บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม (Review Literatures)

การศึกษาความชุก (prevalence) การติดเชื้อ Cytomegalovirus ในคนไทย

Surang Tantivanich และคณะ[22] ในปี พ.ศ.2524 ได้ศึกษา anti-CMV antibody ด้วยวิธี ELISAจากเลือด 130 ตัวอย่างที่ได้จากการบริจาคให้สภากาชาดไทย โดยผู้บริจาคโลหิตมีอายุระหว่าง15-50 ปีและจากเลือด 164 ตัวอย่างของผู้ป่วยเด็กที่รับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลเด็ก ซึ่งมีอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 16 ปี พบว่า เด็กที่มีอายุ 6 เดือนถึง 6 ปีมีภูมิต้านทานต่อ Cytomegalovirus สูงกว่ากลุ่มทารกที่มีอายุแรกเกิดถึง 5 เดือนและ 18-50 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน anti-CMV IgM พบในกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 17 ปีเท่านั้น และไม่สามารถตรวจพบเลยในกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 17 ปี

Yupa Urwijitaroon และคณะ[23] ศึกษาในปี 1990 โดยตรวจ anti–CMV antibody ด้วยวิธี ELISA จากผู้บริจาคโลหิตคนไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 359 ราย ซึ่งมีอายุ 17-59 ปี สามารถพบ anti–CMV antibody 93.31 % (335 จาก 359 ราย) โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างเพศ และการตรวจพบ anti–CMV antibody จะสูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น โดยในกลุ่ม 17-24 ปี พบ anti–CMV antibody 91.89% ขณะที่กลุ่ม 45-59 ปี พบ anti–CMV antibody 100% แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มอายุ นอกจากนั้น จากตัวอย่างเลือด 180 ตัวอย่างซึ่งพบ anti–CMV antibody พบว่า มีเพียงตัวอย่างเดียวที่พบ anti–CMV IgM

Uraiwan Kositanont และคณะ[24] ศึกษาในปี 1985 โดยตรวจ anti–CMV antibody ด้วยวิธี Complement fixation test และ ELISA ในผู้บริจาคโลหิตคนไทยจำนวน 203 ราย จากโรงพยาบาลศิริราชซึ่งอายุ 17-53 ปี เป็นหญิง 22 ราย ชาย 181 ราย สามารถตรวจพบ anti–CMV antibody โดยวิธี Complement fixation test 46.8% (73 จาก 156 ราย)และโดยวิธี ELISA 84.2 %(171จาก 203 ราย) และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างเพศ การศึกษานี้บ่งชี้ว่าการตรวจหา anti–CMV antibody ด้วยวิธี ELISA มีความไวสูงกว่าComplement fixation test

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อ Cytomegalovirus พบบ่อยมากในประเทศไทย และอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาการวินิจฉัย Cytomegalovirus infection โดยตรวจซีรั่มหา CMV-DNA โดยวิธี polymerase chain reaction ทั้งในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันปกติและผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกัน บกพร่อง

Nelson CT และคณะ[25] ศึกษาในเดือนกรกฎาคม 1989 - ธันวาคม 1994 ในทารกแรกเกิดถึง 21 วัน ที่เป็น congenital cytomegalovirus infection จำนวน 20 ราย (มีอาการ 18 ราย ไม่มีอาการ 2 ราย) และกลุ่มควบคุม (ไม่สามารถเพาะเชื้อไวรัสได้จากปัสสาวะ ภายหลัง incubation 28 วัน) จำนวน 32 ราย โดยตรวจ anti-CMV IgM โดยวิธี Enzyme immunosorbent assay และตรวจหา CMV-DNA ในซีรั่มโดยวิธี polymerase chain reaction เปรียบเทียบกับการเพาะเชื้อไวรัสจากปัสสาวะ พบว่า วิธี polymerase chain reaction สามารถตรวจพบ CMV-DNA ในซีรั่มของทารกทั้ง 18 ราย ที่มีอาการแสดงของโรคและทารก 1 ราย จากจำนวน 2 ราย ที่ไม่แสดงอาการ ขณะที่ไม่สามารถพบ CMV-DNA ในซีรั่มของทารกกลุ่มควบคุมเลย

ตารางแสดงผลการตรวจ anti-CMV IgM และ serum CMV-DNA โดยวิธี PCR เปรียบเทียบกับ การเพาะเชื้อไวรัสจากปัสสาวะในทารก congenital cytomegalovirus infection ที่มีอาการ

การตรวจ	sensitivity	specificity	positive predictive value	negative predictive value
Anti-CMV IgM	22%	100%	100%	70%
Serum CMV-DNA (by liquid hybridization)	100%	100%	100%	100%

Patel R และคณะ[20] ในปี1994 ศึกษาการทำนายการเกิด symptomatic cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ จำนวน 20 ราย โดยตรวจ CMV-DNA ด้วยวิธี PCR จากซีรั่มทุก 2 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายตับ (รวม 185 ตัวอย่าง) โดยวินิจฉัยการติดเชื้อ Cytomegalovirus โดย การเพาะเลี้ยงไวรัสจากเลือด จากปัสสาวะ พยาธิสภาพของอวัยวะที่ติดเชื้อ และ อาการแสดงทางคลินิค พบว่า ผู้ป่วย 6 ราย (30%) มีอาการ(symptomatic cytomegalovirus infection) ในจำนวนนี้ 5 ราย(83%) สามารถตรวจพบCMV-DNAได้ก่อนมีอาการ ส่วนอีก 1 ราย(17%) สามารถ ตรวจพบ CMV-DNA ได้พร้อมกับมีอาการ โดยสามารถตรวจพบ CMV-DNA ได้เฉลี่ย 13 วัน (0-23 วัน)ก่อนมีอาการ นอกจากนั้นสามารถตรวจพบ CMV-DNA ได้ในซีรั่ม 4 ราย จาก asymptomatic viremia 5 ราย และ ทั้ง 2 รายที่เป็น asymptomatic viruria ส่วนในผู้ป่วย 7 รายที่ไม่มีการติดเชื้อ cytomegalovirus ไม่สามารถตรวจพบ CMV-DNA ได้เลย

ตารางแสดงผลการตรวจหา CMV-DNA จากซีรั่มด้วยวิธี PCR

วิธีการตรวจเพื่อการวินิจฉัย	sensitivity	specificity	positive predictive value
Symptomatic cytomegalovirus infection			
- CMV-DNA จากซีรั่ม	100%	57%	50%
Cytomegalovirus infection			
- CMV-DNA จากซีรั่ม	92%	100%	-

จะเห็นว่าการตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) มีความไวสูงในการวินิจฉัย ทั้งsymptomatic และ asymptomatic cytomegalovirus infection ตลอดจนสามารถทำนายเวลาเกิดอาการของโรค (symptomatic cytomegalovirus infection) ได้ด้วย

Patel R และคณะ[26] ในปี1994 ศึกษาการวินิจฉัยและทำนายการเกิด symptomatic cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ จำนวน 41 ราย โดยตรวจ CMV-DNA ด้วยวิธี PCR จาก serum และ peripheral blood mononuclear cell (PBMC) และตรวจ ด้วยวิธี reverse transcription (RT)-PCR จาก peripheral blood mononuclear cell (PBMC) เปรียบเทียบกับ การเพาะเชื้อไวรัสจากเลือด(shell vial blood culture) โดยวินิจฉัยการติดเชื้อ Cytomegalovirus โดย การเพาะเลี้ยงไวรัสได้จาก body fluid หรือเนื้อเยื่อ หรือ การตรวจพบไวรัสจากตัวอย่างเนื้อเยื่อจากลักษณะทาง histology immunohistochemistry หรือ DNA hybridization หรือ พบ anti-CMV IgM จากซีรั่ม

พบว่าการวินิจฉัยการเกิด symptomatic cytomegalovirus infection ด้วยวิธีต่างๆ ให้ผลดังนี้

การตรวจ	sensitivity	specificity	positive predictive value	negative predictive value
CMV-DNA จากซีรั่ม	100%	45%	43%	100%
RT-PCR จาก PBMC	25%	97%	75%	76%
CMV-DNA จาก PBMC	83%	35%	35%	83%
Shell vial blood culture	83%	86%	71%	93%

โดยพบว่าก่อนมีอาการ สามารถตรวจพบ CMV-DNA โดยวิธี PCRจากซีรั่มได้ในผู้ป่วย 83% ขณะที่การตรวจโดยการเพาะเชื้อไวรัสจากเลือดสามารถพบเชื้อเพียง 17%

สรุปว่า การเพาะเชื้อไวรัสจากเลือดเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการให้การวินิจฉัย symptomatic cytomegalovirus infection (sensitivity และ specificity สูง) และการตรวจ CMV-DNA จากซีรั่มโดยวิธี PCR เป็นวิธีที่ดีที่สุด ในการทำนายการเกิด symptomatic cytomegalovirus infection

Tokimatsu I และคณะ [27] ในปี 1995 ศึกษาการวินิจฉัย cytomegalovirus pneumonia โดยการตรวจ nested PCR จากซีรั่มในผู้ป่วย adult T-cell leukemia 11รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cytomegalovirus pneumoniaจากผลการตรวจพยาธิสภาพจากชิ้นเนื้อ และ ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่อ cytomegalovirus โดยไม่มีอาการ 7 ราย และ จากอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงที่มีภูมิคุ้มกันต่อ cytomegalovirus (CMV-seropositive) 24 ราย พบว่า สามารถพบ CMV-DNA ได้ในซีรั่มเฉลี่ย 14 วันก่อนมีอาการของ cytomegalovirus pneumonia โดย พบว่าปริมาณของCMV-DNAในซีรั่มเพิ่มขึ้น เมื่ออาการของโรครุนแรงและลดลงเมื่ออาการดีขึ้น และไม่สามารถตรวจพบCMV-DNA จากซีรั่มของกลุ่มควบคุมเลย ดังนั้น การตรวจพบ CMV-DNA ในซีรั่มโดย nested PCR จึงมีประโยชน์ในการติดตามโรคและให้การวินิจฉัย cytomegalovirus pneumonia ได้รวดเร็วในผู้ป่วย adult T-cell leukemia

Ishigaki S และคณะ[28] ในปี 1990 ศึกษา cytomegalovirus pneumonia (วินิจฉัยโดยการตรวจพบ inclusion body ใน cell ที่ได้จาก bronchoalveolar lavage หรือในเนื้อเยื่อที่ได้จาก transbronchial lung biopsy)โดยการตรวจ CMV-DNA โดยวิธี PCR จากซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก 4 ราย ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวซึ่งมีอาการของปอดอักเสบ 6ราย และกลุ่มควบคุมซึ่งมีสุขภาพแข็งแรง 16 ราย พบว่า

ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก 4 ราย

-3 รายมีอาการของปอดอักเสบในระยะต่อมา โดยสามารถตรวจพบ CMV-DNA โดยวิธี PCR ได้ในผู้ป่วย 2 ราย ในช่วงที่มีอาการ และพบว่าปริมาณของ DNA เพิ่มขึ้นขณะที่อาการรุนแรง ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการอีกรายสามารถพบ CMV-DNA ได้ก่อนมีอาการปอดอักเสบ

-ผู้ป่วยรายที่ 4 ไม่มีอาการของปอดอักเสบ แต่สามารถตรวจพบ CMV-DNA ในปัสสาวะได้ภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกได้เป็นเวลานาน ขณะที่ไม่สามารถตรวจพบ CMV-DNA โดยวิธี PCR จากซีรั่ม

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวซึ่งมีอาการของปอดอักเสบ 6 ราย

- ตรวจพบ CMV-DNA โดยวิธี PCR จากซีรั่มได้ในผู้ป่วย 3 ราย ซึ่งพบ anti-CMV IgM สูงขึ้นด้วย

ส่วนในกลุ่มควบคุม 16 ราย ไม่สามารถตรวจพบ CMV-DNA โดยวิธี PCR จากซีรั่มได้เลย ไม่ว่าจะมีภูมิคุ้มกันต่อ cytomegalovirus หรือไม่

สรุปว่าการตรวจ CMV-DNA โดยวิธี PCR อาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัย cytomegalovirus pneumonia ได้ในระยะแรกของโรค ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

Eckart P และคณะ[29] ในปี 1995 เปรียบเทียบการวินิจฉัย symptomatic cytomegalovirus infection (วินิจฉัยการติดเชื้อ cytomegalovirus จากการตรวจพบอย่างน้อยอย่างหนึ่งคือ viremia , viruria , pp65 leukocytic antigenemia หรือ CMV serology)ในผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไต 40 ราย (อายุเฉลี่ย 47±35 ปี) โดย การตรวจ CMV-DNA ในซีรั่มโดย PCR การตรวจ CMV-DNA ใน leukocyte โดย PCR pp65 leukocytic antigenemia และ การเพาะเชื้อไวรัสจากเลือด (conventional method หรือ accelerated culture method โดย immunostaining หลังการเพาะเชื้อ 48 ชั่วโมง) พบว่า

ผู้ป่วย 26 รายมีการติดเชื้อ cytomegalovirus โดย ผู้ป่วย 11 ราย มีอาการ (symptomatic cytomegalovirus infection) ซึ่งในกลุ่มที่มีการติดเชื้อ cytomegalovirus สามารถตรวจพบ CMV-DNA จากซีรั่ม 21 ราย ตรวจพบ CMV-DNA จาก leukocyte โดย PCR ทั้ง 26 ราย พบ antigenemia 21 ราย และสามารถเพาะเชื้อไวรัสจากเลือด 13 ราย

ส่วนในผู้ป่วยทั้ง 11 รายที่มีอาการ (symptomatic cytomegalovirus infection) สามารถตรวจพบ CMV-DNA ได้ทั้งจากซีรั่มและ leukocyte โดย PCR ขณะที่ไม่สามารถพบโดยการตรวจ antigenemia 1 ราย และไม่สามารถพบโดยการเพาะเชื้อไวรัสจากเลือด 3 ราย

ตารางแสดงผลการตรวจเพื่อการวินิจฉัย symptomatic cytomegalovirus infection

วิธีการตรวจ	sensitivity	specificity	positive predictive value	negative predictive value
CMV-DNAจากซีรั่ม	100%	51.7%	44%	100%
CMV-DNAจากleukocyte	100%	34.5%	36.6%	100%
Antigenemia	91%	69%	52.6%	95%
Viremia	72.7%	82.7%	61.5%	88.8%

ดังนั้นจะเห็นว่า การตรวจ CMV-DNA จาก ซีรั่ม และ leukocyte โดยวิธี PCR มีความไวสูงในการวินิจฉัยการติดเชื้อจาก cytomegalovirus