

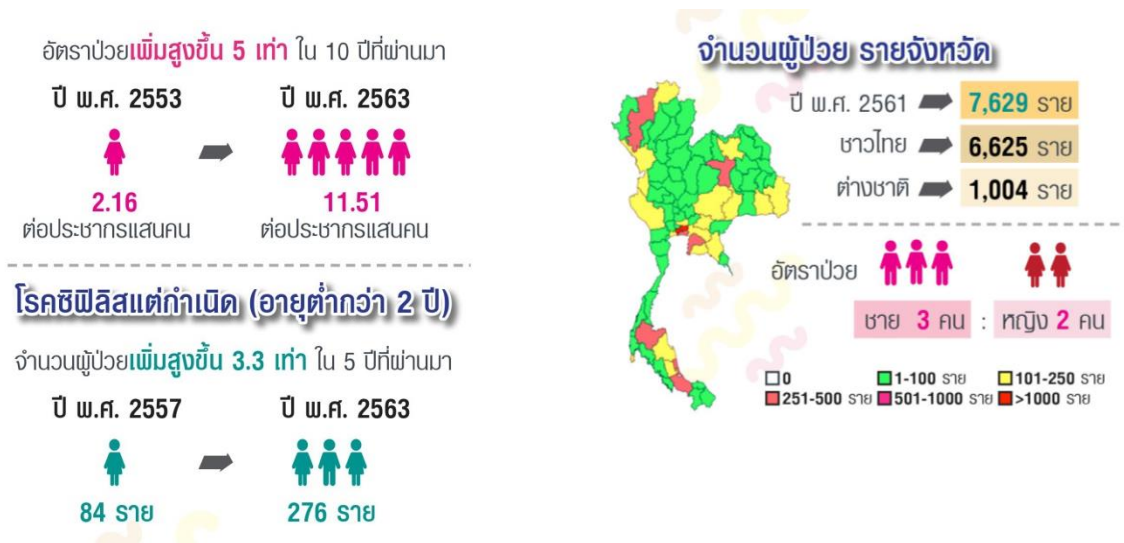
โรคซิฟิลิส

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ทพ.นัฐ ตัณศิลา

2 กรกฎาคม 2563

1. โรคซิฟิลิส: เชื้อสาเหตุ สถานการณ์โรคในปัจจุบันและการติดต่อ

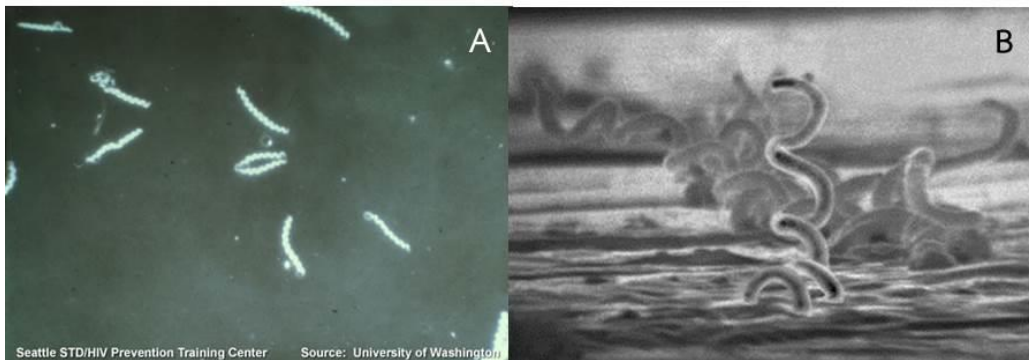
โรคซิฟิลิสเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (sexually-transmitted disease หรือ STD) ที่มีประวัติบันทึกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1495 ถึงปี ค.ศ. 1905 จึงสามารถระบุเชื้อสาเหตุของโรคได้ว่าเกิดจากเชื้อแบคทีเรียรูปร่างเกลียว *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* จากข้อมูลของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขที่รายงานเมื่อปี พ.ศ.2562 พบสถิติที่น่าตกใจว่า จำนวนผู้ติดเชื้อซิฟิลิสในประเทศไทยเพิ่มสูงขึ้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับ 10 ปีก่อน โดยอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้น 5 เท่า และจำนวนเด็กที่ติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิดเพิ่มขึ้นกว่า 3 เท่า พบว่าผู้ชายมีอัตราการติดเชื้อมากกว่าผู้หญิง (อัตรา 3:2) ดังรูปที่ 3-1 และสถิติที่น่าสนใจอีกอย่างคือกลุ่มอายุที่มีการติดเชื้อซิฟิลิสสูงได้แก่กลุ่มนักเรียนนักศึกษาและวัยรุ่น ซึ่งอาจมีเพศสัมพันธ์ที่ไม่มีการป้องกันที่เหมาะสมจึงเกิดการติดเชื้อในกลุ่มอายุดังกล่าว นอกเหนือจากนี้ สถิติดังกล่าวยังแสดงให้เห็นว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้ออาจไม่ได้เข้าสู่ระบบการฝากครรภ์ ทำให้ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองและดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม จึงมีความจำเป็นที่ต้องให้ความรู้กับประชาชนเกี่ยวกับโรคซิฟิลิสนี้เพื่อให้เกิดการป้องกันที่ดีต่อไป



รูปที่ 3-1 สถานการณ์โรคซิฟิลิสในประเทศไทย

ที่มา: https://ddc.moph.go.th/doe/journal_detail.php?publish=7718

เชื้อ *T. pallidum* เป็นเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม spirochete ที่มีรูปร่างยาวขดเป็นเกลียว ขนาดเซลล์โดยประมาณ กว้าง 0.1 – 0.4 ไมครอน ยาวประมาณ 6 – 15 ไมครอน (ดังรูปที่ 3-2) ต้องการออกซิเจนปริมาณน้อย (microaerophilic bacteria) ไม่สามารถเจริญเติบโตได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อทั่วไป และไม่ทนต่อสภาพแวดล้อมภายนอกร่างกายหรือสารเคมี เนื่องจากมีขนาดเล็กมาก อาจมองไม่เห็นด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบธรรมดา จำเป็นต้องใช้กล้องจุลทรรศน์แบบ dark field microscope โดยพื้นหลังเป็นสีดำ ขณะที่ตัวเชื้อจะสะท้อนแสงได้จนเห็นเป็นวัตถุสีขาว รูปร่างยาวขดเป็นเกลียว ดังรูปที่ 3-2 เชื้อใน genus *Treponema* นอกจากก่อโรคซิฟิลิสแล้ว ยังมีเชื้อ *T. pallidum* subspecies *pertenue* ก่อโรคคุดทะราด (yaws) เชื้อ *T. pallidum* subspecies *endemicum* ก่อโรค non-venereal or endemic syphilis หรืออีกชื่อหนึ่งคือ Bejel และเชื้อ *T. carateum* ก่อโรคพินตา (pinta) ซึ่งเป็นโรคที่พบในสภาพแวดล้อมที่ไม่ถูกสุขอนามัย ชุมชนแออัด แต่ปัจจุบันพบอุบัติการณ์โรคเหล่านี้ไม่มากนัก พบในบางส่วนของกลุ่มประเทศลาตินอเมริกา ทวีปแอฟริกา ประเทศแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียน



รูปที่ 3-2 รูปร่างของเชื้อ *T. pallidum* ภายใต้กล้อง dark field microscope (A) และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (B)

ที่มา: (A) จาก microblog.me.uk และ (B) จาก www.livescience.com

โรคซิฟิลิสติดต่อจากคนสู่คนโดยการสัมผัสโดยตรง (direct contact) หรือการมีเพศสัมพันธ์ (sexual transmission) กับผู้ที่มีเชื้อ เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยได้รับเชื้อ *T. pallidum* มาแล้ว เชื้อจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและกระตุ้นให้เกิดการอักเสบจนเกิดเป็นรอยโรคบริเวณที่สัมผัสเชื้อหรือเชื้อบุกรุกเข้าร่างกายจนเกิดเป็นแผลที่มีลักษณะเฉพาะเรียกว่า แผลริมแข็ง หรือ chancre ภายหลังได้รับเชื้อมา 1-3 สัปดาห์ หากไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือรักษาที่ถูกต้อง โรคจะพัฒนาเข้าสู่ระยะที่เป็นผื่นที่ผิวหนังทั่วร่างกาย ซึ่งรอยโรคทั้ง chancre และผื่นนี้จะมีเชื้ออยู่ปริมาณมาก จะสามารถติดต่อไปสู่คนที่สัมผัสได้อย่างง่ายดาย เพียงแค่การสัมผัส โดยไม่มีเพศสัมพันธ์เลยก็ได้ นอกจากนี้ หากหญิงตั้งครรภ์ป่วยเป็นโรคซิฟิลิสก็มีโอกาสที่เชื้อจะแพร่กระจายผ่านทางรกไปสู่ทารกในครรภ์ (transplacental transmission) และติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด (congenital syphilis) ได้อีกทางหนึ่งด้วย



รูปที่ 3-3 ลักษณะแผล chancre ของผู้ป่วย primary syphilis ที่พบในอวัยวะต่าง ๆ เช่น อวัยวะเพศชาย (A), ทวารหนัก (B) และลิ้น (C)

ที่มา: (A) จาก accessmedicine.mhmedical.com , (B) จาก phil.cdc.gov และ (C) จาก www.medicaljournals.se

2. ระยะของโรค

2.1 :ซิฟิลิสระยะที่ 1 (primary syphilis) หลังจากที่ถูกผู้ป่วยได้รับเชื้อมาประมาณ 1-3 สัปดาห์ (หรืออาจจะยาวนานถึง 3 เดือนขึ้นกับปริมาณเชื้อที่ได้รับและระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเอง) จะเกิดพยาธิสภาพและการอักเสบบริเวณที่สัมผัสเชื้อจนเป็น chancre ที่มีเชื้อปริมาณมากอาศัยอยู่ (รูปที่ 3-3) ระยะนี้จะเป็นระยะติดต่อสำคัญ เนื่องจากแผลนี้ไม่เจ็บ ไม่คัน อาจมีขนาดเล็กหรืออยู่ในบริเวณที่สังเกตเห็นได้ยากก็มีโอกาสทำให้ผู้ป่วยไม่ได้ไปตรวจวินิจฉัยและได้รับการรักษาที่เหมาะสม จนนำไปสู่การแพร่กระจายโรคต่อไปได้ อย่างไรก็ตาม chancre นี้สามารถหายได้เองภายใน 4-6 สัปดาห์แม้ได้รับการรักษาใด ๆ ข้อสังเกตสำคัญของระยะนี้คือการพบ chancre ในบริเวณอวัยวะเพศ ทวารหนัก มือ ช่องปาก/ริมฝีปาก หน้าอก หรือบริเวณอื่น ๆ ที่สัมผัสกับเชื้อหรือรอยโรคมา อาจพบต่อมน้ำเหลืองโตได้บ้างโดยเฉพาะบริเวณใกล้ chancre

2.2) ซิฟิลิสระยะที่ 2 หรือ secondary syphilis ระยะนี้ส่วนใหญ่เกิดภายหลังได้รับเชื้อมาแล้วประมาณ 4-10 สัปดาห์ (หรืออาจจะ 6 เดือนในบางราย) อาการแสดงที่เด่นชัดที่สุดคือการพบผื่นตามผิวหนัง (skin rash) ได้ทั่วร่างกาย โดยส่วนใหญ่จะเป็นผื่นแดง ไม่คัน ไม่เจ็บ ไม่มีหนอง พบมากบริเวณฝ่ามือ/ฝ่าเท้า (รูปที่ 3-4A) แขน/ขา ลำตัว (รูปที่ 3-4B) หรือเยื่อเมือก เช่น ริมฝีปาก/ในช่องปาก (รูปที่ 3-4C) ในผู้ป่วยบางคนอาจพบผื่นแบบนูนแดง (maculopapular rash) หรือ ผื่นตุ่มหนอง (pustular rash) หรือ condylomata lata (พยาธิสภาพบริเวณผิวหนังลักษณะคล้ายหูด) โดยเฉพาะบริเวณเนื้อเยื่อที่มีความชื้น เช่น อวัยวะเพศ ทวารหนัก ดังรูปที่ 6-4D รอยโรคทางผิวหนังทั้งหมดนี้จะมีเชื้ออยู่ปริมาณมาก ทำให้ระยะนี้ก็เป็นระยะติดต่อที่สามารถแพร่กระจายโรคได้ เช่นเดียวกับ primary syphilis นอกจากนี้ผู้ป่วยซิฟิลิสในระยะนี้อาจมีอาการอื่น ๆ เช่น มีไข้ ปวดหัว เจ็บคอ

ต่อมน้ำเหลืองโต (พบได้ทั่วร่างกายที่มีเชื้อไปถึง) เป็นต้น แม้ไม่ได้รับการรักษาอาการทั้งหมดนี้ก็จะหายไปตัวเอง ภายใน 3-6 สัปดาห์เข้าสู่ระยะแฝงหรือระยะเงียบ (latent phase)



รูปที่ 3-4 พยาธิสภาพที่ผิวหนังของผู้ป่วย secondary syphilis ที่พบที่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ฝ่ามือ/ฝ่าเท้า (A) ลำตัว (B) ในช่องปาก (C) หรือรอยโรคแบบ condylomata lata (D)

ที่มา: (A) จาก std.sagepub.com , (B) จาก www.cmaj.ca , (C) จาก www.medinstitute.org และ (D) จาก bp.api.bmj.com

2.3 ซิฟิลิสระยะแฝง หรือ *latent syphilis* เป็นระยะที่ผู้ป่วยจะไม่มีอาการแสดงใด มีเพียงการตรวจเลือดทางภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิกเท่านั้นที่ยืนยันได้ว่ากำลังติดเชื้อซิฟิลิส ระยะนี้อาจยาวนานได้เป็น 10 ปี อย่างไรก็ตาม ประมาณ 1 ใน 4 ของผู้ป่วยในระยะนี้อาจมีการกลับไปมีอาการ secondary syphilis ใหม่อีกครั้ง (relapse to secondary syphilis หรือ recurrent secondary syphilis) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง 2-4 ปีแรกของการติดเชื้อ ซึ่งรอยโรคที่ผิวหนังก็สามารถเป็นแหล่งในการแพร่กระจายโรคไปสู่ผู้อื่นได้อีกเช่นกัน จากสถิติพบว่าภายหลัง 4 ปีไปแล้วผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ relapse อีกแล้ว โดย 1 ใน 3 จะหายจากโรคซิฟิลิสได้เอง ในขณะที่อีก 1 ใน 3 ของผู้ป่วยจะพัฒนาสู่ระยะสุดท้ายของการเป็นโรค

2.4 ซิฟิลิสระยะที่ 3 หรือ *tertiary* หรือ *late syphilis* ผู้ป่วยจะพัฒนามาสู่ระยะนี้หลังจากติดเชื้อมาเป็นเวลาอย่างน้อย 3 ปี ในบางรายอาจยาวนานถึง 15 ปี โดยลักษณะที่เด่นชัดที่สุดของโรคซิฟิลิสระยะนี้คือการเป็นระยะที่มีการทำลายเนื้อเยื่อหรืออวัยวะมากที่สุด (destructive stage) ซึ่งพยาธิสภาพจะเกิดที่อวัยวะใดก็ได้ ที่พบได้มากที่สุด ได้แก่

2.4.1 Cardiovascular syphilis (ประมาณ 80-85%) โดยเชื้อ *T. pallidum* จะไปทำลาย endothelial cells ของเส้นเลือด aorta จนมีการอักเสบเกิดการโป่งพอง (aortic aneurysm) ดังรูปที่ 3-5A เสี่ยงต่อเส้นเลือดแดงใหญ่แตกหรือเลือดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายไม่เพียงพอ

2.4.2 Gummatous syphilis (ประมาณ 10-15%) หรือเรียกอีกอย่างว่า late benign syphilis จะเกิดการอักเสบเรื้อรังบริเวณเนื้อเยื่อที่อวัยวะต่าง ๆ จนเซลล์ตายเป็นจำนวนมากและมีลักษณะคล้ายเนื้องอก หรือ granulomas บริเวณที่พบบ่อยได้แก่ ผิวหนัง กระดูก เป็นต้น ดังรูปที่ 3-5B และ 3-5C

2.4.3 Neurosyphilis (ประมาณ 5-10%) หากเป็น CNS syphilis ในระยะเริ่มแรกที่ยังไม่มีอาการใด ๆ แต่เมื่อเชื้อลุกลามทำลายเนื้อเยื่อสมองมากขึ้นก็จะมีอาการทางประสาท เช่น อัมพฤกษ์ (paresis) สมองเสื่อม (dementia) บุคลิกภาพเปลี่ยนไป เป็นต้น แต่หากเชื้อ *T. pallidum* เข้าไปทำลายหลอดเลือดในสมองจนเกิด meningovascular syphilis จะทำให้หลอดเลือดสมองอุดตัน เนื้อเยื่อสมองตาย (infarction) หรือหลอดเลือดสมองแตก (stroke) นำไปสู่อันตรายถึงชีวิตได้ หรือหากเชื้อเข้าไปทำลายไขสันหลัง (spinal cord) ก็จะทำให้เกิดภาวะไขสันหลังส่วนหลังอักเสบ (tabes dorsalis) ทำให้ระบบ peripheral reflexes สูญเสียไป สูญเสียการควบคุมการทรงตัว/การเดิน เป็นต้น



รูปที่ 3-5 พยาธิสภาพของ tertiary syphilis รูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ ภาวะ aortic aneurysm ในผู้ป่วย cardiovascular syphilis (A) และการเกิด granulomas ในผู้ป่วย gummatous syphilis (B และ C)

ที่มา: (A) จาก pathol.med.stu.edu.cn (B) จาก jama.jamanetwork.com และ (C) จาก menshealth.about.com

3. ลักษณะของโรคซิฟิลิสแต่กำเนิด (congenital syphilis)

โรคซิฟิลิสแต่กำเนิด มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ *T. pallidum* ระหว่างตั้งครรภ์ และเชื้อในเลือดของมารดาจะสามารถผ่านจากรกเข้าสู่เลือดและเนื้อเยื่อของทารกในครรภ์ จนทำให้ทารกติดเชื้อซิฟิลิส พบว่าโอกาสทารกที่คลอดจากมารดาที่ป่วยเป็นโรคซิฟิลิสระยะที่ 1, 2 และระยะแฝง จะติดเชื้อซิฟิลิสด้วยมี 70%, 90% และ 30% ตามลำดับ สามารถแบ่งโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดได้ 2 แบบตามอายุของผู้ป่วยที่ตรวจวินิจฉัยพบ ได้แก่

3.1 Early congenital syphilis คือผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคซิฟิลิสมาตั้งแต่คลอดจนอายุไม่เกิน 2 ปีที่ยังไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการคล้ายกับ secondary syphilis เช่น มีผื่นตามผิวหนัง condylomata lata นอกจากนี้อาจพบอาการอื่น ๆ เช่น การมีไข้ ต่อม้ำเหลืองโต ตับโต ม้ามโต ดีซ่าน เป็นต้น

3.2 Late congenital syphilis คือผู้ป่วยโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดที่อายุเกิน 2 ปีที่ยังไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีผลตึงตืดด้านการเจริญเติบโตทั้งโครงสร้างกระดูกและระบบประสาท ลักษณะอาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ หูหนวก, อาการ neurosyphilis, Hutchinson's teeth (รูปที่ 3-6A), ค้างคาวหรือ saddle nose (รูปที่ 3-6B), กระดูกหน้าแข้งโก่งหรือ Saber shins (รูปที่ 3-6C), เพดานโหว่หรือ perforated palate (รูปที่ 3-6D)



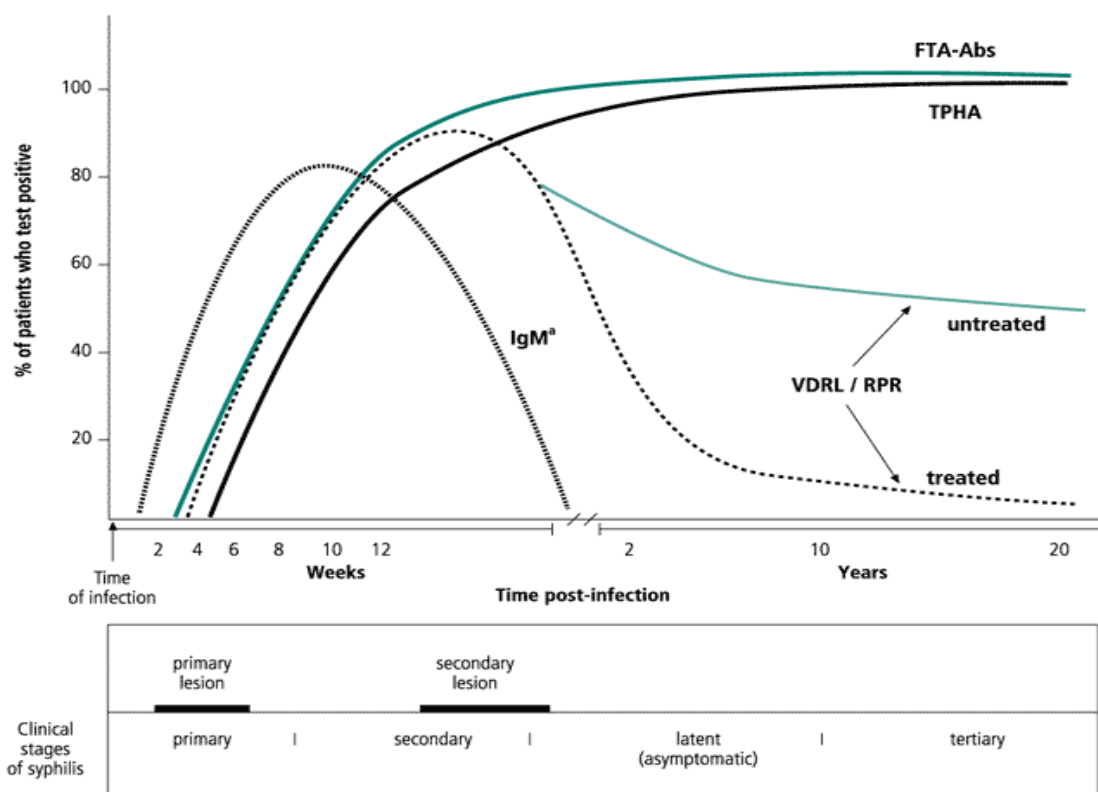
รูปที่ 3-6 ลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วย congenital syphilis ได้แก่ Hutchinson's teeth (A), saddle nose (B), Saber shins (C) และ perforated palate (D)

ที่มา: (A) จาก www.pinterest.com, (B) จาก www.doctorshangout.com, (C) จาก www.studyblue.com, (D) จาก medind.nic.in

เนื่องจากแอนติบอดีโดยเฉพาะ IgG ของมารดานั้นสามารถผ่านรกจากมารดาไปสู่ลูกได้ ดังนั้นการวินิจฉัยโรคซิฟิลิสแต่กำเนิดโดยเฉพาะในทารกแรกคลอดนั้นจำเป็นต้องตรวจแยกว่า แอนติบอดีที่ตรวจพบในเลือดของทารกนั้นเป็นแอนติบอดีของตัวทารกเองที่สร้างขึ้นเพื่อต่อต้านเชื้อ หรือเป็นแอนติบอดีจากเลือดมารดาที่ผ่านเข้ามาสู่ร่างกายลูกทางรก อาจทำได้ 2 วิธี ได้แก่ การตรวจหา specific antibody ชนิด IgM ในเลือดทารก เปรียบเทียบ reagin titer ของเลือดแม่กับเลือดทารก ซึ่งหากในทารกมีระดับ titer มากกว่า บ่งบอกว่าแอนติบอดีนั้นลูกสร้างขึ้นเองจากการได้รับเชื้อ แต่วิธีนี้ควรตรวจติดตามอีกภายใน 3-6 เดือน เนื่องจากแอนติบอดีจากเลือดแม่ก็จะลดลง อาจจะต้องใช้ระยะเวลานานกว่าจะทราบผลแน่นอน แต่เป็นแนวทางที่น่าเชื่อถือมากกว่า

4. การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของโรคซิฟิลิส

หลังจากที่ได้รับเชื้อประมาณ 3-5 วัน ร่างกายจะสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อ *T. pallidum* โดยช่วงแรกจะเป็นแอนติบอดีชนิด IgM ในระดับต่ำ ๆ การตรวจหา IgM ในช่วงเวลานี้จำเป็นต้องอาศัยเทคนิคที่มีความไวสูงมาก หลังจากนั้นจะค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้นประมาณวันที่ 10-20 ของการติดเชื้อ ซึ่งเป็นช่วงเวลาใกล้เคียงกับที่ร่างกายเริ่มสร้างแอนติบอดีชนิด IgG ซึ่งจะอยู่ในร่างกายไปตลอดชีวิต แม้จะหายจากโรคซิฟิลิสแล้วก็ตาม ดังรูปที่ 3-7 โดย specific antibody ทั้งหมดที่ร่างกายสร้างขึ้นไม่มีคุณสมบัติเป็น protective antibody เลย ทำให้ผู้ป่วยสามารถติดเชื้อซิฟิลิสซ้ำได้อีก แม้จะมี specific antibody ต่อเชื้อ *T. pallidum* อยู่แล้วก็ตาม



^a IgM by ELISA or FTA-ABS 195 or immunoblot

WHO 04.69

รูปที่ 3-7 การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในระยะต่าง ๆ ของโรคซิฟิลิส

ที่มา: www.scielosp.org

หากร่างกายมีระบบภูมิคุ้มกันแข็งแรง สร้างแอนติบอดีได้ปริมาณมาก และเชื้อยังแบ่งตัวได้ไม่มาก ร่างกายก็จะสามารถกำจัดเชื้อออกไปได้หมด แต่หากยังมีเชื้อรอดชีวิตและแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ต่อไป ก็จะสามารถกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงกับบริเวณที่เชื้อเข้าร่างกาย ทำให้ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ บวมโตขึ้น เนื่องจากการต่อต้านเชื้อทำให้เกิดการตายของเซลล์และเนื้อเยื่อ น้ำเหลืองจะมีการปล่อยสารที่มีส่วนประกอบเป็นไขมัน

(lipoidal fraction) ออกมา ซึ่งสารส่วนนี้เองมีคุณสมบัติเป็น hapten และรวมกับโปรตีนของตัวเชื้อหรือที่ร่างกายสร้างขึ้นจนทำให้มีคุณสมบัติเป็นแอนติเจนและกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อ lipoidal antigen นี้ออกมา เรียกแอนติบอดีนี้ว่า reagin หรือ lipoidal antibody แอนติบอดีชนิดนี้ไม่จำเพาะต่อโรคซิฟิลิส โรคหรือภาวะอื่นๆ ที่มีการอักเสบและการทำลายเนื้อเยื่อก็สามารถตรวจพบ reagin ได้ แต่เมื่อการอักเสบลดลงหรือหายไป ระดับของ reagin ก็จะลดลงหรือหายไปด้วยเช่นกัน ดังรูปที่ 3-7

5. การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรคซิฟิลิส

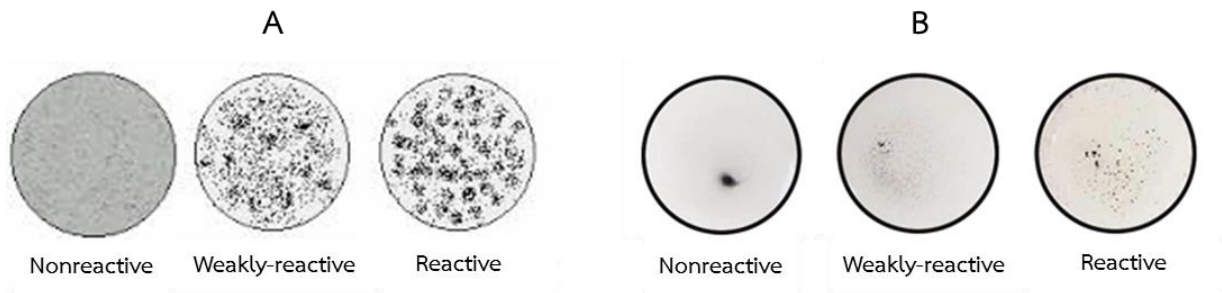
5.1 การตรวจหาตัวเชื้อโดยตรงภายใต้ dark field microscope เหมาะในการวินิจฉัยโรคซิฟิลิสในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ซึ่งเชื้อปริมาณมากอยู่ที่รอยโรค ถือเป็นวิธีที่มีความจำเพาะสูง แต่มีความไวต่ำ

5.2 Screening หรือ Nontreponemal tests: เป็นการตรวจหาระดับของ reagin ซึ่งเป็นแอนติบอดีที่ร่างกายสร้างขึ้นมาตอบสนองต่อ lipoidal antigen ไม่ใช่ต่อแอนติเจนของเชื้อ *T. pallidum* จึงใช้การทดสอบเหล่านี้ในการคัดกรองโรคเท่านั้น การทดสอบที่ยังมีใช้อยู่ในปัจจุบันได้แก่ VDRL (venereal disease research laboratory) และ RPR (rapid plasma reagin) ในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลโดยส่วนใหญ่ใช้การทดสอบ RPR มากกว่า การทดสอบ VDRL อาจมีใช้ในบางห้องปฏิบัติการหรือห้องปฏิบัติการอ้างอิง (reference laboratory) บางแห่งเท่านั้น การอ่านผลปฏิกิริยาของการทดสอบกลุ่มนี้ คือ ผลบวก อ่านว่า reactive ผลลบ อ่านว่า non-reactive นอกจากนี้หากสังเกตเห็นการรวมกลุ่มเล็กน้อยเนื่องจาก reagin มีปริมาณน้อยหรือเพราะ prozone phenomenon อ่านว่า weakly reactive

5.2.1 VDRL เป็นการทดสอบหาแอนติบอดีชนิด reagin ในสิ่งส่งตรวจ โดยใช้แอนติเจนเป็นไขมันที่สกัดจากกล้ามเนื้อหัวใจของวัว หรือเรียกว่า cardiolipin สังเกตการรวมกลุ่มของ immune complex เรียกว่า flocculation (ดังรูปที่ 3-8A) การทดสอบนี้มีข้อดีคือ น้ำยาราคาถูก, วิธีการทดสอบไม่ยุ่งยาก ทำได้รวดเร็ว, สามารถใช้ติดตามผลการรักษาของโรคได้และเป็นวิธีทดสอบที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค neurosyphilis แต่มีข้อด้อยคือไม่จำเพาะต่อโรคซิฟิลิส พบผลผลบวกปลอมทางชีววิทยา (biological false positive) ในโรคติดเชื้อหลายชนิด เช่น โรคมาลาเรีย typhus เป็นต้น หรือโรคที่มีการทำลายเนื้อเยื่อร่างกาย เช่น autoimmune diseases เป็นต้น ต้องนำซีรัมไปอุ่นที่ 56 °C เพื่อทำลายคอมพลีเมนต์ก่อนทำการทดสอบ, น้ำยามีความคงทนต่ำ จำเป็นต้องเตรียมแอนติเจนใหม่ทุกวัน ความไวไม่สูงมาก ไม่เหมาะกับการทดสอบกับผู้ป่วยซิฟิลิสระยะที่ 1 ช่วงแรก ๆ หรือ ระยะที่ 3 ที่มีระดับ reagin ไม่สูงมากนัก แต่ในขณะเดียวกันอาจพบผลลบปลอม (false negative) ได้ในกรณีที่มีระดับ reagin สูงมากจนเกิด prozone phenomenon, มีขั้นตอนการส่องปฏิกิริยาใต้กล้องจุลทรรศน์เพื่อยืนยันผลลบ

5.2.2 RPR เป็นการทดสอบเพื่อตรวจหา reagin เช่นเดียวกับ VDRL แต่มีการปรับปรุงข้อด้อยบางประการให้ดีขึ้น โดยมีการดัดแปลงน้ำยาให้มีความคงทนมากขึ้น ไม่ต้องมีขั้นตอนการบ่มสิ่งส่งตรวจที่ 56 °C และมีผสมผงถ่าน

(charcoal) ลงใน cardiolipin antigen ทำให้สามารถอ่านปฏิกิริยาดูตาเปล่าได้ชัดเจนยิ่งขึ้นโดยไม่ต้องยืนยันผลด้วยกล้องจุลทรรศน์ (ดังรูปที่ 3-8B)

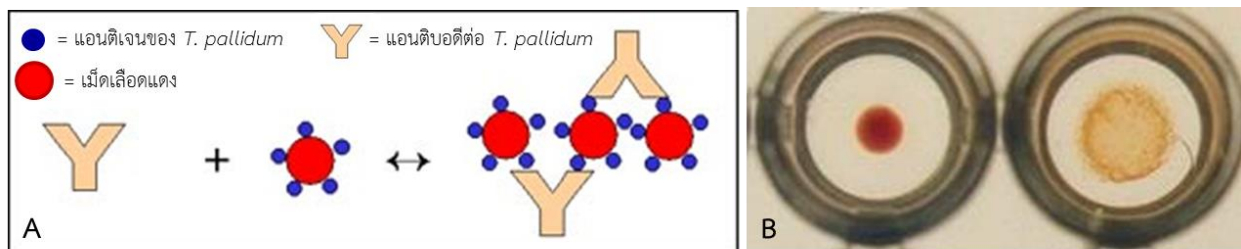


รูปที่ 3-8 การทดสอบแบบ screening หรือ Nontreponemal tests ของโรคซิฟิลิส (A) คือการทดสอบ VDRL และ (B) คือการทดสอบ RPR

ที่มา: (A) จาก www.microrao.com และ (B) จาก www.arlingtonscientific.com

5.3 Confirmatory หรือ Treponemal tests: เป็นการทดสอบหา specific antibody ต่อแอนติเจนของเชื้อ *T. pallidum* โดยตรง จึงสามารถใช้ผลเพื่อยืนยันการวินิจฉัยได้ว่า ผู้ป่วยติดเชื้อซิฟิลิสจริง โดยการทดสอบในกลุ่มนี้มีหลากหลายเทคนิค โดยเทคนิคที่มีใช้กันในห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลได้แก่

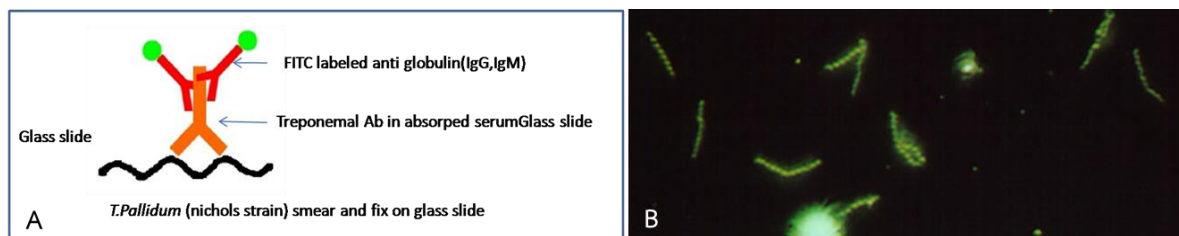
5.3.1 Treponemal pallidum hemagglutination test หรือ TPHA เป็นการทดสอบที่อาศัยหลักการ indirect หรือ passive hemagglutination โดยใช้เม็ดเลือดแดงที่เคลือบแอนติเจนของเชื้อ *T. pallidum* มาทดสอบกับซีรัมของผู้ป่วยใน 96-well microtiter plate หากมี specific antibody ก็จะทำให้เม็ดเลือดเกาะกลุ่มกัน (hemagglutination) แผ่เป็นวงกว้างที่ก้นหลุม อ่านผล positive หากไม่มี specific antibody ก็จะไม่เห็นเม็ดเลือดแดงตกตะกอนกระจุกตัวแน่นอยู่ที่ก้นหลุม อ่านผล negative ดังรูปที่ 3-9 การทดสอบนี้ใช้รายงานผลการทดสอบแอนติบอดีต่อเชื้อซิฟิลิสแบบกึ่งปริมาณได้ โดยรายงานเป็น titer



รูปที่ 3-9 หลักการ (A) และผลการทดสอบ TPHA (B) โดยหลุมซ้ายให้ผล negative และหลุมขวาให้ผล positive

ที่มา: (A) จาก www.microbiologybook.org และ (B) จาก <https://www.indiamart.com>

5.3.2 Fluorescent treponemal antibody-absorption test หรือ FTA-ABS เป็นการทดสอบที่อาศัยหลักการ indirect immunofluorescent assay (IFA) แต่มีขั้นตอนในการนำซีรัมไปทำปฏิกิริยากับตัวดูดซับ (absorbent) ซึ่งมีส่วนประกอบของเชื้อ *T. phagedenis* biotype Rieter ซึ่งเป็น treponeme สายพันธุ์ไม่ก่อโรค เพื่อกำจัด non-specific antibody อื่น ๆ ออกก่อน (เป็นขั้นตอน absorption ของวิธีการทดสอบนี้) การทดสอบทำโดยเคลือบตัวเชื้อ *T. pallidum* ลงบนสไลด์แก้ว ให้ทำปฏิกิริยากับ specific antibody ในซีรัม ดังรูปที่ 3-10A หลังจากล้างส่วนที่ไม่ทำปฏิกิริยาออก จึงเติม anti-human immunoglobulin ที่ติดฉลากด้วยสารเรืองแสง (เช่น fluorescein isothiocyanate หรือ FITC) แล้วจึงส่องใต้กล้อง fluorescent microscope หากผู้ป่วยมี specific antibody จะสังเกตเห็นการเรืองแสงบนตัวเชื้อที่เป็นแบคทีเรียรูปเกลียว ดังรูปที่ 3-10 B



รูปที่ 3-10 หลักการ (A) และผลการทดสอบ FTA-ABS (B) เพื่อตรวจหา specific antibody ต่อเชื้อ *T. pallidum*

ที่มา: (A) จาก คู่มือปฏิบัติการรายวิชา 135-321 วิทยานิพนธ์กุ่มกันวิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ ม.สงขลานครินทร์ และ (B) จาก www.paramedical.it

วิธีนี้มีความไวและความจำเพาะสูง เนื่องจากมีขั้นตอน absorption เพื่อกำจัด non-specific antibody อื่น ๆ ออกและใช้สารเรืองแสงช่วยในการเพิ่มความไวในการอ่านผลปฏิกิริยา นอกจากนี้วิธีนี้ยังสามารถดัดแปลงเพื่อตรวจแยกชนิดของแอนติบอดีว่าเป็น IgM เพื่อยืนยัน recent infection ได้อีกด้วย โดยใช้ anti-human IgM ที่ติดฉลากกับสารเรืองแสงเป็น conjugate อาจเรียกการทดสอบนี้ว่า FTA-ABS IgM แต่ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น จำเป็นต้องใช้ fluorescent microscope ที่มีราคาสูงและต้องอาศัยความชำนาญในการทดสอบและอ่านผลปฏิกิริยา หรืออาจพบผลบวกปลอม (false positive) ได้ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ treponeme ชนิดอื่น ๆ จำเป็นต้องอาศัยประวัติ อาการ การตรวจร่างกาย หรือการทดสอบ *Treponema pallidum* immobilization (TPI) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยแยกโรคซิฟิลิส

5.3.3 *Treponema pallidum* particle agglutination หรือ TP-PA เป็นการทดสอบอาศัยหลักการ indirect หรือ passive agglutination คล้ายกับ TPHA แต่ใช้เม็ดเจลาติน (gelatin particle) แทนเม็ดเลือดแดง

แอนติเจนที่ใช้เคลือบบนเม็ดเจลาตินเป็น treponemal antigen ที่สกัดจากเชื้อ *T. pallidum* Nichol's strain การอ่านผลปฏิกิริยาเหมือนกับการทดสอบ TPHA

5.3.4 *Treponema pallidum* immobilization หรือ TPI เป็นการทดสอบที่มีความจำเพาะสูงมาก อาศัยหลักการว่าหากผู้ป่วยมี specific antibody ในซีรัม ก็จะทำปฏิกิริยากับตัวเชื้อ *T. pallidum* ที่ยังมีชีวิต เคลื่อนไหวได้ดี เกิดเป็น immune complex เมื่อเติมคอมพลีเมนต์ลงไปก็จะไปทำปฏิกิริยากับ immune complex จนกระตุ้นให้มีการทำลายตัวเชื้อทำให้เชื้อตายและไม่เคลื่อนที่ (immobilization) โดยการส่องภายใต้ กล้อง dark field microscope วิธีนี้เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจหา specific antibody ของโรคซิฟิลิส แต่ด้วยข้อจำกัดของการเพาะเลี้ยงเชื้อ *T. pallidum* ที่มีชีวิต ทำให้วิธีนี้ไม่มีใช้ในประเทศไทย

นอกจากวิธีการทดสอบที่กล่าวไปข้างต้นแล้ว ปัจจุบันมีการพัฒนาการทดสอบหา specific antibody ต่อเชื้อ *T. pallidum* ขึ้นอีกหลายเทคนิค เช่น ELISA, immunochromatography test (ICT) หรือใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ เพื่อเพิ่มความสะดวกรวดเร็ว ความไว และความจำเพาะของการทดสอบให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า การทดสอบหา specific antibody (หรือ Treponemal test) นั้นอาจให้ผล false positive ได้ในบางกรณี โดยเฉพาะการติดเชื้อในกลุ่ม spirochetes ซึ่งมีคุณสมบัติที่คล้ายคลึงกับเชื้อ *T. pallidum* เช่น *T. phagedenis* biotype Reiter, *T. denticola*, *T. vincentii*, *T. scoliodontum* หรือเชื้อ *Borrelia burgdorferi* (ก่อโรค Lyme disease) แต่มักพบในระดับไตเตอร์ที่ไม่สูงนัก แต่ในกรณีเหล่านี้จะให้ผล RPR เป็น non-reactive ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องทดสอบทั้ง treponemal และ non-treponemal มาแปลผลร่วมกัน เพื่อให้สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อซิฟิลิสได้ถูกต้อง

นอกจากนี้การตรวจยืนยันภาวะ neurosyphilis ยังใช้การทดสอบ VDRL เป็นมาตรฐานอยู่ ซึ่งจำเป็นต้องมีการเจาะเก็บตัวอย่าง CSF ที่ดี ไม่มีเลือดปน จึงจะทำให้ผลการทดสอบน่าเชื่อถือ แต่ยังมีข้อจำกัดคือ ความไวของการทดสอบไม่สูงนัก จึงพบว่าผู้ป่วย active neurosyphilis ยังให้ผลลบ 20-30% จึงจำเป็นต้องแปลผลร่วมกับการตรวจร่างกายอื่น ๆ การตรวจด้านเซลล์และระดับโปรตีนต่าง ๆ ใน CSF ประกอบการวินิจฉัยด้วย

5. การรักษาและการป้องกันโรค

ยา penicillin แบบฉีดเข้าเส้นเลือดหรือกล้ามเนื้อ (intravenous หรือ intramuscular injection) เป็นยามาตรฐานที่ได้ผลดีที่สุดในการรักษาโรคซิฟิลิส ในกรณีไม่มีหรือผู้ป่วยแพ้ยาดังกล่าวสามารถใช้ยา doxycycline, ceftriaxone หรือ azithromycin ได้เช่นกัน เนื่องจากเชื้อซิฟิลิสไม่มีปัญหาการดื้อยา การได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมก็ทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคได้

การป้องกันการติดเชื้อหรือแพร่กระจายโรคทำได้โดยการมีเพศสัมพันธ์อย่างปลอดภัย สวมใส่ถุงยางอนามัยทุกครั้ง หลีกเลี่ยงการสัมผัสกับรอยโรค โดยเฉพาะในซิฟิลิสระยะที่ 1 และ 2 (รวมทั้งขณะ relapse ของระยะแฝง

ด้วย) หากมีพฤติกรรมเสี่ยงมาแล้ว ก็ควรหมั่นสำรวจตัวเองเพื่อสังเกตหารอยโรคที่อาจเกิดขึ้นตามร่างกาย หญิงตั้งครรภ์จำเป็นต้องตรวจคัดกรองโรคซิฟิลิสเพื่อป้องกันการเกิด congenital syphilis ที่อาจส่งผลร้ายแรงกับทารกในครรภ์ได้

เอกสารอ้างอิง

1. หัสดี อัมภาสกิจ. 2538. Clinical serology. โรงพิมพ์ โอ เอส พรินต์ติ้งเฮาส์, กรุงเทพฯ.
2. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. 2562. ซิฟิลิส โรคร้ายกลับมาระบาด. https://ddc.moph.go.th/doe/journal_detail.php?publish=7718 เขียนเมื่อ 14 สิงหาคม 2562 เข้าถึงเมื่อ 26 มิถุนายน 2563
3. Mary Louise Turgeon. 2009. Immunology and serology in laboratory medicine (4th edition). Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri.
4. Christine Dorresteyn Stevens. 2010. Clinical immunology & serology: A laboratory perspective (3rd edition). F.A. Davis Company. Philadelphia.
5. Roderick Nairn, Matthew Helbert. 2007. Immunology for medical students. Mosby Elsevier, Philadelphia.
6. Patrick French. 2007. Syphilis. British Medical Journal ;334:143
7. <http://www.cdc.gov/std/syphilis>
8. Magnarelli LA1, Miller JN, Anderson JF, Riviere GR. 1990. Cross-reactivity of nonspecific treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease. J Clin Microbiol ;28(6):1276-9.