

นิพนธ์ต้นฉบับ

การวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมในสุนัขโดยอาศัยสารบ่งชี้ทางชีวภาพ

กรกฎ งานวงศ์พานิชย์,¹ ศิริวรรณ องค์กรไชย²

¹สาขาวิชาพรีคลินิกทางสัตวแพทย์ คณะสัตวแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ โรคข้อเสื่อมเป็นโรคเกี่ยวกับข้อที่พบบ่อยในสุนัข เป็นภาวะที่เกิดจากการเสื่อมอย่างช้าๆ ของกระดูกอ่อนที่หุ้มผิวกระดูกข้อต่อและเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียง การวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมได้แก่ การซักประวัติของสัตว์ป่วย ประวัติการรักษา การตรวจอาการที่สัตว์แสดงออก การตรวจทางภาพถ่ายรังสีและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นการตรวจของเหลวในข้อต่อ แต่พบว่าการวินิจฉัยโรคโดยวิธีเหล่านี้ไม่สามารถใช้วินิจฉัยโรคในระยะแรกได้ จะตรวจพบได้ก็เมื่อสัตว์มีรอยโรคค่อนข้างรุนแรงจนแสดงอาการผิดปกติเด่นชัด จนสามารถวินิจฉัยได้ แต่ในปัจจุบันมีงานวิจัยเพื่อศึกษาถึงสารบ่งชี้ทางชีวภาพต่างๆ ที่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดโรคข้อเสื่อมในคน และสัตว์ชนิดต่างๆ รวมถึงในสุนัข ซึ่งสารบ่งชี้เหล่านี้ได้แก่ เคอราแตนซัลเฟต ไฮยาลูโรเนต คอลลาเจนชนิด 2 และ คอนดรอยตินซัลเฟต การเปลี่ยนแปลงระดับสารบ่งชี้ทางชีวภาพในร่างกายช่วยให้การวินิจฉัยโรคทำได้เร็วขึ้นเนื่องจากสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดโรค รวมทั้งสามารถใช้ประเมินระดับความรุนแรงของโรค จึงทำให้การรักษาทำได้เร็วขึ้น นอกจากนี้สารบ่งชี้ทางชีวภาพเหล่านี้ยังสามารถใช้บ่งบอกถึงการตอบสนองของยาที่ใช้ในการรักษาเช่น ยากลุ่มลดอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือยาในกลุ่มที่มีคุณสมบัติช่วยปกป้องเซลล์กระดูกอ่อน

เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2547;2:39-49.

คำสำคัญ: โรคข้อเสื่อม, สารบ่งชี้ทางชีวภาพ

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis)

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis; OA) จัดเป็นกลุ่มอาการที่มักเกิดกับข้อต่อที่มีการเคลื่อนไหว⁽¹⁾ เป็นภาวะที่เกิดจากการเสื่อมอย่างช้าๆ

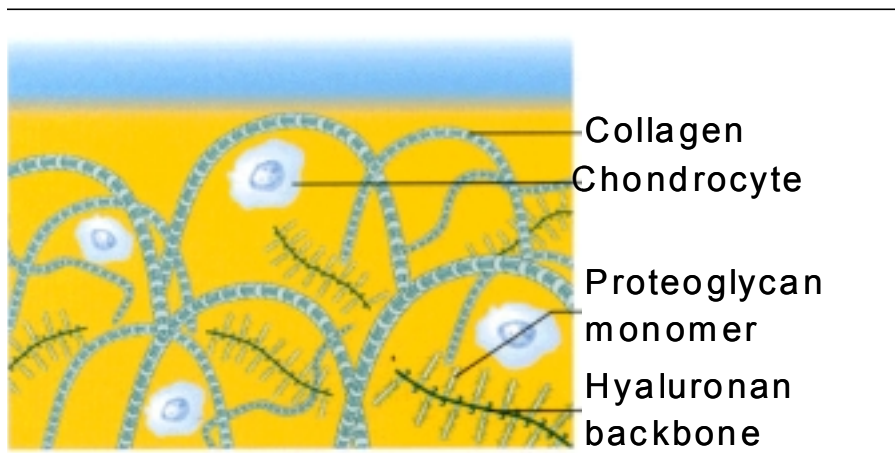
ของกระดูกอ่อนที่หุ้มผิวข้อต่อ (articular cartilage) รวมทั้งมีการเสื่อมของเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียงได้แก่เยื่อหุ้มข้อ (synovium), กล้ามเนื้อ (muscle), ถุงหุ้มข้อ (joint cap-

sule), กระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone), เอ็นยึดกระดูก (ligament) และเอ็น (tendon) ซึ่งความผิดปกติโดยรวมที่กล่าวมานั้นจะส่งผลทำให้สัตว์เกิดอาการเจ็บ (pain) และไม่ใช้ขาในที่สุด จากการศึกษาของ Huber and Bill (1994)⁽²⁾ พบว่าร้อยละ 78 ของสุนัขที่แสดงอาการข้ออักเสบมีสาเหตุมาจากโรคข้อเสื่อม จากรายงานดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าโรคข้อเสื่อมเป็นโรคที่พบมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับข้อชนิดอื่นๆ ที่พบในสุนัข

การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี

การเกิดโรคข้อเสื่อมพบว่ามีเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึม (metabolism) ภายในเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนข้อต่อหรือเนื้อเยื่อต่างๆ ที่อยู่รอบข้อนั้น มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) รวมทั้งเนื้อกระดูกอ่อน (cartilage

matrix) ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยทางกายภาพ (physical factor) เช่น การบาดเจ็บ หรือเกิดจากปัจจัยจากสารเคมี (chemical factor) เช่น ได้รับสารสเตียรอยด์ (steroid) ทำให้เซลล์กระดูกอ่อนลดการสังเคราะห์โปรตีโอไกลัยแคน (proteoglycan) ซึ่งเป็นสารองค์ประกอบสำคัญชนิดหนึ่งของเนื้อกระดูกอ่อน (รูปที่ 1) ในขณะเดียวกันการสังเคราะห์เอนไซม์เมทริกซ์เมทาโลโปรตีนเนส (matrix metalloproteinases; MMPs) กลับเพิ่มมากขึ้น⁽¹⁾ ซึ่งเอนไซม์นี้จะทำหน้าที่สลายสายโปรตีโอไกลัยแคนที่อยู่ภายในเนื้อกระดูกอ่อน นอกจากนี้ยังมีการผลิตเอนไซม์คอลลาจีเนส (collagenase) ออกมาเพื่อทำการย่อยส่วนของคอลลาเจน (collagen) ซึ่งส่วนมากจะเป็นคอลลาเจนชนิด 2 (type II collagen) รวมทั้งโปรตีโอไกลัยแคนต่างๆ ส่งผลให้เนื้อเยื่อกระดูกอ่อนข้อต่อบางลง ชั้นส่วนของคอลลาเจนและโปรตีโอไกลัยแคนที่เกิดจากการสลายเหล่านี้จะถูกขับ

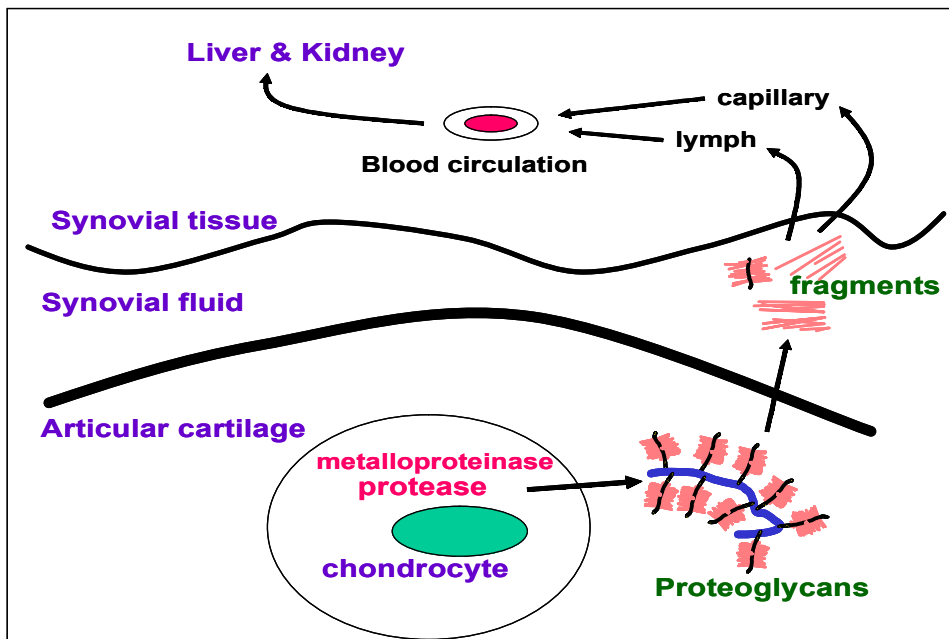


รูปที่ 1. แสดงส่วนประกอบภายใน กระดูกอ่อนข้อต่อ⁽⁴⁾

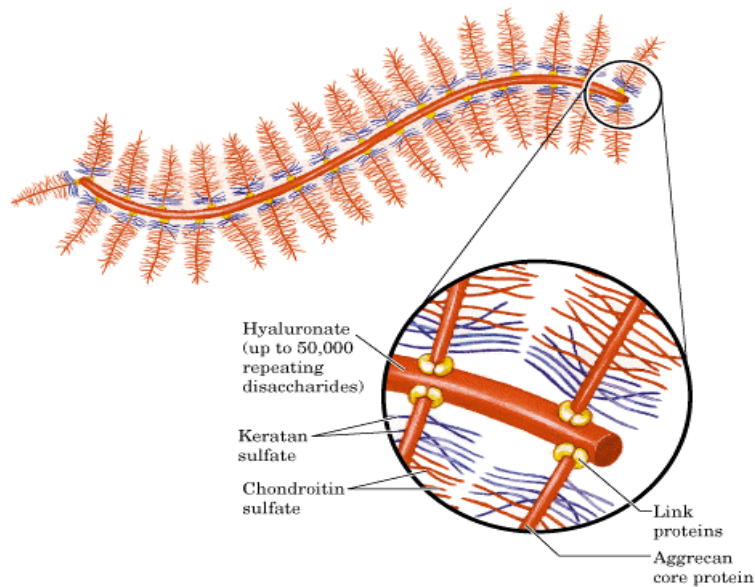
ออกจากกระดูกอ่อนเข้าสู่ของเหลวในข้อ (synovial fluid) และดูดซึมเข้าสู่ท่อน้ำเหลืองที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มข้อและถูกนำไปทำลายที่ตับ⁽³⁾ ดังแสดงในรูปที่ 2

ไซโทไคนิน (cytokinin) ซึ่งเป็นตัวกลางระหว่างเซลล์ (intercellular messengers) จะมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการสร้างเอนไซม์แมทริกซ์เมทาโลโปรตีเนส จากเซลล์กระดูกอ่อนและเซลล์ เยื่อข้อ รวมทั้งยังสามารถทำให้มีความผิดปกติ ในการสร้างสารโปรตีโกลัยแคนโดยนอกจากจะมีการสังเคราะห์ลดลงจนทำให้เนื้อกระดูกอ่อนบางลงแล้วยังพบการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของกลัยโคซามิโนกลัยแคน (glycosaminoglycan) ทำให้สารชีวโมเลกุลเหล่านี้ไม่สามารถทำหน้าที่ได้เหมือนภาวะปกติ

การสูญเสียโปรตีโกลัยแคนจากกระดูกอ่อนที่ผิวข้อต่อมีความสำคัญมากเนื่องจากสารชนิดนี้มีหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการทำหน้าที่ทางชีวภาพของกระดูกอ่อนข้อ ปกติแล้วโปรตีโกลัยแคนจะจับอยู่กับไฮยาลูโรเนต (hyaluronate) ในรูป proteoglycan-hyaluronate aggregate (รูปที่ 3) ทำให้มีน้ำหนักโมเลกุลสูง มีคุณสมบัติชอบน้ำ และสอดแทรกอยู่ภายในร่างแหคอลลาเจน (collagen network) ดังแสดงในรูปที่ 1 ดังนั้น proteoglycan-hyaluronate aggregate จึงช่วยในการรักษาปริมาณของเหลวภายในกระดูกอ่อน ช่วยให้กระดูกอ่อนข้อต่อมีลักษณะลื่น เป็นมัน ยืดหยุ่น และแข็งแรง สามารถรับน้ำหนักและแรงกดกระแทก ตลอดจนลดแรงเสียดทานเมื่อข้อต่อมีการเคลื่อนไหวได้เป็นอย่างดี หาก



รูปที่ 2. กระบวนการเมตาบอลิซึมของข้อที่เกิดโรคข้อต่ออักเสบ⁽³⁾



รูปที่ 3. แสดงโครงสร้าง proteoglycan-hyaluronate ซึ่งเป็นการรวมตัวของ proteoglycan (ชนิด aggrecan) กับ hyaluronan backbone รวมเรียกว่า aggregate⁽⁵⁾

proteoglycan-hyaluronate aggregate ถูกย่อยทำลาย จะส่งผลให้กระดูกอ่อนไม่สามารถทำหน้าที่ทางธรรมชาติได้อย่างปกติ นอกจากนี้ไฮยาลูโรเนตในกระดูกอ่อนข้อต่อยังทำหน้าที่เป็นสารป้องกันการอักเสบ (anti-inflammation) โดยจะสามารถกำจัดสารจำพวกอนุมูลอิสระ (free radicals) ที่มีอยู่ในกระดูกอ่อนและของเหลวภายในข้อ รวมทั้งสามารถกดการสร้างสารพรอสตาแกลนดิน (prostaglandins) จากเซลล์ต่างๆ ในข้อต่อได้อีกด้วย⁽⁶⁾

การวินิจฉัยโรคข้อเสื่อม

ในปัจจุบันการวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมอาศัยการซักประวัติของสัตว์ป่วย (signalment) ประวัติการรักษา (medical history) อาการสัตว์

แสดงออก (clinical signs) การตรวจร่างกาย (physical examination) ตรวจทางภาพถ่ายรังสี (radiography) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจของเหลวในข้อ (arthrocentesis and synovial fluid analysis)^(1,7) พบว่าการวินิจฉัยโรคจากอาการที่สัตว์แสดงออก หรือการตรวจโดยอาศัยภาพถ่ายทางรังสีนั้น ไม่สามารถใช้วินิจฉัยโรคในระยะแรกได้ สามารถตรวจพบได้ก็เมื่อสัตว์มีรอยโรค (lesion) ค่อนข้างรุนแรงจนเกิดความผิดปกติขึ้นกับสัตว์ ทำให้แสดงอาการที่เด่นชัดจนสามารถวินิจฉัยได้ อาการที่แสดงออกส่วนมากพบว่าสัตว์จะมีอาการเจ็บปวด และไม่ใช้ขา โดยความรุนแรงของความเจ็บปวดจะขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค นอกจากนี้อาจพบ

การบวมของข้อที่เกิดการเสื่อนั้นด้วย ผลจากภาพถ่ายรังสีสามารถสังเกตเห็นการสึกกร่อนของกระดูกอ่อนที่ผิวข้อ (cartilagenous erosion) สำหรับการตรวจของเหลวในข้อ โดยการเจาะดูด (aspiration) สามารถทำได้ง่ายในสุนัขที่มีขนาดกลางถึงใหญ่เนื่องจากปริมาณของเหลวในข้อมีมากกว่าช่องว่างระหว่างกระดูกก็กว้าง พบว่าในรายที่เกิดโรคข้อเสื่อมจะมีจำนวนเซลล์ที่มีนิวเคลียส (nucleated cells) เช่น นิวโตรฟิล (neutrophil) หรือโปรตีนเพิ่มมากขึ้น โดยการตรวจของเหลวในข้อนี้ใช้ช่วยสำหรับการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างข้อเสื่อมที่เกิดจากการติดเชื้อมีโรคข้อเสื่อมที่ไม่เกิดการติดเชื้อ⁽¹⁾

การตรวจหาสารบ่งชี้ทางชีวภาพเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรค

สารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biological markers) หมายถึง สารชีวโมเลกุลที่สามารถบอกถึงการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพที่เกิดขึ้นในร่างกายในภาวะปกติ และภาวะที่เกิดพยาธิสภาพ และสามารถใช้ในการบ่งชี้กระบวนการและขั้นตอนการดำเนินของโรค อีกทั้งยังสามารถใช้บอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งสารบ่งชี้ทางชีวภาพนี้สามารถแบ่งได้เป็นสองประเภทคือ สารบ่งชี้โดยตรง (direct biological marker) และสารบ่งชี้ทางอ้อม (indirect biological marker) โดยสารบ่งชี้โดยตรง จะใช้ในการอธิบายถึงกระบวนการในระดับโมเลกุลที่มีความจำเพาะในแต่ละเนื้อเยื่อ เช่น ในกระดูก

อ่อน กระดูก หรือเยื่อข้อ ในขณะที่สารบ่งชี้ทางอ้อมนั้นจะใช้บ่งบอกสภาพการเปลี่ยนแปลงโดยทั่วไปที่เกิดขึ้นจากเนื้อเยื่อหลายชนิดประกอบกัน นอกจากนี้ยังสามารถอธิบายถึงการติดต่อระหว่างเซลล์กับเซลล์ หรือเซลล์ไปสู่นเนื้อเยื่อต่างๆ โดยอาศัยสารที่เป็นตัวกลาง เช่น สารไซโทไคนิน สารกระตุ้นการเติบโต หรือสารที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมน ซึ่งสารบ่งชี้เหล่านี้สามารถใช้ในการพยากรณ์การดำเนินของโรค การตอบสนองของการรักษา และสามารถอธิบายถึงกระบวนการสร้าง (anabolic process) และกระบวนการสลาย (catabolic process)

ปัจจุบันมีงานวิจัยเพื่อศึกษาถึงสารบ่งชี้ทางชีวภาพ ที่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดโรคข้อเสื่อม การศึกษาในมนุษย์พบว่า การเปลี่ยนแปลงระดับสารบ่งชี้ทางชีวภาพบางชนิดช่วยให้การวินิจฉัยโรคทำได้เร็วขึ้น⁽⁸⁻¹²⁾ จากการศึกษาความสัมพันธ์ของสารบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของข้อ โดยใช้ภาพถ่ายรังสีพบว่า การเปลี่ยนแปลงระดับของสารบ่งชี้ทางชีวภาพจะเกิดก่อนการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของข้อ⁽¹³⁾ นอกจากนี้ในมนุษย์แล้วยังมีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคข้อเสื่อม ในสัตว์ชนิดต่างๆ ได้แก่ ม้า⁽¹⁴⁾ หนู⁽¹⁵⁾ สุนัข⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ และกระต่าย⁽²⁰⁾ โดยสารบ่งชี้ที่ใช้ในการตรวจเพื่อบอกการเปลี่ยนแปลงของข้อต่อที่เกิดจากภาวะโรคข้อต่อเสื่อนั้นได้แก่สารชีวโมเลกุลต่างๆ ที่เป็นองค์ประกอบของกระดูกอ่อน เช่น เคอราแทนซัลเฟต (keratan

sulfate; KS) คอนดรอยตินซัลเฟต (chondroitin sulfate; CS)^(15,16) และไฮยาลูโรเนต (hyaluronate; HA)^(21,22) และคอลลาเจน ชนิด 2 (type II collagen)⁽²³⁾ รวมทั้งเอนไซม์แมทริกซ์เมทalloโปรตีนเนส ชนิด 3 (MMP-3)⁽¹⁹⁾ เป็นต้น

จากความรู้ทางชีวเคมีของเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนจะพบว่า เมื่อมีความผิดปกติของภาวะสมดุลระหว่างกระบวนการสร้าง และกระบวนการทำลาย คือเกิดการรบกวนมากกว่าการสร้าง โดยเฉพาะในระยะเริ่มแรกของโรคข้อเสื่อมจะไม่สามารถตรวจวินิจฉัยได้จากอาการที่สัตว์แสดงออก หรือภาพทางรังสี แต่สามารถตรวจระดับสารบ่งชี้ที่หลุดออกมาในของเหลวในข้อ หรือในระบบหมุนเวียนโลหิต โดยอาศัยโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ที่มีความจำเพาะซึ่งจะช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคได้เร็วมากขึ้น

ตั้งแต่ปี ค.ศ.1981 เป็นต้นมาได้มีการรายงานการผลิตแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อสายคอนดรอยตินซัลเฟตโปรตีนไกลัยแคนนมากมายหลายชนิด ซึ่งแอนติบอดีเหล่านี้มีความจำเพาะต่อตำแหน่งบนสายคอนดรอยตินซัลเฟตที่แตกต่างกัน^(24,25) โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มคือ

โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่จำเพาะต่อตำแหน่งบนสายคอนดรอยตินซัลเฟตที่ไม่ถูกย่อยด้วยเอนไซม์ใดๆ ตัวอย่างเช่น S54C, CS-56, MO-225, MC21C, .6C3, 7D4 และ WF6

โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่จำเพาะต่อตำแหน่งบนสายคอนดรอยตินซัลเฟตที่ผ่าน

การย่อยด้วยเอนไซม์ ตัวอย่างเช่น 2B6, 9A2 และ 3B3

เคอราแตนซัลเฟต

การศึกษาในคนพบว่าปริมาณเคอราแตนซัลเฟตในซีรัมผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจะสูงเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ สอดคล้องกับการศึกษาในสุนัขทดลองที่เหนียวทำให้เกิดโรคข้อเสื่อมพบว่ามียกระดับเคอราแตนซัลเฟตเพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน⁽²⁶⁾ ซึ่งมีแนวโน้มที่ดีในการศึกษาเพื่อพัฒนาใช้เป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับข้อเสื่อมแต่มีการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้นของเคอราแตนซัลเฟตในซีรัมผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่ตรวจวัดด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีนั้นไม่สูงขึ้นเสมอไปขึ้นอยู่กับชนิดของโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้ในการศึกษา^(27,28)

คอลลาเจน ชนิด 2

ในกระบวนการทำลายกระดูกอ่อนที่อยู่ในบริเวณข้อต่อจะมีการสลายคอลลาเจนออกมา ซึ่งคอลลาเจนที่สลายออกมานี้คือคอลลาเจนชนิด 2 ซึ่งสามารถใช้ตรวจวัดเพื่อบอกถึงการทำลายของกระดูกอ่อนได้ มีการศึกษาพบว่าระดับคอลลาเจนชนิด 2 จะเพิ่มสูงในโรคข้อเสื่อม^(23,29,30) การศึกษาถึงระดับคอลลาเจนในกระแสเลือดโดยอาศัย โมโนโคลนอลแอนติบอดี สามารถช่วยบอกภาวะการสึกกร่อนของกระดูกอ่อน (cartilage erosion) ในภาวะข้ออักเสบ (arthritis) ได้อีกด้วย รวมทั้งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา⁽³¹⁾

ไฮยาลูโรเนต

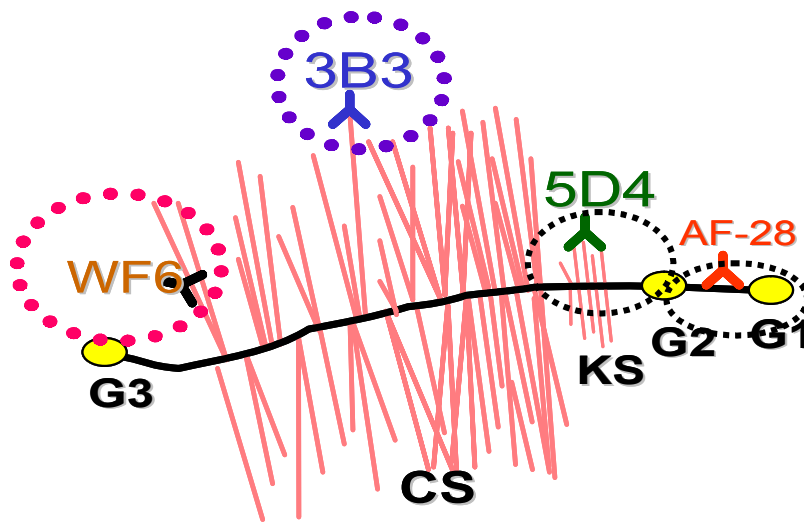
ในร่างกายพบว่ามีโครงสร้างไฮยาลูโรเนตมาจากอวัยวะหลายแห่ง แต่การศึกษาในมนุษย์พบว่าในภาวะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) จะมีการเพิ่มขึ้นสูงของไฮยาลูโรเนต โดยพบว่าระดับของไฮยาลูโรเนตในซีรัมนี้จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนข้อที่เกิดการอักเสบ ความรุนแรงของการอักเสบ⁽³²⁾ ในการศึกษาในสุนัขที่เกิดโรคข้อเสื่อมก็พบว่าระดับของไฮยาลูโรเนตเพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน^(22,33)

คอนดรอยตินซัลเฟต

คอนดรอยตินซัลเฟตเป็นสารจำพวกโพลีแซ็กคาไรด์ที่ประกอบด้วยน้ำตาลหน่วยย่อยโมโนแซ็กคาไรด์ (monosaccharide) 2 ชนิด คือ amino sugar และ acid sugar วางสลับกันมีขนาดโมเลกุลประมาณ 5,000 ถึง 50,000

ดาลตัน⁽¹⁶⁾ พบว่าคอนดรอยตินซัลเฟตเป็นกลัยโคซามิโนกลัยแคนที่พบมากที่สุดในร่างกาย ในกระดูกอ่อน กระดูก หนังแท้ กระจุกตา และผนังเส้นเลือด สายคอนดรอยตินนี้จะจับรวมกับสายโปรตีนโกลัยแคนชนิดอื่นๆ อีกหลายโมเลกุลอยู่รวมกับ ไฮยาลูโรเนต 1 โมเลกุลดังแสดงในรูปที่ 3

จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงเมตะบอลิซึมของเซลล์กระดูกอ่อน พบว่าสายโปรตีนโกลัยแคนที่ถูกสร้างขึ้นใหม่เพื่อซ่อมแซมส่วนที่ถูกทำลายไปจะมีการเปลี่ยนแปลง และสามารถตรวจสอบได้โดยแอนติบอดีที่จับได้อย่างจำเพาะกับสายคอนดรอยตินซัลเฟตที่สร้างใหม่ (neopitope) ตัวอย่างเช่น โมโนโคลนอลแอนติบอดี ชนิด 3B3 ซึ่งจำเพาะต่อปลายสายคอนดรอยตินซัลเฟตโปรตีนโกลัยแคนที่



รูปที่ 4. แสดงตำแหน่งของสารบ่งชี้ทางชีวภาพ 4 ชนิดคือ WF6, 3B3, 5D4 และ AF-38 ที่จำเพาะต่อตำแหน่งต่างๆ บนสายของ Proteoglycan monomer (G1=Core protein G1 domain, G2= Core protein G2 domain, G3= Core protein G3 domain, KS=Keratan sulfate, CS=Chondroitin sulfate)

ผ่านการย่อยด้วยเอนไซม์ chondroitinase ABC แล้ว (รูปที่ 4) จากการศึกษาพบ คอนดรอยตินซัลเฟต ชนิด 3B3 เพิ่มสูงขึ้นในระยะแรกของการเกิดโรคข้อเสื่อม แต่จะลดลงในระยะที่โรคมีความรุนแรง หรือเรื้อรัง^(15,16)

สำหรับโมโนโคลนอลแอนติบอดี ชนิด WF6 เป็นแอนติบอดีที่ถูกพัฒนาขึ้นจากห้องปฏิบัติการวิจัยโรคกระดูกและข้อ (one and Joint Research Laboratories) คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งพบว่ามีควมจำเพาะต่อสาย chondroitin-6-sulfate และ chondroitin 2,6 disulfate ซึ่งโมโนโคลนอลแอนติบอดี ชนิด WF6 บนสายคอนดรอยซัลเฟตนี้ไม่ต้องการย่อยด้วยเอนไซม์เพื่อเปิดอิพิโทป เรียกอิพิโทปนี้ว่า native chondroitin sulfate epitope ซึ่งจะพบสูงขึ้นเมื่อมีความผิดปกติของกระบวนการสลายสายคอนดรอยตินซัลเฟต^(15,16) การศึกษาในสุนัขที่เหนียวน่าให้เกิดโรคข้อเสื่อมโดยการตัดเอ็นไขว้หน้า (anterior cruciate ligament) แล้วศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับคอนดรอยตินซัลเฟต ชนิด WF6 และ 3B3 พบว่าในช่วงต้นของการเกิดโรคข้อเสื่อม คอนดรอยตินซัลเฟต ชนิด 3B3 มีการเพิ่มสูงขึ้นในขณะที่ คอนดรอยตินซัลเฟต ชนิด WF6 มีการเพิ่มสูงในช่วงท้ายซึ่งเป็นช่วงที่สุนัขเข้าสู่ภาวะโรคข้อเสื่อมแบบเรื้อรัง (chronic osteoarthritis)⁽¹⁶⁾ สอดคล้องกับการศึกษาเปรียบเทียบระดับคอนดรอยตินซัลเฟต ชนิด WF6 ในสุนัขปกติกับสุนัขที่เป็นโรคข้อสะโพกเสื่อม (hip dysplasia) พบว่า

ระดับของคอนดรอยตินซัลเฟต ชนิด WF6 ในกลุ่มที่เป็นโรคข้อสะโพกเสื่อมสูงขึ้น⁽³⁴⁾ แสดงให้เห็นว่าคอนดรอยตินซัลเฟตสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ภาวะการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่เกิดขึ้นในข้อได้ มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าปัจจัยในมนำโรคข้อเสื่อมจึงได้แก่น้ำหนักหรือเพศ^(35,36) นั้นไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับคอนดรอยตินซัลเฟต นับได้ว่าเป็นข้อดี ซึ่งแสดงให้เห็นว่าระดับคอนดรอยตินซัลเฟตนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดภาวะโรคข้อเสื่อมขึ้นเท่านั้น (ข้อมูลยังมีได้ตีพิมพ์)

สรุป

การวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมโดยอาศัยสารบ่งชี้ทางชีวภาพต่างๆ ที่สามารถตรวจพบได้ในเลือดนั้นนับว่าเป็นแนวทางในการวินิจฉัยโรคใหม่ที่ช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมได้เร็วขึ้น อีกทั้งยังสามารถช่วยประเมินระดับความรุนแรงของโรคได้อีกทางหนึ่ง การที่สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดโรค นับว่ามีประโยชน์อย่างมากเนื่องจากสามารถวางแผนการรักษาได้เร็วขึ้น ซึ่งก็จะส่งผลลดอัตราการเสื่อมของกระดูกอ่อนบริเวณข้อต่อลง ทำให้การเกิดโรคไม่รุนแรง สามารถรักษาให้หายได้ก่อนที่จะมีอาการแทรกซ้อน นอกจากการใช้สารบ่งชี้เหล่านี้เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค การตรวจระดับของสารบ่งชี้ดังกล่าวยังสามารถใช้ช่วยในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโรคข้อเสื่อมด้วยยาหรือวิธีการต่างๆ รวมทั้งสามารถใช้บอกการดำเนินโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. May SA. Degenerative joint disease (osteoarthritis) osteoarthrosis secondary joint disease. In : Houlton JEF, Collinson RW, editors. Manual of small animal arthrology. Bournemouth: BSAVA(British Small Animal Veterinary Association). 1994;62-74.
2. Huber M, Bill RL. The use of polysulfated glycosaminoglycan in dog. *Compend Cont Ed Pract Vet* 1994;16:501-6.
3. Johnston SA. Osteoarthritis: joint anatomy, physiology and pathobiology. *The veterinary clinics of North America; Small animal practice; Osteoarthritis*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997;27:699-723.
4. www.kjcp.co.kr/.../bioimage/Image91.gif
5. www.md-supply.ch/viscoseal/pictures/cell5.jpg
6. Plumb DC. *Veterinary drug handbook*. 3rd ed. Iowa. Iowa State University, 1999:853
7. McLaughlin RM, Roush JK. Diagnosing osteoarthritis. *J Vet Med* 2002;2:120-33
8. Lohmander LS, Ionescu M, Jugessur H, Poole AR. Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:534-44.
9. Lohmander LS, Lark MW, Dahlberg L, Walakovits LA, Roos H. Cartilage matrix metabolism in osteoarthritis: markers in synovial fluid, serum, and urine. *Clin Biochem* 1992;25:167-74.
10. Petersson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998;37:46-50 .
11. Thonar EJ, Shinmei M, Lohmander LS. Body fluid markers of cartilage changes in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:635-57.
12. Uesaka S, Nakayama Y, Shirai Y, Yoshihara K. Serum and synovial fluid levels of chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis of the knee joint. *J Nippon Med Sch* 2001; 68:165-70.
13. Vilim V, Olejarova M, Machacek S, Gatterova J, Kraus VB, Pavelka K. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:707-13.
14. Fuller CJ, Barr AR, Sharif M, Dieppe PA. Cross-sectional comparison of synovial fluid biochemical markers in equine osteoarthritis and the correlation of these markers with articular cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:49-55.
15. Goldberg RL, Rubin AS. Serum hyaluronate as a marker for disease severity in the *Lactobacillus casei* model of arthritis in the rat. *J Rheumatol* 1989;16:92-6.
16. กรกฎ งานวงศ์วงพาณิชย์, ศิริวรรณ องค์ไชย. การเปลี่ยนแปลงระดับคอนดรอยตินซัลเฟตในซีรัมสุนัขที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดโรคข้อต่อเสื่อมโดยการตัดเอ็นหัวเข่า. *วารสารสัตวแพทยศาสตร์ มช.* 2547;14:94-103.
17. Ratcliffe A., Beauvais PJ, Saed-Nejad F. Differential levels of synovial fluid aggrecan aggregate components in experimental osteoarthritis and joint disease. *J Orthop Res* 1994;12:464-73.
18. Ratcliffe A, Billingham MEJ, Saed-Nejad F, Muri H, Hardingham TE. Increased release of matrix components from articular cartilage in experimental canine osteoarthritis. *J Orthop Res* 1992;10:350-58.
19. Hegemann N, Kohn B, Brunnberg L, Schmidt MF. Biomarker of joint tissue metabolism in canine osteoarthritic and arthritic joint disorder. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:714-21.
20. Kikuchi T, Yamada H, Shimmei M. Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1996; 4:99-110.
21. Bjork J, Kleinau S, Tengblad A, Smedegard G. Elevated levels of serum hyaluronate and correlation with disease activity in experimental models of arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:306-11.
22. Leipold HR, Goldberg RL, Lust G. Canine serum keratan sulfate and hyaluronate concentrations. *Arthritis Rheum* 1989;32: 312-21.
23. Hollander AH, Heathfield TF, Webber C, Iwata Y, Bourne R, Rorabeck C, Poole AR. Increased damage to type II collagen in

- osteoarthritic articular cartilage detected by a new immunoassay. *J Clin Invest* 1994;93:1722-32.
24. จิตรวดี สุภาพันธุ์. การศึกษาระดับของไฮยาลูโรแนน และคอนดรอยตินซัลเฟต อิพิโทปในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ (ภาคนิพนธ์). เชียงใหม่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2544.
 25. อธิฎฎากรณ์ พรหมพุทธา. การเปลี่ยนแปลงระดับคอนดรอยตินซัลเฟตอิพิโทปในซีรัมคนปกติที่ช่วงอายุต่างๆ (ภาคนิพนธ์). เชียงใหม่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. 2544.
 26. Maincourt DH, Lenz M-E, Thonar EJMA. Level of serum keratin sulfate rise rapidly and remain elevated following anterior cruciate ligament transection in the dog. *J Rheumatol* 1991;18:1872-6.
 27. Cateson B, Christner JE, Baker JR. Identification of a monoclonal antibody that specifically recognizes corneal and skeletal keratin sulfate. *J Bio Chem* 1983;258:8848-54.
 28. Spector TD, Woodward L, Hall GM, Hammond A, Williams A, Butler MG, James IT, Hart DJ, Thompson PW, Scott DL. Keratan sulphate in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1134-7.
 29. Billingham RC, Dahlberg L, Ionescu M, Reiner A, Bourne R, Rorabeck C, Mitchell P, Hambor J, Diekmann O, Tschesche H, Chen J, Van Wart H, Poole AR. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J Clin Invest* 1997;99:1534-45.
 30. Dahlberg L, Billingham RC, Manner P, et al. Collagenase-mediated cleavage of type II collagen is selectively enhanced in osteoarthritis cartilage and can be arrested with a synthetic inhibitor which spares collagenases-1(MMP-1). *Arthritis Rheum* 2000;43:673-82.
 31. Song X, Zeng L, Jin W, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor suppresses the inflammation and joint damage of bacterial cell wall-induced arthritis. *J Exp Med* 1999;190:535-42.
 32. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, Helve T, Leirisalo-Repo M. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:815-21.
 33. Myers SL, Brandt KD. Studies of synovial hyaluronic acid synthesis in canine osteoarthritis. *J Rheumatol* 1987;14:1150-5.
 34. กรกฎ งานวงศ์พานิชย์, อัครินดิษฐ์ อธิธิอาภา, ปรัชญา คงทวีเลิศ, ศิริวรรณ องค์ไชย. การเปรียบเทียบระดับคอนดรอยตินซัลเฟตในซีรัมสุนัขปกติกับสุนัขที่เป็นโรคข้อสะโพกเสื่อม. ใน: การประชุมวิชาการ วันมหิดล ครั้งที่ 28 วันที่ 24 กันยายน 2547 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. เชียงใหม่: คณะ, 2547.
 35. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, et al. Five-year longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joints of dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;152:222-5.
 36. Smith GK, Mayhew PD, Kapatkin AS, McKelvie PJ, Shofer FS, Gregor TP. Evaluation of risk factors for degenerative joint disease associated with hip dysplasia in German Shepherd Dogs, Golden Retrievers, Labrador Retrievers, and Rottweilers. *J Am Vet Med Assoc* 2001;15;219:1719-24.