁽²²⁾

ทำโดยการนำแถบกระจกแก้วหรือพลาสติกขนาดเล็กๆ ติดขอบทั้ง 4 ด้านของกระจก สไลด์ ทำให้เกิดเป็น chamber ตรงกลาง ขีดตารางได้กระจกสไลด์ เพื่อสะดวกในการตรวจนับจำนวนไมโครฟิลาเรียซึ่งทำได้โดยใส่น้ำลงไปใน chamber หยดเลือดที่ทราบปริมาณ (20-100 μ l) ลงไปจนให้เข้ากันจนเม็ดเลือดแดงแตกหมด นำไปส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์จะเห็นการเคลื่อนไหวของไมโครฟิลาเรีย

4. การตรวจโดยวิธีทำให้สิ่งส่งตรวจมีความเข้มข้นขึ้น (Concentration methods) มีหลายวิธีได้แก่

4.1 Knott's concentration techniques^(7,18,20,21)

ทำโดยผสมเลือด 1 มิลลิลิตร ผสมกับ 2% Formalin 10 มิลลิลิตร ใน centrifuge tube เขย่าเลือดกับฟอร์มาลินเพื่อทำให้เม็ดเลือดแตก หลังจากนั้นจึงนำไปปั่น แล้วนำตะกอนที่ก้นหลอดไปตรวจ

ดูพยาธิโดยตรง หรือทำเป็นฟิล์มบางแล้วย้อมสี Giemsa's stain หรือ Loetfler's methyleneblue-eosin ก็ได้

4.2 วิธีของ Harris และ Summers ⁽¹⁸⁾

ทำโดยให้ Heparinized blood ผสมกับน้ำยา 2% saponin เพื่อทำลายเม็ดเลือดแดงให้แตก นำไปปั่นแล้วจึงนำตะกอนที่กั้นหลอดไปตรวจดูพยาธิโดยตรงหรือนำมาย้อมสีเช่นเดียวกับวิธีของ Knott's concentration techniques

4.3 Saganuma's method ⁽¹⁶⁾

วิธีนี้ใช้เลือดผสมกับน้ำยา acetic acid methylene blue ซึ่งประกอบด้วย 3% acetic acid 100 ml กับน้ำยาอิมตัว methylene blue 2 ml นำไปปั่นแล้วตรวจดูพยาธิในตะกอนที่กั้นหลอด

4.3 Polycarbonate membrane Filtration ⁽²⁰⁾

ทำโดยการกรอง peripheral blood ผ่าน nucleopore polycarbonate membrane ขนาดของ pore size 5 μ ซึ่งบรรจุอยู่ใน Millipore Swinnex Filter holder ไมโครฟิลลาเรียจะติดอยู่ด้านบนของ membrane นำ membrane มาล้างด้วย normal saline ไมโครฟิลลาเรียจะหลุดออกมา นำมาตรวจดูดังเช่นข้อ 4.2 และ 4.3