บทที่ 1

บทนำ

โรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อเป็นโรคทางข้อที่พบได้มากในประเทศไทย [1,2,3] เชื้อที่ทำให้ข้ออักเสบอาจเป็นเชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส เชื้อรา หรือ parasite ก็ได้ แต่สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะ เชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่เชื้อ Gonococcus (GC) ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ซึ่งพบได้ร้อยละ 60-70 เชื้อกลุ่ม Streptococci พบได้ร้อยละ 15-20 เชื้อกลุ่มแกรมลบรูปทรงแท่ง พบได้ร้อยละ 20 และเชื้อหลายชนิดร่วมกัน พบเป็นส่วนน้อย ประมาณร้อยละ 5 ซึ่งลักษณะทางคลินิกที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC นี้ มักเป็นข้ออักเสบเฉียบพลันเพียงข้อเดียว [1-5] แต่เชื้อบางชนิดอาจให้อาการต่างกันไป เช่น เชื้อ GC อาจให้อาการเป็นข้ออักเสบเฉียบพลัน 2 - 3 ข้อพร้อมกัน หรือ เชื้อวัณโรคมักทำให้มีอาการข้ออักเสบเรื้อรังในข้อเดียว เชื้อชนิดเดียวกันอาจให้ลักษณะทางคลินิกแตกต่างกัน ในผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งความแตกต่างเหล่านี้ขึ้นกับกลไกการเกิดข้ออักเสบที่มีได้หลายประการ [4,5] ได้แก่

1. ผลโดยตรงเนื่องจากตัวเชื้อเข้าไปในข้อ เพิ่มจำนวนทำให้เกิดการอักเสบของข้อ สาเหตุเกิดจากเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ที่ไม่ใช่ GC มักจะทำให้เกิดข้ออักเสบรุนแรง และมีการทำลายข้ออย่างรวดเร็วทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน และมีความพิการของข้อตามมา

2. ผลจากการติดเชื้อที่อยู่ห่างไกลจากข้อ และมีข้ออักเสบเป็นการตอบสนอง หลังจากการติดเชื้อนั้นหายไปแล้ว โดยไม่พบเชื้อในข้อ พบในไข้รูมาติค, reactive arthritis

3. ผลจาก immune complex ที่เกิดจาก antibody ที่จำเพาะจับกับ antigen ในเยื่อบุ synovium หรือในเลือด antigen นั้นอาจเป็นส่วนประกอบของเชื้อ หรือเป็นเนื้อเยื่อของผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงกับเชื้อพบใน โรคข้ออักเสบจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี, ข้ออักเสบจากเชื้อ GC หรือในลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อ

4. ผลโดยตรงจากสารพิษที่หลั่งจากเชื้อนั้น ๆ ซึ่งอาจเป็นผนังเซลล์, lipopolysaccharide ไม่พบในทางคลินิก แต่พบจากการทดลองฉีดสารเหล่านี้เข้าในข้อสัตว์ทดลองทำให้เกิดข้ออักเสบได้

เชื้อที่เข้าไปในข้อโดยตรง มักจะมีแหล่งของเชื้ออยู่ที่อวัยวะอื่นนอกข้อ และเชื้อจะแพร่ไปยังข้อได้ 3 ทาง [1-5] ได้แก่

1) โดยทางกระแสเลือด

2) ลุกลามจากการติดเชื้อที่อยู่ใกล้เคียงข้อ เช่น cellulitis, abscess, septic bursitis หรือ osteomyelitis

3) เชื้อเข้าสู่ข้อโดยตรง จากการกระทบกระแทก มีแผลทะลุจากผิวหนังในบริเวณข้อ จากการฉีดยาเข้าข้อ หรือการเจาะข้อ การส่องกล้องเข้าไปในข้อ หรือการผ่าตัดบริเวณข้อ สามารถนำเชื้อโรคจากภายนอกเข้าสู่ข้อได้

การกระจายของเชื้อทางกระแสเลือดไปยังข้อ เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในข้อมากที่สุด [1-5] แหล่งแพร่กระจายเชื้ออาจเป็นการติดเชื้อบริเวณผิวหนังรวมทั้งการฉีดยาเสพติดเข้าเส้น การติดเชื้อของทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ ตับและท่อน้ำดี ทางเดินอาหาร กระดูก ช่องเชิงกราน หรือลิ้นหัวใจ [4,5]

การเกิดข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียได้ มักมีปัจจัยร่วม อันได้แก่การมีเชื้อในกระแสเลือดและข้อ กับปัจจัยทางร่างกายผู้ป่วย ถ้ามีภูมิต้านทานต่ำ หรือมีโรคร่วมอื่น ๆ จะทำให้เกิดการติดเชื้อของข้อได้ง่ายขึ้น และอาการมักรุนแรงด้วย

เมื่อเชื้อแบคทีเรียเข้าไปที่เยื่อบุ synovium ก็จะผ่านออกมายังช่องว่างในข้อด้วย เชื้อจะมีการเจริญเติบโต และกระตุ้นให้เยื่อบุ synovium และเซลล์อักเสบหลั่ง cytokine ออกมา มีผลให้หลอดเลือดฝอยของ synovium ขยายตัว เซลล์อักเสบก็จะออกจากหลอดเลือดเข้าสู่ synovium มากขึ้น เยื่อบุ synovium ก็จะบวม ปริมาณน้ำไขข้อเพิ่มขึ้น และความดันภายในข้อสูงขึ้น ซึ่งจะไปมีผลให้หลอดเลือดฝอยถูกกดทับ เกิดการอุดตันของหลอดเลือด เกิดการตายของ chondrocyte และมีการทำลายของกระดูกในบริเวณใกล้ข้อเป็นหย่อม ๆ เซลล์อักเสบที่ออกมาจะเก็บกินเชื้อและหลั่ง enzyme มาย่อยทำลายเชื้อ ซึ่งมีผลให้กระดูกอ่อนถูกทำลายไปด้วย เยื่อบุ synovium เมื่อถูกกระตุ้นนาน ๆ ก็จะเพิ่มจำนวนเซลล์ และหลั่ง cytokine กับ enzyme มีผลให้การทำลายข้อเพิ่มขึ้นอีก [4,5] ขบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นนี้เกิดจาก cytokine ชนิดต่าง ๆ ที่หลั่งจากเซลล์อักเสบทั่งหลาย รวมทั้ง synovial fibroblast เพื่อเป็นการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ และในขณะเดียวกันก็มีการทำลายเนื้อเยื่อของข้อไปด้วย [6,7]

จะเห็นว่า cytokine มีความสำคัญในการเกิดการอักเสบของอวัยวะต่าง ๆ รวมทั้งในข้อ นอกจากนี้ cytokine ยังมีหน้าที่อื่น ๆ นอกเหนือจากนี้อีก ซึ่งมีการศึกษากันอย่างกว้างขวางในขณะนี้ ทำให้ทราบถึงส่วนประกอบ, หน้าที่, การควบคุม และผลที่เกิดจาก cytokine แต่ละชนิด [6-9] และสามารถมาประยุกต์ใช้ในการอธิบายพยาธิกำเนิดของโรค, การรักษาโรค และการพยากรณ์ของโรคด้วย การศึกษา cytokine ในโรคข้อและรูมาติสซั่มก็มีกันมากมาย โดยเฉพาะข้ออักเสบรูมาตอยด์ [10-19] รวมทั้งมีการนำ cytokine ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และการสังเคราะห์ monoclonal antibody ต่อ cytokine ที่ทำให้เกิดการอักเสบ มาใช้รักษาโรคอีกด้วย [20] แต่การศึกษา cytokine ในโรคข้ออักเสบชนิดอื่นยังมีน้อย และข้อมูลยังไม่เพียงพอ เช่น โรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย [21] เนื่องจากเป็นโรคที่มีการดำเนินรวดเร็ว และรุนแรง ดังนั้นการตรวจหา ระดับcytokine อาจมีประโยชน์น้อยในการวินิจฉัยโรค แต่อาจมีประโยชน์ในการติดตามผลการรักษา และ การตัดสินใจรักษาด้วยวิธีอื่นต่อไป ซึ่งยังไม่มีการศึกษาในแง่นี้เลย

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาระดับ cytokine ในโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ในประเทศไทย การศึกษานี้จึงถูกออกแบบขึ้น เพื่อวัดระดับ cytokine ในน้ำไขข้อผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC และดูความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก ซึ่งอาจจะใช้บอกการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป การที่ไม่ได้รวมผู้ป่วยข้ออักเสบจากการติดเชื้อ GC เนื่องจากพยาธิกำเนิดของโรค ลักษณะทางคลินิก การรักษา และการพยากรณ์โรคแตกต่างจากโรคข้ออักเสบจากเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นๆอย่างมาก ซึ่งเมื่อนำมาศึกษาด้วยอาจทำให้ผลที่ได้เบี่ยงเบนไป อาจแปลผล และสรุปผลผิดพลาดได้

<u>คำถามการวิจัย</u>

มีการเปลี่ยนแปลงของ สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC หรือไม่ cytokine ตัวใดบ้างที่มีการเปลี่ยนแปลง และเป็นไปในทางใดเมื่อได้รับการรักษา การเปลี่ยนแปลงนี้มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกหรือไม่

สมมติฐานของการวิจัย

1. สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ที่ยังไม่ได้รับการรักษา มี สัดส่วน และปริมาณสูงทั้ง 3 ตัว ได้แก่ Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) และ Tumor necrotic factor-α (TNF-α)
2. สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อ จะลดลงหลังจากได้รับการรักษาที่เหมาะสม
3. สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อ มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิก และช่วยบอกถึง การพยากรณ์โรค โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อวัด สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine (IL-1, IL-6, TNF-α) ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแน่นอนว่าเป็นข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC

วัตถุประสงค์รอง

1. เปรียบเทียบความแตกต่างของสัดส่วนของการตรวจพบ proinflammatory cytokine แต่ละตัว ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC
2. เปรียบเทียบ สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine (IL-1, IL-6, TNF-α) ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ก่อนรับการรักษา และหลัง รับการรักษาที่ 24 ชั่วโมง, 72 ชั่วโมง และ 1 สัปดาห์ และดูความสัมพันธ์ของ สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine กับลักษณะทางคลินิก
3. เปรียบเทียบ สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อ ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ ที่ไม่ใช่ GC
4. เปรียบเทียบ สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อ ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่เป็น normal host และ immunocompromised host และดูความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา

ข้อจำกัดและอุปสรรคในการวิจัย

1. ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ที่เข้ามารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาจเป็นเพียงผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง ซึ่งไม่สามารถเป็นตัวแทนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ทั้งหมดได้
2. ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC อาจมีข้ออักเสบในบางแห่ง ที่ไม่สามารถเจาะน้ำในข้อมาตรวจวิเคราะห์ได้ หรือเป็นข้อที่ต้องได้รับการผ่าตัดระบายน้ำในข้อในระยะแรกๆ ทำให้ไม่ได้ข้อมูลในการติดตามผล
3. เทคนิคการเจาะข้ออาจแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ทำให้มีการปนเปื้อนของเลือดกับน้ำไขข้อได้ การตรวจหาระดับ proinflammatory cytokine อาจผิดพลาดไป
4. ถ้าผู้ป่วยมานอกเวลาราชการ และได้รับการเจาะข้อ แต่น้ำไขข้อที่ได้นั้น ไม่ได้ผ่านกระบวนการที่ถูกต้อง ทำให้ค่าที่วัดได้ผิดพลาดได้
5. อาจมีความผิดพลาดทางเทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แนวทางการแก้ไข

1. การเก็บข้อมูลผู้ป่วยควรจะมีจำนวนมากเพียงพอ (อย่างน้อยควรเท่ากับ จำนวนผู้ป่วยตัวอย่างที่คำนวณได้) จึงจะมีการกระจายแบบปกติซึ่งใช้เป็นตัวแทนผู้ป่วยทั้งหมดได้
2. ไม่พิจารณารวมผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบบางแห่งที่อาจมีปัญหาในการศึกษา ได้แก่ ข้อตะโพก และข้อไหล่ ซึ่งอยู่ลึก เจาะยาก และจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดระบายน้ำไขข้อที่อักเสบทันทีเพื่อป้องกันความพิการ กับ ข้อที่มีน้ำน้อย ได้แก่ ข้อนิ้วมือ ข้อนิ้วเท้า ข้อ sacroiliac และข้อ sternoclavicular
3. ผู้ทำวิจัย หรือผู้ที่มีความชำนาญในการเจาะข้อเป็นผู้เจาะข้อเพื่อป้องกันความผิดพลาดในการทำหัตถการ และการปนเปื้อนจากเลือด
4. ในกรณีมีผู้ป่วยมานอกเวลาราชการ แพทย์เวรสามารถตามตัวผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา เพื่อสามารถนำน้ำไขข้อที่ได้มาผ่านกระบวนการได้อย่างถูกต้องและทันท่วงที
5. ผู้ตรวจหาระดับ cytokine เป็นนักวิทยาศาสตร์ที่มีความชำนาญในด้านนี้ และมีการตรวจสอบซ้ำเพื่อความแม่นยำของผลที่ได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงสัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับของ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่ GC
2. ทราบการเปลี่ยนแปลงของ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อ หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาไปแล้ว
3. การเปลี่ยนแปลงของสัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกหรือไม่ อย่างไร อันจะนำไปสู่การอธิบายพยาธิกำเนิดของข้ออักเสบจากการติดเชื้อได้ถูกต้องยิ่งขึ้น
4. ทราบการเปรียบเทียบ สัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ ซึ่งจะอธิบายลักษณะทางคลินิก และผลแทรกซ้อน ที่เกิดตามมาได้
5. ทราบถึงปัจจัยของผู้ป่วยที่อาจมีผลต่อสัดส่วนของการตรวจพบ และ ระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อ ซึ่งจะนำไปสู่ การอธิบายลักษณะทางคลินิก การตอบสนองต่อการรักษา และผลแทรก - ซ้อนที่เกิดตามมา
6. เป็นข้อมูลพื้นฐานที่จะนำไปใช้ในการวิจัยต่อ ๆ ไป
7. อาจใช้เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ตัดสินใจในการให้การรักษาผู้ป่วยข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC เพื่อกำจัดเชื้อและการอักเสบให้เร็วที่สุด เพื่อให้ข้อคงสภาพเดิมได้มากที่สุด

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย