

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis: OA) หรือ Degenerative joint disease; DJD (Wenhua et al., 2003) เป็นภาวะที่เกิดจากการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนที่หุ้มผิวกระดูกข้อต่อ (articular cartilage) และเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียงได้แก่ เยื่อหุ้มข้อ (synovium) กล้ามเนื้อ (muscle) ถุงหุ้มข้อ (joint capsule) กระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) เอ็นยึดกระดูก (ligament) และเอ็น (tendon) (Marijnissen, 2002) การเสื่อมดังกล่าวเป็นการอักเสบของข้อต่อแบบไม่ติดเชื้อ (non-inflammatory arthritis) การเสื่อมที่เกิดขึ้นเป็นผลให้สัตว์เกิดความเจ็บปวด ไม่สามารถใช้ข้อนั้นได้เป็นปกติ มักจะเกิดกับข้อต่อที่มีการเคลื่อนไหวและรับน้ำหนักมาก เช่น บริเวณข้อศอก ข้อสะโพก และข้อเข่า ส่วนใหญ่พบมากในสัตว์สัตว์ที่มีอายุมากและมีการใช้ข้อมากกว่าปกติ (กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์, 2549) แม้โรคข้อเสื่อมไม่ใช่โรคที่ร้ายแรงถึงแก่ชีวิตแต่ก็เป็นโรคเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตเป็นอย่างมาก ปัญหาที่สำคัญที่สุดของโรคข้อเสื่อมคืออาการปวดที่เกิดขึ้น และความสามารถในการใช้งานของข้อลดลง (กัมปนาท สุนทรวิภาตและ คณะ, 2545) เมื่อเป็นแล้วกลับสู่สภาพเดิมไม่ได้ (irreversible disease) การรักษาโรคข้อเสื่อมโดยทั่วไปเป็นเพียงเพื่อบรรเทาอาการปวด และป้องกันไม่ให้กระดูกอ่อนผิวข้อต่อถูกทำลายมากยิ่งขึ้น

ปัจจุบันเป็นที่ทราบแน่นอนแล้วว่าอายุของสัตว์และมนุษย์มีผลโดยตรงต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูกอ่อนผิวข้อทั้งลักษณะทางกายวิภาคศาสตร์ องค์ประกอบทางชีวเคมี และกระบวนการทางเมแทบอลิซึม ปัจจัยหนึ่ง que เชื่อว่ามีผลโดยตรงต่อการทำงานของเซลล์กระดูกอ่อนเมื่อมีอายุมากขึ้นนั่นคือ อนุมูลอิสระ (free radicals) ที่เกิดขึ้นในร่างกายเมื่อมีอายุมากขึ้น ซึ่งพบว่าเซลล์กระดูกอ่อนไม่มีความทนต่ออนุมูลอิสระที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในตริกออกไซด์ (Studer et al., 1999) ดังนั้นเมื่อมีอายุมากขึ้น อนุมูลอิสระในร่างกายก็จะเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เซลล์กระดูกอ่อนตายหรือมีความผิดปกติ การเปลี่ยนแปลงของกระดูกอ่อนผิวข้อเมื่ออายุเพิ่มขึ้นเห็นได้ชัดในมนุษย์ โดยเฉพาะเมื่อมีอายุมากกว่า 40 ปี พบว่าคุณสมบัติของกระดูกอ่อนผิวข้อมีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างชัดเจน ทำให้มนุษย์ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี มีโอกาสเกิดการบาดเจ็บที่กระดูกอ่อนผิวข้อได้ง่ายเมื่อได้รับบาดเจ็บบริเวณข้อ และยังพบว่าโอกาสดังกล่าวจะเพิ่มเป็น 3 ถึง 4 เท่าเมื่อมีอายุมากกว่า 50 ปี (Volpin et al., 1990) สำหรับในสุนัขยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับการเปลี่ยนแปลงของกระดูกอ่อนผิวข้อโดยตรง แต่ความรู้ที่ได้จากการศึกษาในมนุษย์ก็น่าจะให้ผลในทางเดียวกัน

การตรวจวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมในสุนัขและมนุษย์สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การตรวจวินิจฉัยขั้นพื้นฐาน ได้แก่ การตรวจร่างกายทางกายภาพ (physical examination) การถ่ายภาพทางรังสี (radiography) หรือการตรวจวินิจฉัยขั้นสูง ได้แก่ nuclear scintigraphy, magnetic resonance imaging (MRI) ซึ่งแม้ว่าจะให้ข้อมูลช่วยในการวินิจฉัยได้มากกว่า แต่มีค่าใช้จ่ายสูง และยังไม่เป็นที่แพร่หลายในการตรวจวินิจฉัยโรคของสุนัขและมนุษย์ในประเทศไทย โดยทั่วไปจะอาศัยการตรวจร่างกายทางกายภาพร่วมกับการถ่ายภาพทางรังสี เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก ค่าใช้จ่ายน้อยแต่มีความไวต่ำโดยเฉพาะการตรวจวินิจฉัยภาวะข้อเสื่อมในระยะเริ่มแรก มีการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของโรคข้อเสื่อมไม่มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก (McIlwraith et al., 1998) และการตรวจวินิจฉัยด้วยการถ่ายภาพทางรังสี จะสามารถบ่งชี้ถึงความผิดปกติภายในข้อต่อได้ก็ต่อเมื่อกระบวนการของโรคและพยาธิสภาพได้มีการดำเนินไปมาก (Todhunter et al., 1997) ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะหาวิธีการอื่นในการช่วยวินิจฉัยโรคข้อเสื่อม สารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biological markers) เป็นสารชีวโมเลกุลที่สามารถบ่งบอกถึงพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นภายในข้อต่อของสุนัขและมนุษย์ การศึกษาในมนุษย์แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงระดับสารบ่งชี้ทางชีวภาพบางชนิดช่วยให้การวินิจฉัยโรคทำได้เร็วขึ้น (Uesaka et al., 2001) ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ร่วมกับการตรวจวินิจฉัยทางกายภาพร่วมกับการถ่ายภาพทางรังสี เพื่อสามารถวินิจฉัยโรคข้อในสุนัขได้รวดเร็วและแม่นยำมากขึ้น โดยสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดโรคและสามารถใช้ประเมินระดับความรุนแรงของโรคได้ รวมทั้งนำไปใช้ติดตามการรักษา หรืองานทดลองที่เกี่ยวข้องยาหรือวิธีการรักษาโรคข้อ เพื่อวางแผนป้องกันการเกิดโรคข้อเสื่อมในอนาคต

คอนดรอยติน ซัลเฟต (chondroitin sulfate; CS) เป็นสารชีวโมเลกุลชนิดกลัยโคซามิโนไกลแคน (glycosaminoglycan; GAG) ที่พบมากที่สุดในร่างกาย มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงเมแทบอลิซึมของเซลล์กระดูกอ่อน พบว่าโปรติโอกลัยแคนที่ถูกสร้างขึ้นใหม่เพื่อซ่อมแซมส่วนที่ถูกทำลายไปจะมีการเปลี่ยนแปลง และสามารถตรวจสอบได้โดยแอนติบอดี (Ab) ที่จับได้อย่างจำเพาะกับลำดับของน้ำตาลบนสายคอนดรอยติน ซัลเฟตที่สร้างใหม่ (neo-epitope) เช่น โมโนโคลนอลแอนติบอดี ชนิด 3B3 ที่มีความจำเพาะต่อปลายสายคอนดรอยติน ซัลเฟต โปรติโอกลัยแคนที่ผ่านการย่อยด้วยเอนไซม์ chondroitinase ABC โดยคอนดรอยติน ซัลเฟตชนิด 3B3 เพิ่มสูงขึ้นในระยะแรกของการเกิดโรคข้อเสื่อม แต่จะลดลงในระยะที่โรคมีความรุนแรงหรือเรื้อรัง (Goldberg et al., 1989) และพบมากในสัตว์ที่ยังไม่เจริญเติบโตเต็มที่ (ศิริพร เพียรสุขมณีและคณะ, 2546) สำหรับโมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิด WF6 เป็นแอนติบอดีที่พัฒนาขึ้นจากห้องปฏิบัติการวิจัยโรคข้อและกระดูก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่ามีความจำเพาะต่อสาย chondroitin-6-sulfate และ chondroitin 2, 6 disulfate ซึ่งโมโนโคลนอลแอนติบอดี ชนิด WF6 สามารถจับได้กับ

สายคอนครอยติน ซัลเฟต ที่ไม่ต้องผ่านกระบวนการย่อยด้วยเอนไซม์ chondroitinase ABC เพื่อเผยอิพิโทป (native chondroitin sulfate epitope) จะพบสูงขึ้นเมื่อมีความผิดปกติของกระบวนการสลายสายคอนครอยติน ซัลเฟตในภาวะที่เกิดโรคข้อเสื่อมแบบเรื้อรัง (กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์ และคณะ, 2547)

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับคอนครอยติน ซัลเฟต WF6 อิพิโทป และ 3B3 อิพิโทปของสุนัขปกติกับสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อม ที่พบการเปลี่ยนแปลงทางรังสีที่ข้อสะโพกเปรียบเทียบกับสุนัขปกติที่ไม่พบรอยโรคดังกล่าวเปรียบเทียบในช่วงอายุต่างๆ กัน เพื่อเป็นแนวทางใหม่ในการวินิจฉัยโรค และประเมินระดับความรุนแรงของโรค รวมทั้งนำไปใช้ติดตามการรักษาโรคข้อเสื่อมได้

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

2.1 เพื่อศึกษาระดับคอนครอยติน ซัลเฟต โปรติโอกลัยแคน (WF6 อิพิโทป และ 3B3 อิพิโทป) ในซีรัมสุนัขสายพันธุ์ใหญ่ที่ปกติและสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อม

2.2 เพื่อศึกษาระดับคอนครอยติน ซัลเฟต โปรติโอกลัยแคน (WF6 อิพิโทป และ 3B3 อิพิโทป) ในซีรัมสุนัขสายพันธุ์ใหญ่ที่ปกติในช่วงอายุต่างๆ

3. สมมติฐานของการวิจัย

3.1 ระดับคอนครอยติน ซัลเฟต โปรติโอกลัยแคน (WF6 อิพิโทป และ 3B3 อิพิโทป) มีค่าแตกต่างกันในสุนัขปกติสายพันธุ์ใหญ่และสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อม

3.2 ระดับคอนครอยติน ซัลเฟต โปรติโอกลัยแคน (WF6 อิพิโทป และ 3B3 อิพิโทป) มีค่าแตกต่างกันในสุนัขปกติสายพันธุ์ใหญ่ในช่วงอายุต่างๆ

4. ขอบเขตและข้อจำกัดของการทำวิจัย

ทำการศึกษาระดับคอนครอยติน ซัลเฟต โปรติโอกลัยแคน (WF6 และ 3B3) จากซีรัมของสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อมและสุนัขปกติสายพันธุ์ใหญ่ในช่วงอายุต่างๆ สุนัขพันธุ์ที่จะใช้ในการทดลองนี้คือสุนัขพันธุ์ เยอรมัน เชฟเพ็ด, ลาบราดอร์รีทรีฟเวอร์ และลือตไวเลอร์ โดยสุนัขทั้งหมดมาจากศูนย์การสุนัขทหาร ผ่านการตรวจร่างกายทางกายภาพ ค่าเคมีคลินิกคือ ALT (Alanine aminotransferase) และ creatinine และการถ่ายภาพทางรังสีประเมินจากจากข้อสะโพก (hip joint) เพื่อแบ่งกลุ่มสุนัขปกติและสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อม

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาในภาพรวมของการศึกษาความเป็นไปได้ในการนำคอนครยดิน ชัลเฟต WF6 และ 3B3 อีพิโทป เพื่อมาใช้ในการวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมในสุนัข ซึ่งที่ผ่านมา มีการศึกษาวิจัยการเหนี่ยวนำให้เกิดข้อเสื่อมโดยการตัดเอ็นคูล์หน้าของข้อต่อออกและศึกษาเปรียบเทียบ ระดับของคอนครยดิน ชัลเฟต อีพิโทป WF6 และ 3B3 อีพิโทป (กรกฎ งานวงศ์พานิชย์และคณะ, 2547) ซึ่งยังไม่รายงานการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับคอนครยดิน ชัลเฟต อีพิโทป WF6 และ 3B3 อีพิโทปในสุนัขปกติช่วงอายุแตกต่างกัน และเปรียบเทียบระดับคอนครยดิน ชัลเฟต (WF6 และ 3B3 อีพิโทป) ระหว่างสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อมกับสุนัขที่ปกติ

5. สถานที่ทำการวิจัย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โรงพยาบาลสัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และศูนย์การสุนัขทหาร อ.ปากช่อง จ.นครราชสีมา

6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

6.1 ได้ข้อมูลพื้นฐานของการเปลี่ยนแปลงของระดับคอนครยดิน ชัลเฟต WF6 และ 3B3 อีพิโทป ในช่วงอายุต่างๆ กันของสุนัขพันธุ์ใหญ่

6.2 ได้ข้อมูลเชิงเปรียบเทียบของระดับคอนครยดิน ชัลเฟต WF6 และ 3B3 อีพิโทป ระหว่างสุนัขพันธุ์ใหญ่ที่ปกติและเป็นโรคข้อเสื่อม

6.3 เป็นแนวทางใหม่ในการวินิจฉัย และติดตามผลการรักษาโรคข้อเสื่อมในสุนัข