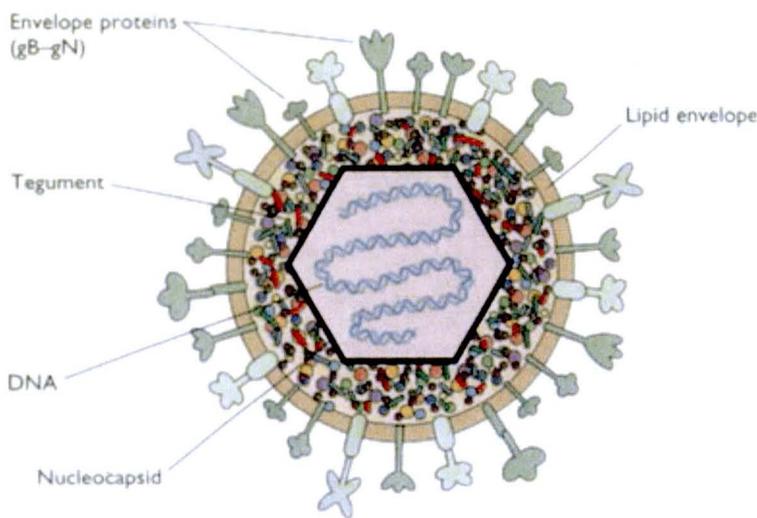


บทที่ 2

ทบทวนเอกสาร

ไวรัส จัดเป็นจุลชีพชนิดหนึ่งซึ่งมีขนาดเล็กกว่าจุลชีพชนิดอื่น คำว่า ไวรัส มีที่มาจากภาษาละติน หมายถึง สารพิษ โดยทั่วไปโครงสร้างของไวรัสจะประกอบด้วยส่วนสำคัญคือ แกนกลางจะมียีนโนมเป็นกรดนิวคลีอิกชนิดใดชนิดหนึ่ง คือ ribonucleic acid (RNA) หรือ deoxyribonucleic acid (DNA) ซึ่งมีโปรตีนที่เรียกว่า capsid หุ้มล้อมรอบเพื่อป้องกันกรดนิวคลีอิก นอกจากนั้นไวรัสบางชนิดจะมีชั้นไขมันหุ้มล้อมรอบ เรียกชั้นไขมันนี้ว่า envelope (ภาพ 1) (จันทพงษ์ และคณะ, 2530)



ภาพ 1 โครงสร้างและส่วนประกอบสำคัญของไวรัส (Todar, 2006)

โรคของคนที่เกิดจากเชื้อไวรัสเป็นที่รู้จักกันมานานกว่า 3000 ปีแล้ว (ฟีไลพันธ์ และคณะ, 2540) และในปัจจุบันพบว่า เชื้อไวรัสเป็นต้นเหตุหรือเกี่ยวข้องกับโรคต่างๆ อีกมากมาย ได้แก่ โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท ระบบภูมิคุ้มกัน เชื้อไวรัสบางชนิดทำให้เกิดความพิการหรือก่อโรครุนแรงเรื้อรัง นอกจากนั้นยังเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งได้อีกด้วย (จันทพงษ์ และประเสริฐ, 2535)

Herpes simplexvirus

Herpes simplex virus (HSV) เป็นเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคเริม จัดอยู่ใน Family *Herpesviridae* Subfamily *Alphaherpesvirinae* Genus *Simplexvirus* HSV แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ HSV-1 (oral หรือ non genital type) และ HSV-2 (genital type) ส่วนมากแผลที่เกิดจาก HSV-1 จะพบบริเวณเหนือเอวขึ้นมา ส่วนแผลที่ต่ำกว่าเอวโดยเฉพาะบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์จะเกิดจาก HSV-2 โอกาสที่จะพบ HSV-2 บริเวณเหนือเอวและ HSV-1 บริเวณต่ำกว่าเอว อาจเกิดขึ้นได้แต่พบได้น้อย เชื้อไวรัสก่อโรคเริมสามารถทำให้เกิดลักษณะอาการทางคลินิกได้หลายแบบ เช่น ก่อให้เกิดโรคกับระบบประสาท เช่น โรคสมองอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ เส้นประสาทไขสันหลังอักเสบ และไขสันหลังอักเสบ นอกจากนี้ก่อโรคกระจกตาอักเสบ โรคผื่นผิวหนัง โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ก่อโรคกับทารกในครรภ์ และทารกแรกคลอด ได้อีกด้วย (พิไลพันธ์ และคณะ, 2540)

คุณสมบัติของเชื้อ herpes simplex virus

1. เป็นไวรัสที่มี envelope ซึ่งเป็นสารประกอบพวกไขมัน ไวรัสมีรูปร่างกลม บนผิวนอกของ envelope มี glycoprotein spike ขนาด 8 นาโนเมตร อนุภาคไวรัสมีขนาด 180-250 นาโนเมตร
2. ยีนอมเป็น DNA สายตรงเส้นคู่ น้ำหนักโมเลกุล $80-150 \times 10^6$ คัลตัน ความยาว 120-230 กิโลเบส ปริมาณ guanine + cytosine 31-75%
3. แคลปซิดประกอบด้วย capsomer 162 หน่วย เรียงตัวแบบ icosahedral symmetry มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 100-110 นาโนเมตร ระหว่างชั้นของ capsid และ envelope จะมีชั้นของ tegument ซึ่งมีรูปร่างไม่แน่นอน
4. การเพิ่มจำนวนของกรดนิวคลีอิก และการรวมกับ capsid เกิดในนิวเคลียส จากนั้นไวรัสจะ budding ออกจากนิวเคลียส ดังนั้น envelop จึงได้จากส่วนของ nuclear membrane
5. ไม่ทนทานต่อสภาพแวดล้อม ถูกทำลายโดยกรด สารละลายไขมัน เช่น อีเทอร์ แอลกอฮอล์ และยามาเชื้อ
6. มี inclusion body ในนิวเคลียสติดสี acidophilic
7. มีการติดเชื้อแอบแฝง (latent infection) เมื่อการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสครั้งแรกสิ้นสุดลง โดยไม่ว่าจะทำให้เกิดอาการหรือไม่ เชื้อไวรัสจะไม่ถูกกำจัดหมดไปจากร่างกาย แต่ยังคงแฝงอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์ บางชนิดในรูปของ DNA สายคู่ที่เป็นวงกลมปิด ระยะนี้จะตรวจไม่พบเชื้อเนื่องจากยีนบางส่วนเท่านั้นที่สามารถแสดงออกได้ และเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าบางอย่างเชื้อไวรัสสามารถเพิ่มจำนวนได้อีก โดยอาจทำให้เกิดโรคหรือไม่ก็ได้เช่นกัน สิ่งกระตุ้นนั้นมีหลายชนิด เช่น แสงแดด แสงอัลตราไวโอเลต บาดแผลที่ผิวหนัง การที่เซลล์ประสาทได้รับอันตราย การตัด

เส้นประสาท (neurectomy) การมีรอบเดือน การมีเพศสัมพันธ์ ความเครียดและวิตกกังวล ยาระงับประสาท การติดเชื้อ และอาการไขว้ (ฟีโลแพนซ์ และชโลบล, 2538)

ลักษณะทั่วไปในการเพิ่มจำนวนของไวรัส

การเพิ่มจำนวนของไวรัสเกิดขึ้นได้ในเซลล์ที่มีชีวิตเท่านั้น โดยไวรัสต้องการสารโมเลกุลเล็ก ซึ่งเป็น precursor ของ macromolecules และใช้ organelles และกลไกของเซลล์ เพื่อนำมาใช้สร้าง macromolecules ที่เป็นโครงสร้างอนุภาคของไวรัส ภายใต้การควบคุมจากยีนโนมของไวรัส

ขั้นตอนการเพิ่มจำนวนของไวรัส (ฟีโลแพนซ์ และคณะ, 2540)

1. การเกาะติด (attachment) โดยไวรัสใช้ส่วนเกาะติด (attachment site) ซึ่งอยู่บนส่วนนอกสุดของอนุภาคเกาะกับ receptor ซึ่งจำเพาะกันบนผิวเซลล์ เซลล์แต่ละเซลล์จะมี receptor อยู่หลายแห่ง และจะมีมากที่สุดเมื่อเซลล์อยู่ใน exponential growth phase ความสามารถของไวรัสที่จะติดเชื้อได้ในเซลล์ใด ส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับความจำเพาะระหว่างส่วนเกาะติด และ receptor โดยทั่วไป อัตราการเกาะติดของไวรัสกับเซลล์จะไม่ขึ้นกับอุณหภูมิ และไม่ต้องการพลังงาน และจะเกิดได้ดีเมื่อมี divalent cation ถ้าไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ แสดงว่าไวรัสอาจหลุดออกจาก receptor ขั้นตอนการเกาะติดสามารถถูกยับยั้งได้ถ้ามีแอนติบอดีจำเพาะที่เป็น neutralizing antibody และสามารถเกิดได้ดีขึ้นถ้ามี enhancing antibody

2. การเข้าสู่เซลล์ (penetration) เป็นขั้นตอนที่เกิดขึ้นภายในระยะเวลาอันสั้นหลังจากที่อนุภาคไวรัสเกาะกับ receptor

ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้หลายวิธี คือ

2.1 เซลล์กลืนเอาอนุภาคไวรัสเข้าไป (receptor-mediated endocytosis) หรือ engulfment เป็นวิธีการเข้าสู่เซลล์ที่พบได้บ่อยที่สุด ไวรัสที่ถูกกลืนเข้าไปอยู่ใน vacuole หรือ endosome ภายในเซลล์ วิธีการนี้เกิดขึ้นได้ทั้งกับ naked และ enveloped virus แต่พวก enveloped virus จะต้องเอาส่วน envelope หลอมเชื่อมกับ membrane ของ endosome เพื่อปล่อย nucleocapsid ออกมา

2.2 การหลอมเชื่อมระหว่าง envelope ของไวรัสกับ cell membrane โดยใช้ fusion protein บน envelope จากนั้น nucleocapsid ก็จะถูกปล่อยเข้าสู่ไซโตพลาสซึม

2.3 แทรกผ่านเข้าเซลล์โดยตรง หรือ direct penetration เมื่อไวรัสเกาะติดกับ receptor แล้วไวรัสทั้งอนุภาคหรือเฉพาะส่วนยีนโนมจะผ่าน cell membrane เข้าสู่ไซโตพลาสซึม วิธีการนี้ไม่ค่อยพบและมักเกิดขึ้นกับ naked virus เท่านั้น

3. การปล่อยยีนโนมเป็นอิสระจากแคปซิด (uncoating) ขั้นตอนนี้มีวิธีแตกต่างกันไปตามชนิดของไวรัส โดยอาจเกิดขึ้นใน endosome ในไซโตพลาสซึม หรือบริเวณ cytoplasmic หรือ nuclear membrane

4. การสังเคราะห์องค์ประกอบของไวรัส (synthesis of viral components) เป็นขั้นตอนที่มีขบวนการสร้าง mRNA และโปรตีนเกิดขึ้น รวมทั้งการสังเคราะห์ยีนโนม ซึ่งอาจเกิดขึ้นในนิวเคลียส หรือไซโตพลาสซึมขึ้นอยู่กับชนิดของไวรัส DNA viruses ทุกชนิด ยกเว้น poxviruses เพิ่มจำนวนในนิวเคลียส และ RNA virus ทุกชนิดยกเว้น orthomyxovirus เพิ่มจำนวนในไซโตพลาสซึม

5. การประกอบเป็นอนุภาคไวรัสที่สมบูรณ์ (maturation) การประกอบตัวและการเจริญเป็นอนุภาคไวรัสที่สมบูรณ์เริ่มจาก DNA ของไวรัส HSV จะประกอบเข้าไปอยู่ภายในส่วน procapsid ตามแนวตั้งตรงของ icosahedral capsid เมื่อมีการรวมกันของยีนโนม capsid protein และ internal protein เข้ากันเป็น nucleocapsid จากนั้น HSV จะได้ envelope โดยการ budding จาก nuclear membrane

6. การออกสู่ภายนอกเซลล์ (release) ส่วน envelope glycoproteins ของ HSV จะถูกสร้างจาก nuclear membrane และออกจากเซลล์ผ่านทาง endoplasmic reticulum และ golgi complex

ลักษณะการติดเชื้อของไวรัสก่อโรคเริม (ฟิลิพพ์ส์ และคณะ, 2540)

อาการแสดงของโรคแบ่งออกเป็น 2 แบบ คือ

1. อาการแสดงเป็นครั้งแรก (initial episode) หมายถึงผู้ป่วยแสดงอาการของโรคเป็นครั้งแรก ซึ่งอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเป็นครั้งแรก (primary infection) หรือเป็นการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) โดยที่เมื่อติดเชื้อครั้งแรก ไม่มีอาการเกิดขึ้น และมาปรากฏอาการเมื่อมีการติดเชื้อซ้ำ

การที่จะรู้ว่าเป็น primary infection หรือ reinfection ทำโดยการตรวจเลือดหาแอนติบอดี ถ้าผู้ป่วยแสดงอาการครั้งแรกเนื่องจากการติดเชื้อครั้งแรก จะตรวจไม่พบแอนติบอดีในขณะนั้น แต่ถ้าผู้ป่วยแสดงอาการเป็นครั้งแรกเนื่องจากการติดเชื้อซ้ำ ถ้าตรวจเลือดจะพบว่า มีแอนติบอดีแล้ว

2. อาการแสดงของการติดเชื้อซ้ำ (recurrent episode) ภายหลังจากการติดเชื้อครั้งแรกไวรัสเริ่มจะติดเชื้อแอบแฝงในเซลล์ประสาทที่ควบคุมบริเวณนั้น ไวรัสสามารถอยู่ได้ทั้งที่มีภูมิคุ้มกัน เมื่อร่างกายถูกกระตุ้น ไวรัสจะออกมาจากปมประสาททาง sensory nerve ไปยังบริเวณที่เลี้ยงด้วยเส้นประสาทแขนงนั้น โรคเริมมักเกิดซ้ำที่ตำแหน่งเดิม ซึ่งอาจมีสาเหตุจากไวรัสที่แอบ

แฝงอยู่ในร่างกายถูกกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนมากขึ้น (endogenous infection) หรือเกิดจากการได้รับเชื้อจากภายนอกเข้าไปใหม่ (exogenous infection)

การติดเชื้อแอมแฝงของ HSV-1 มักพบการติดเชื้อแอมแฝงที่ trigeminal nerve ganglion ส่วนการติดเชื้อแอมแฝงของ HSV-2 มักจะพบไวรัสมีการติดเชื้อแอมแฝงที่ sacral nerve ganglia ในการติดเชื้อซ่านั้นอาจมีอาการหรือไม่มีอาการปรากฏให้เห็นก็ได้ โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีอาการนำคือ คัน ปวดแสบปวดร้อน เจ็บตรงบริเวณที่เกิดรอยโรค การเกิดโรคซ่านี้อาจมีลักษณะอาการร่วม เช่นเดียวกับการเกิดโรคครั้งแรก แต่มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า โดยที่จะมีระยะโรคเพียง 5-10 วัน และระยะที่แพร่ไวรัสประมาณ 4 วัน การติดเชื้อซ้ำโดยไม่มีอาการ มักจะเกิดขึ้นในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย แต่ถ้ามีอาการผู้หญิงจะมีอาการรุนแรงกว่า เช่นเดียวกับการติดเชื้อครั้งแรก การติดเชื้อนี้อาจเกิดตามหลังการติดเชื้อครั้งแรกเป็นเวลาตั้งแต่หนึ่งเดือน จนถึง 4-5 ปี และผู้ที่ติดเชื้อ HSV-2 จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้บ่อยกว่าผู้ที่ติดเชื้อ HSV-1 ลักษณะของโรคจะมีรอยโรคเป็นคุ่มน้ำใส (vesicle) รอยโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ HSV-1 และ HSV-2 ไม่แตกต่างกัน รอยโรคที่เกิดจากการติดเชื้อซ้ำของ HSV-2 ในผู้หญิงจะรุนแรงมากกว่าในผู้ชาย ซึ่งในผู้หญิงจะเกิดรอยโรคบริเวณอวัยวะเพศภายนอก ช่องคลอด ปากมดลูก และท่อน้ำนม ในผู้ชายจะพบรอยโรคที่อวัยวะเพศและท่อน้ำนม รอยโรคจะเริ่มด้วยคุ่มแดงนูน (papule) โดยจะเกิดเป็นกลุ่มภายใน 2-3 วัน คุ่มจะมีขนาดใหญ่ขึ้น และมีน้ำใสอยู่ภายใน คุ่มลักษณะนี้เรียกว่า vesicle ต่อมาคุ่มใสนี้จะแตกออก และเกิดเป็นแผล คุ่มน้ำใสแฉกบริเวณเยื่อเมือกจะแตกง่ายกว่าคุ่มน้ำบนผิวหนังธรรมดา ในระยะที่คุ่มน้ำใสแตกและเป็นแผลนั้น อาจมีการติดเชื้อแทรกซ้อนจากแบคทีเรีย แผลที่บริเวณเยื่อเมือกอาจมีลักษณะคล้ายเนื้อตาย ส่วนรอยโรคที่ปากมดลูกอาจมีเพียงบวมแดงเล็กน้อย หรือเป็นแผลอักเสบรุนแรง และอาจจะมีเลือดออกบางครั้ง การตกสะเก็ดของแผลมักจะ ไม่พบบนเยื่อเมือก แต่จะพบบนผิวหนังธรรมดา แผลนี้จะหายเองภายใน 2-4 สัปดาห์ โดยไม่มีร่องรอยของแผลเป็น

นอกจากแสดงรอยโรคที่ผิวหนังและเยื่อเมือกแล้ว ผู้ป่วยอาจมีอาการอย่างอื่นร่วมด้วย คือ ความรู้สึกปวดแสบปวดร้อน คัน บวมแดง ปัสสาวะขัด และตกขาว ต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบโต ไข้สูงและอ่อนเพลีย ส่วนอาการปวดแสบปวดร้อนและตกขาวนั้นจะพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ในรายที่โรครุนแรง เชื้อไวรัสอาจแพร่กระจายไปสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

ลักษณะอาการทางคลินิก (พิโลพันซ์ และคณะ, 2540)

โดยทั่วไปการติดเชื้อเริ่มครั้งแรกมักไม่แสดงอาการ แต่ถ้ามีอาการแสดงมักจะรุนแรงกว่าอาการที่เกิดจากการติดเชื้อซ้ำ อาการแสดงจากการติดเชื้อครั้งแรก และจากการติดเชื้อแอมแฝง

แตกต่างกันดังแสดงในตาราง 1 การติดเชื้อไวรัสชนิดเดียวกันในครั้งหลังๆ มักจะเกิดจากเชื้อแอบแฝงมากกว่าเชื้อจากภายนอก

ตาราง 1 โรคที่เกิดจาก herpes simplex virus

โรค	การติดเชื้อครั้งแรก (P) การติดเชื้อซ้ำ (R)	อายุ	ความรุนแรง ของโรค	HSV type
เหงือกและปากอักเสบ	P	เด็กเล็ก	อ่อน	1
คอและทอนซิลอักเสบ	P	ผู้ใหญ่	อ่อน	1>2
Herpes labialis	R	ไม่จำกัด	อ่อน	1>2
เริ่มที่อวัยวะเพศ	P, R	ผู้ใหญ่	อ่อน/ปานกลาง	2>1
กระจกตาและเยื่อぶตาอักเสบ	P, R	ไม่จำกัด	อ่อน/ปานกลาง	1
เริ่มที่ผิวหนัง	P, R	ไม่จำกัด	อ่อน/ปานกลาง	1, 2
สมองอักเสบ	P, R	ไม่จำกัด	รุนแรง	1>2
เริ่มในทารกแรกเกิด	P	ทารกแรกเกิด	รุนแรง	2>1
เริ่มชนิดแพร่กระจาย	P, R	ไม่จำกัด	รุนแรง	1>2

ที่มา : ฟิลลิปส์ และคณะ (2540)

การติดเชื้อบริเวณช่องปากและลำคอ เป็นอาการที่พบบ่อยสุดในการติดเชื้อ HSV-1 เป็นครั้งแรก ในเด็กเล็กจะแสดงอาการเหงือก และปากอักเสบอย่างเฉียบพลัน (acute gingivostomatitis) มีอาการไข้ มีตุ่มน้ำใส (vesicles) เกิดขึ้นที่เยื่อぶลำคอ เยื่อぶปากและเหงือก อาจมีเลือดออกที่เหงือก ส่วนในเด็กโตและผู้ใหญ่มักจะพบคออักเสบ (pharyngitis) หรือต่อมทอนซิลอักเสบ (tonsillitis) ภายหลังการติดเชื้อครั้งแรก ยีนอมของไวรัสจะแฝงตัวอยู่ใน trigeminal ganglion ตลอดไป และสามารถถูกกระตุ้นให้กลับมาก่อโรคได้เป็นครั้งคราวจนตลอดชีวิต โรคที่ก่อในครั้งหลัง คือ เริ่มที่ริมฝีปาก

กระจกตาและเยื่อぶตาอักเสบ เกิดจากการติดเชื้อ HSV-1 ถ้าเป็นการติดเชื้อที่เยื่อぶจะหายได้ในเวลารวดเร็ว แต่ถ้าลามไปก่อการอักเสบที่กระจกตา (keratitis) จะหายช้า แผลจะมีลักษณะจำเพาะเป็นเส้นแตกแขนง เรียก dendritic ulcer มีอาการระคายเคืองคล้ายผงเข้าตา กลัวแสง น้ำตาไหล เจ็บปวดตา ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยมักมีการติดเชื้อซ้ำที่กระจกตาอีก การเกิดแผลซ้ำที่กระจกตาจะทำให้ตาบอดได้ การติดเชื้อซ้ำมักเป็นบริเวณตาข้างเดียว

การติดเชื้อเริ่มบริเวณผิวหนัง ทั้งการติดเชื้อครั้งแรกและการติดเชื้อซ้ำสามารถเกิดขึ้นที่ผิวหนังตรงบริเวณใดๆ ก็ได้ ถ้าผิวหนังเป็นแผลหรือมีรอยถลอกเชื้อไวรัสสามารถเข้าไปติดเชื้อได้โดยตรงด้วย ทำให้เกิดอาการอักเสบ บวมแดง และมีตุ่มน้ำใสขึ้น ตุ่มมักจะพบเป็นกลุ่ม 5-10 เม็ด ในรายที่มีแผลจากไฟไหม้ หรือผู้ป่วยจากโรคผิวหนังอักเสบที่มีน้ำเหลือง (eczema) เชื้อจะสามารถกระจายไปทั่วผิวหนัง

การติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง HSV สามารถก่อโรคสมองอักเสบ (encephalitis) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningoencephalitis) และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (aseptic meningitis) สาเหตุของโรคมักเกิดจาก HSV-1 ยกเว้นกรณีเด็กทารกแรกคลอด จะเกิดจาก HSV-2 เป็นส่วนใหญ่ การอักเสบมักเกิดที่สมองส่วน temporal lobes ผู้ป่วยแสดงอาการชักเฉพาะที่ อัมพาตครึ่งซีก พูดไม่ได้ อัตราการตายสูงถึงร้อยละ 70 ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตมักมีอาการทางประสาทหลงเหลืออยู่

เริ่มที่อวัยวะสืบพันธุ์ เป็นโรคทางเพศสัมพันธ์ที่พบบ่อยโรคหนึ่ง มักมีสาเหตุเกิดจาก HSV-2 มากกว่า HSV-1 อาการครั้งแรกจะรุนแรงมากกว่าการติดเชื้อซ้ำ

เริ่มแพร่กระจายในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เนื่องจากสาเหตุใดก็ตามถ้าติดเชื้อเริ่มอาจทำให้เกิดการติดเชื้อแพร่กระจายกับอวัยวะหลายระบบ อาการรุนแรงจนถึงผู้ป่วยถึงแก่ชีวิต

Genital herpes ในหญิงมีครรภ์ หญิงมีครรภ์ที่มีการติดเชื้อเริ่ม จะมีอาการรุนแรงมากกว่าการติดเชื้อในคนปกติทั่วไป ซึ่งจะพบว่ามีย่อยโรคเกิดขึ้นมากในบริเวณอวัยวะเพศ นอกจากนี้ยังมีโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย อาจมีภาวะแทรกซ้อน ตับอักเสบและปอดอักเสบได้ และถ้าเป็นการติดเชื้อครั้งแรกของมารดา ความเสี่ยงของทารกที่จะติดเชื้อมีโอกาสสูงมาก เพราะการติดเชื้อครั้งแรกมารดาจะมีการปล่อยเชื้อไวรัสออกจากปากมดลูกและช่องคลอดได้นานกว่า

หญิงที่ติดเชื้อเริ่มระหว่างตั้งครรภ์ มีโอกาสที่จะแพร่เชื้อไปยังทารกในครรภ์ได้หลายวิธี โดยผ่านทางรก หรือแพร่เชื้อในระยะคลอด และหลังคลอด ถ้าเป็นการติดเชื้อในระยะ 20 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ ทารกมักแท้งมากกว่าที่จะคลอดออกมาพิการ วิธีที่มารดาแพร่เชื้อมาสู่ทารกที่พบได้บ่อยสุดคือ การติดเชื้อขณะคลอดผ่านทางช่องคลอดที่มีเชื้อ ถ้ามารดามีการติดเชื้อครั้งแรก ทารกมีโอกาสที่จะเสี่ยงติดเชื้อร้อยละ 50 แต่ถ้ามารดาติดเชื้อซ้ำความเสี่ยงของทารกในการติดเชื้อจะน้อยลง อาการที่พบทั่วไป คือ ตาอักเสบ สมองอักเสบ ผิวหนังมีตุ่มน้ำใส และในบางรายอาจทำให้เสียชีวิตได้

การรักษา

เนื่องจากไวรัสเพิ่มจำนวนได้เฉพาะเมื่ออยู่ในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตเท่านั้น สารที่ใช้ยับยั้งไวรัสจะต้องไม่มีพิษต่อเซลล์ จึงสามารถใช้เป็นยารักษาโรคไวรัสได้ การพัฒนาด้านการสังเคราะห์ยาต้านไวรัส จึงเกิดขึ้นช้ากว่าการพัฒนายาปฏิชีวนะสำหรับแบคทีเรีย นอกจากนี้มีการสังเคราะห์ recombinant interferon ออกมาใช้ในการรักษาโรค สำหรับในปัจจุบัน acyclovir เป็นตัวยานิยมใช้ในการรักษา HSV เนื่องจาก acyclovir ใช้ได้ผลดีในการรักษาโรคที่ติดเชื้อไวรัสในกลุ่มนี้ ซึ่ง herpes simplex virus type 1 มีความไวต่อยามากที่สุด (ตาราง 2) เมื่อทำการเปรียบเทียบกับเชื้อตัวอื่นๆ (พิโลพันธ์ และคณะ, 2540)

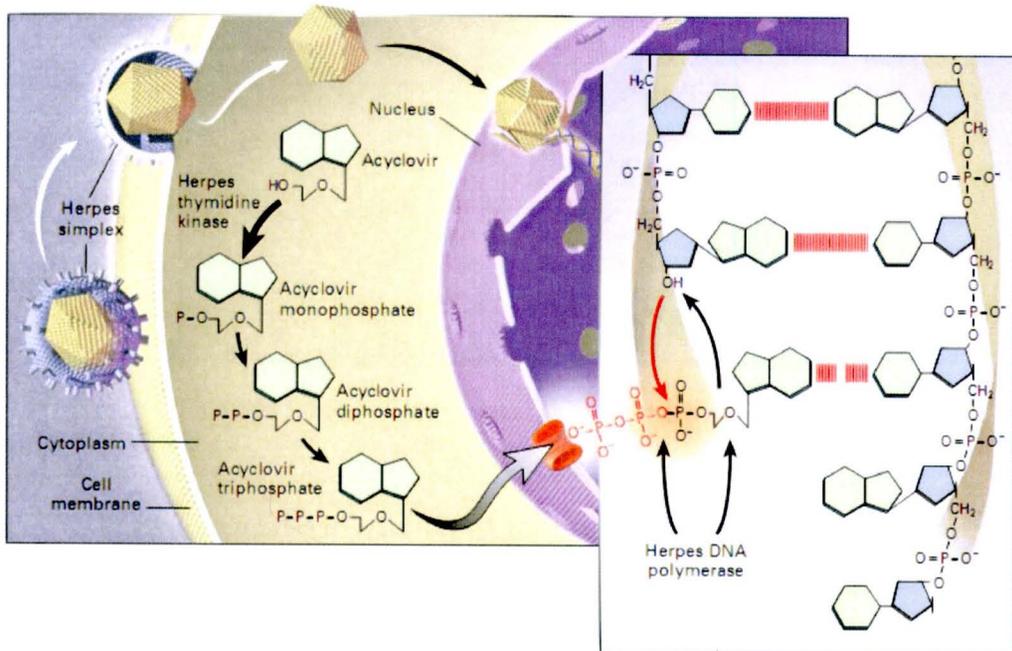
ตาราง 2 ความเข้มข้นของ acyclovir ที่ยับยั้ง herpesvirus ชนิดต่างๆ

ไวรัส	ความเข้มข้นของ acyclovir ($\mu\text{g/ml}$) ที่สามารถลดจำนวน viral plaque 50 %
Herpes simplex virus type 1	0.02-0.2
Herpes simplex virus type 2	0.03-0.5
Varicella-zoster virus	0.8-1.2
Epstein-Barr virus	1.6
Cytomegalovirus	≥ 23

ที่มา : พิโลพันธ์ และคณะ (2540)

กลไกการออกฤทธิ์ของ Acyclovir

โครงสร้างของ acyclovir เป็น synthetic purine nucleoside analog ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของ acyclovir จะถูก phosphorylate โดยเอนไซม์ thymidine kinase ของไวรัส ได้ acycloguanosine monophosphate แล้วจะถูก phosphorylate ต่อโดยเอนไซม์ของเซลล์จนได้ acycloguanosine triphosphate (acyclo-GTP) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง viral DNA polymerase และ acyclo-GTP ที่ถูกต่อในสาย DNA ของไวรัสจะทำหน้าที่เป็น chain terminator ทำให้การสังเคราะห์ DNA ของไวรัสสิ้นสุดลง (ภาพ 2) acyclovir มี affinity ต่อ thymidine kinase ของไวรัสมากกว่า thymidine kinase ของเซลล์ถึง 200 เท่า ในเซลล์ที่มีการติดเชื้อ herpesvirus จึงมี acyclo-GTP สูงกว่าในเซลล์ปกติ 40-100 เท่า และ acyclo-GTP มีฤทธิ์ต่อ DNA polymerase ของไวรัสมากกว่า DNA polymerase ของเซลล์ acyclovir ในขนาดรักษาจึงมีผลเพียงเล็กน้อยต่อเซลล์ปกติ

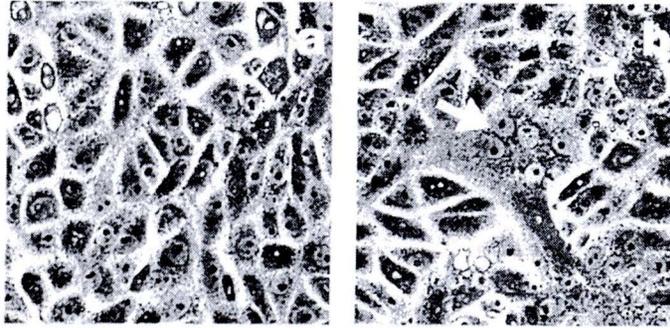


ภาพ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา acyclovir (Balfour, 1999)

สำหรับการใช้ยาในการรักษาการติดเชื้อ HSV ด้วยยา acyclovir สามารถใช้ได้ผลดีในการลดอาการและระยะเวลาดำเนินโรค ใช้ได้ทั้งในรูปแบบของยากิน ยาฉีด ยาเฉพาะที่ (ointment) ซึ่งยาฉีดแนะนำสำหรับรายที่มีอาการรุนแรง เช่น สมอองอักเสบ หรือในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่ว่ายารูปแบบใดๆ ไม่มีผลในการกลับเป็นโรคซ้ำ (พิไลพันธ์ และคณะ, 2540)

การตรวจการติดเชื้อไวรัสในห้องปฏิบัติการ แบ่งได้เป็น 3 วิธี คือ

1. **วิธีการตรวจจากตัวอย่างโดยตรง** เป็นการตรวจหาเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสแล้วเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นเซลล์ที่มีลักษณะจำเพาะ โดยการตัดชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา และย้อมด้วยสี Hematoxylin-Eosin หรือป้ายเซลล์ลงบนกระจกสไลด์โดยตรง และย้อมด้วยสี Giemsa วิธีตรวจที่นิยมขณะนี้คือ Tzanck test โดยการขูดเซลล์จากที่ฐานของตุ่มน้ำใสแล้วป้ายลงบนสไลด์ ย้อมสีด้วย Wright หรือ Giemsa stain ตรวจหา multinucleated giant cell (ภาพ 3) ในเซลล์ที่ติดเชื้อจะรวมตัวกันเป็นเซลล์ขนาดใหญ่ มีหลายนิวเคลียส ในบางเซลล์อาจพบ intranuclear inclusion body หรือการตรวจหาส่วนประกอบของไวรัสที่เป็นแอนติเจน กรดนิวคลีอิก หรือตรวจอนุภาคของไวรัส ซึ่งจะทำกรตรวจหาอนุภาคของเชื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (รวงผึ้ง และจันทพงษ์, 2535)



ภาพ 3 multinucleated giant cell (Chang *et al.*, 2006)

2. การแยกและเพาะเลี้ยงเชื้อไวรัส โดยปกติเชื้อไวรัสจะไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ในอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อ จำเป็นต้องอาศัยเซลล์ที่มีชีวิตในการเพิ่มจำนวน เนื่องจากไวรัสต้องอาศัย organelles ภายใน host cell สร้างสารต่างๆ โดยมีเอนไซม์ของไวรัสทำหน้าที่ควบคุมสั่งการในการสร้างเอนไซม์และโปรตีนที่จำเป็นของไวรัส แล้วจะรวมตัวประกอบกันเป็นอนุภาคใหม่ที่สมบูรณ์ และจะออกจากเซลล์ที่ติดเชื้อเข้าสู่เซลล์ใหม่ที่เหมาะสมและเพิ่มจำนวนต่อไป (จันทพงษ์, 2540) จึงนิยมเพาะเลี้ยงไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง ไข่ฟัก และสัตว์ทดลอง การเพาะเลี้ยงไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยงจะมีประโยชน์ในการศึกษาเชื้อไวรัสตั้งแต่ในแง่การแยกเชื้อ พิสูจน์เชื้อ ศึกษาทางน้ำเหลือง ซึ่งการตรวจหาไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยงจะสามารถสังเกตได้จากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์จากการติดเชื้อ (รวงผึ้ง และจันทพงษ์, 2535)

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์เมื่อติดเชื้อไวรัส มักจะพบว่าเซลล์ติดเชื้อมีรูปร่างเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เรียกว่าเกิด Cytopathic effect (CPE) ซึ่งพบได้ทั้งในเนื้อเยื่อ และเซลล์เพาะเลี้ยง สามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงนี้ได้โดยใช้กล้องจุลทรรศน์ธรรมดา CPE ที่พบได้บ่อยในเซลล์เพาะเลี้ยงที่ติดเชื้อไวรัส ได้แก่ ลักษณะที่เซลล์กลมขึ้น เซลล์หลายเซลล์เชื่อมรวมตัวกันเป็นเซลล์ใหญ่มีหลายนิวเคลียส (multinucleated giant cell) เมื่อเซลล์ตายจะหลุดออกจากพื้นผิวของภาชนะเลี้ยงเซลล์ นอกจากนี้ยังพบ vacuole ในไซโตพลาสซึมและพบ inclusion body ในเซลล์ จะพบความผิดปกติที่โครโมโซมของเซลล์ เช่น การแตกหักของโครโมโซม (ฟีโลพันซ์ และรวงผึ้ง, 2540)

3. การตรวจหาแอนติบอดีหลังติดเชื้อ การตรวจหาแอนติบอดีในซีรัมด้วยวิธีทางภูมิคุ้มกันวิทยา โดยการเปรียบเทียบระดับแอนติบอดีในระยะเพิ่งติดเชื้อและติดเชื้อแล้ว 1-4 สัปดาห์ หรือตรวจหา IgM ที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัส มีประโยชน์ในการวินิจฉัยการติดเชื้อในทารกแรกเกิด (รวงผึ้ง และจันทพงษ์, 2535)



มะเร็งปากมดลูก

มะเร็งเป็นผลมาจากเซลล์ของร่างกายเจริญเติบโตผิดปกติ ทำให้เกิดเป็นเนื้อร้ายแรง เซลล์มะเร็งนี้สามารถรุกราน เนื้อเยื่อข้างเคียง และแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย โรคมะเร็งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของคนไทยเป็นอันดับหนึ่ง จากสถิติของศูนย์มะเร็งลำปางพบว่า มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับสองของสถิติโรคมะเร็งในผู้หญิง (ตาราง 3) รองจากมะเร็งเต้านม สำหรับมะเร็งในสตรีไทย มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมากที่สุด อุบัติการณ์โดยรวมของมะเร็งปากมดลูกพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ โดยพบมากที่สุดในพื้นที่ของประเทศไทยเมื่อเปรียบเทียบกับภูมิภาคอื่นๆ มะเร็งปากมดลูกสามารถป้องกันได้และรักษาได้ผลดีเมื่อได้รับการตรวจคัดกรองหาความผิดปกติได้ตั้งแต่ระยะก่อนมะเร็ง (ชิษณุ และคณะ, 2549; จตุพล, 2553) ซึ่งได้มีการศึกษาตัวอย่างผู้ป่วยใน ละตินอเมริกา ตั้งแต่ปี 1991 โดย Hildesheim *et al.* ได้ทำการศึกษาความเป็นไปได้ของการเกิดมะเร็งปากมดลูกเมื่อมีการติดเชื้อ HSV-2 ร่วมกับ HPV-16/18 ในการแพร่กระจายมะเร็งปากมดลูก จากการศึกษาพบว่าเมื่อทำการทดสอบกลุ่มผู้ป่วย โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งทำการโดยทดสอบตัวอย่างเลือด และ cervical swabs พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดสอบ ซึ่งในกลุ่มทดสอบพบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อของ HSV-2 เพียงอย่างเดียว พบว่ามีโอกาสเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูก 1.2 เท่า ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อของ HPV-16/18 เพียงอย่างเดียว พบว่ามีโอกาสเสี่ยง 4.3 เท่า และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทั้งสองชนิด พบว่ามีโอกาสเสี่ยง 8.8 เท่า นอกจากนี้ Han *et al.* (1997) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในไต้หวัน พบว่านอกจาก Human papillomavirus ซึ่งเป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูกแล้ว ยังสามารถตรวจพบเชื้อ cytomegalovirus (CMV) 67% และ Herpes simplex virus 75% โดยวิธีการทาง PCR ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ Herpes simplex virus บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้สูงเช่นกัน

ตาราง 3 สถิติโรคมะเร็งในผู้หญิง 10 อันดับแรกของศูนย์มะเร็งลำปาง ปี พ.ศ. 2550

ลำดับ	ชนิดของมะเร็ง	จำนวน	เปอร์เซ็นต์
1	มะเร็งเต้านม	258	27.7
2	มะเร็งปากมดลูก	203	21.8
3	มะเร็งปอด	111	11.9
4	มะเร็งลำไส้	64	6.9
5	มะเร็งตับ	42	4.5

ที่มา : งานทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็ง ลำปาง (2551)

ตาราง 3 (ต่อ) สถิติโรคมะเร็งในผู้หญิง 10 อันดับแรกของศูนย์มะเร็งลำปาง ปี พ.ศ. 2550

ลำดับ	ชนิดของมะเร็ง	จำนวน	เปอร์เซ็นต์
6	มะเร็งในช่องปาก	33	3.5
7	มะเร็งเยื่อบุหลอด	30	3.2
8	Unknown primary site	21	2.3
9	มะเร็งรังไข่	18	1.9
10	มะเร็งกระเพาะอาหาร	14	1.5
11	มะเร็งอวัยวะอื่นๆ	137	14.7
รวม		931	100.0

ที่มา : งานทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็ง ลำปาง (2551)

สาเหตุของมะเร็งปากมดลูก

โดยส่วนใหญ่แล้วการเกิดมะเร็งปากมดลูกเกิดจากการติดเชื้อ human papillomavirus (HPV) การติดเชื้อ HPV ร่วมกับเชื้อไวรัสก่อโรคริม และการติดเชื้อเรื้อรัง นอกจากนี้มีปัจจัยอื่นๆ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ปากมดลูกมีโอกาสติดเชื้อสูงขึ้น หรือง่ายขึ้น โดยสาเหตุหลักเป็นสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการมีเพศสัมพันธ์ เช่น การมีคู่นอนหลายคน การมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุยังน้อย นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่นๆ ซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้สตรีมีโอกาสเป็นมะเร็งปากมดลูกได้เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ซึ่งปัจจัยเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก แบ่งออกเป็น 3 ชนิดหลักคือ ปัจจัยเสี่ยงทางฝ่ายหญิง ปัจจัยเสี่ยงทางฝ่ายชาย และปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ (จตุพล , 2553)

1. ปัจจัยเสี่ยงทางฝ่ายหญิง

- 1.1 การมีคู่นอนหลายคน ความเสี่ยงจะสูงขึ้นตามจำนวนคู่นอนที่เพิ่มขึ้น
- 1.2 การมีเพศสัมพันธ์เมื่ออายุน้อยกว่า 17 ปี ซึ่งเป็นช่วงที่มีการกลายรูปของเซลล์ปากมดลูก ช่วงนี้จะมีความเสี่ยงต่อสารก่อมะเร็งสูงมาก
- 1.3 การตั้งครรภ์และการคลอดลูก จำนวนครั้งของการคลอดลูกมากกว่า 4 ครั้งมีความเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูก 2-3 เท่า
- 1.4 มีประวัติการเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เช่น เริม ซิฟิลิส และหนองใน เป็นต้น
- 1.5 การรับประทานยาคุมกำเนิดเป็นเวลานาน
- 1.6 ไม่เคยได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

2. ปัจจัยเสี่ยงทางฝ่ายชาย

- 2.1 เป็นมะเร็งองคชาติ
- 2.2 มีภรรยาเป็นมะเร็งปากมดลูก
- 2.3 เป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์
- 2.4 การมีประสบการณ์ทางเพศตั้งแต่อายุน้อย
- 2.5 การมีคู่นอนหลายคน

3. ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ

- 3.1 การสูบบุหรี่
- 3.2 ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น โรคเอดส์ และการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

ระยะของมะเร็งปากมดลูก (สฤกพรธณ, 2541; ชิชณฺ และคณะ, 2549)

มะเร็งปากมดลูกแบ่ง ออกเป็นสองระยะคือ

1. ระยะก่อนมะเร็งลุกลาม (preinvasive) ระยะนี้จะไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ไม่มีอาการตกขาวหรือตกเลือด ไม่มีก้อนมะเร็งให้เห็นหรือคลำได้ชัดเจน จะตรวจพบได้จากการตรวจคัดกรองด้วย Pap smear และการตรวจปากมดลูกด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด

2. ระยะมะเร็งลุกลาม (invasive) แบ่งออกเป็น 4 ระยะย่อยๆ คือ ระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 ในระยะนี้เริ่มมีอาการผิดปกติ ขึ้นกับลักษณะของก้อนมะเร็ง และอวัยวะที่การลุกลามหรือแพร่กระจายของมะเร็ง

อาการของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจะมากหรือน้อยขึ้นกับระยะของมะเร็ง โดยอาการที่พบมากที่สุด คือ การตกเลือดทางช่องคลอด พบได้ประมาณร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยที่มีอาการ ลักษณะเลือดที่ออกอาจมีอาการเลือดออกกะปริบกะปรอยระหว่างรอบเดือน เลือดออกหลังมีเพศสัมพันธ์ ตกขาวปนเลือดมีกลิ่นเหม็น เลือดออกหลังวัยหมดประจำเดือน อาการในระยะหลังเมื่อมะเร็งลุกลามมากขึ้น เช่น ขาบวม ปวดหลังรุนแรง ปวดก้นกบและต้นขา ในกรณีที่มะเร็งปากมดลูกลุกลามไปที่เนื้อเยื่อข้างมดลูก จะกดเบียดท่อไต ทำให้ปัสสาวะจากไตลงมายังกระเพาะปัสสาวะไม่สะดวก ปัสสาวะจะออกน้อยถึงไม่ออกเลย ในกรณีที่มะเร็งลุกลามไปยังกระเพาะปัสสาวะ จะมีปัสสาวะเป็นเลือด หรือหากลุกลามไปที่ทวารหนักจะมีอาการ ถ่ายอุจจาระเป็นเลือดอีกด้วย

การรักษามะเร็งปากมดลูก (ศฤกพรพน, 2541; ชิชญ และคณะ, 2549)

การรักษามะเร็งปากมดลูกขึ้นกับระยะของมะเร็ง ความพร้อมของเครื่องมือ และประสิทธิภาพความสามารถของแพทย์ นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับอายุ สุขภาพ หรือโรคประจำตัวของผู้ป่วย

วิธีการรักษา แบ่งตามระยะของมะเร็งปากมดลูก ได้ดังนี้

1. ระยะก่อนมะเร็ง อาจรักษาโดยการจี้ทำลายรอยโรคด้วยความเย็น หรือด้วยแสงเลเซอร์ การตัดรอยโรคด้วยห่วงไฟฟ้าหรือมีด ส่วนการตัดมดลูกออกจะพิจารณาใช้รักษาในบางราย และในรายที่มีรอยโรคของมดลูกที่ต้องทำการผ่าตัดอยู่แล้ว

2. ระยะมะเร็งลุกลาม วิธีการรักษามีวิธีหลักๆ คือ การผ่าตัด การรักษาด้วยรังสี การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และการรักษาร่วมโดยใช้หลายๆวิธีร่วมกัน

ประสิทธิภาพของการรักษาโดยส่วนใหญ่ มีอัตราการหายใกล้เคียงกัน ที่แตกต่างกันคือผลข้างเคียงของการรักษา ซึ่งผลการรักษาจะขึ้นกับระยะของมะเร็ง ถ้าเป็นในระยะลุกลามมาก โอกาสหายจากมะเร็งหรือมีชีวิตรอดจะลดน้อยลง (ตาราง 4)

ตาราง 4 อัตราการอยู่รอด 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ระยะ	อัตราการอยู่รอด 5 ปี (ร้อยละ)
1	80-100
2	60-70
3	40-50
4	10-30

ที่มา : ชิชญ และคณะ (2549)

ผลข้างเคียงของการรักษามะเร็งปากมดลูก

วิธีการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน มี 3 วิธีหลักๆ คือ การผ่าตัด การรักษาด้วยรังสี การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สำหรับผลข้างเคียงของการผ่าตัด โดยการผ่าตัดมดลูกนั้นไม่ค่อยมีผลข้างเคียงยกเว้น แผลผ่าตัดบริเวณหน้าท้อง ส่วนผลข้างเคียงของการรักษาด้วยรังสีรักษานั้นจะแบ่งออกได้เป็น 2 ช่วง คือ ผลข้างเคียงระยะสั้น และผลข้างเคียงระยะยาว โดยส่วนใหญ่แล้วผลข้างเคียงของการรักษานั้นจะขึ้นอยู่กับผู้ป่วย ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดผลข้างเคียงน้อยมาก สำหรับผลข้างเคียงระยะสั้น ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย คลื่นไส้ ไม่เจริญอาหาร มีอาการท้องเดิน ผิวหนังบริเวณที่ถูกแสงคล้ำ มีการอักเสบของทางเดินปัสสาวะ หรืออวัยวะสืบพันธุ์สตรี สำหรับผลข้างเคียงระยะยาวที่พบบ่อย

หลังการรักษาด้วยรังสีรักษา คือ ผิวหนังบริเวณฉายแสงมีสีคล้ำและหนาเป็นปื้น ปัสสาวะบ่อยขึ้น และออกครั้งละน้อยลง นอกจากนี้ปัสสาวะยังอาจมีเลือดปน การบรรเทาผลข้างเคียงของระบบปัสสาวะคือ ดื่มน้ำให้มากๆ ประมาณวันละ 2 ลิตร และไม่กลั้นปัสสาวะ (สฤกษ์พรหม, 2541) สำหรับผลข้างเคียงของการรักษาโดยใช้เคมีบำบัด จะสามารถเกิดผลข้างเคียงได้ เช่น ผลต่อไขกระดูกทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวหรือเกล็ดเลือดลดลง ผลต่อระบบทางเดินอาหารและตับ ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ้ามีอาการมากอาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ ผลต่อผิวหนังและผม ผลเสียคือทำให้ผมร่วง รวมทั้งขนตามร่างกายที่ต่างๆของร่างกาย ผลต่อระบบประสาทยาบางตัวทำให้เกิดอาการมีนศรีษะ ช้ำม นอนไม่หลับ นอกจากนี้ผลการรักษาด้วยเคมีบำบัด และจากสภาวะโรคมะเร็งทำให้ผู้ป่วยมีแรงจูงใจลดลงมากกว่า ร้อยละ 70 เกิดอาการเหนื่อยล้า อ่อนแรง และบางรายอาจหลีกเลี่ยงการรักษา (อำไพ และคณะ, 2546)

การตายของเซลล์แบบ apoptosis

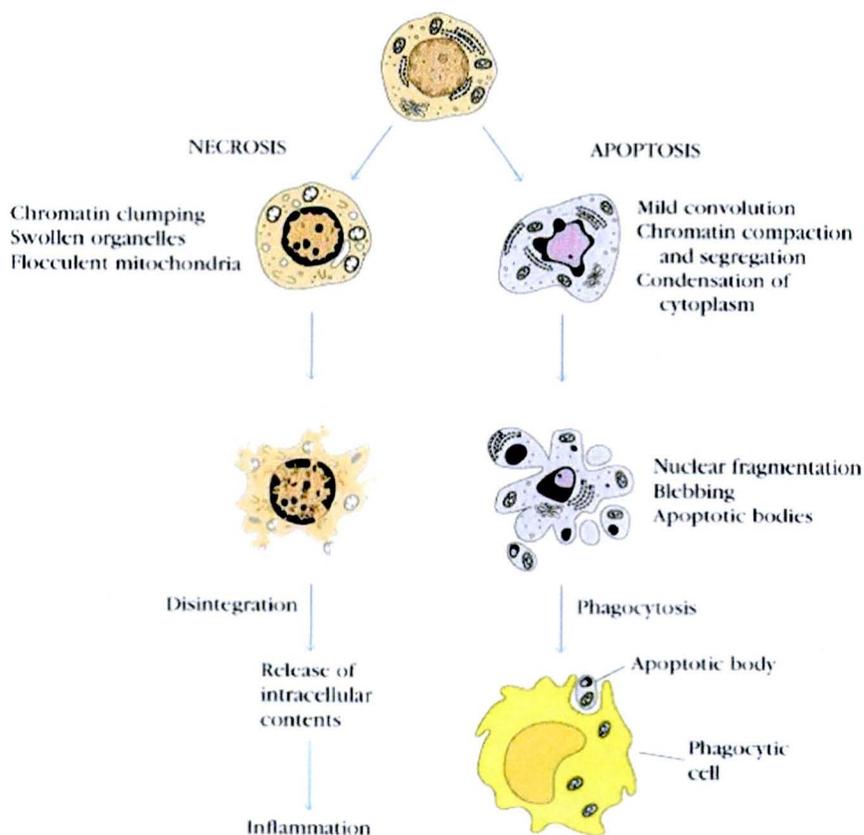
การตายแบบ apoptosis ของเซลล์ หรือ cell suicide เป็นกลไกที่ทำให้สัตว์หลายเซลล์สามารถควบคุมจำนวนเซลล์ในเนื้อเยื่อให้คงที่ โดยการกำจัดเซลล์ที่เสื่อมสภาพตามอายุขัย หรือเสื่อมสภาพจากการถูกทำลายจนไม่สามารถที่จะซ่อมแซมได้ ไม่ว่าจะจากปัจจัยภายนอก เช่น การได้รับแสง UV มีภาวะติดเชื้อไวรัส การขาดสารที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโต หรือ จากปัจจัยภายใน เช่น ภาวะ oxidative stress การทำงานที่ผิดปกติของ cell cycle ทั้งนี้การทำงานของกระบวนการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ในร่างกาย จะต้องสอดคล้องกับกระบวนการเพิ่มจำนวนเซลล์ใหม่ เพื่อรักษาร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุล ดังนั้นการตายแบบ apoptosis ของเซลล์จึงจัดเป็นกลไกที่มีมาแต่กำเนิด เพื่อกำจัดเซลล์ติดเชื้อ และนับเป็นกระบวนการกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติในระดับพันธุกรรม ซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์อีกด้วย (ชนันัญญา, 2549)

ลักษณะการตายแบบ apoptosis ของเซลล์

การตายแบบ apoptosis ของเซลล์เป็นกระบวนการทำลายเซลล์ที่อาศัยพลังงานเนื่องจากต้องมีการแสดงออกของยีนซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ เซลล์ที่ตายแบบ apoptosis จะหดตัว และหลุดออกจากการเกาะเกี่ยวของเซลล์เพื่อนบ้าน มีการขดแน่นของโครมาตินมาอยู่บริเวณขอบของนิวเคลียส จนมองดูเหมือนลักษณะของพระจันทร์เสี้ยว ผนังเซลล์ไม่เรียบมีลักษณะเหมือนตุ่มยื่นออกมา (membrane blebbing) DNA จะหักเป็นท่อนระหว่าง internucleosome โดย apoptosis bodies ที่มีชิ้นส่วนของ DNA จะถูกทำลายโดย phagocytic cell ทั้งนี้จะไม่มีการปล่อย cellular contents ของเซลล์ดังกล่าวออกมาสู่ภายนอก ทำให้ไม่มีการกระตุ้น

ให้เกิดการอักเสบ ซึ่งแตกต่างจากการตายแบบ necrosis ในด้านรูปร่าง ชีวเคมี และสัณฐานวิทยา (ภาพ 4)

เทคนิคที่ใช้ในการบ่งชี้การตายแบบ apoptosis ของเซลล์ที่ถูกต้องที่สุด คือ การดูรูปร่างของ apoptosis cell ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน อย่างไรก็ตามในเซลล์บางชนิดอาจมองเห็นผิวเซลล์มีลักษณะยื่นออกมาเป็นตุ่ม (blebbing) โดยการใช้กล้องจุลทรรศน์แบบธรรมดา การใช้ annexin V ที่ติดฉลากด้วย fluorescent dye จะทำให้บ่งชี้เซลล์ตายแบบ apoptosis ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก เนื่องจาก annexin V สามารถจับกับ phosphatidyl serine (PS) ซึ่งอยู่ด้านนอก ในขณะที่เซลล์ปกติจะอยู่ด้านใน การย้ายที่อยู่ของ PS จากผนังเซลล์ด้านในออกมาอยู่ผนังเซลล์ด้านนอกของ apoptotic cell ทำให้เกิดเป็นเครื่องหมายบอก phagocytic cell มาทำลาย apoptotic cell ในกรณีที่ไม่มี phagocytic cell มาทำลาย apoptotic bodies เช่น การตายแบบ apoptosis ของเซลล์ในจานเพาะเลี้ยง membranous vesicle เหล่านั้นอาจถูกสลายให้ฉีกขาด ปล่อย inflammatory contents ออกมาจึงเป็นการตายที่เรียกว่า secondary necrosis ในที่สุด



ภาพ 4 การเปรียบเทียบลักษณะการตายแบบ apoptosis และ necrosis (American Institutes for Biological and Nutritional Sciences, 2005)

กลุ่มของโปรตีนที่อยู่ในกระบวนการ apoptosis (Tangkeangsirisin, 2011)

1. Caspase เป็นกลุ่มของโปรตีนที่มี Cysteine อยู่บริเวณ active site ซึ่งในปกติโปรตีนเหล่านี้จะไม่ทำงาน แต่เมื่อเกิดการกระตุ้นจะทำให้โปรตีนกลุ่มนี้ทำงานได้ โปรตีนในกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 3 ชนิด คือ

1.1 Inflammatory caspase ได้แก่ caspase-1, caspase-4 และ caspase-5

1.2 Initiator caspase (auto-activation) ได้แก่ caspase-2, caspase-8, caspase-9 และ caspase-10

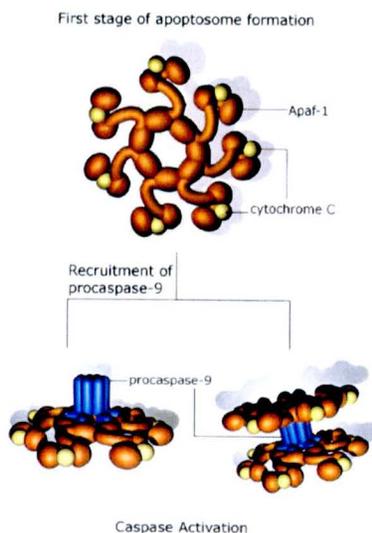
1.3 Effector caspase (require initiator caspases) ได้แก่ caspase-3, caspase-6 และ caspase-7 เป็นโปรตีนที่ต้องอาศัย Initiator caspase จึงสามารถทำงานได้

2. Adaptor proteins คือ โปรตีน Apaf-1 ซึ่งจะรวมตัวกับ caspase-9 และ Cytochrome C สร้างเป็น Apoptosome (ภาพ 5) มีหน้าที่กระตุ้น caspase-3, 6 และ 9 จึงทำให้เกิดกระบวนการ apoptosis

3. Bcl-2 แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

3.1 Anti-apoptosis เช่น Bcl-2, BclXL เป็นกลุ่มโปรตีนที่ป้องกันการเกิด apoptosis หากพบโปรตีนในกลุ่มนี้มากจะส่งผลให้ไม่เกิดกระบวนการ apoptosis

3.2 Pro-apoptosis เช่น Bax, Bak, Bok, Bad, Bid เป็นกลุ่มโปรตีนที่ชักนำให้เกิดกระบวนการ apoptosis หากพบโปรตีนในกลุ่มนี้มากจะส่งผลให้เกิดกระบวนการ apoptosis



ภาพ 5 apoptosome (Gibthai Training center, 2011)

กลไกการตายแบบ apoptosis ในระดับโมเลกุล (ชนันัญญา, 2549; Tangkeangsirisin, 2011)

แบ่งออกได้เป็น 2 ขั้นตอนใหญ่ๆ คือ

1. Extrinsic pathway เป็นสัญญาณการตายมาจากภายนอกเซลล์ โดยเซลล์จะมีตัวรับสัญญาณอยู่ที่ cell membrane ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของ death receptor โดย death receptor ที่ได้รับการกระตุ้นจาก death ligand (ภาพ 6) จะมีการจับกันอย่างจำเพาะระหว่าง death ligand และ death receptor เกิดกลไกกระตุ้น caspase 8 ทำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ death receptor เป็นโปรตีนตัวรับบนผิวเซลล์ ได้แก่ FasL, TNF- α ตัวอย่างเช่น การตายของเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสเมื่อได้รับการส่งสัญญาณจาก death ligand FasL จาก cytotoxic T-Cell เช่น death ligand FasL จับกับ Fas receptor หรือ TNF- α จับกับ TNFR1 ซึ่งต่อมามีการแปลงสัญญาณไปสู่การกระตุ้น caspases หลังการจับกันของ ligand กับ receptor จะทำการกระตุ้น caspase 8 จากนั้น caspase 8 จะทำการกระตุ้น caspase 3, 6 และ 7 จึงทำให้เกิดกระบวนการ apoptosis กระบวนการนี้เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญในเซลล์เม็ดเลือดขาว

2. Intrinsic pathway (mitochondria-mediated pathway) เป็นกลไกที่ได้รับสัญญาณมาจากภายในเซลล์ จะเกี่ยวข้องกับโปรตีน p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor protein จะมีการกระตุ้นทำให้เกิดการปล่อย cytochrome C ออกมาจากไมโทคอนเดรีย (ภาพ 6) เนื่องจากปกติโปรตีน Bax จะอยู่ที่ Cytoplasm แต่เมื่อมีสัญญาณมากระตุ้นจะเคลื่อนไปจับที่ outer membrane ของไมโทคอนเดรีย ทำให้ไมโทคอนเดรียสูญเสียการควบคุมการเข้าออกของอออน cytochrome C จึงถูกปล่อยออกมา จากนั้น cytochrome C จะรวมตัวกับ Apaf-1 และ procaspase-9 เป็นโครงสร้างที่เรียกว่า apoptosome caspase-9 จะกระตุ้นการทำงานของ effector caspase เช่น procaspase-3 ต่อไป caspase-3 จะสลาย complex ของ CAD-ICAD ที่อยู่ในสภาพ inactive ใน Cytoplasm ทำให้ CAD อยู่ในสภาพพร้อมทำงานโดย CAD จะตัดสาย DNA บริเวณ linker DNA ที่อยู่ระหว่างนิวคลีโอโซม ทำให้ DNA มีการแตกหัก

ต่อต้าน เชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และเชื้อไวรัส (Sforcin *et al.*, 2000; Silici and Kutluca., 2005; Lu, *et al.*, 2005; Nolkemper *et al.*, 2010)

คุณสมบัติของโพรพอลิส

1. **ด้านการอักเสบ** จากการศึกษาการต้านการอักเสบของโพรพอลิส พบว่าโพรพอลิสสามารถต้านการอักเสบได้ (Hu *et al.*, 2005; Khayyal *et al.*, 1993; Miyataka *et al.*, 1997; Paulino *et al.*, 2006) และจากการศึกษาในหนูโดยให้โพรพอลิส (200 mg/kg) เป็นเวลา 3 วัน สามารถยับยั้งการผลิต IFN- γ ใน splenocyte culture (Orsatti *et al.*, 2010) นอกจากนี้ยังพบว่า เมื่อทำการทดสอบกับหนูโดยการให้โพรพอลิส (200 mg/kg) เป็นเวลา 14 วัน สามารถยับยั้งการผลิต IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-2, IL-10 และสามารถต้านการอักเสบได้ดีขึ้น (Missima *et al.*, 2009; 2010).

2. **ด้านเซลล์มะเร็ง** ซึ่งจากการศึกษาของ Sforcin *et al.* ในปี 2002 พบว่าโพรพอลิส 10% มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และนอกจากนั้นพบว่าโพรพอลิสสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งและทำให้เซลล์มะเร็งเกิด apoptosis นอกจากนี้พบว่ามีการชักนำให้เปลี่ยนโครงสร้างเซลล์มะเร็งในตับและมดลูก ยับยั้งเนื้องอก ยับยั้งมะเร็งเต้านม ยับยั้งมะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งที่ปอด (Banskota *et al.*, 2002; Wu *et al.*, 2009)

3. **ด้านเชื้อจุลินทรีย์** โพรพอลิสไม่เพียงช่วยป้องกันการติดเชื้อเท่านั้น แต่ยังมีฤทธิ์ฆ่าหรือทำลายเชื้อโรคที่ผ่านเข้าสู่ร่างกาย โดยจากการศึกษาวิจัยพบว่าโพรพอลิสสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ได้หลายชนิด เช่น เชื้อไวรัส ยีสต์ แบคทีเรีย และเชื้อรา (Sforcin *et al.*, 2000; Sforcin *et al.*, 2001; Gekker *et al.*, 2005) โดยพบว่าโพรพอลิสสามารถช่วยลดอาการฟันผุ ช่วยลดการติดเชื้อในช่องปาก ช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียในช่องปาก โพรพอลิสมีผลต่อ *Streptococcus mutans* (Libério *et al.*, 2009)

4. **เสริมฤทธิ์ยาปฏิชีวนะ** นอกจากโพรพอลิสจะมีฤทธิ์เป็นยาปฏิชีวนะโดยตัวเองแล้ว โพรพอลิสยังมีฤทธิ์ช่วยเสริมประสิทธิภาพยาปฏิชีวนะอื่นๆ ให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น ซึ่งจากการศึกษาพบว่าโพรพอลิสทำให้ผนังของแบคทีเรียมีความไวต่อยาปฏิชีวนะ เช่น amoxicillin, ampicillin และ cefalexin อีกด้วย (Sforcin and Bankova, 2010)

5. **ยับยั้งการหลั่งสารฮีสตามีน** หากร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอมเข้ามา อันเป็นสาเหตุของโรคภูมิแพ้ ฮีสตามีนจะหลั่งออกจาก mast cells ทำให้เกิดอาการแพ้ ปวดบวม เป็นผื่นแดง หรือคันตามผิวหนัง อาการดังกล่าวจะลดลงถ้ามีสารยับยั้งฮีสตามีน (anti-histamine) ซึ่งพบว่าสารประกอบฟลาโวนอยด์ในโพรพอลิสมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารฮีสตามีนของ mast cells ได้ดี (Sforcin, 2010)

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในปี 1992 Amoros *et al.* ได้ทำการทดสอบสารสกัดโพรพอลิสกับเชื้อ HSV-1, HSV-2 และ HSV1-R ที่ต้านยา acyclovir พบว่าสารสกัดโพรพอลิสสามารถยับยั้งไวรัสก่อนเกาะติดได้น้อย แต่สามารถยับยั้งไวรัสโดยตรงได้ถึง 99.9% และยังพบว่าสารสกัดจากโพรพอลิสสามารถยับยั้งเชื้อ poliovirus ได้ดี และจากการศึกษาของ Nolkemper *et al.* ในปี 2010 ได้ทำการศึกษาสารสกัดโพรพอลิสในการยับยั้ง HSV-2 พบว่าสารสกัดโพรพอลิสที่สกัดโดยน้ำและ โพรพอลิสที่สกัดโดย ethanol สามารถยับยั้งเชื้อหลังเกาะติดได้ดีกว่าก่อนเกาะติด และช่วงไวรัสเพิ่มจำนวน และพบว่าสารสกัดจาก ethanol สามารถยับยั้งไวรัสก่อนและหลังเกาะติดได้ดีกว่าสารสกัดน้ำ นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจากโพรพอลิสสามารถยับยั้งเชื้อ influenza viruses A, B, A/Hong Kong และ human immunodeficiency virus type 1 (Gekker *et al.*, 2005; Serkedjieva and Manolova, 1992)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสารสกัดโพรพอลิสในการยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ชนิดอื่นๆ งานวิจัยของ Sforcin *et al.* ในปี 2000 ได้ทำการศึกษา Brazilian propolis แต่ละฤดู ในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Escherichia coli* ซึ่งจากการศึกษาพบว่า Brazilian propolis ที่สกัดโดย ethanol สามารถยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Escherichia coli* โดยโพรพอลิสที่เก็บในแต่ละฤดูไม่มีความแตกต่างในการยับยั้งเชื้อ นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยอื่นที่มีการทดสอบสารสกัดโพรพอลิสในการยับยั้งเชื้อ จุลินทรีย์ชนิดต่างๆ โดยพบว่าสามารถยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* และเชื้อรา *Candida albicans* (Cardoso *et al.*, 2010; Kosalec *et al.*, 2005; Kujumgiev *et al.*, 1999; Lu *et al.*, 2005; Sforcin *et al.*, 2000; Silici *et al.*, 2005)

การศึกษาสารสกัดโพรพอลิสในการยับยั้งเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ พบว่าการศึกษาของ Chen *et al.* ในปี 2007 ได้ทำการทดสอบสารสกัดโพรพอลิส โดยนำโพรพอลิส มาทำการแยก Fractions ได้สารกลุ่ม prenylflavanones คือ propolin A และ propolin B เมื่อนำมาทำการศึกษาพบว่า สารทั้งสองสามารถชักนำให้ Human melanoma cell (A2058) เกิด apoptosis โดยอาศัย mitochondria-dependent pathway และจากการศึกษาของ Motomura *et al.* ในปี 2008 ได้ทำการศึกษากลไกของโพรพอลิสที่ชักนำให้ Human leukemic U937 cells เกิด apoptosis โดยพบว่าโพรพอลิสที่สกัดโดย methanol สามารถชักนำให้เกิด apoptosis โดยผ่านทางกระตุ้นของ caspase-3

จากการศึกษาของ Vatansever *et al.* ในปี 2010 ได้ทำการศึกษาสารสกัดเอทานอลของโพรพอลิสจากตุรกี โดยทำการศึกษาสารสกัดโพรพอลิส ทั้งหมด 7 ตัวอย่าง พบว่าโพรพอลิสตัวอย่างที่ 5 และ 6 ที่ความเข้มข้น 0.125 mg/ml สามารถชักนำให้เซลล์มะเร็งเต้านม เกิด apoptosis เมื่อ

ทดสอบโดย TUNEL method (terminal deoxynucleotidyltransferase-biotin nickend-labelling) และเมื่อทำการศึกษาทาง immunocytochemistry โดยใช้ antibody พบว่าโพรพอลิสตัวอย่างที่ 5 และตัวอย่างที่ 6 สามารถชักนำให้เกิด apoptosis โดยผ่านทางกระตุ้นของ caspase-6 นอกจากนี้พบว่าสารสกัดโพรพอลิสสามารถยับยั้ง liver-metastatic murine colon 26-L5 carcinoma, Human pancreatic cancer cells, human leukemia (HL-60) cancer cells, colon (colo 205) cancer cells และ human renal cell carcinoma (RCC) ได้ (Awale *et al.*, 2008; Banskota *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2009; Valente *et al.*, 2011)

ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงเป็นการศึกษาฤทธิ์ของโพรพอลิสในการยับยั้งเชื้อไวรัสก่อโรคเรื้อรังชนิดที่ 1 ชนิดที่ 2 และยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก เพื่อการพัฒนาต่อเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับรักษาโรคเรื้อรังและมะเร็งปากมดลูก ซึ่งทำให้เกิดประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัส และมะเร็งปากมดลูก จากสารสกัดโพรพอลิสเพื่อทดแทนการนำเข้ายาสังเคราะห์ที่ใช้ในปัจจุบัน

