

การศึกษาโปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ  
จากการติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่โคโนคอคคัส ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาวมนาริปี ไอศิริ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาอายุรศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2539

ISBN 974-635-673-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

STUDY OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN SYNOVIAL FLUID OF PATIENTS  
WITH NON - GONOCOCCAL SEPTIC ARTHRITIS IN CHULALONGKORN HOSPITAL

Miss Manathip Osiri

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Department of Medicine

Graduate School

Chulalongkorn University

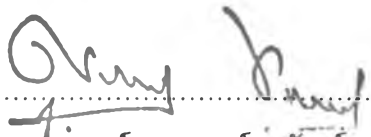
Academic year 1996

ISBN 974-635-673-9

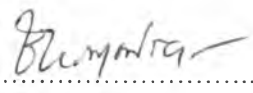
หัวข้อวิทยานิพนธ์      การศึกษาโปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ  
จากการติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่โคโนคอคคัส ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
โดย                              นางสาวมนาริปี ไอคิริ  
ภาควิชา                        อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา            ศาสตราจารย์นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม      อาจารย์นายแพทย์เกียรติ รักษรूंธรรม

---

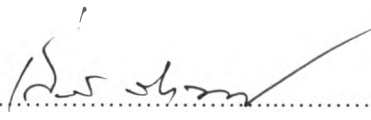
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วน  
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


 ..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ศุภวัฒน์ ชุตินวงศ์)

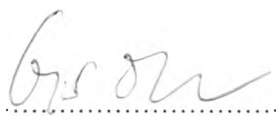
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

 ..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยเวช นุชประยูร)

 ..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(ศาสตราจารย์นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค)

 ..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(อาจารย์นายแพทย์เกียรติ รักษรूंธรรม)

 ..... กรรมการ  
(ศาสตราจารย์นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)

 ..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธำนิษฐา อินทรกำจรชัย)

## พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



มนาริป โอศิริ : การศึกษาโปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่โคโคคคัส ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Study of Proinflammatory Cytokines in Synovial Fluid of Patients with Non-gonococcal Septic Arthritis in Chulalongkorn Hospital)  
อ.ที่ปรึกษา : ศ.นพ. อุทิศ ดีสมโชค, อ.นพ. เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม , 63 หน้า. ISBN 974-635-673-9

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาระดับ และสัดส่วนของการตรวจพบ IL-1 $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่โคโคคคัส และดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับของซัยโตไคน์เหล่านี้ กับ ลักษณะทางคลินิก

**วิธีดำเนินการ** น้ำไขข้อที่เจาะจากข้อที่อักเสบของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่โคโคคคัส จำนวน 23 ราย ช่วงก่อนได้รับการรักษา และ วันที่ 1, 3 และ 7 ของการรักษา จะถูกแบ่งไปเพาะเชื้อ ตรวจนับเม็ดเลือดขาว และย้อมสีแกรม อีกส่วนหนึ่งจะนำไปปั่นแยกน้ำใสส่วนบนเพื่อวิเคราะห์ระดับ IL-1 $\beta$  IL-6 และ TNF- $\alpha$  โดยวิธี ELISA พร้อมทั้งมีการจดบันทึกลักษณะอาการทางคลินิกของข้อที่อักเสบของผู้ป่วยในช่วงเวลาดังกล่าวด้วย

**ผลการศึกษา** จากจำนวนผู้ป่วยที่สามารถนำน้ำไขข้อมาตรวจวิเคราะห์ได้ 20 ราย พบว่าก่อนได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ โปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ทั้ง 3 ตัว มีระดับสูง กล่าวคือ ค่ามัธยฐานของ IL -1  $\beta$  เท่ากับ 49.8 pg/ml (0-6384), IL-6 2185 pg/ml (165-3422), TNF- $\alpha$  334 pg/ml (0-6734) และพบว่า ระดับของ IL-1 $\beta$  ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังได้รับการรักษาวันที่ 7 ( $p = 0.036$ ) แต่ระดับของ IL-6 และ TNF- $\alpha$  ไม่ลดลง สัดส่วนของการตรวจพบ IL-1 $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  ในน้ำไขข้อที่อักเสบ เท่ากับ ร้อยละ 68.4 ร้อยละ 100 และ ร้อยละ 95 ของจำนวนตัวอย่างน้ำไขข้อที่ตรวจ ตามลำดับ ในแง่ความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก พบว่าระดับของ TNF- $\alpha$  และ IL-1 $\beta$  มีความสัมพันธ์กับจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ระดับของ IL-1 $\beta$  ในตัวอย่างน้ำไขข้อ มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการมีน้ำไขข้อคั่ง ส่วนระดับของ TNF- $\alpha$  ในตัวอย่างน้ำไขข้อ ก็มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการกดเจ็บบริเวณข้อที่อักเสบ ( $p < 0.001$ )

**สรุป** มีการสร้าง โปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ อันได้แก่ IL-1 $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  ในระดับสูง ภายในข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่โคโคคคัส และพบว่า มีเพียง IL-1 $\beta$  เท่านั้น ที่มีระดับลดลงในวันที่ 7 ของการรักษา ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า โปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ในน้ำไขข้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-1 $\beta$  น่าจะมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการอักเสบของข้อ และอาจมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรคแทรกซ้อน และผลการรักษาในผู้ป่วยโรคนี้ได้

ภาควิชา .....  
สาขาวิชา .....  
ปีการศึกษา .....

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาพร้อม .....  
.....

## C845406 : MAJOR Medicine (Rheumatology)

KEY WORD: Cytokines / Synovial fluid / Septic arthritis / Non gonococcal

Manathip Osiri : Study of Proinflammatory Cytokines in Synovial Fluid of Patients with Non-Gonococcal Septic Arthritis in Chulalongkorn Hospital. thesis advisors: Prof. Utis Deesomchok, MD, Kiat Ruxrungtham, MD. 63 pp. ISBN 974-635-673-9

Objective. To determine the levels and the proportions of detectable IL-1 $\beta$  , IL-6 and TNF- $\alpha$  in synovial fluid of patients with non GC septic arthritis and their clinical correlations.

Methods. The supernatants of centrifuged synovial fluid of 23 patients with non GC septic arthritis before and on day 1, 3 and 7 of antibiotic treatment were measured for IL-1 $\beta$  , IL-6 and TNF- $\alpha$  by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The clinical manifestations and the results of synovial fluid analysis which include synovial WBC count, synovial fluid gram stain and culture were also recorded and utilized for comparison analyses.

Results. From the evaluable subjects (n = 20) at baseline, prior to the initiation of treatment, high levels of all 3 proinflammatory cytokines were detected in most of the synovial fluid samples i.e., the median IL-1 $\beta$  was 49.8 pg/ml (0-6384), IL-6 2185 pg/ml (165-3422), TNF- $\alpha$  334 pg/ml (0-6734). After day 7 of treatment, the level of IL-1 $\beta$  was declined significantly (p=0.036) while the levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  were persistently high up to day 7. The proportions of detectable IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were 68.4%, 100% and 95%, respectively. There was a significant correlation among TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  concentrations and the WBC counts in the synovial fluid. Positive correlations of IL-1 $\beta$  level with the existence of joint effusion (p<0.001) and also TNF- $\alpha$  level with tenderness of the affected joint (p<0.001) were observed.

Conclusion. The present study shows that high levels of proinflammatory cytokines are produced locally in patients with non GC septic arthritis. Synovial fluid IL-1 $\beta$  concentration, not TNF- $\alpha$  or IL-6, was decreased significantly after day 7 of treatment. These findings suggest that proinflammatory cytokines, particularly IL-1 $\beta$ , play a major role in the process of inflammation in septic joints and may be potentially useful in predicting the outcome and complication of patients with non GC septic arthritis.

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ / โรคข้อและรูมาติสซั่ม

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา ๒๕๓๘

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณา และความช่วยเหลือจากหลายฝ่ายด้วยกัน  
ผู้ทำวิจัยขอกราบขอบพระคุณ และขอบคุณทุกท่านที่มีรายนามดังต่อไปนี้

ศาสตราจารย์นายแพทย์ อุทิศ ดีสมโชค และ อาจารย์นายแพทย์ เกียรติ รักษารุ่งธรรม  
อาจารย์ที่ปรึกษา และ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้คำแนะนำและการสนับสนุนอย่างดีมาโดยตลอด

ศาสตราจารย์นายแพทย์ ชัยเวช นุชประยูร หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่กรุณาวิจารณ์  
และให้คำแนะนำในการวิจัย

ศาสตราจารย์นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา ที่ให้คำแนะนำในการทำ proposal และ  
แนวคิดทาง research methodology

ศาสตราจารย์นายแพทย์ จิตร สิทธิอมร ที่ให้ความรู้ด้านการทำวิจัยและการทำสถิติ

ศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล ที่ให้คำแนะนำในการปรับปรุง proposal และ  
การทำสถิติ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ พรณรงค์ โชติวรรณ และศุนย์วิทยาการวิจัยแพทย์ ที่ให้คำ  
แนะนำในการทำสถิติ

นายแพทย์ บุญเอก จันศิริมงคล ที่ให้ความช่วยเหลือในงานด้านคอมพิวเตอร์

คุณสมบรูณ์ หนูไข ที่ให้ความช่วยเหลืออย่างมากในการทำงานในห้องปฏิบัติการ

คุณทิวา คร้ามมี ที่ให้ความช่วยเหลือในการค้นหาเพิ่มประวัติผู้ป่วย และการจัดพิมพ์

รายงานต่าง ๆ

บริษัท Otsuka Pharmaceutical, ประเทศญี่ปุ่น ที่ให้ความสนับสนุนวัสดุในการทำวิจัย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และบริษัทเอ็มเอ็มซี  
สิทธิผล จำกัด ที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิจัย

แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ และนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 6 คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่รายงานผู้ป่วยต่อผู้ทำวิจัย

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียทุกท่านที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล  
จุฬาลงกรณ์

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	ข
กิตติกรรมประกาศ .....	ค
สารบัญ .....	ง
สารบัญตาราง .....	จ
สารบัญแผนภูมิวงกลม .....	ช
สารบัญแผนภูมิแท่ง .....	ซ
สารบัญกราฟเส้น .....	ฅ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ญ
บทที่	
1 บทนำ .....	1
2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	6
3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	12
4 ผลการศึกษา .....	17
5 อภิปรายผลการศึกษา .....	44
6 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ .....	55
รายการอ้างอิง .....	57
ภาคผนวก .....	60
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์ .....	63

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	แสดงชนิดของซัยโตไคน์และอาการแสดงทางร่างกายของโรคข้ออักเสบ ..... 7
2	แสดงรายละเอียดของโปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ ..... 11
3	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ จากการติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่ GC ..... 18
4	แสดงโรคพื้นฐานทางอายุรกรรมของผู้ป่วย ..... 22
5	แสดงโรคพื้นฐานทางข้อและกระดูกของผู้ป่วย ..... 23
6	แสดงโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบติดเชื้อ ..... 24
7	แสดงผลการตรวจนับเม็ดเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบติดเชื้อ ..... 26
8	แสดงจำนวนเม็ดเลือดขาว และร้อยละของ neutrophil ในน้ำไขข้อของ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบติดเชื้อ ก่อนและหลังได้รับการรักษา ..... 27
9	แสดงผลย้อมสีแกรมในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อ ก่อนและหลังได้รับ การรักษา ..... 28
10	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลย้อมสีแกรมของน้ำไขข้อก่อนรับการรักษา ผลเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อ และจากเลือด ..... 29
11	แสดงชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่เพาะได้จากน้ำไขข้อ และเลือดของผู้ป่วย ..... 30
12	แสดงระดับของโปรอินแฟลมมาทอรี ซัยโตไคน์ ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้อ อักเสบติดเชื้อ ก่อนและหลังได้รับการรักษา ..... 32
13	แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับของ IL-1 $\beta$ และ TNF- $\alpha$ ในน้ำไขข้อที่ อักเสบติดเชื้อ กับ อาการอักเสบบริเวณข้อ ..... 37
14	แสดงความสัมพันธ์กันเองของ ระดับ IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ และ ความสัมพันธ์กับจำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อ ..... 38
15	แสดงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ IL-1 $\beta$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบ ติดเชื้อ จำแนกตามกลุ่มของโรคแทรกซ้อน ก่อนรับการรักษา ..... 40
16	แสดงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ TNF- $\alpha$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบ ติดเชื้อ จำแนกตามกลุ่มของโรคแทรกซ้อน ก่อนรับการรักษา ..... 40



## สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
17	แสดงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดขาว ในน้ำไขข้อ ที่อักเสบติดเชื้อ จำแนกตามกลุ่มของโรคแทรกซ้อน ก่อนรับการรักษา ..... 41
18	แสดงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ IL-1 $\beta$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบ ติดเชื้อ จำแนกตามกลุ่มของโรคแทรกซ้อน หลังรับการรักษา วันที่ 1 ..... 42
19	แสดงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ TNF- $\alpha$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบ ติดเชื้อ จำแนกตามกลุ่มของโรคแทรกซ้อน หลังรับการรักษา วันที่ 1 ..... 42

## สารบัญแผนภูมิวงกลม

แผนภูมิวงกลมที่	หน้า
1 แสดงข้อที่มีการอักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย ที่ไม่ใช่ GC .....	19
2 แสดงกลุ่มของเชื้อแบคทีเรียที่เพาะจากน้ำไขข้อ .....	31

## สารบัญแผนภูมิแท่ง

แผนภูมิแท่งที่	หน้า
1 แสดงจำนวนผู้ป่วย และจำนวนข้อที่อักเสบ .....	20
2 แสดงข้างซ้าย-ขวาของข้อที่อักเสบติดเชื้อ .....	21
3 แสดงผลจากการรักษาโรคข้ออักเสบติดเชื้อ .....	25
4 แสดงสัดส่วนของการตรวจพบ IL-1, IL-6 และ TNF- $\alpha$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบ ติดเชื้อ ก่อน และหลังได้รับการรักษา .....	36
5 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ TNF- $\alpha$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบของผู้ป่วยที่มี และ ไม่มีโรคพื้นฐานทางอายุรกรรม .....	39
6 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ TNF- $\alpha$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อ จำแนกตาม กลุ่มของวิธีระบายน้ำไขข้อ .....	43

## สารบัญกราฟเส้น

กราฟเส้นที่	หน้า
1 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ IL-1 $\beta$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อ .....	33
2 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ IL-6 ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อ .....	34
3 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ TNF- $\alpha$ ในน้ำไขข้อที่อักเสบติดเชื้อ .....	35

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

GC	Gonococcus
IL-1 $\beta$	Interleukin - 1 beta
IL-6	Interleukin - 6
TNF- $\alpha$	Tumor necrotic factor - alpha
GM-CSF	Granulocyte - monocyte colony stimulating factor
n	จำนวนผู้ป่วย / ตัวอย่างของน้ำไขข้อ
ELISA	Enzyme - linked immunosorbent assay
Ab	Antibody
MoAb	Monoclonal antibody
OD	Optical density
$\mu$ g/ml	Microgram per milliliter
$\mu$ l	Microliter
pg/ml	Picogram per milliliter
Hct	Hematocrit
WBC	White blood cell
PMN	Polymorphonuclear leukocyte , neutrophil
SF	Synovial fluid
LPS	Lipopolysaccharide