

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการศึกษา

#### ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อที่ไม่ใช่ GC

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ที่มีคุณสมบัติเข้าในการวิจัย มีทั้งหมด 27 ราย แต่ได้ออกไป 4 ราย เนื่องจากไม่สามารถเก็บตัวอย่างน้ำไขข้อที่อักเสบก่อนรับการรักษาได้ จึงเหลือผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าในการวิจัย 23 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 46.7 ปี โดยเป็นเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน คือประมาณร้อยละ 50 ซึ่งแตกต่างจากรายงานก่อนหน้าของโรงพยาบาลจุฬาฯ ที่เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย คือ ร้อยละ 60 ต่อร้อยละ 40<sup>(1,2,3)</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีโรคพื้นฐานทางอายุรกรรมโดยพบถึงร้อยละ 91.3 ส่วนโรคพื้นฐานทางกระดูกและข้อก็พบได้ร้อยละ 43.5 ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 เกิดโรคแทรกซ้อนจากข้ออักเสบติดเชื้อ ซึ่งอาจเป็นผลจากโรคเองหรือจากการรักษาที่ได้ ร้อยละ 13 ของผู้ป่วยทั้งหมดจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดระบายน้ำไขข้อที่อักเสบ ส่วนผู้ป่วยที่เสียชีวิต ในการศึกษานี้มีประมาณร้อยละ 9

เมื่อพิจารณาข้อที่มีการอักเสบของผู้ป่วย ก็จะไม่แตกต่างจากรายงานของต่างประเทศ ซึ่งพบว่า ข้อเข่าเป็นข้อที่เกิดการอักเสบมากที่สุด โดยจากการศึกษานี้พบได้ร้อยละ 78.3 และของต่างประเทศพบได้ร้อยละ 55<sup>(4,5)</sup> ข้อที่พบรองลงมาจากรายงานของต่างประเทศ คือ ข้อตะโพก (ร้อยละ 11) ข้อเท้า (ร้อยละ 8) ข้อไหล่ (ร้อยละ 8) ข้อมือ (ร้อยละ 7) แต่การศึกษานี้ไม่ได้รวมข้อตะโพกและข้อไหล่ไว้ จึงพบว่า ข้อที่มีการอักเสบติดเชื้อรองลงมาจากข้อเข่า คือข้อเท้า (ร้อยละ 21.7)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้ออักเสบข้อเดียว (ร้อยละ 95.7) ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของต่างประเทศ ที่เป็นข้ออักเสบข้อเดียวร้อยละ 80-90<sup>(4,5)</sup> มีผู้ป่วยเพียงรายเดียว (ร้อยละ 4.3) ที่มี ข้ออักเสบที่เดียว 3 ข้อ โดยเกิดที่ข้อเข่า 2 ข้างและข้อเท้าข้างซ้ายจากเชื้อ *B. pseudomallei* ซึ่งพบเชื้อได้จากในน้ำไขข้อและในเลือด แต่ผู้ป่วยรายนี้ก็รอดชีวิตจากการรักษา แม้จะมีรายงานว่า การมีข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ถ้าเป็นมากกว่า 1 ข้อ จะมีอัตราตายเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าก็ตาม<sup>(4)</sup>

ข้อที่มีการอักเสบเป็นข้างขวามากกว่าข้างซ้ายในสัดส่วนที่ต่างกันเล็กน้อย (ร้อยละ 56.5 กับร้อยละ 39) ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับความถนัดในการใช้ข้อข้างใดข้างหนึ่ง หรือมีปัจจัยเกี่ยวกับการบาดเจ็บ หรือโรคเดิมของข้ออยู่ก่อน มีเพียงรายเดียว (ร้อยละ 4) ที่มีข้ออักเสบทั้ง 2 ข้าง

โรคพื้นฐานทางอายุรกรรมของผู้ป่วยในการศึกษานี้ ไม่ได้แตกต่างจากรายงานก่อนหน้าของโรงพยาบาลจุฬาฯ<sup>(1,2,3)</sup> และต่างประเทศ<sup>(25)</sup> ซึ่งโรคส่วนใหญ่จะทำให้ร่างกายของผู้ป่วยสูญเสียภาวะการป้องกันเชื้อโรค ไม่สามารถกำจัดเชื้อโรคที่เข้าสู่ร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตได้ง่าย จากการศึกษานี้พบว่า โรคพื้นฐานทางอายุรกรรมที่พบมากที่สุด คือเบาหวาน (ร้อยละ 26) รองลงมา คือ ฉีดยาเสพติดเข้าหลอดเลือด และมีลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อ ร่วมกับมีเชื้อ HIV ด้วย (ร้อยละ 8.7) ซึ่งพบได้เท่ากับ

โรคลึ้นหัวใจมาติก โรคไขกระดูกทำงานผิดปกติ (Myelodysplastic syndrome) โรคตับแข็งจากเหล้า โรคถุงปัสสาวะ นอกจากนี้ ยายังมีส่วนทำให้ภาวะความดันโลหิตต่ำหรือสูญเสียไปด้วย โดยยาที่ผู้ป่วยใช้ส่วนใหญ่ คือ สเตียรอยด์ ซึ่งอาจอยู่ในรูปของการรักษาจากแพทย์ (dexamethasone ในการรักษาผู้ป่วย myelopathy) หรือผู้ป่วยรับประทานเอง (ผสมในยาลูกกลอน)

โรคพื้นฐานทางกระดูกและข้อของผู้ป่วยที่ศึกษาที่พบได้ร้อยละ 43.5 โดยส่วนใหญ่เป็นข้ออักเสบ (ร้อยละ 13) ซึ่งอาจเป็นอย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรังก็ได้ โรคทางกระดูกและข้อส่วนใหญ่มักเป็นโรคที่ทำให้มีการอักเสบหรือการทำลายกระดูกอ่อน เนื้อเยื่อ synovium ซึ่งจะเป็นจุดอ่อนให้เชื้อแบคทีเรียมาเกาะและเจริญเติบโต เกิดข้ออักเสบตามมา อันได้แก่ โรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือกระดูกเสื่อมจากการขาดเลือด (AVN) โดยผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในการศึกษานี้ ได้รับยาสเตียรอยด์ร่วมด้วย ซึ่งทำให้ร่างกายไวต่อการติดเชื้อได้ง่ายขึ้น ส่วนการใส่ข้อเทียมก็ถือว่าเป็นสิ่งแปลกปลอมทำให้เกิดข้ออักเสบติดเชื้อได้อีกด้วย โรคพื้นฐานทางกระดูกและข้อที่พบในการศึกษานี้ ไม่แตกต่างจากรายงานก่อนหน้านี้ซึ่งพบได้ร้อยละ 23-71<sup>(26)</sup>

การรักษาโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ต้องอาศัยการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดร่วมกับการระบายน้ำในข้อที่อักเสบ จากการศึกษาที่พบว่า ยาปฏิชีวนะ ให้ตามลักษณะเชื้อที่ตรวจพบจากการย้อมสีแกรมของน้ำไขข้อที่อักเสบ แต่ถ้าไม่พบเชื้อจากการย้อม ก็ให้ตามอุบัติการณ์ของเชื้อร่วมกับลักษณะของผู้ป่วย เช่น ถ้าเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อเสียด้านหลอดเลือด เชื้อที่เป็นสาเหตุมักเป็น *Staphylococcus aureus* หรือกลุ่มเชื้อติดสีแกรมลบรูปทรงแท่ง เมื่อผลการเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อ หรือจากเลือดขึ้นเชื้อใด ก็อาจเปลี่ยนยาให้มีฤทธิ์กำจัดเชื้อนั้นได้จำเพาะและดีที่สุด การศึกษานี้ได้มีการใช้ยา Cloxacillin มากที่สุด ซึ่งอาจให้เป็นยาเดี่ยว (ร้อยละ 21.7) หรือให้คู่กับกลุ่ม Aminoglycoside (ร้อยละ 8.7) ซึ่งเชื้อโรคที่พบในน้ำไขข้อมากที่สุด ได้แก่ *Staphylococcus aureus* (รายละเอียดเกี่ยวกับชนิดของเชื้อโรค จะอภิปรายในตอนต่อไป) ส่วนยาปฏิชีวนะอื่นที่มีการใช้มากน้อยเรียงตามลำดับได้แก่ PGS (ร้อยละ 21.7) Ampicillin (ร้อยละ 8.7) Ampicillin ร่วมกับ Gentamicin (ร้อยละ 8.7) Ciprofloxacin (ร้อยละ 8.7) Ceftazidime ร่วมกับ Cotrimoxazole (ร้อยละ 4.3) และยาปฏิชีวนะอื่นๆ ร้อยละ 17.4 (ได้แก่ Cefazolin, Cefazolin ร่วมกับ Gentamicin, PGS ร่วมกับ Gentamicin และ Cefotaxime)

ส่วนการระบายน้ำไขข้อจากข้อที่อักเสบนั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 87) ตอบสนองต่อการระบายน้ำโดยการให้เข็มเจาะข้อที่อักเสบซ้ำๆ มีส่วนน้อย (ร้อยละ 13) ที่ต้องใช้วิธีอื่นร่วมด้วย ได้แก่ การล้างข้อโดยวิธี tidal irrigation (ร้อยละ 4.3) หรือต้องผ่าตัดเปิดข้อ (ร้อยละ 8.7) ซึ่งตรงกับรายงานของต่างประเทศที่ให้วิธีการเจาะข้อซ้ำๆ เพื่อระบายน้ำไขข้อที่อักเสบ เป็นวิธีแรกในการรักษาโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ยกเว้นข้อตะโพกหรือข้อไหล่<sup>(25,26,27)</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักตอบสนองต่อวิธีนี้ดี การล้างข้อโดยวิธี tidal irrigation อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาข้ออักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อการเจาะข้อซ้ำๆ โดยไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเปิดข้อ<sup>(28)</sup>

พบโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ศึกษาถึงร้อยละ 52.2 โดยพบเป็นโรคแทรกซ้อนจากการติดเชื้อที่เกิดเฉพาะที่มากกว่าโรคที่เป็นทั่วร่างกาย คือ มีน้ำไขข้อที่อักเสบคั่งในข้อร้อยละ 13 ส่วนการติดเชื้อในกระแสเลือดพบเท่ากับการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบข้อ คือร้อยละ 8.7 โรคแทรกซ้อนอื่นๆ ที่ตรวจพบก็อาจเกิดจากภาวะเชื้อที่กระจายในเลือดไปเกาะติดอวัยวะ เช่น ลึ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อ (ร้อยละ 3.7) หรือเกิดจากภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร ผื่นแพ้ยา

การตอบสนองต่อการรักษาขึ้นอยู่กับ 3 ปัจจัย ได้แก่ ปัจจัยทางเชื้อโรค คือความรุนแรงของเชื้อ ปัจจัยทางผู้ป่วย คือ อายุ โรคพื้นฐานทางอายุรกรรม ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนได้รับการรักษา ตำแหน่ง และจำนวนของข้ออักเสบ และปัจจัยทางยาที่ใช้รักษา ที่ตรงกับเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ และไม่ทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนต่อผู้ป่วย<sup>(1,2,3,25)</sup>

ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรียไม่ใช่ GC มีรายงานก่อนหน้านี้นี้ว่า พบได้ร้อยละ 5-15 โดยมีภาวะเสี่ยง คือ เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีการอักเสบตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป เพาะเชื้อขึ้นในเลือด และผู้สูงอายุ<sup>(4)</sup> จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย (ร้อยละ 8.7) เป็นชาย 1 ราย หญิง 1 ราย มีอายุมากกว่า 60 ปี 1 ราย ทั้ง 2 รายมีข้ออักเสบเพียงข้อเดียว และมีโรคพื้นฐานทางอายุรกรรม คือ โรคตับแข็งจากเหล้า 1 ราย และมีประวัติกินยาลูกกลอนมานานอีก 1 ราย ร้อยละ 50 เพาะเชื้อขึ้นทั้งในน้ำไขข้อและจากเลือด โดยเป็นเชื้อ *β-Streptococcus* gr. A ส่วนอีกรายเป็นเชื้อ *β-Streptococcus* gr. B ทั้ง 2 รายเสียชีวิตก่อนได้รับการรักษาถึงวันที่ 7 โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *β-Streptococcus* gr. A เสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด ร่วมกับมีเลือดออกในทางเดินอาหาร และผู้ป่วยอีกรายที่ติดเชื้อ *β-Streptococcus* gr. B เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยสรุป ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยรวมถึงวิธีการรักษา ยาปฏิชีวนะที่ให้ โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น และผลการรักษาไม่มีความแตกต่างจากรายงานก่อนหน้านี้นี้

## ตอนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับผลทางห้องปฏิบัติการ และผลการเพาะเชื้อ

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรียทุกคนที่เข้ามาในการศึกษานี้จะถูกเจาะเลือดไว้เป็นพื้นฐานก่อนการรักษาและเพื่อเพาะเชื้อ ร่วมกับถูกเจาะข้อที่อักเสบเพื่อนำน้ำไขข้อไปศึกษาเพื่อการวินิจฉัยโรค โดยจะนำไปย้อมสีแกรมเพื่อหาเชื้อโรคกลุ่มที่เป็นต้นเหตุ นับจำนวนเม็ดเลือดขาว และแยกชนิดเม็ดเลือดขาว PMN, เพาะเชื้อ และอีกส่วนหนึ่งไปปั่นเพื่อนำ supernatant ไปศึกษา proinflammatory cytokine และเมื่อเริ่มให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดแล้ว ก็เจาะข้อซ้ำเพื่อลดปริมาณน้ำไขข้อที่อักเสบ และดูการตอบสนองต่อการรักษา ส่วนใหญ่หลังจากการรักษาภายใน 7 วัน ถ้าอาการทางคลินิกของข้อไม่ดีขึ้น คือยังมีลักษณะ บวม แดง ร้อน กดเจ็บ มีน้ำคั่งในข้อ หรือยังมีไขอยู่ หรือเจาะน้ำไขข้อแล้วจำนวนเม็ดเลือดขาวไม่ลดลงเกินกว่าร้อยละ 50 ของก่อนรักษา หรือเกิดโรคแทรกซ้อนขึ้นบริเวณข้อ ก็ถือว่าเป็นข้อบ่งชี้ในการเปิดล้างข้อ หรือส่องกล้องเข้าไปล้างข้อ

ผลการตรวจนับเม็ดเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ก่อนและหลังได้รับการรักษาวันที่ 7 ได้แสดงไว้ในตารางที่ 7 เมื่อเปรียบเทียบ Hct., peripheral WBC count, ร้อยละของ PMN หรือ platelet count ทั้ง 2 ช่วงเวลาด้วย paired t-test ไม่พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จำนวนเม็ดเลือดขาวและร้อยละของ PMN ในน้ำไขข้อที่อักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา วันที่ 1, 3 และ 7 ได้แสดงดังตารางที่ 8 จำนวนเม็ดเลือดขาวโดยเฉลี่ย ก่อนและหลังได้รับการรักษาวันที่ 1 ไม่แตกต่างกันนัก (ค่ามัธยฐาน 41,000 - 50,000/mm<sup>3</sup>) แต่ในวันที่ 3 และ 7 ของการรักษา จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อลดลงโดยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 23,100 และ 20,000/mm<sup>3</sup> ตามลำดับ ซึ่งค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อหลังรับการรักษาวันที่ 7 แตกต่างจากค่าของจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.023$ ) เช่นเดียวกับ ร้อยละของ PMN ซึ่งค่าเฉลี่ย ก่อนและหลังการรักษาวันที่ 7 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 93.7 และร้อยละ 81.8;  $p = 0.045$ ) แต่เมื่อแยกตามกลุ่มของแบคทีเรียที่เพาะได้จากน้ำไขข้อเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ติดสีแกรมบวกรูปทรงกลม (Staphylococci, Streptococci, Enterococci) กลุ่มที่ติดสีแกรมลบรูปทรงแท่ง (*B. pseudomallei*, *Salmonella*, *Ps. aeruginosa*, *E. tarda*) และกลุ่มที่เพาะเชื้อไม่ขึ้น แล้วเปรียบเทียบจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อในช่วงเวลาต่างๆ ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนร้อยละของ PMN ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อนั้น ไม่มีความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา เมื่อแยกชนิดกลุ่มเชื้อเป็น 3 กลุ่มดังกล่าว

ผลการย้อมสีแกรมของน้ำไขข้อที่อักเสบ จากรายงานของต่างประเทศพบว่าในน้ำไขข้อที่อักเสบจากการติดเชื้อ กลุ่มที่ติดสีแกรมบวกรูปทรงกลม ย้อมพบเชื้อได้ร้อยละ 75 ถ้าเป็นกลุ่มที่ติดสีแกรมลบรูปทรงแท่ง ย้อมพบเชื้อได้ร้อยละ 50<sup>(4)</sup> แต่จากการศึกษานี้พบว่าโอกาสพบเชื้อจากการย้อมสีแกรมมีน้อยมาก คือ ก่อนได้รับการรักษา ย้อมพบเชื้อกลุ่มติดสีแกรมบวกรูปทรงกลมเพียงร้อยละ 33.3 และพบเชื้อกลุ่มติดสีแกรมลบรูปทรงแท่งและเชื้อหลายชนิดร่วมกันเพียงร้อยละ 4.3 ต่อกลุ่มเท่านั้น ไม่พบเชื้อถึงร้อยละ 52.2 ซึ่งในจำนวนนี้พบว่า เพาะเชื้อขึ้นจากน้ำไขข้อร้อยละ 34.8 เพาะเชื้อไม่ขึ้นร้อยละ 17.4 ดังตารางที่ 9 เมื่อรับการรักษาไปแล้ว โอกาสย้อมน้ำไขข้อพบเชื้อยิ่งน้อยลงไปอีก โดยวันที่ 7 ไม่สามารถพบเชื้อจากการย้อมสีแกรมได้เลย ผลที่แตกต่างจากรายงานก่อนหน้านี้อาจอธิบายจาก ช่วงเวลาที่มีอาการก่อนมาพบแพทย์ผู้ป่วยอาจซื้อยาปฏิชีวนะกิน

เองก่อน หรืออาจเป็นความผิดพลาดจากการย้อมสี การตรวจหา หรือ สีที่ใช้อย้อมมีตะกอน อาจทำให้เข้าใจว่าแบคทีเรียเป็นตะกอนสีได้

ตารางที่ 10 ได้แสดงจำนวนผู้ป่วยตามผลย้อมสีแกรมของน้ำไขข้อก่อนรับการรักษา ผลเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อ และผลเพาะเชื้อจากเลือด จะเห็นว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบเชื้อในน้ำไขข้อจากการย้อมสีแกรมและการเพาะเชื้อ โดยเชื้อไม่ขึ้นในเลือด (ร้อยละ 34.8) รองลงมา คือผู้ป่วยที่ไม่พบเชื้อในน้ำไขข้อจากการย้อมสีแกรม และเชื้อไม่ขึ้นในเลือด แต่เชื้อขึ้นในน้ำไขข้อ (ร้อยละ 26) ผู้ป่วยที่เหลือ คือ ร้อยละ 17.4 เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด โดยไม่พบเชื้อในน้ำไขข้อ ร้อยละ 13 พบเชื้อจากทั้งการย้อมสีแกรมของน้ำไขข้อ และการเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อและเลือด ส่วนน้อยที่สุด คือ ร้อยละ 8.7 ไม่พบเชื้อจากการย้อมสีแกรม แต่เพาะเชื้อขึ้นจากน้ำไขข้อและเลือด ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ย้อมสีแกรมพบเชื้อจากน้ำไขข้อและเชื้อขึ้นในเลือด แต่ไม่มีเชื้อขึ้นในน้ำไขข้อ

ชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่เพาะได้จากน้ำไขข้อและจากเลือดของผู้ป่วย ได้แสดงไว้ในตารางที่ 11 โดยแยกเป็น เพาะเชื้อขึ้นจากน้ำไขข้อเพียงอย่างเดียว เพาะเชื้อขึ้นจากเลือดเพียงอย่างเดียว และเพาะเชื้อขึ้นทั้งจากน้ำไขข้อและจากเลือด การศึกษานี้ เพาะเชื้อขึ้นจากน้ำไขข้อที่อักเสบร้อยละ 82.6 ต่ำกว่ารายงานของต่างประเทศ ซึ่งเพาะเชื้อขึ้นเกือบร้อยละ 100<sup>(4,5)</sup> แต่สูงกว่ารายงานของโรงพยาบาลจุฬาฯ คือร้อยละ 62.4<sup>(1,2,3)</sup> การที่เชื้อขึ้นได้น้อยกว่า อาจอธิบายจากวิธีการเก็บน้ำไขข้อเพื่อไปเพาะเชื้อโดยใส่ในขวดปลอดเชื้อก่อนนำไปลงใน plate เพาะเชื้อ ทำให้เชื้อบางส่วนตายไปก่อน ระยะเวลาหลังจากเจาะน้ำไขข้อจนถึงการไปลง plate เพาะเชื้อ ถ้านานเชื้อก็ตายก่อนเช่นกัน หรือผู้ป่วยบางรายได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน ก็ทำให้เชื้อไม่ขึ้นได้ วิธีการแก้ไข ก็คือเจาะน้ำไขข้อจากข้อที่อักเสบมาเพาะเชื้อก่อนเริ่มให้ยาปฏิชีวนะ เมื่อได้น้ำไขข้อมาแล้วให้รับลงใน plate เพาะเชื้อทันที หรือใส่ในขวดเพาะเชื้อจากเลือดก็ได้ ไม่ควรทิ้งน้ำไขข้อไว้นานก่อนนำไปเพาะเชื้อ<sup>(4)</sup>

เชื้อแบคทีเรียที่พบมากที่สุดจากการเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อ คือ เชื้อ *Staphylococcus aureus* (ร้อยละ 30) ซึ่งน้อยกว่ารายงานจากต่างประเทศ (ร้อยละ 43-64)<sup>(4,26)</sup> และรายงานก่อนหน้าของโรงพยาบาลจุฬาฯ (ร้อยละ 50)<sup>(2,3)</sup> ที่พบรองลงมา คือ กลุ่ม Streptococci (ร้อยละ 26) แบ่งเป็น  $\beta$ -Streptococcus gr. A ร้อยละ 13 และ Streptococci กลุ่มอื่นอีกร้อยละ 13 ได้แก่  $\beta$ -Streptococcus gr. B, gr. G และไม่ได้ระบุ group คือเป็น non group A) การศึกษานี้พบกลุ่ม Streptococci ใกล้เคียงกับรายงานจากต่างประเทศ ซึ่งพบได้ร้อยละ 15-30<sup>(4,26)</sup> ส่วนรายงานของโรงพยาบาลจุฬาฯ พบได้ ร้อยละ 18-32<sup>(1,2,3,29)</sup> สำหรับ *Enterococcus fecalis* ได้ แยกออกจากกลุ่มของ Streptococci โดยพบได้ร้อยละ 4.3

เชื้อแบคทีเรียกลุ่มติดสีแกรมลบรูปทรงแท่งที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้ คือ Salmonella พบได้ร้อยละ 8.7 ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคอุจจาระร่วง หรือได้รับสเตียรอยด์อยู่ จากการศึกษานี้ผู้ป่วยทั้ง 2 รายที่เป็นข้ออักเสบจากการติดเชื้อ Salmonella ได้รับสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับ cyclophosphamide โดยผู้ป่วย 1 รายเป็น myelopathy ส่วนอีก 1 รายเป็นโรคอุจจาระร่วง เชื้ออื่นในกลุ่มนี้ คือ *B.pseudomallei* (ร้อยละ 4.3) พบน้อยมากจากรายงานทางตะวันตก ส่วนรายงานก่อนหน้าของโรงพยาบาลจุฬาฯ พบเป็นสาเหตุของข้ออักเสบติดเชื้อร้อยละ 3<sup>(1,2,3)</sup> นอกจากเชื้อทั้ง 2 ชนิดนี้แล้ว ก็พบเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Edwardsiella tarda* อย่างละ 1 ราย มีผู้ป่วย 5 รายที่เพาะเชื้อขึ้นทั้งจากน้ำไขข้อและจากเลือด โดยเป็นเชื้อ *S. aureus*, *B. pseudomallei*,  $\beta$ -Streptococcus gr.A,  $\beta$ -Streptococcus gr.B และ *E. tarda* อย่างละ 1 ราย โดยเชื้อ *E. tarda* นี้เพาะขึ้นจากน้ำไขข้อ

และเลือดของผู้ป่วยที่มีโรคพื้นฐานทางอายุรกรรมเป็นเบาหวาน และเป็นผู้ป่วยข้ออักเสบจากการติดเชื้อ *E. tarda* ซึ่งไม่เคยมีรายงานในประเทศไทยมาก่อน

เมื่อแยกชนิดของเชื้อที่เพาะจากน้ำไขข้อที่อักเสบเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เพาะเชื้อไม่ขึ้น กลุ่มเชื้อติดสีแกรมบวกรูปทรงกลม และกลุ่มเชื้อติดสีแกรมลบรูปทรงแท่ง ได้แสดงไว้ในแผนภูมิวงกลมที่ 2 โดยพบกลุ่มแรกร้อยละ 17.4 กลุ่มที่ 2 ร้อยละ 60.9 และกลุ่มที่ 3 ร้อยละ 21.7 ซึ่งผลนี้แตกต่างจากรายงานก่อนหน้านี้ โดยของต่างประเทศ พบกลุ่มเชื้อติดสีแกรมบวกรูปทรงกลมประมาณร้อยละ 80 รายงานก่อนนี้ของโรงพยาบาลจุฬาฯพบได้ร้อยละ 85 กลุ่มเชื้อติดสีแกรมลบรูปทรงแท่งพบได้ ร้อยละ 15-20 ในต่างประเทศ และร้อยละ 14-15 ในโรงพยาบาลจุฬาฯ<sup>(1,2,3,4)</sup>

ผลจากการเพาะเชื้อในเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบติดเชื้อที่เข้ามาในการศึกษานี้พบว่า เพาะเชื้อขึ้นในเลือดร้อยละ 43.5 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของต่างประเทศ คือร้อยละ 50<sup>(4)</sup> และร้อยละ 56.4 จากรายงานของโรงพยาบาลจุฬาฯ<sup>(2,3)</sup> โดยเชื้อส่วนใหญ่เป็นกลุ่มเชื้อติดสีแกรมบวกรูปทรงกลม (ร้อยละ 34.7) ในกลุ่มนี้เชื้อที่พบได้มากที่สุด คือ Streptococci พบร้อยละ 21.7 โดยเป็น  $\beta$ -Streptococcus gr.A ร้อยละ 4.3 ที่เหลือเป็น  $\beta$ -Streptococci gr.B, G และ non gr.A เชื้อที่พบรองลงมา คือ *Staphylococcus aureus* ร้อยละ 13 เชื้อกลุ่มที่ติดสีแกรมลบรูปทรงกลมที่เพาะขึ้นในเลือดจากการศึกษานี้มีร้อยละ 8.7 โดยเป็นเชื้อ *B.pseudomallei* 1 ราย ส่วนอีก 1 ราย คือ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *E. tarda*

ผลการเพาะเชื้อในเลือดอาจขึ้นเชื้อ ในขณะที่น้ำไขข้อไม่ขึ้นเชื้อก็ได้ จากการศึกษานี้พบ 4 ราย (ร้อยละ 17.4) โดยเป็นเชื้อ *Staphylococcus aureus* 2 ราย (ร้อยละ 8.7) เชื้อ  $\beta$ -Streptococcus non gr.A 1 ราย (ร้อยละ 4.3) และ  $\beta$ -Streptococcus gr.G ราย (ร้อยละ 4.3)

### ตอนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับ proinflammatory cytokine และความสัมพัทธ์กับอาการทางคลินิก

ผลการศึกษาระดับ proinflammatory cytokine ทั้ง 3 ตัว ได้แก่ IL-1 $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ได้แสดงว่ามีพิสัยกว้าง ทั้งช่วงก่อนและหลังได้รับการรักษา โดยเฉพาะค่า IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยบางราย มีค่าต่ำมากจนไม่สามารถตรวจพบได้โดยวิธี ELISA ซึ่งเป็นวิธีที่ไวที่สุดในการตรวจหา cytokine ในขณะนี้ รายงานจากประเทศญี่ปุ่น<sup>(10)</sup> ที่เคยศึกษาระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อจากผู้ป่วยโรคข้อหลายชนิด พบว่าระดับ IL-6 และ TNF- $\alpha$  มีค่าสูงมากในโรคข้ออักเสบติดเชื้อ แต่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* ทั้งหมด และมีจำนวนผู้ป่วย เท่ากับ 3 เท่านั้น ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีระดับ IL-6, TNF- $\alpha$  เท่ากับ 0 ในกลุ่มนี้เลย การศึกษานี้ได้เปรียบเทียบกับโรคข้อชนิดอื่นซึ่งพบว่า โรคข้อเสื่อมและการบาดเจ็บต่อข้อนั้นตรวจพบ cytokine ได้ต่ำมากในน้ำไขข้อ และมีบางรายที่มีค่าเป็น 0 อีกรายงานหนึ่งศึกษาระดับ TNF- $\alpha$  และ IL-1 $\beta$  ในน้ำไขข้อผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อ<sup>(21)</sup> ก็พบว่าระดับของ TNF- $\alpha$  มีค่าสูงมาก มีพิสัย 200-8,500 pg/ml และ IL-1 $\beta$  มีพิสัย 400-26,000 pg/ml มีผู้ป่วยเด็กบางรายที่ไม่สามารถตรวจพบ IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  ได้ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อ แต่ในสัดส่วนที่แตกต่างจากการศึกษานี้ ซึ่งประชากรที่ต่างกันหรือเชื้อโรคต่างกันอาจมีผลต่อการตรวจหาระดับ cytokine ได้

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อของผู้ป่วยชาวไทยซึ่งยังไม่เคยมีข้อมูลทางด้านนี้มาก่อน จึงไม่ทราบว่าเป็นพื้นฐานของระดับ cytokine ในน้ำไขข้อปกติหรือน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้อที่ไม่ได้เกิดจากการอักเสบนั้นเป็นเท่าไรในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งอาจจะเป็นหัวข้อที่พิจารณาทำวิจัยต่อไป เพราะถ้าพบว่ามีค่าแตกต่างจากรายงานต่างประเทศ ดังนั้นระดับ cytokine ที่ตรวจหาได้ในน้ำไขข้อที่อักเสบก็อาจมีค่าที่แตกต่างไปด้วย

ทั้ง IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  มีความสำคัญยิ่งต่อการเกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อในระยะเฉียบพลัน โดยทั้ง 2 มีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ T-lymphocyte, monocyte และ neutrophil และยังมีหน้าที่กระตุ้นการหลั่งของตัวมันเองจาก monocyte ทำให้การอักเสบเพิ่มขึ้น จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถตรวจพบ IL-1 $\beta$  หรือ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อที่เกิดจากการอักเสบติดเชื้อได้ อาจเกิดจากความแปรผันของระดับ cytokine ในประชากร ระดับ cytokine ในบางคนอาจขึ้นเร็วหรือขึ้นช้าจากความแปรผันของการตอบสนองของร่างกาย หรือระดับ IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  อาจมีความสำคัญต่อการอักเสบในระยะสั้น ๆ ต่อมาเป็นผลจาก proinflammatory cytokine อื่น ๆ ต่อไปได้ ซึ่งมีหลักฐานการทดลองในกระต่ายที่ทำให้เกิด Staphylococcal septic arthritis พบว่าการให้ anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody กับ IL-1 receptor antagonist สามารถยับยั้งเม็ดเลือดขาวไม่ให้เข้ามาในข้อภายใน 12 ชั่วโมง แต่หลัง 24 ชั่วโมงไม่สามารถยับยั้งได้<sup>(30)</sup>

ตารางที่ 12 ได้แสดงระดับของ proinflammatory cytokine ทั้ง 3 ตัว ที่ช่วงเวลาก่อน และหลังรับการรักษา เนื่องจากข้อมูลมีการกระจายมาก และจำนวน n ที่ศึกษามีไม่มากนัก ข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานจึงค่อนข้างคลาดเคลื่อน ดังนั้น การศึกษานี้ จึงแสดงทั้งค่าเฉลี่ย

และค่ามัธยฐาน (median) ส่วนการคำนวณทางสถิติ ได้ใช้การทดสอบแบบ non parametric จึงมีความน่าเชื่อถือมากกว่า

กราฟเส้นที่ 1-3 ได้แสดงค่ามัธยฐานของระดับ cytokine แต่ละตัว ในช่วงก่อนและหลังได้รับการรักษาวันที่ 1, 3 และ 7 จะเห็นว่าระดับของ IL-1 $\beta$  จะมีแนวโน้มลดลงหลังจากได้รับการรักษา และเมื่อเปรียบเทียบระดับของ IL-1 $\beta$  พบว่า ก่อนรับการรักษา และหลังรับการรักษา วันที่ 7 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.036$ ) แต่ระดับของ TNF- $\alpha$  และ IL-6 นั้นสูงอยู่ตลอดจนถึงวันที่ 7 หลังการรักษา ซึ่งการตรวจพบว่าระดับของ IL-6 และ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อที่อีกเข้านั้น ไม่ลดลงหลังการรักษาจนถึงวันที่ 7 อาจอธิบายได้ ดังนี้

1. หลังการรักษา วันที่ 7 มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งตอบสนองต่อการรักษา และน้ำไขข้อลดลงมากจนไม่สามารถเจาะมาตรวจได้ ผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งที่มีโรคแทรกซ้อนรุนแรงก็เสียชีวิตไปก่อน ดังนั้น น้ำไขข้อที่นำมาตรวจก็เป็นของผู้ป่วยที่ยังคงมีข้ออักเสบ และมีน้ำไขข้อคั่งอยู่ ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ตอบสนองช้าต่อการรักษา หรือมีโรคแทรกซ้อนเฉพาะที่เกิดขึ้น ดังจะเห็นจากจำนวน  $n$  ที่ลดลงจาก 22 เหลือ 14 ในการตรวจหา TNF- $\alpha$  และจาก 20 ลดเหลือ 14 ในการตรวจหา IL-6

2. ระดับ cytokine ที่ยังสูงอยู่อาจเป็นการตอบสนองของร่างกายต่อแบคทีเรียที่ยังค้างอยู่ในข้อ ซึ่งอาจอยู่ในรูปแบบที่เรียกทั้งตัว หรือส่วนประกอบของเซลล์ เช่น lipopolysaccharide (LPS) ที่เป็นตัวกระตุ้นให้ cytokine หลังออกมาติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้น ถ้าร่างกายไม่สามารถกำจัดแบคทีเรีย หรือส่วนประกอบนี้ได้ ระดับ cytokine ก็ไม่ลดลง จากรายงานก่อนหน้านี มีหลักฐานว่า ในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดข้ออักเสบติดเชื้อจากการฉีด *S. aureus* เข้าไปในข้อ เมื่อให้ยาปฏิชีวนะ จะสามารถกำจัดเชื้อได้ถึงร้อยละ 97 ภายใน 48 ชั่วโมง<sup>(25)</sup> แต่ก็พบว่าการทำลายข้อยังคงดำเนินต่อไป และการฉีด lipooligosaccharide จากเชื้อ *H. influenzae* type B ก็ทำให้มีข้ออักเสบอย่างมาก<sup>(25)</sup> แสดงว่า ส่วนประกอบของแบคทีเรีย โดยเฉพาะ LPS มีความสำคัญในการกระตุ้น cytokine และการอักเสบภายในข้อ แต่ไม่มีการศึกษาใดรายงานว่า ร่างกายสามารถกำจัด LPS ได้หมดในเวลาเท่าไร แต่น่าจะหลัง 7 วัน เนื่องจากว่า ระดับ cytokine (IL-6 และ TNF- $\alpha$ ) ยังคงสูงอยู่จนถึงวันที่ 7 ซึ่งอาจเป็นหัวข้อในการศึกษาวิจัยต่อ โดยตรวจหา LPS ในน้ำไขข้อร่วมด้วย และศึกษาในระยะเวลาที่ยาวนานกว่า 7 วันเพื่อดูความสัมพันธ์กับระดับ cytokine

3. ค่าครึ่งชีวิต (half life) ของ cytokine ไม่สามารถอธิบายระดับที่สูงเป็นระยะเวลานานในน้ำไขข้อที่อักเสบได้ เนื่องจาก proinflammatory cytokine แทบไม่พบในภาวะปกติทั่วไป แต่จะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกมาเมื่อมีการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อ หรือมีสารแปลกปลอม ค่าครึ่งชีวิตของ cytokine มีระยะเวลาที่สั้นมาก ถ้าตัวกระตุ้นหมดไป ก็จะลดระดับอย่างรวดเร็ว จากการศึกษาพบว่า ค่าครึ่งชีวิตของ IL-1 $\beta$  มีค่าเท่ากับ 36 นาที<sup>(31)</sup> IL-6 มีค่า 3.5 ชั่วโมง<sup>(32)</sup> และ TNF- $\alpha$  มีค่า 18.2 นาที<sup>(31)</sup> ดังนั้น การตรวจพบระดับ IL-6 และ TNF- $\alpha$  ที่สูงอยู่นาน ไม่สามารถอธิบายจากค่าครึ่งชีวิตได้

4. IL-6 ถูกกระตุ้นจาก IL-1 ร่วมกับ TNF- $\alpha$  มักหลั่งออกมาหลังจาก IL-1 และ TNF- $\alpha$  จากการทดลองให้เกิดภาวะ sepsis โดยฉีด LPS เข้าในร่างกาย<sup>(33)</sup> จะตรวจพบว่า cytokine cascade ในพลาสมา เริ่มจาก TNF- $\alpha$  จะสูงขึ้นจนถึง peak ภายใน 1 ชั่วโมงและระดับจะลดลง IL-1 เป็นตัวที่ 2 ที่สูงขึ้น ถึง peak ในชั่วโมงที่ 2 ส่วน



IL-6 จะขึ้นหลังสุด คือในช่วงที่ 3-3.5 ซึ่งขณะนั้นไม่สามารถตรวจพบ TNF- $\alpha$  กับ IL-1 ได้แล้ว อาจอธิบายว่า IL-6 เป็น cytokine ที่ถูกกระตุ้นโดย IL-1 และ TNF- $\alpha$  และจะถึง peak หลังสุด แต่อย่างไรก็ตาม หลังการฉีด LPS ครั้งเดียว ภายใน 5 ชั่วโมง IL-6 จะลดลงจนไม่สามารถตรวจหาได้ แต่ไม่มีการทดลองให้ LPS ติดต่อกันในช่วงระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งอาจตรวจพบว่า IL-6 คงมีระดับสูงอยู่นาน และอาจอธิบายผลการศึกษานี้ได้

4. มีรายงานที่แสดงว่า ระดับ IL-6 จะมีค่าสูงในโรคข้ออักเสบหลายชนิด โดยเฉพาะโรคข้ออักเสบติดเชื้อ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคข้ออักเสบจากผลึกเกลือ<sup>(17-19)</sup> แต่จะมีค่าต่ำ หรือตรวจหาไม่ได้ในโรคข้อเสื่อม เช่นเดียวกับ IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาใดที่ได้ติดตามระดับ IL-6 ไปจนถึงวันที่ 7 หลังการรักษาโรคข้ออักเสบติดเชื้อ เพราะส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ cross sectional เกือบทั้งหมด การที่ระดับ IL-6 มีค่าสูงตลอดในน้ำไขข้อที่อักเสบนั้นอาจเป็นผลดีหรือผลเสียต่อข้อก็ได้ เนื่องจาก IL-6 มีความสำคัญในการกระตุ้น T-lymphocyte เพื่อให้รับรู้เชื้อโรคและมี differentiation ร่วมกับกระตุ้น monocyte ให้ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell ได้ดียิ่งขึ้น<sup>(22)</sup> ทำให้มีการกำจัดเชื้อโรคให้หมดไปเร็วขึ้น นอกจากนี้ IL-6 ยังมีผล downregulate การตอบสนองของ monocyte ต่อ proinflammatory cytokine อื่นๆ เช่น IL-1 $\beta$  ทำให้การอักเสบทำลายข้อลดลงได้ IL-6 ยังกระตุ้นการหลั่ง tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) จาก chondrocyte ซึ่งช่วยลดการทำลายข้ออีกทางหนึ่ง ส่วนผลเสียที่เกิดจาก IL-6 คือการกระตุ้น osteoclast ทำให้กระดูกบาง และถ้า IL-6 เข้าสู่กระแสเลือดก็จะกระตุ้นตับให้สร้าง acute phase protein เกิดการอักเสบ และอาการทั่วไปทางร่างกายได้

แม้การตรวจพบ IL-6 ได้ระดับสูงในน้ำไขข้อที่อักเสบจากการติดเชื้อ จะมีความสัมพันธ์กับการอักเสบที่เกิดขึ้น แต่สาเหตุที่แท้จริงว่า ระดับของ IL-6 ที่สูงนั้นจะช่วยให้การอักเสบเป็นมากขึ้นหรือลดลง ต้องอาศัยการศึกษาต่อไปโดยละเอียด เพราะคุณสมบัติของ cytokine เองก็สามารถขัดแย้งกันได้

สัดส่วนของการตรวจพบ IL-1 $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อที่อักเสบของผู้ป่วย ก่อนและหลังได้รับการรักษา ได้แสดงในแผนภูมิแท่งที่ 4 โดยสัดส่วนของการตรวจพบ IL-1 $\beta$  ก่อนได้รับการรักษา มีค่าน้อยที่สุดคือ ร้อยละ 68.4 ส่วนของ IL-6 และ TNF- $\alpha$  ได้แก่ ร้อยละ 100 และร้อยละ 95 ตามลำดับ ผลที่ได้นี้มีความแตกต่างจากรายงานของต่างประเทศ<sup>(21)</sup> ซึ่งสัดส่วนของการตรวจพบ IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  เป็นร้อยละ 94 และร้อยละ 75 ตามลำดับ แม้ว่าความไวในการตรวจพบของการศึกษานี้จะสูงกว่ารายงานของต่างประเทศก็ตาม (ความไวของการตรวจพบ IL-1 $\beta$  ของการศึกษานี้ คือ 6 pg/ml ของต่างประเทศ 200 pg/ml) ซึ่งอาจบ่งชี้ได้ว่ามีความแตกต่างของระดับ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อที่อักเสบของผู้ป่วยไทยกับต่างประเทศ ช่วงหลังได้รับการรักษาสัดส่วนของการตรวจพบ IL-1 $\beta$  มีแนวโน้มลดลง โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างก่อนรับการรักษา กับ หลังรับการรักษา วันที่ 1 ( $p = 0.043$ ) แต่สัดส่วนของการตรวจพบ IL-6 และ TNF- $\alpha$  มีค่าเกือบร้อยละ 100 จนถึงวันที่ 7 หลังรับการรักษา จะเห็นได้ว่า สัดส่วนของการตรวจพบ และค่ามัธยฐานของระดับ cytokine ทั้ง 3 ตัวนี้ มีความสอดคล้องกัน กล่าวคือ IL-1 $\beta$  มีสัดส่วนของการตรวจพบสูง และระดับก็สูง ก่อนรับการรักษา หลังการรักษามีแนวโน้มลดลง แต่สำหรับ IL-6 และ TNF- $\alpha$  ทั้งสัดส่วนของการตรวจพบ กับ ระดับของ cytokine ทั้ง 2 ตัวนี้ มีค่าสูงตลอดจนถึงวันที่ 7

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ proinflammatory cytokine ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อของผู้ป่วย กับอาการทางคลินิกของการอักเสบบริเวณข้อ ได้แก่ อาการปวดบริเวณข้อ อาการบวมรอบข้อ กดเจ็บบริเวณข้อ

มีน้ำไขข้อคั่งและผิวหนังมีสีแดงรอบข้อที่อักเสบ ที่ช่วงเวลาก่อนและหลังการรักษา พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ IL-1 $\beta$  กับการมีผิวหนังสีแดงรอบข้อที่อักเสบ ( $p < 0.001$ ) และ การมีน้ำไขข้อคั่ง ( $p < 0.01$ ) หลังการรักษา วันที่ 7 โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient =  $r$ ) เท่ากับ - 0.9969 และ 0.6221 ตามลำดับ การที่ค่า  $r$  มีค่าเป็นลบ แสดงว่าเป็นความสัมพันธ์เชิงลบ กล่าวคือ ถ้ามีระดับ IL-1 $\beta$  ในน้ำไขข้อสูงจะไม่พบลักษณะผิวหนังสีแดงรอบข้อ ซึ่งความสัมพันธ์ของ cytokine กับอาการทางคลินิกนี้ ยังไม่มีการศึกษามาก่อน และไม่สามารถอธิบายได้ตามพยาธิสรีรวิทยา เนื่องจาก IL-1 $\beta$  น่าจะทำให้เกิดการอักเสบ ควรจะมีลักษณะผิวหนังสีแดงรอบข้อเป็นความสัมพันธ์เชิงบวกมากกว่า นอกจากนี้ก็ยังพบว่า มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของระดับ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อกับการกดเจ็บบริเวณข้อที่อักเสบ โดยมีค่า  $r = 0.8015$  ( $p < 0.0001$ ) ในวันที่ 7 ของการรักษาด้วย

เมื่อพิจารณาดูความสัมพันธ์กันเองระหว่าง proinflammatory cytokine ทั้ง 3 ตัวและความสัมพันธ์กับเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อ พบว่ามีความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่  $p < 0.001$  ของ cytokine ที่ช่วงเวลาต่อไปนี้

1. ก่อนการรักษา มีความสัมพันธ์ในเชิงบวก ระหว่างระดับของ IL-1 $\beta$  กับระดับของ TNF- $\alpha$  มีค่า  $r = 0.7400$  ( $p = 0.0002$ )
2. หลังได้รับการรักษาวันที่ 1 มีความสัมพันธ์เชิงบวก ระหว่างระดับของ IL-1 $\beta$  กับ ระดับของ TNF- $\alpha$  มีค่า  $r = 0.8459$  ( $p < 0.0001$ )
3. หลังได้รับการรักษาวันที่ 3 มีความสัมพันธ์เชิงบวก ระหว่างระดับของ TNF- $\alpha$  กับ จำนวนของเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อ มีค่า  $r = 0.9122$  ( $p < 0.0001$ )

ผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ IL-1 $\beta$  กับ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อแต่เป็นการรวม cytokine จากน้ำไขข้อของผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบกับโรคข้ออื่น ๆ ด้วย<sup>(21)</sup>

เมื่อแยกกลุ่มของผู้ป่วยออกตามผลของการเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 เพาะเชื้อไม่ขึ้นจากน้ำไขข้อ กลุ่มที่ 2 ผลเพาะเชื้อเป็นเชื้อติดสีแกรมบวกรูปทรงกลม และกลุ่มที่ 3 ผลเพาะเชื้อเป็นเชื้อติดสีแกรมลบรูปทรงแท่ง ไม่พบความแตกต่างของระดับ proinflammatory cytokine ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีน้อยเกินไป อาจยังสรุปผลได้ไม่แน่นอน จึงควรศึกษาต่อโดยรวบรวมจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มให้มากเพียงพอ

จากแผนภูมิแท่งที่ 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อในผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่มีโรคพื้นฐานทางอายุรกรรม กับกลุ่มที่มีโรคพื้นฐานทางอายุรกรรม พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.042$ ) ของค่าเฉลี่ยของระดับ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม หลังการรักษาวันที่ 3 (2088.1 pg/ml VS. 428.7 pg/ml) อย่างไรก็ตาม จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีโรคพื้นฐานทางอายุรกรรมมีน้อยมาก ( $n = 2$ ) ทำให้การสรุปผลเชื่อถือได้ลดลง

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ cytokine ในน้ำไขข้อที่อักเสบของผู้ป่วยที่จำแนกตามกลุ่มของโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ได้แสดงไว้ในตารางที่ 15-19 ผู้ป่วยทั้งหมดถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามการเกิดโรคแทรกซ้อนจากโรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โดยกลุ่มแรกไม่มีโรคแทรกซ้อน กลุ่มที่ 2 มีโรคแทรกซ้อนเฉพาะบริเวณข้อ ได้แก่ osteomyelitis, soft tissue abscess หรือ loculated joint effusion และกลุ่มที่ 3

มีโรคแทรกซ้อนทาง systemic ได้แก่ septicemia, ลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อและโรคติดเชื้อที่อื่น ๆ ผลปรากฏว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ในช่วงเวลาต่อไปนี้

1. ก่อนได้รับการรักษา มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จากผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 3 (ตารางที่ 15-16) และ มีความแตกต่างของ ค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จากกลุ่มที่ 1 (ตารางที่ 17)

2. หลังได้รับการรักษาวันที่ 1 มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ IL-1 $\beta$  ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จากผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (ตารางที่ 18) ส่วน TNF- $\alpha$  มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยในน้ำไขข้อของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จากผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 3 (ตารางที่ 19)

จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยที่มีโรคแทรกซ้อนเฉพาะที่จากโรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย มีแนวโน้มที่จะตรวจพบว่ามีระดับ IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  สูงมากในน้ำไขข้อ ก่อนรักษาและหลังได้รับการรักษาวันที่ 1 แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะน้อยทำให้ความน่าเชื่อถือลดลง แต่ผลที่ได้อาจช่วยในการพยากรณ์การเกิดโรคแทรกซ้อนเฉพาะบริเวณข้อของผู้ป่วยได้ก่อนที่จะเกิดโรคขึ้นจริง ซึ่งมักจะเกิดหลังจากรักษาไปเกิน 7 วันแล้ว การตรวจพบระดับ IL-1 $\beta$  และ/หรือ TNF- $\alpha$  ที่สูงมากในน้ำไขข้อที่อักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย อาจช่วยให้มีการดำเนินการเพื่อระบายน้ำไขข้อที่อักเสบให้เพียงพอก่อนที่จะเกิดโรคแทรกซ้อน ซึ่งจะช่วยลดการทำลายข้อและกระดูกร่วมกับความพิการที่อาจเกิดขึ้นได้

แผนภูมิแท่งที่ 6 ได้แสดงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อที่อักเสบของผู้ป่วย 2 กลุ่ม จำแนกตามวิธีระบายน้ำไขข้อที่อักเสบ โดยกลุ่มแรกได้รับการเจาะข้อซ้ำๆ หรือล้างข้อโดยวิธี tidal irrigation กลุ่มที่ 2 จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดหรือส่องกล้องเข้าไปล้างข้อ ผลการศึกษาพบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (486.0 pg/ml VS. 4257.1 pg/ml;  $p = 0.017$ ) ก่อนได้รับการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการเปรียบเทียบโดยแบ่งกลุ่มตามโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นแต่อย่างไรก็ตาม จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 ก็ยังถือว่าน้อยจนทำให้ความน่าเชื่อถือของการทดสอบลดลง

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ GC ส่วนใหญ่อาการดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษา มีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 8.7) เสียชีวิต โดยทั้งหมดเกิดจากผลแทรกซ้อนของการติดเชื้อและทั้ง 2 คนมีโรคพื้นฐานทางอายุรกรรมที่ลดภูมิคุ้มกันของร่างกาย การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับ cytokine ทั้ง 3 ตัวในผู้ป่วยกลุ่มที่รอดชีวิตกับเสียชีวิต ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ก่อนรักษาจนถึงเสียชีวิต ซึ่งอาจจะต้องศึกษาในระยะเวลานานกว่านี้ เพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมากกว่านี้ จึงจะมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มได้