

รายงานสัตว์ป่วย

ผลการฉีดสารไฮยาลูโรแนน (น้ำหนักโมเลกุล 500-730 กิโลดาลตัน)  
เข้าข้อสะโพกในสุนัขพันธุ์บลูต็อกที่มีปัญหาข้อสะโพกเสื่อม

กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ห้องปฏิบัติการวิจัยโรคกระดูกและข้อในสัตว์

คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

คลินิกกระดูกและข้อ โรงพยาบาลสัตว์เมตตา จังหวัดเชียงใหม่

**บทคัดย่อ** สุนัขพันธุ์บลูต็อก เพศผู้ อายุ 7 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้อสะโพกเสื่อม รักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ 1 เดือน และยาปกป้องกระดูกอ่อนผิวข้อ 5 เดือน ไม่พบว่าอาการทางคลินิกดีขึ้น ทำการฉีดไฮยาลูโรแนนเข้าช่องว่างข้อ ปริมาตร 1 ซีซี ต่อข้อ สัปดาห์เว้นสัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง พบว่าอาการทางคลินิกเริ่มดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 หลังการฉีด และแสดงอาการปกติในสัปดาห์ที่ 8 หลังการฉีด สำหรับภาพรังสีเปรียบเทียบระหว่างก่อนฉีดและหลังฉีดใน 8 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่าง และในสัปดาห์ที่ 15 หลังการฉีดยาทำการตรวจอาการทางคลินิกและภาพรังสีพบว่าไม่เปลี่ยนแปลง **เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2555; 10(1): 31 - 36**

**คำสำคัญ :** ไฮยาลูโรแนน โรคข้อสะโพกเสื่อม สุนัข

**ติดต่อขอสอบถามได้ที่:** กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์ ห้องปฏิบัติการวิจัยโรคกระดูกและข้อในสัตว์  
ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50100 E-mail address: korakot.n@cmu.ac.th  
ได้รับบทความวันที่ 13 ตุลาคม 2554

**บทนำ**

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในโรคระบบโครงสร้างของร่างกาย (musculoskeletal disorder) จนถึงปัจจุบัน สาเหตุของการเกิดโรคข้อเสื่อมนี้ยังไม่เป็นที่กระจ่าง แต่เชื่อว่าการเกิดจากการที่มีปัจจัยต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นอายุ สายพันธุ์และพันธุกรรม ฮอร์โมนใน

ร่างกาย อาหาร ความอ้วน การเปลี่ยนแปลงทางกลศาสตร์ของข้อ การได้รับบาดเจ็บ หรือสารเคมี การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ล้วนมีผลทำให้ภาวะธำรงดุลของข้อ (homeostasis of joint) เมื่อปัจจัยต่างๆ ทึกล่ามมาข้างต้นเข้ามารบกวนสมดุลนี้จะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น คือ มีการสร้างเอนไซม์ที่มีหน้าที่สลายโครงสร้างต่าง ๆ ในเนื้อกระดูกอ่อน

เช่น คอลลาเจน (collagen) หรือโปรตีโอไกลแคน (proteoglycan) เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้กระดูกอ่อนผิวข้อเกิดการเสื่อมสลายและพัฒนาต่อไปเป็นโรคข้อเสื่อมในที่สุด ในอดีตที่ผ่านมา การรักษาโรคข้อเสื่อมนี้สามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological therapy) การรักษาโดยใช้ยา (pharmacological therapy) และการผ่าตัด (surgery) ทั้งนี้ ความสำเร็จในการรักษาโรคข้อเสื่อมต้องอาศัยการจัดการร่วมกันที่เหมาะสมของการรักษาด้วยวิธีต่างๆ ในปัจจุบันวิทยาการด้านการแพทย์ได้เจริญรุดหน้าไปมาก จึงได้มีการพัฒนาวิธีการรักษาให้มีความหลากหลายมากขึ้น ประกอบกับโรคข้อเสื่อมเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ดังนั้นจึงต้องใช้ยาตลอดเพื่อควบคุมอาการและความรุนแรงของโรค

แม้ว่าจะมีงานวิจัยที่ได้ศึกษาผลของการฉีดไฮยาลูโรแนน (hyaluronan) เข้าข้อเป็นจำนวนมาก แต่การศึกษาในสุนัขยังมีไม่มาก เช่น การศึกษาผลการฉีดไฮยาลูโรแนนในสุนัขที่เหนียวนำไปเกิดโรคข้อเสื่อมโดยการตัดเอ็นไขว้หน้า<sup>(1,2)</sup> และจนถึงปัจจุบันไม่พบรายงานผลการใช้ยาไฮยาลูโรแนนในสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อมเรื้อรัง รวมถึงการใช้ยาไฮยาลูโรแนนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 500-730 กิโลดาลตัน ดังนั้นในรายงานสัตว์ป่วยฉบับนี้จึงต้องการรายงานผลการฉีดยาไฮยาลูโรแนน ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 500-730 กิโลดาลตัน เข้าข้อสะโพกในสุนัขที่เป็นโรคข้อเสื่อมแบบเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีพื้นฐานมาแล้ว เป็นระยะเวลาหนึ่งแต่ไม่แสดงผลในทิศทางที่ดีขึ้น

### ประวัติสัตว์ป่วย

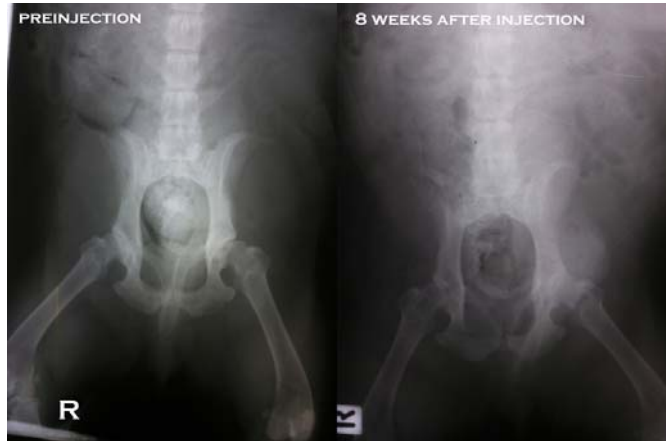
สุนัขพันธุ์บูลด็อกเพศผู้ อายุ 7 ปี เข้ารับการรักษาเนื่องจากมีอาการขาเจ็บ สุนัขได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้อสะโพกเสื่อม เมื่อ 5 เดือนที่ผ่านมา ได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (carprofen, Rimadly®, Pfizer, Thailand) ขนาด 2.2 มก./กก.

วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 1 เดือน ร่วมกับยาปกป้องกระดูกอ่อนผิวข้อ (chondroprotective drugs) กลุ่มกลูโคซามีนและคอนดรอยตินซัลเฟต (Synoquin®, VetPlus, Thailand) ขนาด 1,425 และ 1,050 มก. (กลูโคซามีนและคอนดรอยตินซัลเฟต) ต่อตัว ต่อวัน ติดต่อกันมา 5 เดือน พบว่าสุนัขยังคงแสดงอาการขาเจ็บ เคลื่อนไหวลำบาก ผลจากการตรวจทางกายภาพโดยการคลำข้อสะโพก ร่วมกับการตรวจน้ำไขข้อ (ตารางที่ 1) และภาพถ่ายทางรังสี (รูปที่ 2) ยืนยันภาวะการเกิดโรคข้อสะโพกเสื่อมทั้ง 2 ข้าง โดยให้คะแนนภาพรังสีตามวิธีของ Takahashi และคณะในปี 2006<sup>(3)</sup> ในขณะที่การให้คะแนนอาการทางคลินิกอ้างอิงตามวิธีของ Nganvongpanit และคณะ ในปี 2009<sup>(4)</sup>

ทำการฉีดไฮยาลูโรแนน (Hyalgan®, TRB chemedic, Thailand) ซึ่งเป็นเกลือโซเดียมของกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid sodium salt) ที่มีขนาดโมเลกุล 500-730 กิโลดาลตัน ติดต่อกัน 4 ครั้ง สัปดาห์เว้นสัปดาห์ ปริมาณ 1 มล. ต่อข้อ โดยปกติแล้ว ปริมาตรของน้ำไขข้อสุนัข<sup>(5)</sup> อยู่ระหว่าง 0.01-1.0 มล. ทั้งนี้ขึ้นกับตำแหน่งของข้อต่อและขนาดของสุนัข ในรายนี้พิจารณาใช้ปริมาตร 1 มล. เนื่องจากผลจากการเจาะดูดน้ำไขข้อได้ปริมาณ 1.1-0.8 มล. โดยเทคนิคการฉีดเริ่มจากการโกนขนตำแหน่งที่จะฉีด ทำให้ปราศจากเชื้อ จากนั้นสงบประสาทด้วย tiletamine/zolazepam (Zoletil®, Virbac Laboratories, Carros, France) ขนาด 0.03 มก./กก. จัดให้สุนัขนอนในท่าตะแคง (lateral recumbency) ใช้ spinal needle เบอร์ 23 ในการฉีดยาเข้าช่องว่างข้อสะโพกทั้ง 2 ข้าง ตำแหน่งด้านหน้า (cranial) ของข้อต่อ หลังการฉีดแต่ละครั้ง สุนัขได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม เซฟาโลสปอริน (Teplexin cap 500, T.P.drug, Thailand) ขนาด 30 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 1 สัปดาห์ ทั้งนี้ก่อนการฉีดยาทำการเก็บน้ำไขข้อมาตรวจจุลคุณลักษณะทาง



รูปที่ 1 สุนัขพันธุ์บูลด็อกที่มาด้วยอาการขาหลังเจ็บ วินิจฉัยพบภาวะข้อสะโพกเสื่อมทั้ง 2 ข้าง



รูปที่ 2 เปรียบเทียบภาพรังสีของข้อสะโพก ก่อนฉีดยาและสัปดาห์ที่ 8 หลังฉีดยา ไม่พบความแตกต่างของคะแนนภาพรังสีโรคข้อเสื่อม

### กายภาพ

พบอาการทางคลินิกเริ่มดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 หลังการฉีด และแสดงอาการปกติในสัปดาห์ที่ 8 หลังการฉีด (ตารางที่ 2) สำหรับภาพรังสีเปรียบเทียบระหว่างก่อนฉีดและหลังฉีดใน 8 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่าง(ตารางที่ 2 และรูปที่ 2) และในสัปดาห์ที่ 15 หลังการฉีดยาทำการตรวจอาการทางคลินิกและภาพรังสีพบว่า ไม่เปลี่ยนแปลง (ตารางที่ 2) เมื่อให้คะแนนความรุนแรงของโรคพบว่า ภาพรังสีของโรคข้อเสื่อมในระดับ 3 ใน 4 หรือเป็นระดับที่รุนแรง (Severe)

### วิจารณ์

รายงานสัตว์ป่วยฉบับนี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของสารไฮยาลูโรแนนน้ำหนักโมเลกุล 500-730 กิโลดาลตัน สามารถช่วยลดอาการเจ็บของสุนัขได้ชัดเจนตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6 หลังการฉีดยา และส่งผลให้สุนัขสามารถใช้ขาได้เป็นปกติในเวลา 8 สัปดาห์ หลังการฉีดยาโดยไม่ต้องใช้ยาแก้ปวดในกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs) แม้ว่ารายงานการศึกษาครั้งนี้เป็นผลจากการศึกษาผลในสุนัขเพียง 1 ตัว แต่ก็

เป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์สำหรับเป็นแนวทางให้สัตวแพทย์ใช้ประกอบการตัดสินใจใช้ยาชนิดนี้ รวมทั้งเป็นประโยชน์สำหรับการวางแผนการศึกษาในลักษณะที่เป็นงานวิจัยต่อไปในอนาคต

ไฮยาลูโรแนนเป็นสารในกลุ่มไกลโคซามิโนไกลแคน (glycosaminoglycan) ที่เกิดจากการเชื่อมต่อกันของน้ำตาลโมเลกุลคู่ คือ D-glucuronic acid (1- $\beta$ -3) N-acetyl-D-glucosamine (1- $\beta$ -4) เป็นสายยาว โดยพบว่ามีน้ำตาลโมเลกุลคู่นี้จะเชื่อมต่อกัน 10,000 ถึง 20,000 หน่วย มีน้ำหนักโมเลกุล 300 ถึง 2,000 กิโลดาลตัน<sup>(6,7)</sup> พบมากในน้ำไขข้อซึ่งสร้างจากเซลล์เยื่อข้อชนิดบี (type B synoviocyte) และเซลล์กระดูกอ่อน<sup>(7,8)</sup> ไฮยาลูโรแนนช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นและความหนืด (elastoviscous properties) ให้กับน้ำไขข้อ โดยโมเลกุลของสารจะมีการปรับเปลี่ยนไปตามแรงที่มากกระทำต่อข้อต่อ หากแรงกระทำเกิดอย่างซ้ำๆ โมเลกุลสารนี้จะปรับสภาพเป็นเส้นตามแนวยาว เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของความหนืด (viscosity) แต่เมื่อแรงกระทำเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว โมเลกุลจะมีการขดรวมตัวกันทำให้มีคุณสมบัติเหมือนฉนวนคอยรับแรงกระแทก ทำให้มีคุณสมบัติความยืดหยุ่น

(elasticity) นอกจากนั้นยังพบว่า สารไฮยาลูโรแนน ยังมีคุณสมบัติที่สำคัญอื่นๆ ได้แก่ คุณสมบัติในการต่อต้านกระบวนการอักเสบ (anti-inflammatory effect) สามารถยับยั้งการสร้างสารพรอสตาแกลนดินชนิด อี-2 (prostaglandin E-2)<sup>(9)</sup> ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยอินเตอร์ลิวคิน 1 (interleukin-1) สามารถไปกระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนและเซลล์เยื่อข้อ สามารถสังเคราะห์ไฮยาลูโรแนนขึ้นมาได้เอง สามารถไปกระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนสร้างคอนดรอยตินซัลเฟต (chondroitin sulfate) เพิ่มมากขึ้น รวมถึงโปรติโอไกลแคนอื่น ๆ เพิ่มมากขึ้น รวมทั้งไปช่วยลดกระบวนการทำลายโปรติโอไกลแคนที่อยู่ในเนื้อกระดูกอ่อนผิวข้อ<sup>(10,11)</sup>

ในส่วนภาพรังสีของข้อสะโพกที่เปรียบเทียบ

ระหว่างก่อนการฉีดยา และสัปดาห์ที่ 8 หลังการฉีดยาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน รวมถึงในสัปดาห์ที่ 15 หลังการฉีดยาก็ไม่พบความแตกต่างสำหรับอาการทางคลินิกที่มีการเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่ดีขึ้นนั้น พบว่าสุนัขเริ่มแสดงอาการเดินกะเผลกลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6 หลังการฉีดยา และสุนัขแสดงอาการเดินปกติในสัปดาห์ที่ 8 หลังการฉีดยา และในสัปดาห์ที่ 15 หลังการฉีดยา สุนัขก็ยังคงไม่แสดงอาการผิดปกติใดๆ โดยตลอดระยะเวลาหลังการฉีดยานี้สุนัขไม่ได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือยาระงับอาการปวดกลุ่มอื่นๆ รวมถึงไม่ได้รับยาในกลุ่มที่เป็นยาปกป้องกระดูกอ่อนผิวข้อ สิ่งนี้แสดงให้เห็นชัดว่า ยาไฮยาลูโรแนนนี้สามารถไปช่วยเพิ่มการหล่อลื่นของข้อได้เป็น

ตารางที่ 1 ผลการตรวจน้ำข้อสะโพก

Appearance	Normal	Osteoarthritis	Case	
			Left	Right
Volume (ml)	0.01 - 1.0	-	1.1	0.8
Color	clear, colorless	clear, yellow	clear, yellow	clear, yellow
Viscosity (cm.)	2.5-5.0	1-2	0.6	0.4
White blood cell (cell/mm <sup>3</sup> )	<1,000	1,000-5,000	4,300	4,800
Protein (gm/dl)	2-2.5	2-3	2.4	2.6

ตารางที่ 2 แสดงการประเมินทางคลินิก

Parameter	Pre-injection	Post- first injection (week)				
		2 (2 <sup>nd</sup> injected)	4 (3 <sup>rd</sup> injected)	6 (4 <sup>th</sup> injected)	8	15
Clinical scoring system for assessing dogs with hip osteoarthritis						
Lameness (1-5)	3	3	3	2	1	1
Joint mobility (1-5)	2	2	2	1	1	1
Pain on palpation (1-5)	2	2	2	1	1	1
Weight bearing (1-5)	3	3	3	2	1	1
Overall score (1-5)	3	3	3	2	1	1
Radiographic scoring system for assessing dogs with hip osteoarthritis						
Radiographic score (0-4)	3	-	-	-	3	3

อย่างดี ช่วยลดความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นในบริเวณข้อสะโพก เนื่องจากคุณสมบัติการเป็นน้ำหล่อลื่นมีความยืดหยุ่นและความหนืด นอกจากนั้นยังมีรายงานต่าง ๆ ที่แสดงให้เห็นว่าไฮยาลูโรแนนสามารถลดกระบวนการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อได้จากการศึกษานี้จึงเห็นว่าภาพรังสีของข้อสะโพกไม่ได้เปลี่ยนแปลงในทิศทางที่แย่งลง

ผลข้างเคียงของการฉีดยาไฮยาลูโรแนนเข้าข้อในผู้ป่วยที่เป็นมนุษย์ ได้แก่ อากา ร บวม ร้อน และแดง บริเวณที่ฉีดยาแต่พบว่าอาการดังกล่าวสามารถหายไปได้เอง<sup>(11)</sup> แต่ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบอาการดังกล่าว ในส่วนของการได้รับยาเกินขนาดนั้นจนถึงปัจจุบันยังไม่มีรายงานทั้งในมนุษย์และสัตว์

รายงานสัตว์ป่วยฉบับนี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการใช้ยาไฮยาลูโรแนนในการรักษาโรคข้อเสื่อมแบบเรื้อรัง อย่างไรก็ตามในรายงานฉบับนี้เป็นเพียงรายงานสัตว์ป่วยในคลินิกจึงทำให้ขาดการควบคุมปัจจัยอื่นๆ มากมาย อย่างไรก็ตามการศึกษาประสิทธิภาพของยาในลักษณะของงานวิจัยที่มีการควบคุมตัวแปรต่างๆ อย่างรัดกุม รวมถึงการศึกษาผลการยาในระยะยาว

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณโรงพยาบาลสัตว์เมตตา อ.เมือง จ.เชียงใหม่ ขอขอบคุณ สัตวแพทย์ และเจ้าหน้าที่ประจำโรงพยาบาลสัตว์ทุกท่านที่ช่วยเหลือการเก็บข้อมูล

### เอกสารอ้างอิง

1. Echigo R, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N. Suppressive effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis in experimentally induced acute osteoarthritis in dogs. J Vet Med Sci. 2006; 68(8):899-902.

2. Manicourt DH, Cornu O, Lenz ME, Druetz-van Egeren A, Thonar EJ. Rapid and sustained rise in the serum level of hyaluronan after anterior cruciate ligament transection in the dog knee joint. J Rheumatol. 1995; 22(2):262-9.
3. Takahashi M, Naito K, Abe M, Sawada T, Nagano A. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2004; 6, R208-12.
4. Nganvongpanit K, Pothacharoen P, Suwankong N, Ong-Chai S, Kongtawelert P. The effect of doxycycline on canine hip osteoarthritis: design of a 6-months clinical trial. J Vet Sci. 2009 Sep;10(3):239-47.
5. Curtiss PH ,Jr. Changes produced in the synovial membrane and synovial fluid by disease. J Bone Joint Surg. 1964; 46: 873-88.
6. DeAngelis PL. Hyaluronan synthase: fascinating glycosyltransferases from vertebrates, bacterial pathogens, and algal viruses. Cell Mol Life Sci 1999; 56: 670-82.
7. Laurent T, Fraser JRE. Hyaluronan. FASEB 1992; 6: 2397-2404.
8. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. Biochem J 1988; 250(2): 435-41.
9. Yasui T, Adatsuka M, Tobetto K, Hayaishi M, Ando T. The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin