

บทนำ

เมลิออยโดสิส เป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งที่มีชื่อว่า *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งเป็นเชื้อที่สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ในสิ่งแวดล้อม (saprophyte) ซึ่งยังพบเชื้ออีกชนิดที่เคยมีรายงานว่าเป็น biotype Ara+ ซึ่งปัจจุบันจัดเป็นคนละสปีชีส์ แต่ไม่ก่อโรค คือ *B. thailandensis* โรคนี้พบได้ทั้งในคนและสัตว์ โดยจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง ซึ่งบางครั้งอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยรายที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ โรคดังกล่าวค้นพบครั้งแรกโดย Whitmore และ Krishnaswami ในปี ค.ศ. 1911 ที่เมืองย่างกุ้ง ประเทศพม่า (1) เมื่อทำการเพาะเลี้ยงเชื้อครั้งแรกพบว่าเป็นเชื้อ *Bacillus mallei* ต่อมาได้มีการจัดกลุ่มเชื้อนี้เสียใหม่ โดยมีการเรียกชื่อต่างกันคือ *B. whitmori*, *Pfeifferella whitmori*, *P. pseudomallei*, *Actinobacillus pseudomallei*, *Loefflerella whitmore*, *Malleomyces pseudomallei*, *Pseudomonas pseudomallei* (2-5) จนในที่สุดตั้งชื่อเชื้อดังกล่าวว่าเป็น *Burkholderia pseudomallei* ดังที่รู้จักในปัจจุบัน เชื้อนี้สามารถตรวจพบได้ในดิน ป่อน้ำนิ่ง ต่าง ๆ หลุมหรือบ่อเล็ก ๆ ที่มีน้ำขัง และในนาข้าว (6-10) จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าเชื้อนี้สามารถ มีชีวิตอยู่ได้นานในน้ำประปา (11) การระบาดของโรคนี้พบได้ทั่วโลกแต่จะพบมากในแถบประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มาร์ดาการัสการ์ กวม และ ประเทศออสเตรเลีย (2, 3, 8, 12 - 21) นอกจากนั้นยังมีรายงานพบโรคนี้กระจัดกระจายในหลายแห่งทั่วโลก เช่น เกาหลี, ฮองกง, ศรีลังกา, อินเดีย, อิหร่าน, ตุรกี, อังกฤษ, ฝรั่งเศส, แอฟริกา, ออสเตรเลีย, เวียดนาม และสหรัฐอเมริกา (3, 7, 22-29) สาเหตุที่โรคนี้ได้รับความสนใจทางการแพทย์มากขึ้น เนื่องจากโรคนี้มักเกิดอาการที่รุนแรงอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว ตลอดจนได้มีผู้ป่วยจากประเทศทางเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ไปสู่ประเทศอื่น ๆ ทั่วโลกมากขึ้นทำให้การระบาดของโรคแพร่กระจายไปได้ง่าย โดยที่แพทย์ในแต่ละประเทศเองยังไม่มี ความชำนาญหรือคุ้นเคยกับโรคดังกล่าว (15, 30-34) นอกจากจะพบโรคนี้ในคนแล้วยังสามารถพบได้ในสัตว์พวก แพะ, แกะ และหมู แต่ยังไม่มียางานว่ามี การติดต่อจากสัตว์มาสู่คนได้ (2, 15) จากการรายงานในการประชุมระดับประเทศที่จัดขึ้นในประเทศ ไทย เมื่อปี พ.ศ.2531 พบว่าจำนวนผู้ป่วยโรคนี้มีมากขึ้นทุกปี จวบจน ปี พ.ศ.2529 มีผู้ป่วยจำนวน 1,000 ราย เมื่อเทียบกับ ปี พ.ศ.2506 ซึ่งมีเพียง 3 รายเท่านั้น (35) เฉพาะที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบว่ามีผู้ป่วยประมาณปีละ 60-80 ราย ในปัจจุบันนี้จากการสำรวจอย่างไม่เป็นทางการ พบว่าจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในประเทศไทยมีประมาณ 2,000-3,000 ราย จากสถิติที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่าจำนวนผู้ป่วยได้ถูกพบมากขึ้นซึ่งบ่งชี้ว่าแพทย์และบุคลากรทาง สาธารณสุขได้เริ่มสนใจ และระมัดระวังในการวินิจฉัยโรคนี้มากยิ่งขึ้นจากการสำรวจในประเทศไทย โดยวิธีการตรวจจากระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ *B. pseudomallei* โดยวิธี Indirect Hemagglutination พบว่า 29% ของประชากรที่ทำการสำรวจ (405 คน) มี แอนติบอดีต่อเชื้อนี้

(36) ในประเทศออสเตรเลียเอง ก็ได้มีการสำรวจหาระดับของแอนติบอดีได้เช่นกัน พบว่าประชากรปกติมีระดับแอนติบอดีสูงถึงร้อยละ 5.7% (จากประชากรที่สำรวจทั้งหมด 9,047 ราย)

(37) แสดงว่าทั้งประเทศไทยและออสเตรเลียเป็นแหล่งที่มีการระบาดของเชื้อนี้อย่างมาก

การติดเชื้อในคนเกิดจากการที่เชื้อผ่านเข้าทางผิวหนังที่มีรอย ขีดข่วน ถลอก หรือมีแผล โดยเชื่อนั้นอาจติดมาจากการปนเปื้อนของดินและน้ำ (38) หรืออาจเข้าสู่ร่างกายทางการหายใจจากละอองฝุ่นซึ่งมีเชื้อปนอยู่ อาการของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ไม่แน่นอน พบได้หลายแบบมีตั้งแต่แบบเฉียบพลัน (acute), เรื้อรัง (chronic) และแบบที่ไม่มีอาการแต่มีระดับของแอนติบอดีอยู่ (subclinical infection) ความรุนแรงของโรคที่เป็นก็พบได้หลายแบบเช่นกัน โดยมีตั้งแต่รุนแรงมากถึงขั้นเสียชีวิต หรือแบบเป็นแผลเรื้อรัง ตลอดจนแบบที่ไม่มีอาการแต่ระดับแอนติบอดีให้ผลบวก จากการรายงานผู้ป่วยmelioidosis โดสิส จำนวน 686 ราย พบว่า 57.4% มีอาการเป็นแบบ septicemic melioidosis (39) และในผู้ป่วยที่เป็น septicemia นี้จะมีอัตราการเสียชีวิตด้วย septic shock สูงถึง 80-90% ถึงแม้ว่าจะได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างถูกต้องแล้วก็ยังมียอัตราการตายสูงถึง 40% ส่วนในกรณีที่มีอาการแบบเรื้อรังนั้นอาจมีการลุกลามเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ ได้ เช่น ปอด, ตับ, ม้าม, ไต, หัวใจ, ต่อมน้ำเหลือง และแม้กระทั่งสมอง (3, 17, 20, 25-34 และ 40-46) แสดงให้เห็นว่าโรคmelioidosis นี้มีความรุนแรงมากและควรได้รับการสนใจจากวงการแพทย์เป็นอย่างยิ่ง

กลไกการเกิดพยาธิสภาพของเชื้อ *B. pseudomallei* นั้นยังไม่มีใครทราบแน่นอนแต่คาดว่าน่าจะเป็นผลมาจากปัจจัยระหว่างเชื้อกับโฮสต์ในหลาย ๆ แ่ง เช่น อายุ, อาชีพ และภูมิคุ้มกันของโฮสต์ ตลอดจนสภาวะแวดล้อมและโภชนาการของโฮสต์อีกด้วย (2) อย่างไรก็ตามตัวเชื้อเองอาจมีบทบาทที่จะทำให้เกิดอาการของโรคที่แตกต่างกันก็ได้ การทดลองเกี่ยวกับความแตกต่างของสายพันธุ์ (strain) ของเชื้อยังสรุปได้ไม่แน่ชัด ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาแยก strain ของเชื้อโดยอาศัย specific DNA probe และพบว่าสามารถแยกความแตกต่างได้ และมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค แต่เนื่องจากจำนวนเชื้อที่ศึกษายังน้อยเกินไปที่จะสรุปให้แน่ชัด (47) การศึกษาการเกิดโรคmelioidosis ที่เกิดจากเชื้อ *B. pseudomallei* ในหนู mice และแฮมสเตอร์โดย Dannenberg และคณะ (42-43) โดยเปรียบเทียบระหว่าง virulent strain (smooth colony) และ avirulent strain (rough colony) พบว่ามี lethal dose ในสัตว์ทดลองที่ต่างกันมาก โดย virulent strain จะทำให้แฮมสเตอร์ตายภายใน 2-5 วัน โดยพบ abscesses ขนาดต่างๆ ในปอดล้อมรอบด้วย hemorrhagic consolidation และพบ necrosis lesion ในหลายอวัยวะ ส่วน avirulent strain เมื่อเข้าไปในสัตว์ทดลองแล้วจะกระจายไปตามอวัยวะต่างๆ เช่น ปอด และตับ แต่ไม่พบพยาธิสภาพขนาดใหญ่ จะเป็นลักษณะ microabscess และมี necrosis เกิดขึ้นน้อยมาก แสดงถึงตัวเชื้อที่ไม่ก่อให้เกิด lesion และไม่สามารถสะสมในเนื้อเยื่อของ host ได้เหมือน virulent strain แต่จะทำให้

เกิด immunity ขึ้นได้เมื่อ challenge ด้วย virulent strains ประกอบกับการศึกษาพยาธิวิทยาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก acute septicemic melioidosis โดย Piggott และคณะ (40) พบลักษณะ lesion ที่กระจายในหลายๆ อวัยวะทั่วร่างกาย โดยเฉพาะปอด ตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลือง และมีเชื้อใน lesion เป็นจำนวนมากโดยมีลักษณะเป็น multiple microabscess โดยพยาธิสภาพที่พบไม่มากเพียงพอที่จะเป็นสาเหตุการตายอย่างรวดเร็วของผู้ป่วย แต่งานศึกษา lethal toxic factors โดยจุลินทรีย์โดย Nigg และคณะ (44) ซึ่งต่อมายืนยันโดย Liu (48) ว่าเชื้อ *B. pseudomallei* สามารถผลิต lethal toxin ได้ในน้ำเลี้ยงเชื้อโดยพบว่าเป็น thermolabile toxin ที่มีอย่างน้อย 2 ชนิด คือที่ทำให้เกิด necrotic lesion และที่เป็น lethal toxin ในหนูและแฮมสเตอร์ ซึ่งใน culture filtrate นั้นก็พบว่ามี thermostable endotoxin อยู่ด้วยแต่เนื่องจาก thermolabile toxin มีความเป็นพิษแม้ใน dilution สูงเมื่อเทียบกับ endotoxin ที่มีผลเมื่อเป็น undiluted จึงไม่รบกวนต่อผลการศึกษาความเป็นพิษ และได้สรุปว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะของ colony และ toxicity ของเชื้อ Hickly และ Nigg (46) ได้ทำการ Characterize toxins ของ *B. pseudomallei* แล้วในช่วง ค.ศ. 1955-1965 กลุ่มวิจัยในมาเลเซียในปี 1982 (49) ได้ศึกษาเพิ่มเติมและรายงาน ว่า lethal toxin นี้เป็น thermolabile toxin ขนาด 31 kDa ที่มีฤทธิ์ฆ่าหนู ($LD_{50}=20-30 \mu g$) และยับยั้งการสร้างโปรตีนและ DNA ใน murine macrophage ($0.06-2.0 \mu g/ml$) (50) รายงานของ สารต่างๆ เช่น endotoxin (LPS, Lipopolysaccharide) (41-42), hemolysin (51), mortality enhancing polypeptide ที่ไม่ทำให้หนูตาย แต่จะเพิ่มอัตราการตายให้สูงขึ้น (52), extracellular enzymes ต่างๆ เช่น protease, lipase และ phospholipase C (53), malleobactin ช่วยเชื้อในการแย่งจับเหล็ก (54,55) รวมทั้ง flagellin (56) และ cytolethal toxin (CLT) ขนาดประมาณ 3 kDa (57)

เนื่องจากในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่า $IFN-\gamma$ จะสูงขึ้นในผู้ป่วย bacteremic melioidosis (58,59) และเกี่ยวข้องกับเกิด pathology ของ sepsis แต่การศึกษาหนูที่ติดเชื้อ *B. pseudomallei* และได้รับ anti - $IFN-\gamma$ จะเสียชีวิตภายใน 48 hr ขณะที่หนูที่ไม่ได้รับ anti- $IFN-\gamma$ จะรอดชีวิตจากการติดเชื้อ *B. pseudomallei* ซึ่งบ่งชี้ว่า $IFN-\gamma$ มีบทบาทในการ survival ของหนู (60) และแสดงให้เห็นว่า $IFN-\gamma$ มีบทบาทสำคัญในการเป็น immunoregulatory ของโรคmelioidosis โดสิส แต่เนื่องจากผลการศึกษาในคนและในหนูแตกต่างกันดังกล่าว จึงยังสรุปผลของ $IFN-\gamma$ ไม่ได้ชัดเจน

ส่วน IL-6 มีการรายงานว่าเป็น proinflammatory cytokine ที่สร้างขึ้นเมื่อได้รับเชื้อ *B. pseudomallei* นั้น เนื่องจากว่า IL-6 เป็น early cytokine ที่ถูกสร้างขึ้น หลังจาก $TNF-\alpha$ และมีการรายงานว่าเกี่ยวข้องกับ pathogenesis ของ แบคทีเรียแกรมลบ และมีความสัมพันธ์กับ mortality rate รวมทั้งเป็น prediction marker ที่ดีที่สุดสำหรับ mortality ในผู้ป่วย septicemic