

การอภิปรายผล

โรคเริ่มเป็นโรคที่พบได้บ่อย และมีสาเหตุจากเชื้อไวรัส Herpes simplex บริเวณที่เกิดโรคได้บ่อย คือ ปาก และอวัยวะเพศ อาการของโรคมีตั้งแต่ไม่มีอาการใดๆ มีอาการไม่มากจนถึงมีอาการรุนแรง (Lawrence และ Patrica, 1986) ผู้ป่วยซึ่งมีภูมิคุ้มกันปกติมักจะมีอาการไม่มากหรือไม่มีอาการเลยแต่การที่โรคเริ่มสามารถเกิดซ้ำได้บ่อยๆ ทำให้เกิดความรำคาญต่อตัวผู้ป่วยเอง และยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีราคาแพง และไม่ช่วยให้แผลหายเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก (Marcia และคณะ, 1985, Fiddian และ Grant, 1985, Corey และคณะ, 1982, Fiddian และคณะ, 1983)

วัตถุประสงค์ในการวิจัย คือ ศึกษาผลของ Zinc monoglycerolate (ZMG) ต่อระยะเวลาการหายของแผลเริ่มชนิดเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันปกติ โดยอาศัยหลักการที่ Zinc สามารถยับยั้งเอ็นไซม์ DNA Polymerase ของไวรัสและขัดขวางการเกิด scission ของ double strand DNA ในขบวนการแบ่งตัวของไวรัส (Zimmer, Luck และ Triebel, 1974) รวมทั้งการที่ ZMG ซึ่งเป็นสารที่เกิดจากการรวมตัวของ Zinc และ glycerol สามารถดูดซึมได้ดีโดยอาศัย glycerol เป็นตัวนำพา สามารถละลายน้ำและแตกตัวให้ zinc ion (Whitehouse, 1988) ซึ่งออกฤทธิ์ได้ดีกว่า zinc ในรูปของสารประกอบอื่นๆ เช่น zinc oxide และ zinc sulfate ซึ่งไม่สามารถแตกตัวให้ zinc ion ได้ นอกจากนี้ยังพบว่า zinc oxide และ zinc sulfate จะถูกดูดซึมเข้าทางแผลได้ต่อเมื่อถูกปิดทับ (occluded) เท่านั้น (Agren, 1990) ดังนั้น ZMG จึงเป็นสารที่ถูกดูดซึมได้ง่าย ออกฤทธิ์ได้ดี และใช้ทาบนแผลได้โดยไม่ต้องปิดทับ สะดวกต่อผู้ป่วย

ในผู้ป่วย 28 คน มีผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษา 1 ราย และ มีผู้ติดเชื้อแบคทีเรียขณะรักษาด้วยยาหลอก 1 ราย การติดเชื้อน่าจะเกิดจากการที่ยาทำให้แผลแห้งตึงและเกิดรอยแตกปริงาย ทำให้แบคทีเรียสามารถเข้า

แผลได้ จากผลการทดลองพบว่า ยาหลอกทำให้เกิดอาการแห้ง ตึงแผล 36% ขณะที่ ZMG ทำให้เกิดอาการแห้ง ตึงแผล 39% (ตารางที่ 16) แต่ไม่พบว่ามีอาการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยที่ใช้ ZMG เนื่องจาก ZMG มีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 33 ปี ระยะเวลาที่เป็นโรค 1-10 ปี มีประวัติของระยะเวลาที่ใช้ในการตกสะเก็ดของแผล (crusting time) และระยะเวลาที่ใช้ในการหายของแผล (healing time) ใกล้เคียงกันในกลุ่ม ZMG และยาหลอก ผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มรับการรักษาในวันที่ 2 หลังมีอาการปรากฏ (ค่าฐานนิยม) โดยมีระยะของโรคเป็นตุ่มน้ำใสและตุ่มหนอง เมื่อคำนวณบริเวณของแผล โดยนำระยะที่กว้างที่สุดคูณกับระยะที่ยาวที่สุดของแผล ในหน่วยมิลลิเมตรพบว่ากลุ่มที่ใช้ ZMG มีพื้นที่เฉลี่ย 42.57 ตารางมิลลิเมตร และกลุ่มยาหลอกมีพื้นที่เฉลี่ย 27.78 ตารางมิลลิเมตร (ตารางที่ 6)

ปัจจัยส่งเสริมให้เกิดโรคซ้ำส่วนใหญ่ คือ การอดนอน (36%) รองลงมา คือ การแกะเกา และกระแทก (15%) และการตากแดด (11%) (ตารางที่ 7) สาเหตุที่การอดนอนเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดโรคซ้ำส่วนใหญ่ในประชากรตัวอย่างกลุ่มนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ทำงานในโรงพยาบาล เช่น พยาบาล คนงาน เจ้าหน้าที่ธุรการ ซึ่งต้องมีการเข้าเวรในช่วงกลางคืน ทำให้การอดนอนเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดโรคซ้ำที่พบได้มากที่สุด

60% ของผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงนำก่อนเกิดโรค 25% มีอาการคัน และ 15% มีอาการคันและเจ็บนำมาก่อนมีตุ่มน้ำใส (ตารางที่ 8) ซึ่งต่างจากรายงานของ Spruance ในปี 1977 พบว่า 65-85% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคเริ่มชนิดเป็นซ้ำที่บริเวณปาก จะมีอาการนำมาก่อน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการขณะเกิดโรค (32%) และในส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการขณะเกิดโรคนั้นพบว่าอาการคันและแสบร้อนที่บริเวณแผลพบได้มากที่สุด (29%) รองลงมาคือ อาการคัน (21%) และแสบร้อนบริเวณแผล (11%) (ตารางที่ 9)

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทุกคนจะได้รับการตรวจหาระดับ Zinc ในเลือด Tzanck test และทำการเพาะเชื้อไวรัสจากแผล โดยเลือกแผลที่ใหม่ที่สุดในวันที่พบแพทย์ ซึ่งจะนับเป็นวันแรกของการรักษาด้วยการตรวจหาระดับ zinc ในเลือดก่อนรับการรักษา ก็เพื่อเป็นตัวเปรียบเทียบกับระดับ zinc ในเลือดหลังการรักษา ซึ่งจะเป็นการตรวจสอบว่าการใช้ ZMG ทาที่บริเวณแผลวันละ 4 ครั้ง จะทำให้ zinc ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด

มากเกินไปถึงระดับที่เป็นพิษหรือไม่ ระดับปกติของ zinc ในเลือดคือ 0.8-1.6 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร พบว่าระดับ zinc ในเลือดก่อนการรักษาอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ZMG และกลุ่มที่ใช้ยาหลอก คือ 0.98 และ 1.54 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตรตามลำดับ ส่วนระดับ zinc ในเลือดหลังการรักษา จะตรวจหลังจากที่แผลหายแล้วโดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจปริมาณระดับ zinc ในเลือดในวันสุดท้ายที่พบแพทย์ พบว่ามีปริมาณเฉลี่ย  $1.08 \pm 0.43$  ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตรในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ZMG และ  $1.21 \pm 0.67$  ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตรในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาหลอก จากการคำนวณทางสถิติ โดยวิธี Wilcoxon sign rank test พบว่า  $T > T_{0.05}$  แสดงว่า การใช้ ZMG ไม่ทำให้ระดับ zinc ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการที่ระดับ zinc ในเลือดไม่สูงขึ้นหลังจากใช้ ZMG ทาแผลไม่ได้บ่งชี้ว่าไม่มีการดูดซึม zinc จากแผลเข้าสู่กระแสเลือด เนื่องจากระดับ zinc ในเลือดจะไม่คงที่แปรตามสภาวะทางร่างกายและจิตใจของผู้ป่วย เช่น ภาวะติดเชื้อ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและภาวะเครียดอาจทำให้ระดับ zinc ในเลือดลดต่ำลงได้ (Prasad และคณะ, 1978)

tzanck test ให้ผลบวก 96% ในระยะที่เป็นตุ่มน้ำใส และให้ผลลบในระยะที่เป็นตุ่มหนอง ซึ่งมีเพียง 2 ราย (ตารางที่ 15) จะเห็นว่าความไวของ tzanck test ต่ำกว่าการเพาะเชื้อจากแผล ซึ่งให้ผลบวก 100% ในลักษณะรอยโรคที่เป็นตุ่มน้ำใส และตุ่มหนอง (ตารางที่ 13) แต่อย่างไรก็ตาม ผลของ tzanck test ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพและความชำนาญของผู้ทำด้วย

การเพาะเชื้อไวรัสจากแผลจะทำในวันแรกและวันต่อไปทุกวัน จนกระทั่งตุ่มน้ำกลายเป็นสะเก็ดแห้ง เพื่อเป็นการหาจำนวนวันที่พบมีเชื้อไวรัส ซึ่งคงคุณสมบัติการเข้าเซลล์ได้ จากแผล (viral shedding time) และแยกชนิด (type) ของเชื้อ herpes simplex ด้วย ผลพบว่าระยะเวลาที่มีเชื้อไวรัสออกจากแผล คือ  $1.46 \pm 0.63$  วัน ในกลุ่มที่ใช้ ZMG และ  $1.85 \pm 0.86$  วัน ในกลุ่มที่ใช้ยาหลอก จากการทดสอบทางสถิติด้วย Wilcoxon sign rank test พบว่า  $T > T_{0.05}$  ไม่สนับสนุน ZMG ทำให้ระยะเวลาที่มีเชื้อไวรัสออกจากแผลน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก สาเหตุอาจเกิดจากปริมาณของ Zinc ion ซึ่งถูกดูดซึมลงไป ในเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสมีปริมาณไม่มากพอที่จะยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสได้ นอกจากนี้การที่ ZMG มีคุณสมบัติทำให้แผลแห้ง และตกสะเก็ดได้เร็ว

(ตารางที่ 10 และ 16) อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ไม่พบเชื้อ HSV จากแผล เนื่องจาก HSV เป็นไวรัสที่ไม่คงทน และการเปลี่ยนสภาวะแวดล้อมเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลการกระจายเชื้อ (William, 1965)

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะของโรคขณะเก็บตัวอย่างกับผลการเพาะเชื้อ HSV พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ZMG ตัวอย่างที่เก็บจากระยะตุ่มน้ำใสและตุ่มหนองให้ผลบวกถึง 100% ขณะที่ตัวอย่างจากแผลให้ผลบวก 50% และตัวอย่างจากสะเก็ดแบบเปียกให้ผลบวก 60% และในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาหลอกพบเชื้อในตุ่มน้ำใสและตุ่มหนอง 100% ในแผล 57% และในสะเก็ดแบบเปียก 27% จะเห็นว่าพบเชื้อในสะเก็ดแบบเปียกในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ZMG มากกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาหลอก เหตุผลน่าจะเกิดจากการที่ ZMG ทำให้แผลตกสะเก็ดได้เร็วกว่า ซึ่งค่าเฉลี่ย คือ  $2.92 \pm 1.07$  วัน ซึ่งยังอยู่ในช่วงเวลาที่มีเชื้อออกจากแผล (ตารางที่ 10 และ 12) ขณะที่ยาหลอกทำให้แผลตกสะเก็ดโดยใช้เวลา  $4.23 \pm 0.97$  ซึ่งเป็นช่วงที่ไม่มีเชื้อออกจากแผลแล้ว

ผลของการตรวจแยกชนิดของไวรัส โดยวิธี Elisa ให้ผลบวก 24 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 28 ราย ซึ่งได้รับการตรวจยืนยันโดยการเพาะเชื้อจากแผล พบว่าเป็นโรคเริ่มจริง และสิ่งส่งตรวจเพื่อตรวจแยกชนิดของไวรัสเป็นแหล่งเดียวกับที่ใช้เพาะเชื้อด้วย จะเห็นว่าวิธี Elisa ให้ผลเพียง 86% เมื่อเทียบกับการเพาะเชื้อ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานผลการวิจัยของ วรรณพรพรณรักษา, ภาวพันธ์ ภัทรโกศล และ สมศักดิ์ ภักดีวงศ์ ห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ.2534 ซึ่งพบว่า การเพาะเชื้อโดยวิธี Shell vial culture (SVC) มีความไวมากกว่าวิธี Elisa โดยสามารถให้ผลบวกเมื่อมีปริมาณไวรัสเพียง 10 Plaque forming unit ในขณะที่วิธี Elisa ให้ผลบวกเมื่อมีปริมาณไวรัส  $10^3$  Plaque forming unit ขึ้นไป นอกจากนี้ยังน่าสงสัยว่าวิธีที่ใช้หลักการ Elisa ในการตรวจหา HSV ของบริษัทต่างกัน ก็มีความไวในการตรวจหาต่างกันเช่น บริษัท Ortho จำกัดมีความไวเพียงร้อยละ 35 ขณะที่น้ำยาของบริษัท Dupont จำกัด มีความไวร้อยละ 93 ในการทดสอบตัวอย่างชุดเดียวกัน (Gonik และคณะ, 1991) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อการตรวจแยกชนิดของไวรัสพบ Herpes simplex type 1 ในผู้ป่วยทุกรายที่เป็นเริ่มที่ปาก และพบ Herpes simplex type 2 ในผู้ป่วยที่เป็นเริ่มบริเวณอวัยวะเพศ (ตารางที่ 15) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลซึ่งทราบกันว่าไวรัสทั้งสองชนิดทำให้เกิดพยาธิสภาพที่อวัยวะต่างกัน คือ Herpes

simplex type 1 มักพบที่ผิวหนัง ตา และปาก ส่วน Herpes virus type 2 มักพบที่อวัยวะเพศ (Nahmias และ Roizman, 1973) แต่การติดเชื้อแบบผสมอาจเกิดขึ้นได้ เช่น ในการศึกษาระบาดของโรคเริมที่อวัยวะเพศ โดย วสันต์ จันทราทิพย์ ในผู้ป่วย 120 ราย ที่สถานกามโรคบางรัก กรุงเทพฯ พบว่าเป็น HSV-1 1.7%, HSV-2 95% และเป็นการติดเชื้อร่วมของ HSV-1 และ HSV-2 0.8%

ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาทาที่แผลวันละ 4 ครั้ง และมาพบแพทย์ทุกวัน จนกระทั่งแผลตกสะเก็ดชนิดแห้ง (Dry crust) และทุก 3 วันจนกระทั่งแผลหายสนิทพบว่าเวลาที่ใช้ในการตกสะเก็ดชนิดแห้ง (crusting time) คือ  $2.92 \pm 1.07$  วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ZMG และ  $4.23 \pm 0.97$  วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาหลอก จากการคำนวณทางสถิติ โดยใช้ Wilcoxon sign rank test พบว่า  $T > T_{0.05}$  แสดงว่าการใช้ ZMG ทำให้แผลตกสะเก็ดเร็วกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 10) และเวลาที่ใช้ในการหายของแผล (healing time) คือ  $6.85 \pm 1.51$  วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ZMG และ  $8.53 \pm 1.39$  วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาหลอก โดยที่  $T < T_{0.05}$  เช่นกัน แสดงว่าการใช้ ZMG ทำให้แผลหายเร็วกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 11) การที่ ZMG ทำให้แผลหายเร็วกว่ายาหลอก อธิบายได้จากการที่ zinc เป็นสารที่สำคัญต่อโครงสร้างและการทำงานของโครมาติน (chromatin) และเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง DNA ดังนั้นการที่เซลล์แบ่งตัวอย่างรวดเร็วในขบวนการหายของแผล (wound healing process) อาจเกี่ยวข้องกับความต้องการ zinc ในปริมาณที่มากขึ้นกว่าปกติ (Prasad และ Aberleas, 1974) และพบว่าการใช้ zinc ion ในปริมาณที่เหมาะสมทาแผลช่วยส่งเสริมให้แผลหายเร็วขึ้นในผู้ป่วยที่มีปริมาณ zinc ในเลือดปกติ โดยพบว่า zinc ion ส่งเสริมให้มี Reepithelialization ของแผล (Agren, 1990)

เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานการใช้ยาอื่นๆ เช่น ในปี 1979 Wahba ใช้ 4% zinc sulfate solution ปิดแผลอย่างน้อย 1 ชั่วโมง วันละ 4 ครั้งหลังเจาะตุ่มน้ำให้แตก พบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการตกสะเก็ดคือ 1-3 วัน และระยะเวลาในการหายคือ 9.5 วัน จะเห็นว่าระยะเวลาที่แผลหายนานกว่าการใช้ ZMG รวมทั้งวิธีการใช้ยาก็ยุ่งยากกว่า ZMG เช่นกัน สำหรับการเปรียบเทียบกับ Acyclovir โดยเฉพาะที่ในโรคเริมที่ปากชนิดเป็นซ้ำนั้น Marcia และคณะในปี 1985 พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในการตกสะเก็ด

คือ 2 วันและระยะเวลาในการหายของแผลคือ 9 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (40% Propylene glycol cream) ซึ่งใช้เวลาในการตกสะเก็ด 2 วัน และเวลาในการหาย 10 วัน จะเห็นว่าระยะเวลาในการหายของแผลในกลุ่มที่ใช้ Acyclovir และยาหลอกไม่ต่างกัน และใช้เวลามากกว่าการใช้ ZMG ในการวิจัยนี้

อาการข้างเคียงจากการใช้ ZMG ได้แก่ แผลแห้ง, ตึง 39% มีอาการตึงและปวดแสบแผล 8% และส่วนใหญ่ไม่มีอาการอะไร 53% (ตารางที่ 14) จากการที่ระดับ zinc ในเลือดไม่สูงเกินระดับปกติหลังการใช้ ZMG และไม่มีอาการที่แสดงถึงพิษของ zinc (zinc toxicity) เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง มึนศีรษะ เป็นต้น แสดงว่า ZMG เป็นสารที่ปลอดภัยเมื่อใช้ทาที่แผล