บทที่ 4
วิเคราะห์และสรุปผล

การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับก่อให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นทั้งในท่อน้ำดีและถุงน้ำดี การอักเสบของท่อทางเดินน้ำดีที่เกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเรื้อรังและ/หรือ ติดเชื้อซ้ำซากเป็นขบวนการเริ่มต้นที่จะนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงมากขึ้นได้ภายหลัง (Yongvanit et al., 2011) การอักเสบของทางเดินน้ำดีที่กล่าวถึงเป็นส่วนหนึ่งของโรคระบบท่อน้ำดี (hepatobiliary diseases) ซึ่งสามารถตรวจหาได้โดยใช้การตรวจอัลตร้าซาวน์ (Mairiang et al., 1992) โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นประกอบด้วยการเกิดผังผืดรอบๆท่อน้ำดี (advance periductal fibrosis, APF) ถุงน้ำดีอักเสบ น้ำดีผิดปกติ และการมีนิ่วในท่อน้ำดีและถุงน้ำดี ซึ่งความผิดปกติหรือรอยโรคเหล่านี้เป็นขั้นตอนทางพยาธิวิทยาก่อนที่จะพัฒนาเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ดังนั้นการตรวจเพื่อค้นหาคนกลุ่มที่มี APF จึงถือว่าเป็นการค้นหากลุ่มเสี่ยงซึ่งอาจมีผู้ที่อาจเป็นมะเร็งระยะเริ่มแรกทางหนึ่งเป็นองค์ประกอบ ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่พยายามค้นหาปัจจัยเสี่ยงด้านพันธุกรรม การติดเชื้อพยาธิและพฤติกรรมเสี่ยงอื่นๆต่อการเกิดโรคระบบท่อน้ำดีในขณะที่การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงเมื่อผู้ป่วยเป็นมะเร็งท่อน้ำดีแล้ว (Parkin et al., 1991)

การศึกษาเพื่อค้นหาว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด APF ของท่อน้ำดี มีความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน GSTM1 และ GSTT1 หรือมีองค์ประกอบของการมี genotype ชนิด wild หรือ null type ในกลุ่มตัวอย่างครั้งนี้ ไม่พบความสัมพันธ์ของความหลากหลายยีนต่อความเสี่ยงของการเกิด APF โดยตรง นอกจากนี้ยังพบว่าการที่มี null type ของยีน GSTM1 และ GSTT1 ร่วมกันซึ่งหมายถึงการขาดหายไปของยีนไม่มีผลต่อความสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพดังกล่าวเช่นเดียวกัน (OR = 0.26, 95% CI = 0.07-1.02) ซึ่งคล้ายคลึงกับผลของการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Honjo et al (Honjo et al., 2005) ที่พบว่าความหลากหลายของยีน GSTM1 และ GSTT1 ไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงโดยตรงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

อย่างไรก็ตามในส่วนของปัจจัยด้านการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับนั้น จากผลการทดลองในครั้งนี้พบว่า การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับโดยตรวจพบไข่พยาธิในอุจจาระ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด APF โดยตรง นอกจากนั้นการตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิมีปฏิสัมพันธ์กับยีน GSTT1 และ GSTM1 ชนิด wild type, มีบทบาทต่อโรคระบบท่อน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญ (APF) (OR 3.68-3.98) ซึ่งข้อมูลนี้แสดงให้เห็นอีกครั้งหนึ่งว่าปฏิสัมพันธ์ของยีนและการติดเชื้อพยาธิอาจมีกลไกที่น่าสนใจจำนวนมากก่อนที่จะนำไปสู่การเกิด APF

เป็นที่น่าสังกตุว่ากลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษาในครั้งนี้ โดยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มคนที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับแบบไม่รุนแรงโดยมีค่าความหนาแน่น (1-500 EPG) ถึงร้อยละ 76.5 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในอดีตที่มีความหนาแน่นของพยาธิสูง (Haswell-Elkins et al., 1994a) ในขณะที่ในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งแล้วมักจะตรวจไม่พบว่ามีไข่พยาธิ (unpublished) นอกจากนี้พบว่า ระดับแอนติบอดีทั้งในกลุ่มที่มีท่อน้ำดีปกติ และกลุ่มที่มีความผิดปกติของระบบท่อน้ำดี หรือกลุ่มที่ตรวจพบและไม่พบไข่พยาธิในอุจจาระ ไม่แตกต่างกัน ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ บรรจบ และคณะ (Sripa et al., 2009) ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าระดับแอนติบอดีต่อพยาธิใบไม้ตับเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งท่อน้ำดีท่อน้ำดี (Parkin et al., 1991) ซึ่งแสดงว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อพยาธิน่าจะมีบทบาทต่อการเกิดโรคและมะเร็งในเวลาต่อมา (Pinlaor et al., 2004b)

ข้อมูลเบื้องต้นของเกี่ยวข้องกับปัจจัยด้านการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันคือ การพบว่าระดับของ IL-6 ซึ่งเป็น cytokine ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการการอักเสบ ดังกล่าวในกลุ่ม advance periductal fibrosis มีค่าสูงกว่ากลุ่มคนที่มีท่อน้ำดีปกติอย่างมีนัยสำคัญ (Sripa et al., 2009) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับและนำไปสู่ความผิดปกติของท่อน้ำดีเกิดจากความแตกต่างของการตอบสนองต่อการติดเชื้อในแต่ละบุคคล อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองครั้งนี้พบว่า ระดับแอนติบอดีในตัวอย่าง 2 กลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งนี้อาจเกิดจากการที่กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับถึงร้อยละ 90 และนอกจากนี้ยังพบว่าระดับของระดับแอนติบอดีในกลุ่ม ที่ตรวจพบ และไม่พบไข่พยาธิไม่แตกต่างกัน ซึ่งน่าจะมีสาเหตุมาจากกลุ่มตัวอย่างมีการติดเชื้อซ้ำๆ หรือเคยตีดเชื้อเป็นระยะเวลานาน (Pinlaor et al., 2004a; Pinlaor et al., 2005) อีกทั้งประชากรตัวอย่างในแหล่งระบาดอาจนี้มีการใช้ยา praziquantel เพื่อรักษาพยาธิเป็นประจำ ทำให้ตรวจไม่พบไข่พยาธิในอุจจาระ และยังมีแอนติบอดีอยู่

สำหรับปฏิสัมพันธ์ระหว่างระดับแอนติบอดีต่อพยาธิใบไม้ตับในซีรัม กับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน GSTM1 และ GSTT1 ต่อความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของระบบท่อน้ำดีในการศึกษาครั้งนี้นั้น ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์หรือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติดังกล่าว (APF) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Honjo และคณะ (Honjo et al., 2005) พบว่า ผู้ที่มีระดับแอนติบอดีต่อพยาธิใบไม้ตับสูงในซีรัมร่วมกับการมียีน GSTM1 แบบ null type จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี อย่างไรก็ดีพบว่าในผู้ที่มียีน GSTM1 ปกติ (wild type) ร่วมกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อและผู้ที่มียีนชนิดนี้ปกติ มีความเสี่ยงต่อการเกิด APF เพิ่มขึ้นถึง 3 เท่า และมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามยังพบว่าผู้ที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับทั้งในกลุ่มที่มียีน GSTT1 ปกติและกลุ่มที่มีการขาดหายไปของยีน มีแนวโน้มที่จะเกิด advance periductal fibrosis มากกว่ากลุ่มคนที่ไม่ติดเชื้อ

ในส่วนปฏิสัมพันธ์ระหว่างประวัติการสูบบุหรี่และยีน พบว่า ในผู้ที่สูบบุหรี่ หรือดื่มสุรา และมียีน GSTM1 และ GSTT1 ปกติ (wild type) มีแนวโน้มที่จะเกิดความผิดปกติในท่อน้ำดีมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่หรือดื่มสุรา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Honjo และคณะ (Honjo et al., 2005) ในกรณีของมะเร็งท่อน้ำดี

ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่า การเกิดความผิดปกติของท่อน้ำดีที่มีสาเหตุมากจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับนั้น มีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้องยกตัวอย่างเช่น การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน

(Sripa, 2003; Sripa et al., 2009) พันธุกรรมของแต่ละบุคคล (Honjo et al., 2005; Marahatta et al., 2006) การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับแบบซ้ำซาก รวมทั้ง life style ด้านการสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา เป็นต้น ซึ่งเป็นไปได้ว่าความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆนั้น ส่งผลต่อการเกิดพยาธิสภาพในท่อน้ำดีที่แตกต่างกันของแต่ละบุคคล อย่างไรก็ตามขบวนการเกิดการอักเสบ หรือในที่นี้ที่ตรวจสอบได้คือ APF นั้นนอกเหนือจากยีน GSTT1 และ GSTM1 มียีนอื่นๆที่เกี่ยวข้องอีกจำนวนมากซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อเนื่องต่อไปเพื่อตอบคำถามว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนชนิดใดที่มีอิทธิพลต่อการเกิดการอักเสบของท่อน้ำดีและมะเร็งท่อน้ำดีต่อไป