

บทความรับเชิญ (Invited review article)

ภาวะข้อเสื่อมจากชิคุงุนยา

Degenerative joint disease by Chikungunya

ศิริวรรณ องค์กรไชย

หน่วยวิจัยที่มีความเป็นเลิศทางด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อและสเต็มเซลล์

ภาควิชาชีวเคมีและศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี

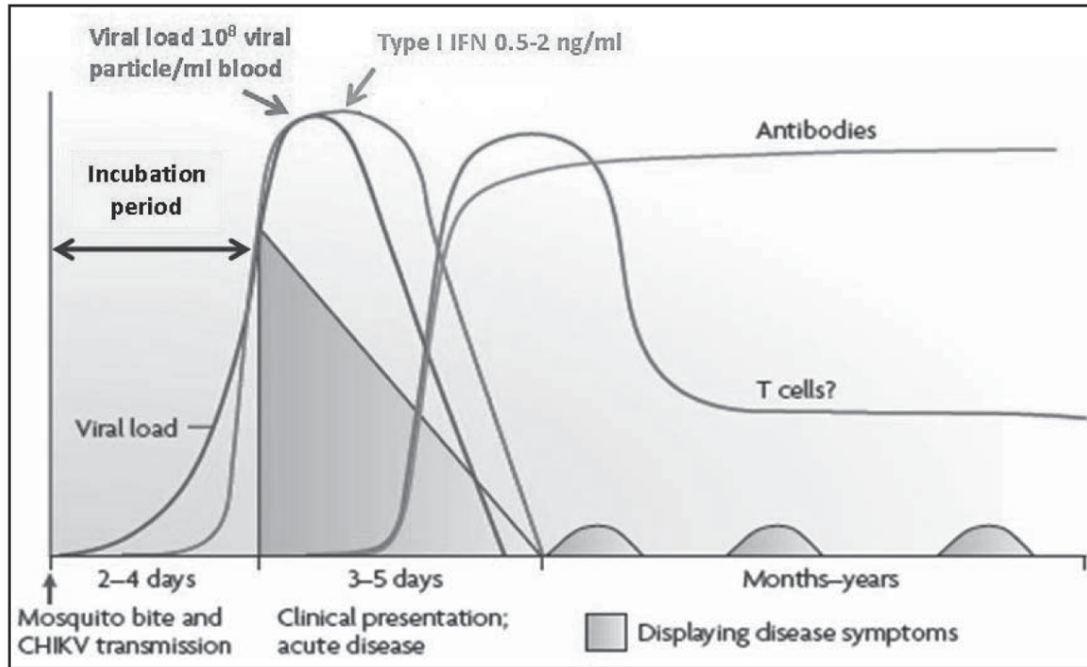
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

E-mail address: siriwan.ongchai@gmail.com

ชิคุงุนยา (Chikungunya virus) เป็นอาร์เอ็นเอไวรัส สกุล alphavirus ตระกูล Togaviridae ไวรัสชนิดนี้เป็นสาเหตุของโรคชิคุงุนยา ซึ่งสามารถแพร่ติดต่อในมนุษย์โดยมีพาหะเป็นยุงลายชนิด *Aedes aegypti* และ *Aedes albopictus* ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่สามารถเป็นพาหะของโรคไข้เลือดออกแดงก็ได้อีกด้วย<sup>(1,2)</sup> หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อไวรัสนี้ จะมีระยะฟักตัวประมาณ 2-4 วัน โดยจะพบเชื้อไวรัสเพิ่มขึ้นสูงสุดในระยะ 3-5 วัน (รูปที่ 1) ระยะนี้ ผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูงอย่างฉับพลัน อาจพบอาการชักร่วมกับภาวะไข้สูงได้มากกว่าที่พบในไข้เลือดออกแดงก็ พบมีผื่นแดงขึ้นตามร่างกาย มีอาการปวดศีรษะและปวดตามข้อต่างๆ<sup>(3)</sup> ในระยะที่ผู้ป่วยมีไข้สูง จะสามารถตรวจพบไวรัสอยู่ในกระแสเลือดมากที่สุด เมื่อยุงลายตัวเมียกัดและดูดเลือดผู้ป่วยในระยะนี้ เชื้อไวรัสจะเข้าสู่กระเพาะยุงและเพิ่มจำนวนมากขึ้น บางส่วนจะเข้าไปอยู่

ในต่อมน้ำลาย ดังนั้น ยุงนี้จึงสามารถแพร่เชื้อต่อไปได้เมื่อกัดคนอื่น

โรคชิคุงุนยามีประวัติการแพร่ระบาดแรกเริ่มในเขตทวีปอาฟริกา อาศัยการแพร่เชื้อสองวงจรถือ คน-ยุง-ลิง<sup>(5)</sup> ต่อมาเมื่อเชื้อนี้แพร่เข้ามาในเขตชุมชนซึ่งมียุงลายชุกชุม จึงเกิดการพัฒนากลายเป็นวงจรถือคนสู่คนโดยมีพาหะเป็นยุงลาย พบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสชนิดนี้เป็นครั้งแรกในทวีปเอเชียเมื่อปีพุทธศักราช 2501 ที่ประเทศไทย โดย Hammon W McD<sup>(6)</sup> จากนั้นจึงมีรายงานการตรวจพบผู้ติดเชื้อในประเทศต่างๆ ของทวีปเอเชียมากขึ้นเรื่อยๆ อุบัติการณ์ของโรคชิคุงุนยาเป็นไปตามการแพร่กระจายและความชุกชุมของยุงลาย ดังนั้น จึงพบการแพร่ระบาดในฤดูฝนมากกว่าฤดูอื่นๆ ในประเทศไทย พบการระบาดมากในเขตภาคใต้มากกว่าภูมิภาคอื่น โดยเฉพาะจังหวัดนราธิวาส สงขลา ปัตตานี ยะลา ตรัง พัทลุง และสตูล<sup>(7)</sup> แม้โรคนี้จะมีพาหะเป็นยุงลายชนิดเดียวกับ



**รูปที่ 1** พยาธิกำเนิดของโรคชิคุนกุนยา หลังจากถูกยุงกัด เชื้อชิคุนกุนยาจะใช้เวลาฟักตัวประมาณ 2-4 วัน เพื่อเพิ่มจำนวนและแพร่สู่อวัยวะต่างๆ ทางกระแสเลือด ในช่วง 3-5 วันจะตรวจพบเชื้อในกระแสเลือด ได้สูงสุดระยะนี้ผู้ติดเชื้อจะมีไข้สูงอย่างเฉียบพลัน ร่วมกับอาการอื่นๆ ร่างกายมีการต่อต้านโดยเพิ่ม การสังเคราะห์ Type-1 IFN โดยทั่วไปอาการต่างๆ จะดีขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม ผู้ติดเชื้อ บางรายจะมีอาการกำเริบกลับเป็นระยะสั้นๆ หลายครั้งในช่วงเวลาที่อาจนานมากกว่าหนึ่งปี (ดัดแปลง จาก Schwartz O and Albert ML<sup>(4)</sup>)

โรคไข้เลือดออกเดงกี ซึ่งมักเกิดกับเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี แต่สามารถพบผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาได้ในคนทุกวัย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีอายุมาก จะมีโอกาสหายขาดจากโรคได้ช้ากว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย นอกจากนี้ยังพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคชิคุนกุนยาจะสามารถถ่ายผ่านเชื้อให้ทารกในครรภ์ได้อีกด้วย<sup>(8)</sup> การรักษาในปัจจุบันทำได้เพียงการรักษาแบบประคับประคองตามอาการ (supportive treatment) เช่น ให้น้ำลดไข้ และอาการปวดข้อ รวมทั้งเพิ่มการพักผ่อนให้มากเพียงพอ มีความพยายามผลิตวัคซีน

ป้องกันโรคชิคุนกุนยา แต่พบว่าเชื้อสามารถต้านทานต่อวัคซีน<sup>(9)</sup> การตรวจวินิจฉัยโรคชิคุนกุนยาที่แม่นยำทำได้โดยการตรวจหาเชื้อด้วยวิธี RT-PCR<sup>(10)</sup> นอกจากนั้น ยังสามารถตรวจเลือดเพื่อหาแอนติบอดีต่อเชื้อได้โดยวิธี ELISA<sup>(10)</sup>

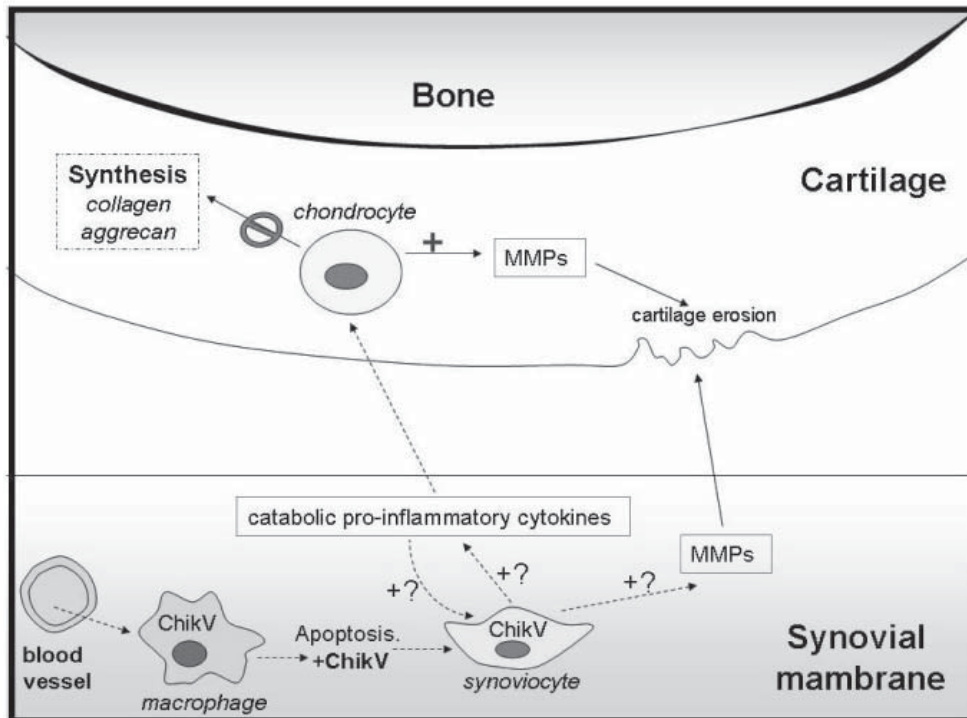
เมื่อผู้ที่มีเชื้อไวรัสชิคุนกุนยาจะฉีดยาเพื่อคัดเลือดคน จะทำให้เชื้อนี้เข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง และเข้าสู่เซลล์ไฟโบรบลาสต์ของผิวหนัง (skin fibroblasts) เพื่อเพิ่มจำนวนก่อนแพร่เข้าสู่กระแสเลือดไปยังอวัยวะต่างๆ

ของร่างกาย ได้แก่ กล้ามเนื้อ ตับ ข้อ ระบบน้ำเหลือง รวมทั้งสมอง<sup>(4)</sup> เซลล์ของร่างกายที่ติดเชื้อไวรัสชิคุนคุนยาจะมีการตายแบบ apoptosis<sup>(11)</sup> ในขณะที่ร่างกายจะมีการตอบสนองต่อเชื้อนี้โดยเริ่มจากระบบ innate immune ผ่านวิถีกระตุ้นการสังเคราะห์ Interferon type I (Type-1 IFN) ทำให้สามารถตรวจพบ Type-1 IFN ในกระแสเลือดสูงมากช่วงสัปดาห์แรก หลังจากการติดเชื้อ (รูปที่ 1) ต่อจากนั้นจึงเป็นระบบ adaptive immune ทำให้สามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสชิคุนคุนยาในซีรัมของผู้ป่วยได้หลังจากได้รับเชื้อประมาณ 1 สัปดาห์

โรคชิคุนคุนยา หรือ “ไข้ปวดข้อยุ่งลาย” ผู้ป่วยจะมีอาการสำคัญคือปวดข้อต่างๆ ในร่างกายเช่นข้อมือ ข้อเท้า และอาการปวดสามารถเปลี่ยนตำแหน่งไปได้เรื่อยๆ (migratory polyarthritis) คำว่า “Chikungunya” มีรากศัพท์มาจาก “kungunvala” ซึ่งเป็นภาษา Makonde ของชนพื้นเมืองที่อยู่ใกล้ประเทศแทนซาเนีย ทวีปอาฟริกา มีความหมายว่า “that which bends up” สอดคล้องกับอาการปวดข้อและภาวะผิดปกติของข้อกระดูกที่พบได้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคชิคุนคุนยา<sup>(12)</sup> ซึ่งจะทิวความรุนแรงขึ้นสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย พบประมาณร้อยละสามสิบของผู้ป่วยโรคชิคุนคุนยามีภาวะเรื้อรัง จากการกำเริบกลับของโรคเป็นระยะๆ ร่วมกับภาวะปวดข้อ ข้ออักเสบ ซึ่งอาจกินเวลานานหลายเดือน จนถึงหลายปี (รูปที่ 1) มีรายงานการตรวจพบโรคข้อเสื่อมอักเสบรูมาตอยด์ร่วมกับโรคชิคุน-

คุนยา<sup>(13)</sup> ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะข้อเสื่อมอย่างรุนแรง จากการวิเคราะห์ซีรัมของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสชิคุนคุนยา พบไซโตไคน์ที่เกี่ยวกับการอักเสบหลายชนิดเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติ เช่น TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  และ IL-6<sup>(13, 14)</sup>

โดยทั่วไปของการเกิดภาวะข้ออักเสบ เช่น ข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย หรือไวรัส บางชนิด (Septic arthritis) เซลล์ synovial fibroblast จะถูกกระตุ้นให้เพิ่มการสังเคราะห์ catabolic pro-inflammatory cytokine โดยเฉพาะ TNF $\alpha$  และ IL-1 $\beta$  ซึ่งไซโตไคน์กลุ่มนี้จะเร่งให้มีอัตราการสลายเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนสูงกว่าอัตราการสังเคราะห์ซ่อมแซม โดยเพิ่มการสังเคราะห์เอนไซม์ย่อยสลายเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน ได้แก่ matrix metalloproteinases (MMPs) ขณะเดียวกันกลับยับยั้งการสังเคราะห์สารสำคัญของเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน เช่น คอลลาเจน และแอกกรีแคน<sup>(15)</sup> หากภาวะเช่นนี้เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง จะทำให้เนื้อเยื่อกระดูกอ่อนบางลงเรื่อยๆ จนหมด ส่งผลให้การทำงานของข้อผิดปกติ ร่วมกับการผิดรูปของกระดูกบริเวณข้อต่อ จนเกิดความพิการได้ในที่สุด ดังนั้น หากผู้สูงอายุซึ่งป่วยเป็นโรคชิคุนคุนยาเรื้อรัง และซึ่งมีภาวะปวดข้อ ข้ออักเสบอย่างต่อเนื่อง จะเป็นสาเหตุสำคัญของการเสื่อมทำลายอย่างรุนแรงของกระดูกอ่อน แม้กลไกที่แท้จริงของการเกิดข้อเสื่อมในโรคชิคุนคุนยา ยังไม่ได้มีการพิสูจน์อย่างแน่ชัด แต่ในเบื้องต้นอาจสรุปเป็นทฤษฎีดังแสดงในรูปที่ 2



**รูปที่ 2** ทฤษฎีกลไกการเกิดข้อเสื่อมในผู้ป่วยโรคชิกุงุนยา เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกาย จะมีการเพิ่มจำนวนและแพร่ไปยังอวัยวะต่างๆ ทางกระแสเลือด เซลล์แมคโครฟาจาบางส่วนที่ติดเชื้อไวรัสอาจหลุดเข้าสู่ข้อต่อ ทำให้เซลล์สร้างเส้นใยเยื่อข้อต่อเช่น synoviocytes ติดเชื้อไวรัสนี้ ส่งผลให้เยื่อข้ออักเสบ และเกิดการกระตุ้นการสังเคราะห์ catabolic pro-inflammatory cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการสลายเนื้อกระดูกอ่อน เช่น  $TNF\alpha$  และ  $IL-1\beta$  ซึ่งบางส่วนของไซโตไคน์นี้อาจย้อนกลับมากระตุ้นตัวเอง หรือเซลล์ข้างเคียง ส่งผลให้เอนไซม์ MMPs ถูกสังเคราะห์มากขึ้น แล้วแพร่ออกสู่น้ำเลี้ยงข้อ ทำให้เนื้อกระดูกอ่อนถูกย่อยทำลาย ในขณะที่ catabolic pro-inflammatory cytokines มีปริมาณสูงขึ้น จะส่งผลให้เซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) ถูกกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ MMPs มากขึ้น แต่กลไกการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุลเพื่อซ่อมแซมเนื้อเยื่อกลับถูกยับยั้ง หากปรากฏการณ์เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง ซ้ำๆ จากการกำเริบกลับของโรค ร่วมกับการมีภาวะข้ออักเสบเรื้อรัง จะส่งผลให้เกิดข้อเสื่อมอย่างรุนแรงในผู้ป่วยโรคชิกุงุนยา ( $ChikV = chikungunya$ ,  $MMPs = matrix metalloproteinases$ )

มีรายงานการทดลองนำ primary synoviocytes มาทำให้ติดเชื้อไวรัสชิกุงุนยาที่แยกได้จากผู้ป่วย พบว่านอกจากจะทำให้เซลล์ primary synoviocytes ตายมากกว่าปกติแล้ว เชื้อไวรัสนี้ยังกระตุ้นให้เซลล์ primary synoviocytes เพิ่มการสังเคราะห์ MMP-1 ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญชนิดหนึ่งที่เป็นสาเหตุของ

โรคข้อเสื่อม<sup>(16)</sup> มีรายงานการทำให้เซลล์ human neuroblastoma ติดเชื้อไวรัสชิกุงุนยา<sup>(17)</sup> พบว่า เซลล์ชนิดนี้มีการตายแบบ apoptosis ร่วมกับการเกิดภาวะ oxidative stress ที่เพิ่มสูงขึ้น พบระดับ  $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$  และ  $IL-6$  เพิ่มขึ้นสูงมากกว่าปกติ สอดคล้องกับการเพิ่มขึ้นของ MMPs

การเกิดปรากฏการณ์นี้คล้ายคลึงกับกลไกการเกิดโรคข้อเสื่อม ซึ่งพบว่านอกจากจะมีกลไกที่อาจอธิบายได้ดังแสดงในรูปที่ 2 แล้ว การเกิดภาวะ oxidative stress ในเนื้อเยื่อของข้อต่อ ยังพบว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเสื่อมทำลายเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนในโรคข้อเสื่อมอีกเสบด้วย<sup>(18)</sup> มีรายงานการวิจัยพบว่า methotrexate สามารถลดปริมาณ catabolic pro-inflammatory cytokines ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบชิคุงุนยาได้<sup>(13)</sup> อย่างไรก็ตาม การตรวจหาชิคุงุนยาอาร์เอ็นเอในเนื้อเยื่อข้อต่อ จะพบได้ในระยะ acute phase ของสัตว์ทดลองเท่านั้น ยังไม่เคยมีรายงานการตรวจพบชิคุงุนยาอาร์เอ็นเอในเนื้อเยื่อข้อต่อของคนในระยะ late phase ดังนั้น แม้ผู้ติดเชื้อชิคุงุนยาอาจมีภาวะคุกคามจากการกำเริบกลับของโรคแบบซ้ำๆ แต่ยังไม่อาจสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดข้ออักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยโรคชิคุงุนยา คงต้องการข้อมูลสนับสนุนทางวิทยาศาสตร์ที่รอบด้านมากยิ่งขึ้นกว่านี้ เพื่ออธิบายอาการเด่นที่พบในผู้ป่วยโรคชิคุงุนยา คือ ปวดข้อ ข้ออักเสบ รวมถึงภาวะข้อเสื่อมในผู้ป่วยโรคนี้ โดยเฉพาะกลไกการหลบซ่อนของเชื้อไวรัสชิคุงุนยา การกำเริบกลับของโรค ร่วมกับการเกิดภาวะข้อเสื่อมอักเสบที่สามารถพบอุบัติการณ์ได้ในผู้สูงอายุมากกว่าเด็ก

#### เอกสารอ้างอิง

1. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, et al. Two chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. 2007; 11: 1168.
2. Turell MJ, Beaman JR, Tammareillo RF. Susceptibility of selected strains of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) to chikungunya virus. J. Med. Entomol. 1992; 29: 49-53.
3. Chhabra M, Mittal V, Bhattacharya D, Rana U, Lal S. Chikungunya fever. Indian J Med Microbiol. 2008; 26(1): 5-12.
4. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. Nat Rev Microbiol. 2010; 8(7): 491-500.
5. Enserink M. Chikungunya: No Longer a Third World Disease. Science. 2007; 318(5858): 1860-1.
6. Hammon W McD, Rudnick A, Sather GE. Viruses associated with epidemic haemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. Science. 1960; 131: 1102-3.
7. Thavara U, Tawatsin A, Pengsakul T, Bhakdeenuan P, Chanama S, Anantapreecha S, et al. Outbreak of chikungunya fever in Thailand and virus detection in field population of vector mosquitoes, *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes albop-*

- ictus skuse* (Diptera: Culicidae). South-east Asian J Trop Med Public Health. 2009; 40(5): 951-62.
8. Gerardin P, Carbonnier M, Bintner A, Michault A, Grivard A, Fourmaintraux A, et al. Severe neonatal encephalopathy and haemorrhagic fever as a complication of maternofetal transmission of Chikungunya virus. PLoS Med. 2008; 5: 60.
  9. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. Am J Trop Med Hyg. 2000; 62(6): 681-5.
  10. World Health Organization. WHO - Laboratory Diagnosis of Chikungunya Fevers. [Internet]. 2008. [cited ระบุวันที่สืบค้น]; Available from :nt/EN/Section10/Section2246\_12902.htm.
  11. Sourisseau M, Clémentine SC, Casartelli N. Characterization of reemerging chikungunya virus. PLoS Pathogens. 2007; 3: 89.
  12. Couderc T, Lecuit M. Focus on Chikungunya pathophysiology in human and animal models. Microbes Infect. 2009; 11(14-15): 1197-205.
  13. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur MC, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. BMC Infectious Diseases 2009; 9: 200.
  14. Lisa F, Chow A, Sun YJ, Dyan JCK, Lim PL, Dimatatac F, et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. PLoS ONE. 2009; 4: 4261.
  15. Daheshia M, Yao JQ. The interleukin 1beta pathway in the pathogenesis of osteoarthritis. J Rheumatol. 2008; 35(12): 2306-12.
  16. ลีติอาภา ทองศักดิ์, ศุขธิดา อูบล. การศึกษาอัตราการเพิ่มจำนวนไวรัสและ chemokines จาก Synoviocytes ที่ติดเชื้อไวรัสชิคุนกุนยาในกลุ่มที่แยกได้จากผู้ป่วยและกลุ่มที่ก่อให้เกิดผลขนาดใหญ่. กรุงเทพฯ : คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2554.
  17. Dhanwania R, Khana M, Bhaskarb ASB, Singha R, Patroc IK, Raoa PVL, et al. Characterization of Chikungunya virus infection in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: Role of apoptosis in neuronal cell death. Virus Research. 2012; 163(2): 563-72.
  18. Maneesh M, Jayalekshmi H, Suma T, Chatterjee S, Chakrabarti A, Singh TA. Evidence for oxidative stress in osteoarthritis. Indian J Clin Biochem 2005; 20(1): 129-30.