

บทที่ 2

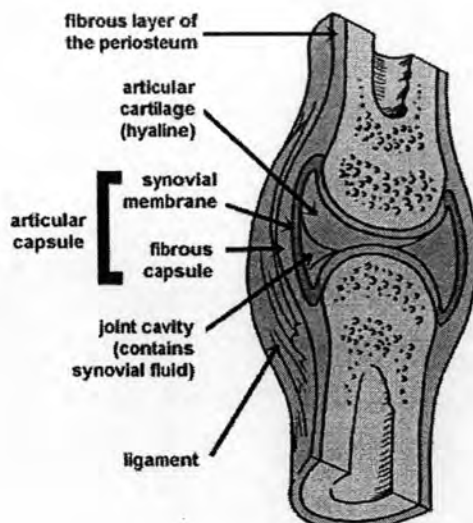
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

คำจำกัดความของโรคข้อเสื่อม

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis; OA) หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า degenerative joint disease (DJD) (May, 1994) จัดเป็นกลุ่มอาการที่เกิดกับข้อต่อที่มีเยื่อข้อ (synovial joint) เป็นภาวะที่เกิดจากการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อ รวมทั้งมีการเสื่อมของเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียงได้แก่ เยื่อหุ้มข้อต่อ , กล้ามเนื้อ , ถุงหุ้มข้อต่อ , กระดูกที่อยู่ใต้กระดูกอ่อน , เอ็นยึดกระดูกและเอ็นยึดกล้ามเนื้อ นอกจากนี้จะพบการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี (biochemistry) และเมแทบอลิซึม (metabolism) ของกระดูกอ่อนผิวข้อ ซึ่งความผิดปกติที่กล่าวมานั้นในที่สุดจะส่งผลทำให้สัตว์เกิดอาการเจ็บปวดบริเวณข้อต่อและไม่ใช้ขา จากการศึกษาของ Huber และ Bill (1994) พบว่า 78% ของสุนัขที่แสดงอาการข้ออักเสบมีสาเหตุมาจากโรคข้อเสื่อม แสดงให้เห็นว่าข้อเสื่อมเป็นสาเหตุของโรคที่เกี่ยวกับข้อที่พบบ่อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับสาเหตุอื่นที่ทำให้มีความผิดปกติของข้อในสุนัข

ลักษณะทางกายวิภาคของข้อที่มีเยื่อข้อ

ข้อที่มีเยื่อข้อเป็นข้อที่สร้างขึ้นเพื่อรองรับการเคลื่อนไหวได้หลายระดับและทิศทาง ประกอบด้วยกระดูก 2 ชิ้นเชื่อมติดกันโดยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่เรียกว่า ถุงหุ้มข้อต่อ ช่องตรงกลางบรรจุด้วยของเหลวคือ น้ำไขข้อ (synovial fluid) ส่วนปลายกระดูกทั้ง 2 ชิ้นปกคลุมด้วยกระดูกอ่อนผิวข้อ ผิวด้านในถุงหุ้มข้อต่อมีเยื่อเรียกว่า เยื่อข้อ และมีเส้นเอ็น (tendon and ligament) บริเวณรอบข้อ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1: ลักษณะทางกายวิภาคของข้อ ซึ่งประกอบด้วยถุงหุ้มข้อต่อ, น้ำไขข้อ, กระดูกอ่อนผิวข้อ, เยื่อข้อและเส้นเอ็น

(จาก <http://www.zoology.ubc.ca/~lacombe/biomania/tutorial/bonejt/jt01ac01.htm> , cited 2006 September 11th)

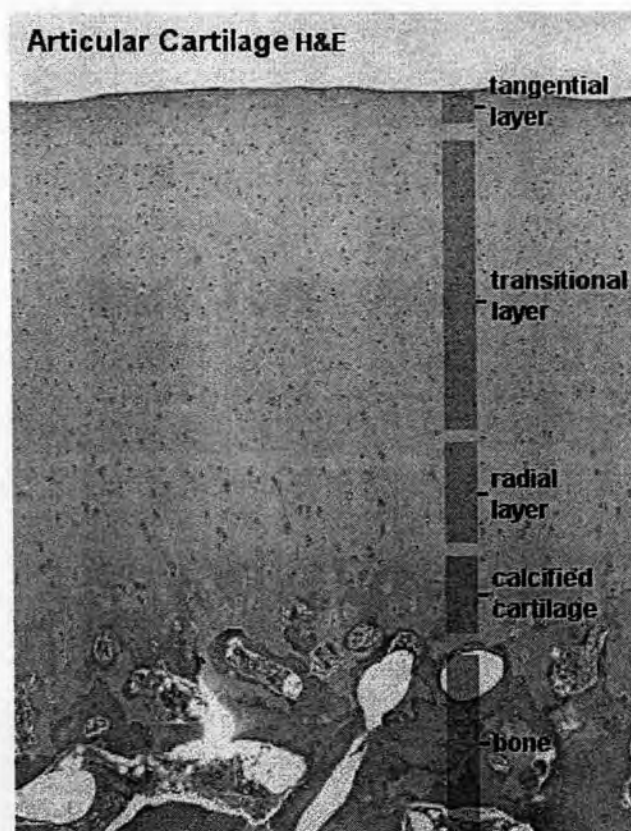
กระดูกอ่อนผิวข้อ

ส่วนปลายกระดูกทั้ง 2 ด้านที่ประกอบเป็นข้อจะถูกคลุมด้วยกระดูกอ่อนผิวข้อซึ่งเป็นกระดูกอ่อนชนิด hyaline cartilage กระดูกอ่อนเป็นเนื้อเยื่อพิเศษที่ปราศจากหลอดเลือด ระบบน้ำเหลือง และเส้นประสาท (Portor, 1997 ; Rosenberg, 1999) กระดูกอ่อนประกอบด้วยเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes) ที่ล้อมรอบด้วยส่วนเนื้อเยื่อนอกเซลล์ (extracellular matrix) ซึ่งมีองค์ประกอบสำคัญเป็นเส้นใย collagen type II และ amorphous ground substance ที่ส่วนใหญ่เป็น proteoglycans

เซลล์กระดูกอ่อนเจริญมาจาก mesenchymal cells โดยเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงเป็น chondroblasts ซึ่งในระยะแรกจะอยู่กันอย่างหนาแน่น ต่อมามีการสร้าง extracellular matrix เพิ่มขึ้น เซลล์จึงอยู่กระจายห่างกันและเจริญต่อเป็น chondrocytes การเปลี่ยนแปลงนี้ถูกควบคุมและส่งเสริมโดย growth factors ต่างๆ เช่น bone morphogenetic proteins (BMPs) โดยเฉพาะ BMP-2 (transforming growth factor หรือ TGF- β) และ cartilage-derived morphogenetic proteins (Athanasou, 2001)

กระดูกอ่อนผิวข้อมีความหนา 2-4 มิลลิเมตร แบ่งเป็น 4 ชั้น ตามลักษณะที่มองเห็นจากกล้องจุลทรรศน์และทิศทางการเรียงตัวของเส้น collagen (Bullough, 1997) ตามรูปที่ 2 ดังนี้

1. superficial layer (tangential zone) ชั้นนี้เซลล์กระดูกอ่อนจะแบนและเรียงขนานกับผิวข้อ เช่นเดียวกับเส้นใย collagen
2. intermediate layer (transitional zone) เซลล์กระดูกอ่อนกระจายอย่างไม่เป็นระเบียบ ท่ามกลางเส้นใย collagen ที่หนาแน่นและเรียงตัวเป็นระเบียบในแนวตั้งฉากกับผิวข้อ
3. deep layer (radial zone) เซลล์กระดูกอ่อนเรียงเป็นแถวในแนวตั้ง (column) ท่ามกลาง เส้นใย collagen ที่เรียงตัวในแนวตั้งฉากกับผิวข้อ
4. calcified cartilage เป็นชั้นที่ติดกับกระดูกใต้กระดูกอ่อน เซลล์กระดูกอ่อนมีปริมาณน้อย และมีแคลเซียมมาฝังอยู่ใน extracellular matrix เป็นชั้นที่จำกัดการแพร่สารอาหารจากกระดูกใต้กระดูกอ่อนเข้าสู่กระดูกอ่อนผิวข้อ ทำให้กระดูกอ่อนผิวข้อได้รับสารอาหารโดยตรงจากน้ำไขข้อ



รูปที่ 2 : กระดูกอ่อนผิวข้อแบ่งออกเป็น 4 ชั้น ได้แก่ tangential layer, transitional layer, radial layer และ calcified cartilage

(จาก <http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Cartilage/Images/arc04he.jpg>, cited 2006 September 11th)

เยื่อข้อ

เยื่อข้อแบ่งเป็น 2 ชั้น ได้แก่ ชั้น intima และชั้น subintima

เยื่อข้อชั้น intima เป็นชั้นในสุด ประกอบด้วยเซลล์เยื่อข้อ (synovial lining cells หรือ synoviocytes) เป็นเซลล์รูปร่างแบนหรือสี่เหลี่ยมเรียงกันหนึ่งหรือสองชั้น จากลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสามารถแบ่ง synoviocytes เป็น 2 ประเภทได้แก่

1. type A cells พบประมาณร้อยละ 25 มีลักษณะต่างๆ คล้ายเซลล์ macrophage ทำหน้าที่เก็บกินเซลล์แปลกปลอมและเศษเซลล์ (phagocytic activity)
2. type B cells พบประมาณร้อยละ 75 เป็นเซลล์ที่มี rough endoplasmic reticulum, Golgi system และ pinocytic vesicles จำนวนมาก ทำหน้าที่สร้าง hyaluronic acid และส่วนประกอบต่างๆ ในน้ำไขข้อ ได้ชั้น intima ไม่มี basement membrane ชัดเจน แต่มีส่วนประกอบของ basement membrane เช่น perlecan, laminin และเส้นใย collagen type IV

เยื่อข้อชั้น subintima เป็นชั้นที่อยู่ถัดเข้าไปจากชั้น intima ประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด ได้แก่ เซลล์ไขมัน, fibroblasts, histiocytes และ mast cells แทรกอยู่ใน extracellular matrix ซึ่งเป็นเส้นใย collagen type I, III, V, IV, glycosaminoglycans, proteoglycans, tenascin และ fibronectin

น้ำไขข้อสร้างจาก synoviocyte type B เป็นส่วนน้ำเลือด (plasma) ประกอบด้วย hyaluronic acid และ lubricin (small protein nitholigosaccharide chains) ทำหน้าที่ในการหล่อลื่นเคลือบผิวข้อ และให้สารอาหารแก่เซลล์กระดูกอ่อนในกระดูกอ่อนผิวข้อ (Bullough, 1997 ; Athanasou, 2001)

น้ำไขข้อ

ข้อปกติจะมีน้ำไขข้อปริมาณเพียงเล็กน้อย น้ำไขข้อจะเคลือบผิวหน้าเยื่อข้อ ทำหน้าที่เป็นแหล่งอาหารขององค์ประกอบข้อที่ไม่มีหลอดเลือดมาเลี้ยง เช่น กระดูกอ่อนผิวข้อและยังช่วยในการหล่อลื่นทำให้การเคลื่อนไหวข้อเป็นไปได้โดยสะดวก

น้ำไขข้อเกิดจากการกรองผ่านของน้ำและสารละลายขนาดเล็ก ซึ่งผ่านจากหลอดเลือดเข้าสู่ช่องข้อ โดยอาศัยความแตกต่างความดันน้ำ (hydrostatic pressure) และความดัน osmotic (osmotic pressure) ระหว่างหลอดเลือดและช่องข้อ น้ำไขข้อมี albumin, hyaluronic acid และ lubricin ซึ่งเป็นสารที่ช่วยในการหล่อลื่นของข้อ นอกจากนี้ยังมีส่วนประกอบอื่นๆ อันเนื่องมาจากเมแทบอลิซึมของเยื่อข้อและกระดูกอ่อนผิวข้อ น้ำไขข้อจะถูกดูดกลับ (clearance) ผ่านทางระบบน้ำเหลืองในเยื่อข้อ

คุณสมบัติที่สำคัญของน้ำไขข้อคือ ช่วยในการหล่อลื่น (lubrication) การหล่อลื่นในข้อแบ่งออกเป็น 2 แบบคือ

1. fluid – film lubrication มีของเหลวฉาบอยู่ที่บริเวณผิวข้อ เพื่อช่วยในขณะที่ยังมีการเคลื่อนไหว

2. boundary lubrication เป็นการหล่อลื่นขณะที่มีการสัมผัสผิวข้อทั้งสองข้าง เพื่อช่วยลดแรงเสียดทานในขณะที่มีแรงกดกระทำต่อข้อที่อยู่กับที่ ในปัจจุบันมีการวัดองค์ประกอบของน้ำในข้อต่อ เพื่อประเมินภาวะเมแทบอลิซึมในข้อ และตัวบ่งชี้ (markers) ต่างๆ เช่น ตัวบ่งชี้การหมุนเวียนกระดูกอ่อนผิวข้อและตัวบ่งชี้การอักเสบ

ส่วนประกอบทางชีวเคมีของ extracellular matrix

extracellular matrix ถูกสร้างและควบคุมปริมาณโดยเซลล์กระดูกอ่อน ประกอบด้วยส่วนประกอบหลักคือ น้ำ เส้นใย collagen และสารอินทรีย์ (organic substance) ได้แก่ proteoglycans, hyaluronic acid และ glycoproteins ส่วน matrix ที่อยู่ล้อมรอบชิดกับเซลล์กระดูกอ่อน (territorial matrix) จะมีความเข้มข้นของ proteoglycans มากกว่าและมีเส้นใย collagen ละเอียดยกกว่า matrix ที่อยู่ไกลออกไป (interterritorial matrix)

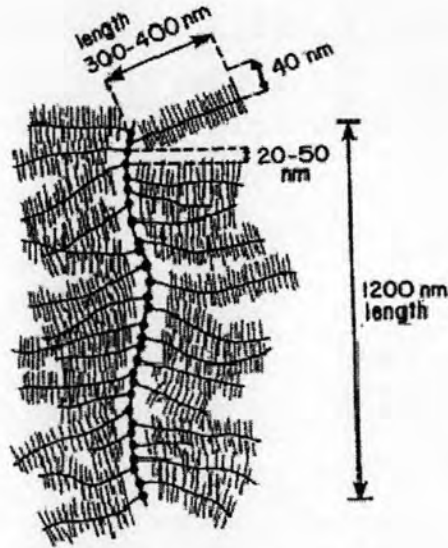
กระดูกอ่อนผิวข้อมีน้ำเป็นส่วนประกอบที่สำคัญประมาณร้อยละ 65-80 ของน้ำหนักทั้งหมด โดยจะพบมากที่บริเวณชั้นผิวของกระดูกอ่อนผิวข้อ และน้อยลงในชั้นลึก ส่วนใหญ่ประกอบอยู่ในโมเลกุลของ proteoglycans หรืออยู่ระหว่างเส้นใย collagen ทำให้เกิดเป็นลักษณะอ่อนเหลวหรือเจล (gel) ส่วนน้อยที่สามารถแลกเปลี่ยนกับน้ำในข้อได้ (Mankin, 2001) เมื่อได้รับแรงกด กระดูกอ่อนผิวข้อจะค่อยๆ รีดน้ำออกสู่ผิวด้านนอกและช่วยสร้างเป็นแผ่นหล่อลื่นที่บริเวณผิว เมื่อแรงกดลดลง น้ำเหล่านี้จะแทรกซึมกลับเข้าสู่กระดูกอ่อนผิวข้อเช่นเดิม (Solomon, 2001)

เส้นใย collagen พบประมาณร้อยละ 48-62 ของน้ำหนักแห้ง ส่วนใหญ่ร้อยละ 80-90 เป็นเส้นใย collagen type II ซึ่งประกอบด้วย polypeptide chains ที่เหมือนกัน 3 เส้น (รูปที่ 3) แตกต่างจากเส้นใย collagen type I ซึ่งมี polypeptide chain α -1 จำนวน 2 เส้นและ α -2 จำนวน 1 เส้น นอกจากนั้นเส้นใย collagen type II มี hydroxylasine และ galactosyl-glucosyl-disaccharides มากกว่า type I (Athanasou, 2001 ;Mankin, 2001)



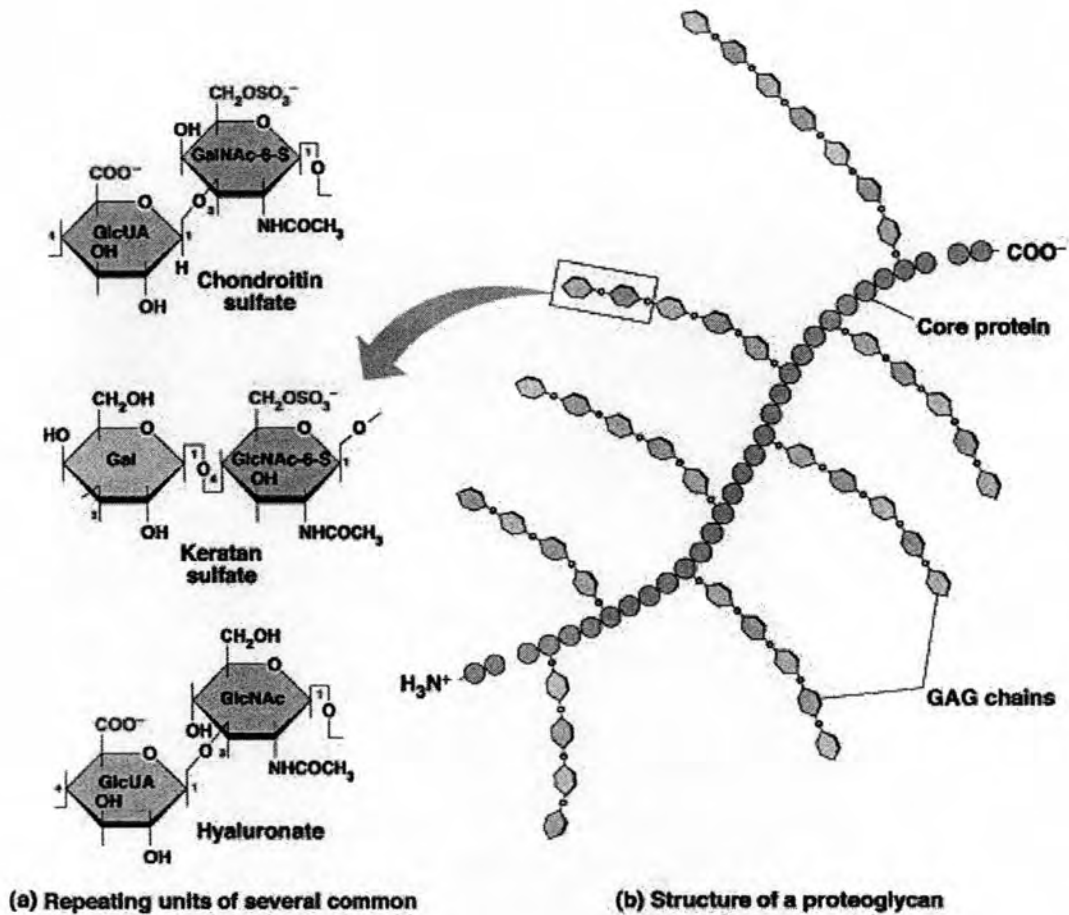
รูปที่ 3 : โครงสร้างของ collagen ซึ่งมีลักษณะเป็น polypeptide chains 3 เส้นเกี่ยวพันกัน โดย collagen แต่ละชนิดจะมีชนิดของ polypeptide chain ต่างกัน (วารวิทย์, 2546)

proteoglycans เป็นส่วนประกอบของกระดูกอ่อนผิวข้อถึง 10% ของน้ำหนักทั้งหมด (Portor, 1997) ส่วนใหญ่ร้อยละ 80-90 เป็น large aggregating type เรียกว่า aggrecan ประกอบด้วยแกนโปรตีนและมีโมเลกุล glycosaminoglycans มากเกาะ โดย glycosaminoglycans มากถึง 100 โมเลกุลจะจับกับ protein core โดย covalent bond ก่อนที่ proteoglycans จะถูกส่งออกจากเซลล์กระดูกอ่อนเข้าสู่ extracellular matrix



รูปที่ 4 : โครงสร้าง aggrecan ซึ่งประกอบด้วยแกนโปรตีนที่มีโมเลกุลของ glycosaminoglycans มากมายมาเกาะ (วรวิทย์, 2546)

proteoglycans มากถึง 200 โมเลกุลจะจับกับ hyaluronic acid ซึ่งเป็นสารโมเลกุลขนาดใหญ่ ได้เป็นโครงสร้างที่มีขนาดใหญ่ซึ่งขบวนการนี้เกิดขึ้นใน extracellular matrix นอกจากนี้ยังมี proteoglycans ขนาดเล็กเป็น dermatan sulfate proteoglycans I หรือที่เรียกว่า biglycan และ dermatan sulfated proteoglycans II หรือเรียกว่า decorin โครงสร้างของ biglycan ประกอบด้วย protein core จับกับ dermatan sulfate 2 โมเลกุล ส่วนโครงสร้างของ decorin ประกอบด้วย protein core จับกับ dermatan sulfate เพียง 1 โมเลกุล โมเลกุลเหล่านี้จะจับกับเส้นใย collagen และโมเลกุลขนาดใหญ่เพื่อเพิ่มความแข็งแรงและความเหนียวแน่นให้กับกระดูกอ่อนผิวข้อมากขึ้น



รูปที่ 5 : โครงสร้างของ proteoglycan ประกอบด้วยแกนกลางที่เป็นโปรตีนและมี chondroitin, keratan sulfate และ hyaluronate หลายร้อยโมเลกุลมาเกาะ (<http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/CellBio11/1105.JPG>, cited 2006 September 11th)

ใน extracellular matrix ยังพบไซโตไคน์ (cytokines) และ growth factors มากมาย ที่มีผลต่อการสร้างกระดูกอ่อนผิวข้อเช่น insulin-like factor (IGF), transforming growth factor- β , interleukin 1 และ tumor necrosis factor- α (Athanasou, 2001) ส่วนประกอบที่เป็นสารอนินทรีย์ (inorganic substances) ส่วนใหญ่เป็น calcium hydroxyapatite มีประมาณร้อยละ 5-6 ของน้ำหนักแห้ง

เส้นเอ็น

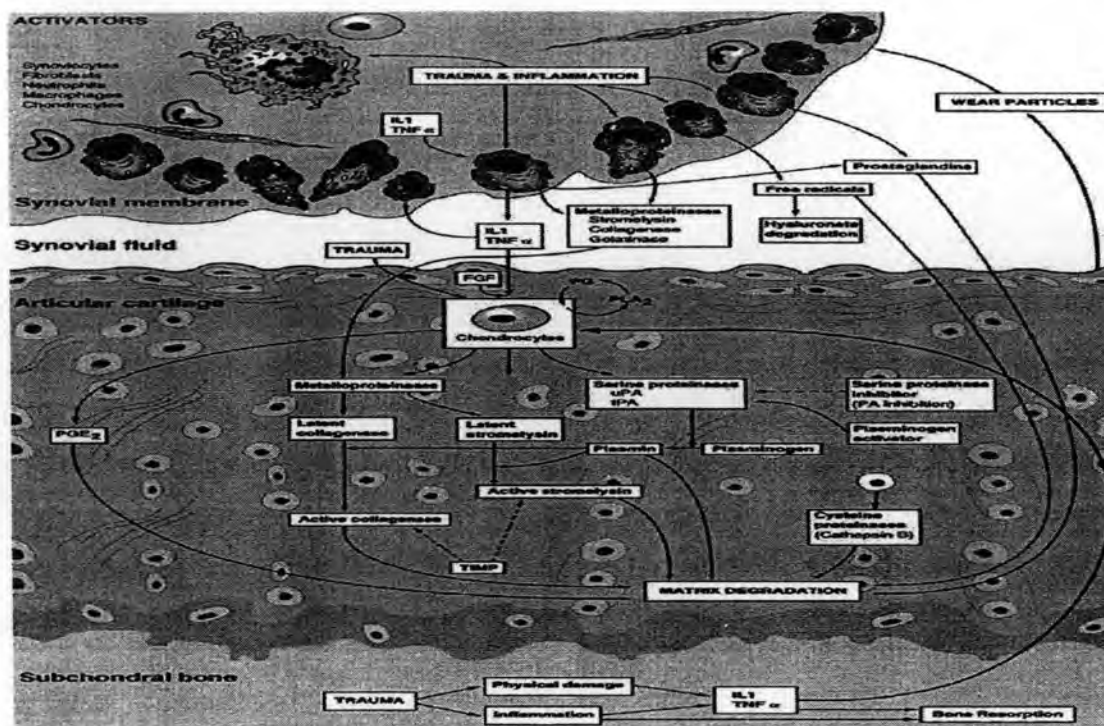
เส้นเอ็นประกอบด้วย

tendon มีโครงสร้างเป็นเส้นหรือแถบที่ยึดระหว่างกล้ามเนื้อและกระดูกทำให้เกิดการเคลื่อนไหวและให้ความมั่นคงแก่ข้อ tendon ถูกออกแบบให้มีความทนทานต่อแรงดึง ดังนั้นเส้นใยที่ประกอบจะอยู่เรียงกันอย่างเป็นระเบียบในแนวเดียวกับแกนแรงดึง

ligament เป็นโครงสร้างที่ยึดกระดูกที่ประกบกันเป็นข้อ ประกอบด้วย fibroblast และเส้นใย collagen เช่นเดียวกับ tendon แต่การเรียงตัวของเส้นใยมีความเป็นระเบียบน้อยกว่าและเป็นเนื้อเยื่อที่มีปลายประสาทมาสัมผัสมาก

พยาธิวิทยาของโรคข้อเสื่อม (Pathology of osteoarthritis)

พยาธิกำเนิดและสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคข้อเข่ายังไม่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน จากการศึกษาที่ผ่านมาเชื่อว่าพยาธิกำเนิดของโรคข้อเสื่อมเกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่กระดูกอ่อนผิวข้อ โดยการเปลี่ยนแปลงในระยะแรกจะเกิดกับกระดูกอ่อนผิวข้อเพียงบางส่วน โดยเฉพาะส่วนที่รับน้ำหนัก กระดูกอ่อนผิวข้อจะนิ่มลง (softening) และสัมพันธ์กับปริมาณ proteoglycans ใน extracellular matrix ที่ลดลงและมีปริมาณน้ำเพิ่มขึ้น (Bullough, 1997) กระดูกอ่อนผิวข้อซึ่งปกติมีลักษณะเรียบและเป็นมันจะเปลี่ยนเป็นขรุขระ มีร่อง (fibrillation) สัมพันธ์กับการแตก (fragmentation) ของเส้นใย collagen (Solomon, 2001) ต่อมาเมื่อกระดูกอ่อนผิวข้อถูกทำลายมากขึ้นเรื่อยๆ จนถึงกระดูกใต้กระดูกอ่อนผิวข้อ ส่งผลทำให้เนื้อเยื่อกระดูกใต้กระดูกอ่อนผิวข้อหนาตัวมากขึ้น (bony sclerosis) และพบช่องหรือถุง (subchondral bone cyst) ที่ภายในบรรจุด้วยเนื้อเยื่อ fibromyxoid หรือสารเหลวคล้าย mucin ซึ่งอาจมีทางติดต่อกับช่องข้อโดยตรง (Athanasou, 2001) บริเวณขอบข้อจะมีกระดูกยื่นออกมา (osteophyte) ซึ่งคลุมโดยกระดูกอ่อนบางๆ เยื่อหุ้มข้อจะหนาและแข็งขึ้น (Portor, 1997) ดังรูปที่ 6



รูปที่ 7 : การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมของกระดูกอ่อน ทำให้มีการสร้างและหลั่งโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบนอกเซลล์จากกระดูกอ่อนมากขึ้น และมีปริมาณของเอนไซม์ในการทำลายมากขึ้นกว่าภาวะปกติหลายเท่า ได้แก่ เอนไซม์ MMPs, TPA เป็นต้น (Goodrich and Nixon, 2004)

การสูญเสีย proteoglycans จากกระดูกอ่อนผิวข้อมีความสำคัญมากเนื่องจากสารชนิดนี้ทำหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการทำหน้าที่ทางชีวภาพของกระดูกอ่อนผิวข้อ ปกติแล้ว proteoglycans จะจับอยู่กับ hyaluronic acid ในรูปของ proteoglycans-hyaluronate aggregate ทำให้มีน้ำหนักโมเลกุลสูง มีคุณสมบัติชอบน้ำ และสอดแทรกอยู่ภายในร่างแหคอลลาเจน (collagen network) ดังนั้น proteoglycans-hyaluronate aggregate จึงช่วยในการรักษาปริมาณของเหลวภายในกระดูกอ่อน ช่วยให้กระดูกอ่อนผิวข้อมีลักษณะลื่น เป็นมัน ยืดหยุ่นและแข็งแรง สามารถรับน้ำหนักและแรงกดกระแทกตลอดจนลดแรงเสียดทาน ขณะเคลื่อนไหวได้เป็นอย่างดี หาก proteoglycans-hyaluronate aggregate ถูกย่อยทำลาย จะส่งผลให้กระดูกอ่อนไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ

การเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของระยะเวลาที่ข้อถูกทำลาย การเปลี่ยนแปลงที่พบได้ก่อนคือ เซลล์กระดูกอ่อนบางเซลล์จะตายไปโดยเฉพะบริเวณผิวข้อ ทำให้เกิดเป็นช่องว่าง (empty lacunae) (Schnitzer, 2000) กระดูกอ่อนผิวข้อชั้นบนสุด (superficial layer) จะติดสี safranin O จางลงเนื่องจากปริมาณ proteoglycans ลดลงและมีปริมาณน้ำเพิ่มขึ้น

เกิดร่องความยาวขนาดเล็กระหว่างเส้นใย collagen (Athanasou, 2001) ร่องนี้มีความลึกแตกต่างกัน อาจลึกถึงชั้นกระดูกใต้กระดูกอ่อนผิวข้อ (Rosai, 1996) เซลล์กระดูกอ่อนในชั้นลึกของกระดูกอ่อนผิวข้อจะเพิ่มจำนวนและมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยจะเห็นเป็นกลุ่ม อาจมีจำนวนมากถึงกลุ่มละ 20 เซลล์และเห็นได้ชัดบริเวณขอบร่อง (Bullough, 1999; Schnitzer, 2000; Athanasou, 2001) รอย tidemark ซึ่งปกติมีเส้นเดียวจะมีจำนวนมากขึ้น (Portor, 1997) เมื่อมีการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อมากขึ้น ร่างกายจะพยายามซ่อมแซมเกิดเป็นพังผืด (fibrous tissue) หรือ fibrocartilage tissue (Athanasou, 2001) ถ้าการทำลายยังคงดำเนินต่อไปกระดูกอ่อนผิวข้อจะถูกทำลายหมดถึงกระดูก ส่วนของกระดูกเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงโดยมีเส้นเลือดเจริญเข้ามาและมีการสร้างกระดูกมากขึ้น มีการเพิ่มจำนวน osteoblast และ bony trabeculae มีขนาดใหญ่ขึ้น (Bullough, 1997) ภายในกระดูกจะพบถุงที่มีขนาดแตกต่างกัน โดยถุงมีผนังเป็นพังผืด บรรจุด้วยของเหลวหรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพันหลายแบบ (fibrous, fibroxyoid หรือ fibroosseous tissue) ขั้นตอนการเกิดถุงยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากมีหย่อมกระดูกตาย (osteonecrosis) หรือเกิดจากแรงกดจากน้ำไขข้อผ่านช่องทางเชื่อมระหว่างกระดูกกับช่องข้อ ทำให้น้ำไขข้อถูกบีบผ่านช่องเหล่านี้เข้าไปสะสมเป็นถุง (Athanasou, 2001; Solomon, 2001) การเปลี่ยนแปลงที่กระดูกผิวข้อทำให้ตำแหน่งการรับน้ำหนักผิดปกติไป โดยมีบางตำแหน่งไม่ได้รับน้ำหนักจะเกิดหย่อมกระดูกพรุน (localized osteopenia) bony trabeculae บางลงและอยู่ห่างกัน (Schnitzer, 2000)

เยื่อข้อในโรคข้อเสื่อมส่วนใหญ่จะปกติ แต่จะพบการเปลี่ยนแปลงได้ โดยในช่วงแรกจะพบเพียงการบวมในชั้น subintima ต่อมาจะมีการหนาตัวในชั้น intima โดยมีทั้งการเพิ่มขนาด (hypertrophy) และการเพิ่มจำนวน (hyperplasia) ของเซลล์เยื่อข้อ (Bullough, 1997) มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเมือก (mucinous change) หรือเกิดเป็นพังผืด มีเซลล์อักเสบชนิดต่างๆ เข้ามาสะสม เช่น lymphocytes และ plasma cells อาจพบ lymphoid follicle ได้ อาจมีเยื่อข้อบางส่วนยื่นขึ้นมาเป็นตุ่มคล้ายนิ้วมือซึ่งมักอยู่บริเวณขอบข้อ เนื้อเยื่อเกี่ยวพันของเยื่อหุ้มข้อจะเกิดการเสื่อมโดยมีความหนาแน่นมากขึ้นและเป็นพังผืดหรือเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเมือก รวมทั้งอาจเกิดรอยแยกระหว่างเส้นใย collagen (Athanasou, 2001)

อาการทางคลินิก

สัตว์ที่เป็นโรคข้อเสื่อมจะแสดงอาการปวดข้อซึ่งอาจไม่ได้เป็นผลมาจากความผิดปกติของกระดูกอ่อนผิวข้อโดยตรง เพราะกระดูกอ่อนเป็นโครงสร้างที่ไม่มีเส้นประสาทมาเลี้ยง แต่อาจเป็นผลมาจากการเพิ่มแรงกดดันที่บริเวณเยื่อหุ้มกระดูกจากกระดูกงอก การเพิ่มแรงดันต่อกระดูกอ่อนใต้กระดูกอ่อนผิวข้อ หลอดเลือดคั่งค้างจากการเพิ่มขึ้นของความดันในไขกระดูก เอ็นและกล้ามเนื้อบริเวณรอบๆ ข้อถูกดึงรั้ง ยังรวมไปถึงการอักเสบบริเวณเยื่อข้อและถุงหุ้มข้อต่อ (Arnoldi, 1972; Hemborg, 1973; Gresham, 1975; Tokunaga, 1981) พิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ (range of motion)

จะเริ่มลดลงเมื่อโรคเป็นมากขึ้น เป็นผลมาจากกระดูกอ่อนผิวข้อถูกทำลาย ทำให้ผิวข้อไม่เรียบ มีการเกร็งและหดตัวของกล้ามเนื้อรอบๆ ข้อ มีการคั่งรังหรือหดตัวของถุงหุ้มข้อต่อ รวมทั้งการมีกระดูกงอกขนาดใหญ่จะมีส่วนในการกั้นไม่ให้ข้อเคลื่อนไหวได้เต็มที่ (วรวิทย์, 2546) นอกจากนี้ ยังมีอาการฝืดขัดหรือตึงขัดข้อ (stiffness) และไม่ใช่ขา เมื่อคลำตรวจจะพบลักษณะการเสียดสี (crepitus) ของกระดูกอ่อนขณะเคลื่อนไหว มีข้อผิดรูป ข้อที่พบบ่อยส่วนใหญ่เป็นข้อที่รับน้ำหนักมากเช่น ข้อเข่า ข้อสะโพกเป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะข้อเสื่อม

ในปัจจุบันการวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมอาศัยการซักประวัติของสัตว์ป่วย ประวัติการรักษา อาการที่สัตว์แสดงออก การตรวจร่างกาย การตรวจทางภาพถ่ายรังสีและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น การตรวจของเหลวในข้อ (May, 1994; Johnston, 1997; McLanghlin, 2002) พบว่าการวินิจฉัยโรคจากอาการที่สัตว์แสดงออกหรือการตรวจโดยอาศัยภาพถ่ายทางรังสีนั้น ไม่สามารถใช้วินิจฉัยโรคในระยะแรกได้ จะตรวจพบได้ก็ต่อเมื่อสัตว์มีรอยโรค (lesion) ค่อนข้างรุนแรงจนเกิดความผิดปกติขึ้นกับสัตว์ ทำให้แสดงอาการที่เด่นชัดจนสามารถวินิจฉัยได้ อาการที่แสดงออกส่วนมากพบว่า สัตว์จะมีอาการเจ็บปวดและไม่ใช่ขา ทั้งนี้ความรุนแรงของความเจ็บปวดจะขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค นอกจากนี้อาจพบการบวมของข้อที่เกิดจากการเสื่อนั้นด้วย ผลจากภาพถ่ายรังสีสามารถสังเกตเห็นการสึกกร่อนของกระดูกอ่อนผิวข้อ (cartilaginous erosion) สำหรับการตรวจของเหลวในข้อ โดยการเจาะดูด (aspiration) สามารถทำได้ง่ายในสุนัขที่มีขนาดกลางถึงใหญ่ เนื่องจากปริมาณของเหลวในข้อมีมากพออีกทั้งช่องว่างระหว่างกระดูกก็กว้าง การตรวจของเหลวในข้อนี้ใช้ช่วยสำหรับการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างโรคข้อเสื่อมที่เกิดจากการติดเชื้อกับโรคข้อเสื่อมที่ไม่เกิดจากการติดเชื้อ (May, 1994)

การตรวจสารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biological markers) ก็เป็นทางเลือกหนึ่งเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรค สารบ่งชี้ทางชีวภาพ หมายถึง สารชีวโมเลกุลที่สามารถบอกถึงการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพที่เกิดขึ้นในร่างกายในภาวะปกติและภาวะที่เกิดพยาธิสภาพและสามารถใช้ในการบ่งชี้กระบวนการและขั้นตอนการดำเนินของโรค อีกทั้งยังสามารถใช้บอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา สารบ่งชี้ทางชีวภาพนี้สามารถแบ่งได้สองประเภทคือ สารบ่งชี้โดยตรง (direct biological marker) และสารบ่งชี้โดยอ้อม (indirect biological marker) จะใช้สารบ่งชี้โดยตรงในการอธิบายถึงกระบวนการในระดับโมเลกุลที่มีความจำเพาะในแต่ละเนื้อเยื่อเช่น ในกระดูกอ่อนหรือเยื่อหุ้มข้อ ในขณะที่สารบ่งชี้ทางชีวภาพ โดยอ้อมนั้นจะใช้บ่งบอกสภาพการเปลี่ยนแปลงโดยทั่วไปที่เกิดขึ้นจากเนื้อเยื่อหลายชนิดประกอบกัน อาจรวมถึง matrix metalloproteinases (MMPs) สารซัยโตไคน์ สารกระตุ้นการเติบโตและสารบ่งชี้การอักเสบ (inflammatory markers) นอกจากนี้สารบ่งชี้โดยอ้อมอาจเรียกอีกอย่างว่า สารบ่งชี้ในการพยากรณ์ (prognostic biological marker) ที่จะทำให้

คาดการณ์ได้ถึงการดำเนินโรค การตอบสนองต่อการรักษา รวมไปถึงอธิบายกระบวนการสลาย (catabolic process) และกระบวนการสร้าง (anabolic process)

ปัจจุบันมีงานวิจัยเพื่อศึกษาถึงสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดโรคข้อเสื่อม การศึกษาในมนุษย์พบว่าระดับสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่เปลี่ยนแปลงช่วยให้การวินิจฉัยโรคทำได้เร็วขึ้น จากการศึกษาความสัมพันธ์ของสารบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของข้อโดยใช้ภาพถ่ายทางรังสีพบว่า การเปลี่ยนแปลงระดับของสารบ่งชี้ทางชีวภาพจะเกิดก่อนการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของข้อ (Vilim, 2003) เมื่อมีความผิดปกติของภาวะสมดุลระหว่างกระบวนการสร้างและกระบวนการทำลายทางชีวเคมีของเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน คือเกิดการทำลายมากกว่าการสร้างโดยเฉพาะในระยะเริ่มแรกของโรคข้อเสื่อมจะไม่สามารถตรวจวินิจฉัยได้จากอาการที่สัตว์แสดงออกหรือจากภาพถ่ายทางรังสี แต่สามารถตรวจระดับสารบ่งชี้ที่หลุดออกมาในของเหลวภายในข้อหรือในระบบหมุนเวียนโลหิตซึ่งช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคได้เร็วขึ้น (กรกฎ, 2547) โดยสารบ่งชี้ที่ใช้ในการตรวจเพื่อบอกการเปลี่ยนแปลงของข้อต่อที่เกิดจากภาวะโรคข้อเสื่อม นั้นได้แก่ สารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ที่เป็นองค์ประกอบของกระดูกอ่อนเช่น keratan sulfate, hyaluronate, type II collagen รวมทั้ง sulfated glycosaminoglycans เป็นต้น

Keratan sulfate

การศึกษาในคนพบว่า ปริมาณ keratan sulfate ในซีรัมผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจะสูงเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติสอดคล้องกับการศึกษาในสุนัขทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดโรคข้อเข่าเสื่อมพบว่า มีระดับ keratan sulfate เพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน (Maincourt et al., 1991)

Collagen type II

การศึกษาถึงระดับ collagen ในกระแสเลือดโดยอาศัย monoclonal antibody สามารถช่วยบอกระดับการสึกกร่อนของกระดูกอ่อน (cartilage erosion) ในภาวะข้ออักเสบได้ รวมทั้งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา (Song et al., 1999)

Hyaluronate

การศึกษาพบว่า ในภาวะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) จะมีการเพิ่มขึ้นสูงของ hyaluronate โดยพบว่าระดับของ hyaluronate ในซีรัมจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนข้อในร่างกายที่เกิดการอักเสบรวมทั้งความรุนแรงของการอักเสบในข้อ (Paimela et al, 1991) การศึกษาในสุนัขที่เกิดโรคข้อเสื่อมพบว่า มีระดับของ hyaluronate เพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน (Leipold et al., 1989)

Sulfated glycosaminoglycans (sGAG)

เป็นสารจำพวกโพลีแซกคาไรด์ที่ประกอบด้วยน้ำตาลหน่วยย่อยโมโนแซกคาไรด์ (monosaccharide) 2 ชนิดคือ amino sugar และ acid sugar วางสลับกัน มีขนาดโมเลกุลระหว่าง 5,000 ถึง 50,000 คาลตัน (กรกฎและศิริวรรณ, 2547) sulfated glycosaminoglycans เป็นองค์ประกอบย่อยของ proteoglycans ซึ่งมีคุณสมบัติที่สามารถยึดหยุ่นได้ดี ช่วยลดแรงกด (compressive force) และแรงเสียดทาน (shearing force) เมื่อมีแรงกดกระทำต่อกระดูกอ่อนผิวข้อ จากการศึกษพบว่า ในภาวะโรคข้อเสื่อมปริมาณของ proteoglycans ใน extracellular matrix จะลดลง (Bullough, 1997) ทั้งนี้วิธีการวัดปริมาณของ sGAG ที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีที่ง่ายและรวดเร็วคือ dimethylmethylene blue assay (Farndale et al., 1982) ซึ่งใช้หลักการของ colorimetric ในการทดสอบ

Dimethylmethylene blue assay ถูกนำเสนอครั้งแรกในปี 1969 โดย Taylor และ Jeffree ใช้ในการตรวจวัด sGAG โดยวิธีทาง histochemical ต่อมาได้มีการนำวิธีดังกล่าวมาใช้ในการวิเคราะห์หา sGAG ใน cartilage culture media (Farndale et al., 1982) ซึ่งวิธีดังกล่าวใช้หลักการจับกันระหว่างประจุบวกของ dimethylmethylene blue และประจุลบของ sGAG วัดค่าการดูดกลืนแสงของสีที่เกิดขึ้นโดยใช้เครื่อง spectrophotometer จากหลักการดังกล่าวส่งผลให้ค่าที่อ่านได้มีความจำเพาะ (specificity) ต่ำ เนื่องจากถูกรบกวนโดยประจุลบต่าง ๆ เช่น hyaluronic acid, DNA และ RNA

ในปี 1986 Farndale และคณะได้ศึกษาวิธีการเพิ่มความจำเพาะในการตรวจ sGAG ด้วยวิธี dimethylmethylene blue assay โดยเติมเอนไซม์ papain และ polysaccharide lyases ลงไปพบว่าการเติมเอนไซม์ papain และ polysaccharide lyases ช่วยจัดการรบกวนจากสารจำพวก protein และ glycoprotein นอกจากนั้นยังช่วยเพิ่มความจำเพาะในการจับตัวกับ sGAG และช่วงความยาวคลื่นที่ดีที่สุดในการวัดค่าของสีที่เกิดขึ้นคือ 525 nm ช่วงความยาวคลื่นที่ให้ค่าน้อยที่สุดคือ 590 nm และควรวัดค่าหลังจากเติมสี dimethylmethylene blue ลงไปแล้วไม่เกิน 1 นาทีเนื่องจาก sGAG – dimethylmethylene blue complex เป็นสารที่ไม่คงตัวและจะเริ่มมีการจับตัวตกตะกอนภายใน 10 นาที

ในปี 1990 Goldberge และ Kolibas ได้พัฒนาวิธี microplate method ขึ้นมาเพื่อตรวจวัด sGAG โดยมีหลักการเช่นเดียวกับของ Farndale et al. แต่มีข้อดีตรงที่ใช้ตัวอย่างที่ต้องการตรวจและสี dimethylmethylene blue ในปริมาณน้อยโดยใช้ 96 – well plate ทำการวัดผลที่ความยาวคลื่น 540 nm.

ในปี 1996 Müller และ Hanschke พัฒนาวิธีการตรวจวัด sGAG โดยอาศัยหลักการจับกันระหว่าง sGAG และ dimethylmethylene blue เช่นกัน แต่ไม่ได้วัดค่า complex ที่เกิดขึ้นโดยตรง แต่

ซึ่งให้เกิดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาทีแล้วจึงแยกส่วนของ complex ที่จับกันทิ้งไป จากนั้นจึงวัดส่วนของ dimethylmethylene blue ที่เหลืออยู่โดยใช้ความยาวคลื่น 540 nm. เรียกวิธีนี้ว่า indirect spectrophotometric assay

ต่อมาในปี 2003 Oke และคณะได้คิดค้นวิธีการตรวจ sGAG ในน้ำไขข้อขึ้นมาใหม่เรียกว่า solid – phase DMMB assay ซึ่งสามารถตรวจวัดระดับของ sGAG ได้ในระดับนาโนกรัมและให้ผลที่เทียบเคียงกับวิธี direct spectrophotometric assay และจากวิธีการตรวจวัดระดับของ sGAG โดยใช้ dimethylmethylene blue ทั้ง 4 วิธีพบว่า วิธีที่ได้รับการยอมรับและนำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ระดับของ sGAG ในงานวิจัยมากที่สุดคือ direct spectrophotometric assay ซึ่งเป็นวิธีที่มีขั้นตอนการตรวจที่ไม่ยุ่งยากรวมทั้งมี accuracy และ reproducibility ที่ยอมรับได้ ทั้งนี้จากการทดลองเบื้องต้นในการเปรียบเทียบวิธีการตรวจ 3 วิธีคือ direct, microplate และ indirect DMMB assay พบว่าวิธี direct spectrophotometric assay เป็นวิธีที่มีค่า validate test ดีที่สุด ทางผู้วิจัยจึงตัดสินใจใช้วิธีดังกล่าวในการตรวจสอบระดับของ sulfated glycosaminoglycans ในน้ำไขข้อของงานวิจัยในครั้งนี้

การรักษาโรคข้อเสื่อม

ปัญหาที่สำคัญที่สุดของโรคข้อเสื่อม คือ อาการปวดและความสามารถในการใช้ข้อทำงานได้น้อยลง ดังนั้นจุดประสงค์ที่สำคัญในการรักษาโรคข้อเสื่อมก็เพื่อบรรเทาอาการปวด ส่งเสริมให้ข้อสามารถทำงานได้อย่างเต็มที่ ป้องกันไม่ให้ข้อถูกทำลายมากยิ่งขึ้นและช่วยให้สัตว์ป่วยสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้อย่างมีความสุข การรักษาจึงประกอบด้วยหลายวิธีดังนี้

การให้ความรู้กับเจ้าของสัตว์ (Client education)

การให้ความรู้กับเจ้าของสัตว์จัดว่าเป็นสิ่งสำคัญมากในการดูแลสัตว์ป่วย การให้คำอธิบายเกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม การดำเนินของโรค สิ่งที่สัตวแพทย์จะช่วยเหลือสัตว์ป่วยได้และสิ่งที่เจ้าของสัตว์ป่วยควรปฏิบัติหรือหลีกเลี่ยงการกระทำกิจกรรมบางอย่าง ตลอดจนให้ความร่วมมือในการรักษาอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง จะช่วยให้การรักษาได้ผลดี ควรแนะนำวิธีการปฏิบัติต่อสัตว์ป่วย เช่น การออกกำลังกายที่ถูกต้องและเหมาะสม ในกรณีที่สัตว์เลี้ยงมีน้ำหนักตัวมากควรพิจารณาลดน้ำหนัก สิ่งเหล่านี้จะเป็นการช่วยปกป้องและทะนุถนอมข้อให้สามารถใช้งานได้เป็นระยะเวลานาน ถึงแม้โรคข้อเสื่อมจะเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่การปฏิบัติต่อสัตว์ป่วยอย่างเหมาะสม การติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอจะมีส่วนช่วยให้คุณภาพชีวิตของสัตว์ป่วยดีขึ้นได้

การรักษาด้วยยา (Pharmacological therapy)

จุดประสงค์หลักของการใช้ยาในการรักษาโรคข้อเสื่อมก็เพื่อบรรเทาอาการปวด ทำให้สัตว์ป่วยสามารถเคลื่อนไหวและใช้ข้อได้ดีขึ้น ในปัจจุบันมีการใช้ยาหลายชนิดในการบรรเทาอาการปวด และการอักเสบในโรคข้อเสื่อม ยาเหล่านี้ได้แก่ ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และยาบรรเทาปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและปรับเปลี่ยนโครงสร้างของข้อในโรคข้อเสื่อม อย่างไรก็ตามจากผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานมีค่อนข้างมากและเป็นอันตรายต่อสัตว์ป่วยเช่น ผลต่อระบบทางเดินอาหาร โดยทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดแผลหลุมในกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ผลต่อตับและไต ทำให้มีการทำหน้าที่ผิดปกติไปและอาจมีผลทำให้เซลล์ตับและไตเสื่อมสภาพได้ (วราและคณะ, 2547 ; Plumb, 2005) จึงมีผู้นิยมใช้ยาบรรเทาปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและปรับเปลี่ยนโครงสร้างของข้อในโรคข้อเสื่อมเพิ่มขึ้น ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้คือ glucosamine จากรายงานการใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นระยะเวลานานพบว่า อาจมีผลชะลอไม่ให้ข้อเสื่อมมากขึ้น หรืออาจมีส่วนทำให้กระดูกผิวข้อเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น ทำให้ในปัจจุบันมีการนำยาบรรเทาปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและปรับเปลี่ยนโครงสร้างของข้อในโรคข้อเสื่อมมาใช้ร่วมในการรักษาอาการของโรคข้อเสื่อมเพิ่มมากขึ้น

การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical therapy)

การรักษาด้วยการผ่าตัดจะใช้ในกรณีที่ใช้ยารักษาแล้วไม่ได้ผล สัตว์ป่วยยังคงมีอาการปวดอยู่มากหรือข้อถูกทำลายอย่างมากและมีข้อผิดรูปเกิดขึ้นหรือมีภาวะแทรกซ้อน การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดมีหลายวิธี ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อบ่งชี้ในการทำ ข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันออกไป เช่น การศัลยกรรมตกแต่งข้อ (excision arthroplasty) หมายถึง การผ่าตัดเปลี่ยนแปลงส่วนของข้อเพียงส่วนใดส่วนหนึ่ง เพื่อลดความเจ็บปวดในการเคลื่อนไหวของข้อและเพิ่มพิสัยในการเคลื่อนไหวข้อจากการเกิด fibrous pseudoarthrosis เช่น การทำ femoral head and neck excision arthroplasty ในกรณี coxofemoral osteoarthritis ซึ่งหลังจากการผ่าตัดพบว่า อาการเจ็บปวดลดลง 60-83 % การผ่าตัดวิธีนี้จะให้ผลดีในกรณีที่สัตว์ป่วยมีน้ำหนักตัวไม่เกิน 18-20 กิโลกรัม ข้อแทรกซ้อนจากการผ่าตัดวิธีนี้ได้แก่ มีการสั้นลงของขาข้างที่ทำการผ่าตัด, มีการเคลื่อนไหวและการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของข้อ, ไม่ใช้ขาหรือแสดงอาการเจ็บขา, กล้ามเนื้อลีบและเกิดภาวะลูกสะบ้าเคลื่อน (patellar luxation)

นอกจากนี้ยังมีเทคนิคในการทำศัลยกรรมเกี่ยวกับการแก้ไขภาวะข้อเสื่อมอีกหลายวิธี เช่น การผ่าตัดเปลี่ยนข้อใหม่ (total joint replacement), การผ่าตัดเชื่อมข้อ (arthrodesis), การผ่าตัดโดยใช้กล้อง (arthroscopic debridement) และ tibial plateau leveling osteotomy (TPLO) ในกรณีของ stifle osteoarthritis เป็นต้น ซึ่งการผ่าตัดส่วนใหญ่ต้องการศัลยแพทย์ที่ได้รับการฝึกฝนและมีความชำนาญในการทำศัลยกรรม จึงจะสามารถทำการผ่าตัดแก้ไขได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งยังมีข้อ

แทรกซ้อนจากการผ่าตัดต่างๆ เช่น ภาวะติดเชือก่อนและ/หรือหลังการผ่าตัด, ภาวะข้อติดยึด (ankylosis) และการหักของกระดูก

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าการรักษาภาวะข้อเสื่อมที่ได้ผลและเกิดผลข้างเคียงน้อยในระยะยาว คือ การให้ความรู้เจ้าของสัตว์ในการปฏิบัติต่อสัตว์ป่วยด้วยภาวะข้อเสื่อมร่วมกับการใช้ยาระงับปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและปรับเปลี่ยนโครงสร้างของข้อในโรคข้อเสื่อมเช่น glucosamine ทำให้ปัจจุบันมีการศึกษาถึงประสิทธิผลในการรักษาอาการของภาวะข้อเสื่อมของยาในกลุ่มดังกล่าวมากขึ้น กอปรกับในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ของ glucosamine ที่ผลิตออกมาเพื่อใช้ในสัตว์โดยเฉพาะ ทำให้แนวโน้มของการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวในการรักษาภาวะข้อเสื่อมเป็นที่นิยมมากยิ่งขึ้นในทางสัตวแพทย์

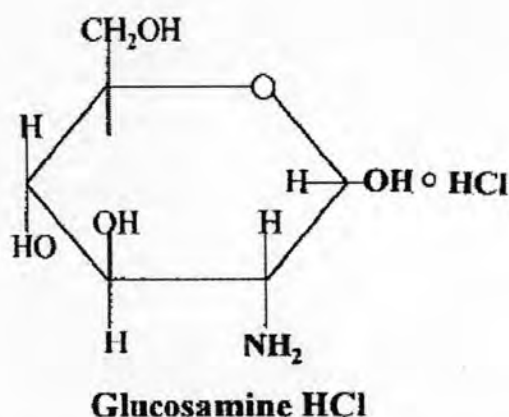
ข้อมูลเกี่ยวข้องกับ Glucosamine

glucosamine เป็นส่วนประกอบของ glycosaminoglycans ใน matrix ของกระดูกอ่อน น้ำไขข้อและเป็นส่วนประกอบในเกือบทุกเนื้อเยื่อของร่างกาย glucosamine มีประสิทธิภาพทำให้โครงสร้างข้อ การทำงานของข้อ และอาการผิดปกติทางข้อดีขึ้น โดย glucosamine จะทำหน้าที่เป็นสารตัวกลาง (intermediate) ในกระบวนการสังเคราะห์ mucopolysaccharide และสามารถบริหารยาได้โดยการรับประทาน ช่วยทำให้อาการปวดข้อ ข้ออักเสบ อองศาการเคลื่อนไหว และความเร็วในการเดินดีขึ้น โดยยานี้กระตุ้นให้มีการสร้าง hyaluronic acid (Frizziero et al., 1998) และสามารถเพิ่มการสร้าง proteoglycans ในกระดูกอ่อน (Bassleer et al., 1998 ; Uebelhart et al., 1998)

glucosamine จัดเป็น amino-monosaccharides ที่มีในธรรมชาติ glucosamine ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารและกระจายทั่วร่างกาย รวมทั้งกระดูกอ่อนผิวข้อ glucosamine ช่วยเพิ่มการสร้าง proteoglycans โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำลายกระดูกอ่อน เช่น collagenase, phospholipase A₂, stromelysin และ aggrecanase โดยปกติ glucosamine เป็นส่วนประกอบใน sulfated glycosaminoglycans ใน matrix ของกระดูกอ่อนและน้ำไขข้อ glucosamine จัดอยู่ในกลุ่มของ symptomatic slow-acting and disease modifying drugs โดยมีประสิทธิภาพทำให้โครงสร้างข้อ การทำงานและอาการของข้อดีขึ้น ซึ่ง glucosamine ทั้งจากที่ได้รับภายนอกร่างกายและจากภายในร่างกายซึ่งถูกสร้างจากเซลล์กระดูกอ่อนและน้ำตาล glucose ในภาวะที่มี glutamine นั้นล้วนเป็นวัตถุดิบที่สำคัญในการสังเคราะห์ glycosaminoglycans ซึ่งถูกนำไปใช้สร้าง proteoglycans (Vidal et al., 1987) ต่อไป

ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับ glucosamine ที่มีอยู่ในท้องตลาด จะพบอยู่ในรูปแบบของเกลือชนิดต่างๆ เช่น glucosamine hydrochloride, glucosamine sulfate และ N-acetylglucosamine โดยเชื่อว่าความแตกต่างระหว่างประจุลบของเกลือชนิดต่างๆ จะช่วยในการเพิ่มกระบวนการดูดซึมของ glucosamine ให้เพิ่มมากขึ้น แต่พบว่า ความแตกต่างกันระหว่างประจุลบของเกลือชนิดต่างๆ เช่น

chloride หรือ sulfate ไม่มีผลต่อกระบวนการ pharmacokinetic ของ glucosamine แต่อย่างใด (Hendler et al., 2001) โดยพบว่าทั้ง glucosamine hydrochloride และ glucosamine sulfate มีการแตกตัวในกระเพาะอาหารและการดูดซึมที่ลำไส้เล็กไม่แตกต่างกัน (Anderson et al., 2005) นอกจากนี้ยังพบว่า glucosamine ทั้งสองชนิดมีฤทธิ์ในการป้องกันหรือลดการถูกทำลายของกระดูกอ่อนผิวข้อรวมทั้งยังมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการสร้าง proteoglycan ที่ไม่แตกต่างกันอีกด้วย (Karzel et al., 1971, Karzel et al., 1982 and Fenton et al., 2000)



รูปที่ 8 : โครงสร้างทางเคมีของ glucosamine hydrochloride (Fenton et al., 2000)

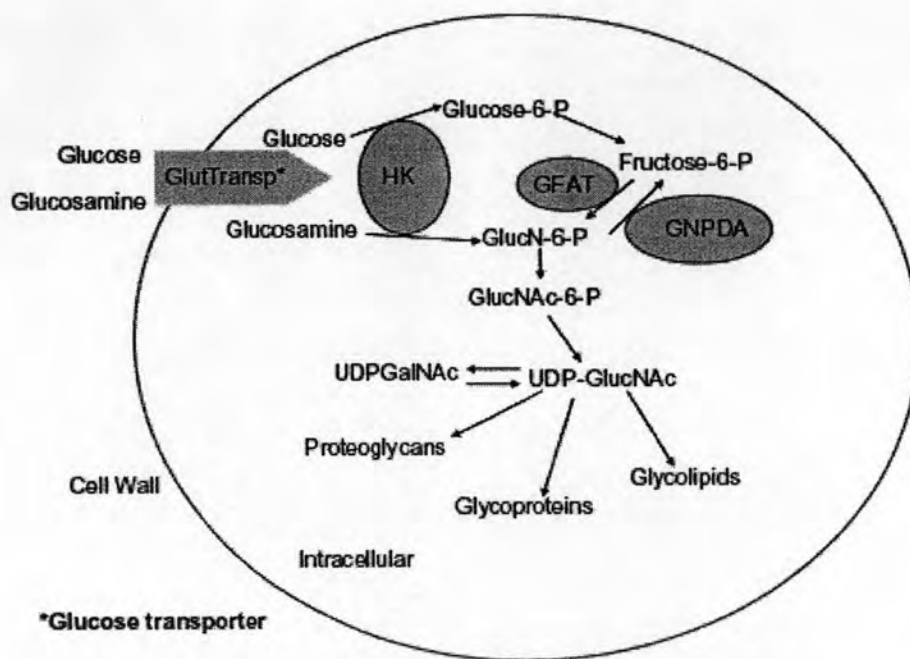
เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)

จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์พบว่า glucosamine ถูกดูดซึมได้ดีที่ทางเดินอาหาร มากกว่าร้อยละ 90 ถึงระดับสูงสุดในเวลา 8-10 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะค่อยๆ ลดลง มีค่าครึ่งชีวิตนาน 68 ชั่วโมง ขาร้อยละ 10 ถูกขับออกทางปัสสาวะและร้อยละ 11.3 ขับออกทางอุจจาระ (วรวิทย์และคณะ, 2546)

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological properties)

Glucosamine ที่ได้รับจากนอกร่างกายเป็นวัตถุดิบที่สำคัญในการสร้าง glycosaminoglycans ซึ่งต่อมาถูกนำไปใช้สร้าง proteoglycans โดยเซลล์กระดูกอ่อน (Vidal et al., 1987) โดย glucosamine จะผ่านเข้าสู่เซลล์ทาง glucose transporter โดยอาศัย insulin ในการนำพาเข้าสู่เซลล์ จากนั้น glucosamine จะถูกเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) โดยเอนไซม์ hexokinase (HK) ได้เป็น glucosamine-6-phosphate (GlucN-6-P) ต่อมาจะถูกเติมด้วยหมู่ acetyl ที่ตำแหน่ง N terminal (acetylation) โดยเอนไซม์ glucosamine-phosphate N-acetyltransferase ได้ N-acetylglucosamine-6-phosphate (GlucNAc-6-P) และจะถูกเปลี่ยนเป็น uridine diphosphate-N-acetylglucosamine (UDP-GlucAc) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ proteoglycans ดังรูปที่ 9 (Anderson et

al.,2005) อัตราการสร้าง proteoglycans ขึ้นอยู่กับปริมาณ glucosamine ซึ่งปริมาณของ glucosamine, glycosaminoglycans และ proteoglycans มีความสำคัญต่อความยืดหยุ่นของกระดูกอ่อนและมีบทบาทในการยับยั้งเอนไซม์ที่ย่อยสลายกระดูกอ่อน (วรวิทย์และคณะ, 2546)



รูปที่ 9 : Glucosamine pathways : glucosamine จะเข้าสู่เซลล์โดยผ่านทาง glucose transporter จากนั้นจะถูกเปลี่ยนรูปไปตามขั้นตอนต่าง ๆ ของกระบวนการเมแทบอลิซึม (Anderson et al., 2005)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Pharmacological effects)

1. ผลต่อการสร้างกระดูกอ่อน (anabolic effects on cartilage metabolism)

ในการศึกษาพบว่า glucosamine มีส่วนในการสร้าง glycosaminoglycans ส่งเสริมให้มีการสร้าง proteoglycans (Harkness et al., 1984) ซึ่งผลการทำงานนี้สามารถพบจากการทดลองเพาะเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อนของมนุษย์ที่เป็นโรคข้อเสื่อม การเติม glucosamine ลงไปในน้ำเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อนจะกระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนสร้าง proteoglycans ตามสัดส่วนของ glucosamine ที่เพิ่มเข้าไป (Oegema et al., 2002 ; Tiraloche et al., 2005) proteoglycans ที่สร้างขึ้นนี้มีคุณสมบัติทางสรีรวิทยาเหมือนกับที่สร้างโดยเซลล์กระดูกอ่อนปกติทั้งขนาดโมเลกุลและความสามารถที่จะจับ hyaluronic acid (Bassleer et al., 1998)

2. ผลต่อการสลายกระดูกอ่อน (catabolic effects on cartilage metabolism)

พบว่า glucosamine ลดการสลายกระดูกอ่อนโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ collagenase และ phospholipase A₂ ซึ่งเอนไซม์ phospholipase A₂ มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ collagenase ซึ่งเท่ากับว่า glucosamine สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ collagenase อย่างสมบูรณ์ ในการศึกษาทางพันธุกรรมพบว่า glucosamine สามารถลดระดับ stromelysin mRNA และ matrix metalloproteinases 1 และ 3 (MMP-1, MMP-3) (Dodge et al., 1999) นอกจากนี้ glucosamine สามารถยับยั้งการทำงานของ aggrecanase (Sandy et al., 1998) และยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ nitric oxide (Fenton et al., 2000)

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า เซลล์กระดูกอ่อนที่มาจากกระดูกอ่อนที่เริ่มมีร่อง (fibrillated cartilage) สามารถจับตัวกับ fibronectin ได้น้อยกว่ากระดูกอ่อนโรคข้อเสื่อมที่ดูด้วยตาเปล่าว่ายังปกติ (macroscopically normal-appearing osteoarthritis cartilage) หลังจากได้รับ glucosamine พบว่า glucosamine สามารถทำให้การทำงานของเซลล์กระดูกอ่อนจับตัวกับ fibronectin ได้มากขึ้นและกลับมาสู่ระดับปกติได้ (Pipermo et al., 1998) การจับยึดของเซลล์กระดูกอ่อนกับ fibronectin ถูกทำให้เพิ่มขึ้นจากฤทธิ์ของ protein kinase C (PKC) และจากการที่ glucosamine สามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง PKC เพิ่มขึ้น (วรวิทย์และคณะ, 2546) ข้อมูลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่า glucosamine ทำให้การทำงานของเซลล์กระดูกอ่อนดีขึ้น

3. ผลในการอักเสบ (anti-inflammatory effects)

จากการศึกษาพบว่า glucosamine สามารถลดการอักเสบในข้อที่เกิดการอักเสบจากการทำงาน ข้ออักเสบติดเชื้อและข้ออักเสบทั่วไป โดย glucosamine สามารถยับยั้งผลของสารก่อการอักเสบ (proinflammatory effects) ต่างๆ เช่น carrageenin, dextran, formarin และ acetic acid นอกจากนี้ยังพบว่า glucosamine สามารถยับยั้งการสร้าง IL-1 β โดยกระตุ้นการทำงานของ Nuclear Factor kappa B รวมทั้งยังสามารถยับยั้งการหลั่งของ PGE₂ และการเกิด gene expression ของ COX-2 (Largo et al., 2003)

4. ผลต่อเมแทบอลิซึมของกระดูกอ่อน (effects on cartilage metabolism)

ปริมาณของ glucosamine ในกระดูกอ่อนจะเพิ่มขึ้นหลังรับประทานยา (Shinkhman et al., 1999) โดยยาจะแทรกเข้าสู่ผิวกระดูกอ่อนและสัมผัสโดยตรงกับเซลล์กระดูกอ่อน ปฏิกริยาระหว่างเซลล์กระดูกอ่อนกับ matrix มีบทบาทสำคัญต่อเมแทบอลิซึมของกระดูกอ่อน

จากการศึกษาผลของ glucosamine ต่อเมแทบอลิซึมของเซลล์กระดูกอ่อนโดยใช้ ultrastructure ของเซลล์กระดูกอ่อนในหลอดทดลอง และประเมินปริมาณการเปลี่ยนแปลงในเซลล์กระดูกอ่อน ซึ่งจะเป็นการบอถึงการทำงานของเซลล์กระดูกอ่อน (Annefeld et al., 1985) พบว่า glucosamine ช่วยป้องกันเซลล์กระดูกอ่อนให้ยังคงการทำงานทางด้านเมแทบอลิซึมเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์กระดูกอ่อนที่มีการทำงานบกพร่องจากการได้รับ dexamethasone ผลการ

ป้องกันจาก glucosamine ใน Golgi apparatus ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการเติม sulfate ของ keratin และ chondroitin สาร sulfate จากภายนอกจะมีบทบาทสำคัญเมื่อ inorganic sulfate ในกระแสเลือดมีปริมาณลดลง (Raiss, 1985) ดังนั้น glucosamine และ sulfate ต่างมีส่วนช่วยเมแทบอลิซึมของกระดูกอ่อน และป้องกันเซลล์กระดูกอ่อนจากอันตรายที่เกิดขึ้น

ประสิทธิผล (Efficacy)

ในการศึกษาถึงผลของ glucosamine sulfate ต่อการทำลายกระดูกอ่อนของกระดูกข้อที่เป็นโรคข้อเสื่อม ได้มีการประเมินรอยโรคที่เกิดในกระดูกอ่อนโดยการส่องกล้องข้อ (arthroscopy) และจัดกลุ่มรอยโรคออกเป็น 7 กลุ่มแล้วประเมินความเสียหายของกระดูกอ่อนโดยใช้ 100 มิลลิเมตร Visual Analog Scale ผลการศึกษาพบว่าการทำลายของกระดูกอ่อนลดลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย glucosamine sulfate แสดงว่า glucosamine มีส่วนในการปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อในโรคข้อเสื่อม (Conrozie et al., 1998) Oegema และคณะ (2002) ศึกษาถึงผลของ glucosamine hydrochloride ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ sulfated glycosaminoglycans ในกระดูกข้อและกระดูกที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะข้อเสื่อมโดยการฉีด chymopapain พบว่า กระดูก กลุ่มที่ได้รับการป้อน glucosamine hydrochloride วันละครั้งติดต่อกัน 8 สัปดาห์ มีระดับของ sulfated glycosaminoglycans เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ glucosamine ซึ่งสอดคล้องกับ Tiraloché และคณะ (2005) ที่ศึกษาผลของการป้อน glucosamine hydrochloride ต่อการทำลายกระดูกอ่อนของกระดูกที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะข้อเสื่อมโดยการตัด anterior cruciate ligament และประเมินกระดูกอ่อนที่ถูกทำลายในระดับมหภาค (macroscopic assessment) และจุลภาค (histologic assessment of cartilage), ปริมาณของ type II collagen รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของ glycosaminoglycans ผลการศึกษาพบว่า glucosamine hydrochloride สามารถช่วยเพิ่มระดับของ glycosaminoglycans ในกระดูกที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะข้อเสื่อมแต่ไม่สามารถเพิ่มปริมาณของ type II collagen ได้

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาในสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อมจากการตัด anterior cruciate ligament (ACL) พบว่า glucosamine sulfate มีผลลดระดับ collagenase ในกระดูกอ่อนและเยื่อข้อ และลดระดับ IL-1 β ในน้ำไขข้อ รวมทั้งลดการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านจุลภาคและมหภาคของกระดูกอ่อน (Pelletier et al., 1999) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของการลดการทำลายกระดูกอ่อนของ glucosamine hydrochloride ในหลอดทดลอง (in vitro) โดยนำกระดูกอ่อนของม้ามาเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเนื้อเยื่อ จากนั้นเติม 1-4 lipopolysaccharide หรือ recombinant human interleukin-1 เพื่อกระตุ้นการทำลายกระดูกอ่อน ต่อมาเติม glucosamine hydrochloride ที่ความเข้มข้นระดับต่างๆ (0.25, 2.5 หรือ 25 มก./มล.) พบว่าการเติม glucosamine hydrochloride ในระดับความเข้มข้น 25

มก./มล. สามารถป้องกันการเพิ่มขึ้นของ nitric oxide , เอนไซม์ matrix metalloproteinase จากฤทธิ์ของ 1-4 lipopolysaccharide หรือ recombinant human interleukin-1 ได้ (Fenton et al., 2000)

Chan และคณะ (2005) ได้ศึกษาเกี่ยวกับการควบคุม gene expression และการสังเคราะห์ nitric oxide และ PGE₂ ของ glucosamine และ chondroitin sulfate ในเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อ โดยเติม IL-1 ลงไปในเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อ เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้าง iNOS , eNOS , COX-2 และ mPGEs I จากนั้นวัดปริมาณของ NO และ PGE₂ โดยใช้ quantitative real-time polymerase chain reaction (Q-RT-PCR) ผลการศึกษาพบว่า ทั้ง glucosamine และ chondroitin sulfate สามารถลดการเกิด gene expression และลดการสังเคราะห์ nitric oxide รวมทั้ง prostaglandin E₂ ในเซลล์กระดูกอ่อนผิวข้อที่ถูกกระตุ้นด้วย IL-1

การศึกษาในโรคข้อเข่าเสื่อม เปรียบเทียบการกิน glucosamine sulfate 1,500 มก./วันกับ ibuprofen 1,200 มก./วัน พบว่าทั้ง glucosamine sulfate และ ibuprofen มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวด ข้อ โดย Lequesne algo functional index ได้ร้อยละ 40 ภายหลังได้รับยา 4 สัปดาห์ แต่พบว่า ibuprofen ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า glucosamine sulfate ผลของ glucosamine sulfate เริ่มสังเกตได้ในสัปดาห์ที่ 2 ของการรักษา หลังจากนั้นผลการรักษาค้ำยกับ ibuprofen (Muller-Fabender et al., 1994) การศึกษาทั้งระยะสั้นและระยะกลาง พบว่า glucosamine sulfate ทำให้อาการโรคข้อเสื่อมดีขึ้น (McAlindon et al., 2002)

การศึกษาระยะยาวโดย Reginster และคณะ (2001) เปรียบเทียบระหว่าง glucosamine 1,500 มก./วัน กับยาหลอกเป็นระยะเวลา 3 ปี ประเมินความเจ็บปวดด้วย Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) พบความเจ็บปวดลดลงจาก 39 มม. เป็น 31.4 มม. โดยคิดเป็นร้อยละ 19.5 ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สอดคล้องกับการศึกษาของ Pavelka และคณะ (2002) ซึ่งเปรียบเทียบ glucosamine 1,500 มก./วันกับยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 202 คนเป็นเวลา 3 ปีและทำการประเมินความกว้างช่องข้อ ทุกปี จากการประเมินเมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 3 ปี พบว่าช่องข้อในกลุ่มยาหลอกแคบลง 0.19 มม. ในขณะที่ช่องข้อในกลุ่ม glucosamine เพิ่มขึ้น 0.04 มม. ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อประเมินอาการปวดและการทำงานของข้อในผู้ป่วยที่สามารถอยู่ในการศึกษาครบ 3 ปีด้วย Lequesne index และ WOMAC index พบว่าอาการปวด การทำงานของข้อและความฝืดแข็งของข้อของกลุ่มที่ได้ glucosamine ได้ผลดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ไม่พบว่ามีผลแตกต่างของการเกิดผลข้างเคียงของยาระหว่างกลุ่ม glucosamine กับกลุ่มยาหลอก

ผลข้างเคียง (side effects)

จากการศึกษาทั้งระยะสั้นและระยะยาว พบว่าผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้ดี มีผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ ผลข้างเคียงมักเป็นแบบชั่วคราว พบได้ประมาณร้อยละ 15 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคล้ายกับอาการที่พบในกลุ่มที่ได้ยาหลอกเช่น อาการไม่สบายท้อง ปวดท้อง ท้องผูก ถ่ายเหลว คลื่นไส้ อาเจียน สำหรับอาการแพ้ยาแบบ hypersensitivity reactions มีรายงานบ้างเช่น ผื่นคัน และผื่นแดงที่ผิวหนัง สำหรับอาการปวดศีรษะ การมองเห็นภาพผิดปกติ ผม่วง พบได้น้อยมาก การหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงพบได้ร้อยละ 10 ซึ่งนับเป็นตัวเลขที่ใกล้เคียงกับการหยุดยาในกลุ่มยาหลอก

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้น จะเห็นว่า glucosamine มีฤทธิ์ในการระงับปวดและปรับเปลี่ยนโครงสร้างของข้อในโรคข้อเสื่อม ผ่านกลไกการทำงานต่างๆ เช่น มีผลเพิ่มการสร้างและลดการสลายกระดูกอ่อนรวมทั้งมีฤทธิ์ในการยับยั้งสารก่อการอักเสบต่างๆ จึงเป็นมูลเหตุจูงใจให้เกิดแนวคิดในการศึกษาผลของการใช้ glucosamine hydrochloride ในสัตว์เลี้ยง เช่น สุนัข เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงผลของการใช้ glucosamine hydrochloride เพื่อรักษาหรือใช้ร่วมในการรักษาสุนัขป่วยจากภาวะข้อเข่าเสื่อม แม้ว่าจะมีการนำ glucosamine hydrochloride มาใช้กันอย่างแพร่หลายร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในการรักษาภาวะข้อเสื่อม ทั้งนี้โดยต้องการชี้ชัดถึงผลของ glucosamine hydrochloride ต่ออาการทางคลินิกและต่อระดับของ sulfated glycosaminoglycans ในน้ำไขข้อของสุนัขที่เป็นโรคข้อเข่าเสื่อมเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม