

JOURNAL WATCH

โดย นพ.กวีวงศ์ ตันตราชีวรร คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร

ความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ enteroviruses ซีโรทัยป์ต่าง ๆ และภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทของผู้ป่วยเด็ก โรคมือ เท้า ปาก ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล

โรคมือ เท้า ปาก (Hand, foot and mouth disease; HFMD) มีสาเหตุส่วนใหญ่จากเชื้อ Coxsackievirus A16 (CA16) และ enterovirus 71 (EV71) รวมทั้ง enteroviruses อื่น ๆ (Other enteroviruses; OE) ผู้ป่วยจะมีไข้ ผื่น ตุ่มใสและแผลในเยื่อเมือกปาก ฝ่ามือ ฝ่าเท้า ก้น อาการมักไม่รุนแรงและหายป่วยเองโดยการรักษาตามอาการ ผู้ป่วยส่วนน้อยมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น สมองอักเสบ ปอดอักเสบ acute flaccid paralysis (AFP), brainstem encephalitis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี neurogenic pulmonary edema พบว่ามีอัตราเสียชีวิตสูง สำหรับผู้ป่วยที่รอดชีวิตมักจะมีรอยโรคของระบบประสาทและสมองที่รุนแรงหลงเหลืออยู่ ข้อมูลจากการศึกษาในอดีต พบว่าอาการรุนแรงทางระบบประสาทและสมองพบเฉพาะ HFMD จาก EV71 เท่านั้น ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า HFMD จาก CA16 และ OE มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของระบบประสาทหรือไม่

Xu W และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก HFMD ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลเซินเจิ้น มหาวิทยาลัยการแพทย์จีน (China Medical University) มณฑลเหลียวหนิง ขณะระบาดระหว่าง 1 มกราคม - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2553 จำนวน 423 ราย ตรวจหาเชื้อก่อโรคโดยเก็บสารคัดหลั่งในลำคอ และ/หรือ อุจจาระ ส่งตรวจที่ Centers for Disease Control and Prevention เมืองเสิ่นหยาง มณฑลเหลียวหนิง ตรวจโดย enterovirus nucleic acid detection kit (triplex real time-polymerase chain reaction assay, บริษัท Guangzhou Da An Gene จำกัด กวางเจา ประเทศจีน) พบเชื้อก่อโรค 177 ราย (41.8%) เป็น EV71 จำนวน 89 ราย (50.3%) CA16 จำนวน 68 ราย (38.4%), OE 20 ราย (11.3%) ผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 2.71 ปี (3 เดือน-12.5 ปี) พบผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก EV71 มีอุณหภูมิร่างกายสูงสุดเฉลี่ย $39.14 \pm 0.56^{\circ}\text{C}$ ซึ่งสูงกว่าของผู้ป่วยที่

มีสาเหตุจาก CA16 ($38.92 \pm 0.49^{\circ}\text{C}$) และ OE ($38.92 \pm 0.62^{\circ}\text{C}$) อย่างมีนัยสำคัญ พบอาการแทรกซ้อนของระบบประสาทและสมองในกลุ่ม EV71, CA16 และ OE 65 ราย (73%), 19 ราย (27.9%) และ 8 ราย (40%) ตามลำดับ, $p < 0.05$ พบความบกพร่องในการทำงานของระบบประสาทและสมองขณะจำหน่ายในกลุ่ม EV71 จำนวน 11 ราย (12.4%) ซึ่งมากกว่ากลุ่ม CA16 (1 ราย; 1.5%) และ OE (1 ราย; 5%) อย่างมีนัยสำคัญ พบผู้ป่วยเสียชีวิตในกลุ่ม EV71 จำนวน 5 ราย (7.3%) ขณะที่ไม่พบผู้เสียชีวิตในกลุ่ม CA16 และ OE ($p < 0.05$) พบผู้ป่วยมีอาการของระบบประสาทและสมองทั้งหมด 92 ราย เป็น encephalitis 61 ราย (66.3%), acute flaccid paralysis 3 ราย (3.3%), brainstem encephalitis 10 ราย (10.9%), neurogenic pulmonary edema 12 ราย (13.0%), neurogenic shock 6 ราย (6.5%) โดยพบมีสาเหตุจาก EV71 จำนวน 65 ราย (70.7%) ซึ่งมากกว่าจาก CA16 จำนวน 19 ราย (20.7%) และ OE 8 ราย (8.7%) อย่างมีนัยสำคัญ มีแนวโน้มพบ encephalitis ในกลุ่ม CA16 (16 ราย; 82.4%) และ OE (6 ราย; 75%) มากกว่ากลุ่ม EV71 (39 ราย; 60%) ขณะที่พบ brainstem encephalitis ในกลุ่ม EV71 (8 ราย; 12.3%) มากกว่ากลุ่ม CA16 (2 ราย; 1.1%) แต่ไม่มีนัยสำคัญ พบ neurogenic pulmonary edema ในกลุ่ม EV71 จำนวน 11 ราย (16.9%) กลุ่ม OE 1 ราย (12.5%) และไม่พบในกลุ่ม CA16, $p < 0.05$ พบโคมาในกลุ่ม EV71 จำนวน 24 ราย (36.9%) ซึ่งมากกว่าในกลุ่ม CA16 (2 ราย; 10.5%) และ OE (1 ราย; 12.5%) อย่างมีนัยสำคัญ และพบการเคลื่อนไหวผิดปกติของแขนและขา ในกลุ่ม EV71 จำนวน 34 ราย (52.3%) ซึ่งมากกว่าในกลุ่ม CA16 (3 ราย; 15.8%) และ OE (2 ราย; 25%) อย่างมีนัยสำคัญ

อภิปราย: เชื้อ EV71, CA16 และ enteroviruses อื่น ๆ เป็นสาเหตุของ HFMD และก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของระบบประสาทและ neurogenic pulmonary edema ได้ แต่ EV71 ก่อโรคได้รุนแรงกว่า โดยพบภาวะแทรกซ้อนของระบบประสาทและสมอง neurogenic pulmonary edema โคมา และเสียชีวิต สูงกว่า CA16 และ enteroviruses อื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับผู้ป่วยที่รอดชีวิต พบมีรอยโรคเหลืออยู่ขณะจำหน่าย เช่น ความบกพร่องในการทำงานของระบบประสาทและสมอง การเคลื่อนไหวผิดปกติของแขนและขา สูงกว่าผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก CA16 และ enteroviruses อื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

Xu W, Liu C, Yan L, et al. Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot, and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications. *Virology* 2012;9:8.

DIAGNOSTIC TOOLS IN INFECTIOUS DISEASES

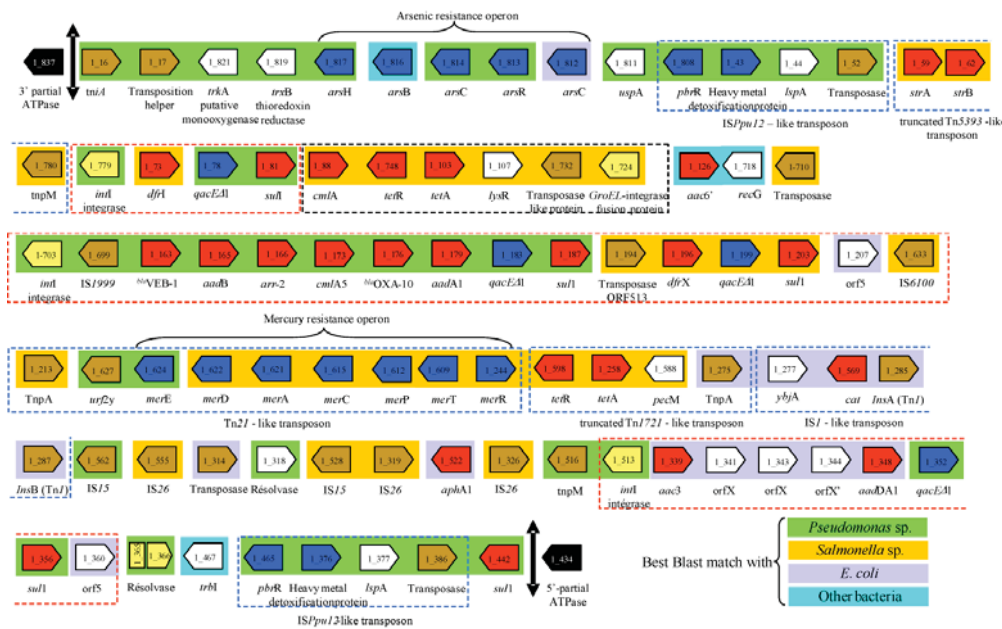
การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาจากแบคทีเรีย: โรคติดต่อจากแบคทีเรีย การดื้อยาต้านจุลชีพ และการระบาดของเชื้อแบคทีเรีย (ตอนที่ 2)

โดย ผศ. นพ.ชาญวิทย์ ศรีพุทธรรัตน์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทความตอนที่แล้วได้กล่าวถึงการดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานในเชื้อกลุ่มแกรมลบที่ใช้ class 1 integron element ในการสะสมยีนดื้อยาต้านจุลชีพ การแพร่กระจายของยีนมักเป็นแบบ horizontal gene transfer ที่ส่งยีนดื้อยาไปมาระหว่างเชื้อต่างสายพันธุ์ที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน เช่น เชื้อแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ ในลำไส้ใหญ่ของผู้ป่วยในโรงพยาบาล ในตอนที่ 2 นี้ จะขอก้าวเพิ่มเติมในส่วนของการเปลี่ยนแปลงในระยะหลัง ที่พบว่า การส่งต่อยีนดื้อยาที่เป็นแบบ vertical gene transfer ได้ด้วย เนื่องจาก transposable DNA segment ที่พบมี class 1 integron element ติดอยู่ อาจถูกเคลื่อนย้ายจากพลาสมิดไปแทรก (integration) อยู่บนโครโมโซมของเชื้อ ทำให้การส่งต่อยีนดื้อยาต้านจุลชีพเป็นชนิดที่ส่งจากเซลล์แม่ไปสู่เซลล์ลูกได้

ผลการศึกษาในเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน *Acinetobacter baumannii* ในประเทศฝรั่งเศส¹ ที่มีการรายงานในปีค.ศ. 2006 และเป็นเชื้อจากประเทศไทย² (โดยการส่งต่อผู้ป่วยและมีเชื้อติดตามไปด้วย) แสดงให้เห็นว่ามีท่อนของ DNA ขนาด 86 kilobases (kb) แทรกลงไปบนสาย chromosomal DNA ในตำแหน่งของยีนควบคุมการ สร้าง ATPase ซึ่งสันนิษฐานว่าได้รับยีนดื้อยามาแบบ horizontal gene transfer จากเชื้อชนิดอื่นแล้วเข้าไปในเซลล์ของเชื้อ *A. baumannii* ก่อนที่จะมีการแทรกตัวลงในโครโมโซม ในรายงานสรุปว่าเชื้อสายพันธุ์นี้มียีนดื้อยาต้านจุลชีพรวม 45 ชนิดในส่วนของ DNA ขนาด 86 kb นี้ และตั้งชื่อ DNA ท่อนนี้ว่า Resistance gene island (ดูรูป) หากทำการศึกษาเพิ่มเติมในเชื้อแกรมลบชนิดอื่น ๆ

ก็น่าจะพบกลไกการแทรกตัวของ DNA segment แบบเดียวกันนี้ได้เช่นกัน เวลาทำการตรวจวินิจฉัยสายพันธุ์ของเชื้อที่ดื้อยาหลายขนานจึงมีข้อที่ต้องพิจารณาเพิ่มเติมในส่วนของการแพร่กระจายเชื้อก่อโรคที่มีคุณสมบัติดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน ว่าเชื้อดื้อยาเหล่านั้นเป็นเชื้อสายพันธุ์เดียวกันที่ถ่ายทอดยีนดื้อยาจากเซลล์แม่ไปสู่เซลล์ลูก หรือเป็นเชื้อดื้อยาหลายขนานที่เป็นเชื้อต่างสายพันธุ์กันแต่เชื้อได้รับยีนดื้อยาต้านจุลชีพหลายมาจากเชื้อชนิดอื่น ๆ ด้วยวิธีส่งยีนแบบ horizontal gene transfer ถ้าการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาเป็นแบบกรณีแรก การตรวจสอบสายพันธุ์ที่ใช้สายของโครโมโซมมาตรวจ เช่น วิธีการตรวจที่ใช้ pulsed field gel electrophoresis (PFGE) น่าจะเป็นประโยชน์ในการสืบสวนการระบาด แต่ถ้าเชื้อก่อโรค เป็นเชื้อต่างสายพันธุ์แต่ใช้ resistance gene element ที่เหมือนกันโดยการส่งต่อยีนแบบ horizontal gene transfer เมื่อตรวจเชื้อก่อโรคเหล่านี้ด้วยวิธี PFGE ก็พบว่าเชื้อที่ตรวจทั้งหมดไม่มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดทางสายพันธุ์ใด ๆ เลย ทำให้มีโอกาสสูงมากที่ผู้สืบสวนการระบาดจะรายงานว่า “ไม่พบสายพันธุ์ชนิดใดเป็นสาเหตุของการระบาด” ซึ่งไม่ถูกต้อง เพราะในความเป็นจริง มีการแพร่ระบาดของ “ยีนดื้อยา” ซึ่งเป็นปัญหาใหญ่ที่พบบ่อย แต่ยังไม่ค่อยได้รับความสนใจเท่าที่ควร การศึกษาที่ควรทำเพิ่มเติมคือการตรวจหา “ชนิด” ของยีนดื้อยาที่เชื้อใช้ร่วมกัน เมื่อทราบว่าเป็นเชื้อชนิดใด จากผู้ป่วยรายใด มียีนดื้อยา จะได้มีการเฝ้าระวังและควบคุมไม่ให้เกิดเป็นโรคติดต่อเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานเพิ่มเติมขึ้นมาได้อีก ดังนั้นการตรวจเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานต้องทำการตรวจ genetic marker ทั้งใน



รูปแสดงการเรียงตัวของยีนดื้อยาต่าง ๆ ใน Resistance gene island¹

เอกสารอ้างอิง

1. Fournier P-E, Vallet D, Barbe V, et al. Comparative Genomics of Multidrug Resistance in *Acinetobacter baumannii*. PLoS Genet 2006; 2(1): e7. doi:10.1371/journal.pgen.0020007
2. Poirel L, Menuteau O, Agoli N, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. J Clin Microbiol 2003; 41: 3542–47.