

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail aluvs@diamond.mahidol.ac.th

พิมพ์ที่ บริษัท ชิตีพรีนซ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณานุกรม	xi
โรคเมลิออยโตสิสของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ	137
อาการแสดงทางตาในโรครูมาติก (Eye manifestations in Rheumatic Diseases)	169

**15th Congress of the Asia Pacific League of
Associations for Rheumatology**

September 10 - 14, 2012

Omayyad Palace for Congresses, Damascus, Syria

APLAR 2012 Congress Secretariat

Damascus-Syria

P.O. Box : 1111

TEL : +963 11 111111

FAX : +963 11 11111

E-Mail : info@aplar.com

<http://www.aplar2012.com>

:: Abstract submission : 30 April 2012

:: Early Bird Registration

Register before 30 June 2012 to win:

- Free Registration
- Free Accommodation & Free Tour

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจ ได้แก่ โรคเมลิออยโดสิสของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ โดยแพทย์หญิงจินตหรา มังคะละ และ อาการแสดงทางตาในโรครูมาติก โดยนายแพทย์โชคชัย กิตติญาณปัญญา

สำหรับวารสารฉบับถัดไป เช่นเคยทางคณะกรรมการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะกรรมการขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลก จงดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง อยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ



Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจำปี 2550 – 2552

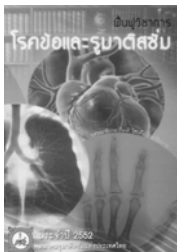
ราคาเล่มละ 300.00 บาท

ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หน้า 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกึ่ง

1 ชุด มี 2 เล่ม (เล่ม 1 และ 2) ราคาชุดละ 900.00 บาท



พื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม ประจำปี 2552

ราคา 150.00 บาท

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคลูปัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรค รูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



เล่ม 2 เกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยในระบบข้อและกล้ามเนื้อ โรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โรคข้ออักเสบสะเกตเงิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบตื้อ โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

- ธนาคารดี สั่งจ่าย สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ป.ณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311
- โอนเงิน บัญชีธนาคารอาคารสงเคราะห์ สำนักงานใหญ่ เลขที่บัญชี 001-13-013887-3 ชื่อบัญชี สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (ตั้งแต่ 1,000.00 บาทขึ้นไป)

โรคmelioidosis ของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ

จินตาทรา มังคะละ*

บทคัดย่อ

โรคmelioidosis เป็นโรคที่พบได้บ่อยแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และทางตอนเหนือของออสเตรเลีย สำหรับในประเทศไทยพบมากแถบภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และเป็นสาเหตุการตายของโรคติดเชื้อที่มาจากชุมชนมากถึงร้อยละ 50 เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่งชื่อ *Burkholderia pseudomallei* ที่เจริญเติบโตในธรรมชาติ ทำให้พบโรคนี้นี้มากในชวาเนา สามารถก่อให้เกิดโรคโดยอาศัยปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมทั้งสภาพดิน น้ำ อากาศ อุณหภูมิ ความเป็นกรดต่าง ปัจจัยก่อความรุนแรงของเชื้อแบคทีเรียที่มีความแตกต่างจากแบคทีเรียแกรมลบชนิดอื่น เช่น quorum sensing, type III secretion system, capsular polysaccharide ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อก่อโรคทั้ง innate immunity และ adaptive immunity สามารถก่อให้เกิดโรคในคนได้ทุกระบบ โดยมักเกิดเป็นฝีตามเนื้อเยื่อ (abscess formation) มีอาการคล้ายกับหลายโรค โดยเฉพาะวัณโรค จึงถูกจัดให้เป็นยอดนักเลียนแบบ (the great mimicker) สำหรับอาการทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อพบได้ค่อนข้างน้อยร้อยละ 2 - 10 ของผู้ป่วยโรคมelioidosis ทั้งหมด การวินิจฉัยโรคทำได้ยาก ต้องคิดถึงโรคนี้นี้เสมอในผู้ป่วยที่มาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ประกอบอาชีพชวาเนา มีโรคประจำตัวบางอย่างเช่น เบาหวาน ธาลัสซีเมีย เนื่องจากอาการทางคลินิก การตรวจทางภาพรังสี หรือแม้กระทั่งผลจุลพยาธิวิทยา แยกไม่ได้จากวัณโรค การวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) จึงต้องอาศัยการเพาะเชื้อเป็นหลักซึ่งใช้เวลานาน ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาเทคนิคในการวินิจฉัยโรคให้รวดเร็วกว่าขึ้น โดยประเทศไทยนิยมใช้วิธี indirect hemmagglutination (IHA) ในบริเวณที่เป็น non-endemic เนื่องจากมีผลบวกปลอมมาก ส่วนวิธี latex agglutination โดยใช้ monoclonal antibody นิยมใช้ในบริเวณที่เป็น endemic เนื่องจากความไวและความจำเพาะสูง สำหรับการรักษาในปัจจุบัน ยังใช้ยาต้านจุลชีพเป็นหลัก โดยการติดเชื้อmelioidosis ของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ จะเน้นการระบายน้ำไขข้อ การระบายหนองและการตัดเนื้อตายตั้งแต่ระยะแรกร่วมด้วย การรักษาโรคมelioidosis ในอนาคตจะมุ่งเน้นที่พยาธิกำเนิดของโรคเป็นหลัก เช่น TLR2, CpG เนื่องจากพบแนวโน้มการดื้อต่อยาต้านจุลชีพมากขึ้น ส่วนวัคซีนในการป้องกันโรคมelioidosis ซึ่งเป็นที่สนใจมากในปัจจุบันยังไม่ประสบความสำเร็จ คงต้องมีการติดตามต่อไป

* พ.บ. เฟลโลว์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติความเป็นมา (Background and history)

ปีค.ศ.1911 นักพยาธิวิทยา Alfred Whitmore และผู้ช่วย C.S. Krishnaswamil ค้นพบโรคเมลิออยโดสิสเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยชาวพม่า โดยได้บรรยายลักษณะของเชื้อก่อโรคว่าเป็น “glanders-like disease” ต่อมามีการเรียกชื่อโรคนี้ต่างๆ กัน เช่น Pseudoglanders, Vietnamese time bomb, Whitmore's disease, และ Rangoon beggar's disease จนกระทั่งปีค.ศ.1932 Stanton และ Fletcher จึงได้ตั้งชื่อโรคติดเชื้อชนิดนี้ว่า “เมลิออยโดสิส (melioidosis)” ซึ่งมีรากศัพท์มาจากภาษากรีก 2 คำคือ “melis” (distemper of asses; โรคติดเชื้อของสัตว์คือ ลา) และ “eidosis” (resemblance; คล้ายคลึงกัน)¹ ส่วนปีค.ศ.1960 Joy, Scalettar และ Sodee ค้นพบข้ออักเสบติดเชื้อที่เกิดจากโรคเมลิออยโดสิสเป็นครั้งแรก²

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ช่วง 20 ปีที่แล้ว Dance พบว่าการรายงานอุบัติการณ์ของโรคเมลิออยโดสิสทั่วโลกน่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง (the tips of the iceberg) เนื่องจากบางประเทศยังขาดศักยภาพในการเพาะเชื้อเพื่อวินิจฉัยโรค³

ตารางที่ 1 แสดงการกระจายของโรคเมลิออยโดสิสตามที่มีการรายงานทั่วโลก¹

ระดับของหลักฐาน	ประเทศ
พบบ่อย (Endemic; multiple case series described)	• ทางตอนเหนือของออสเตรเลีย ไทย สิงคโปร์ มาเลเซีย พม่า เวียดนาม
พบค่อนข้างบ่อย (Possibly endemic; multiple cases, significant numbers of exported cases)	• ทางตอนใต้ของจีน ฮองกง บรูไน ลาว ฟีจี ติมอร์ กัมพูชา ใต้หวัน
พบบ้าง (Epidemic; limited outbreak)	• เมืองอูรูบาในเนเธอร์แลนด์ ฝรั่งเศส ควีนส์แลนด์ในออสเตรเลีย
พบนานๆ ครั้ง (Sporadic case reports)	• ทวีปเอเชีย : อินเดีย อินโดนีเซีย บังกลาเทศ ญี่ปุ่น ฟิลิปปินส์ ปากีสถาน ศรีลังกา • ทวีปอเมริกาและแถบแคริบเบียน : กัวเตมา มาร์ตีนิก เปอร์โตริโก เอกวาดอร์ ปานามา อัลซัลวาดอร์ ไฮติ บราซิล คอสตาริกาและโคลัมเบีย เวเนซุเอล่า • แถบแปซิฟิก : กวม ฟีจี ปาปัวนิวกินี นิว แคลิโดเนีย • ทวีปแอฟริกาและตะวันออกกลาง : อิหร่าน อุกันดา เซียร์รา ลีวัน แกมเบีย มาดากัสการ์ เคนยา
ไม่สามารถยืนยันได้แน่นอน (Unconfirmed identification, uncertain travel history, or serological evidence only)	• ทวีปเอเชีย แปซิฟิก : เกาหลี ฮาวาย ติมอร์ตะวันออก • ทวีปยุโรป : สเปน เยอรมัน • ทวีปแอฟริกาและตะวันออกกลาง : สหรัฐอาหรับเอมิเรตส์ ซาอุดีอาระเบีย ตุรกี อียิปต์ แอฟริกาใต้ ไนเจอร์ เบอร์กินา ฟาโซ • ทวีปอเมริกา : สหรัฐอเมริกา แคนาดา
พบจากสิ่งแวดล้อมเท่านั้น (Isolates from environment only)	• อิตาลี เปรู ไอวอรีโคสต์ เกาเรียเนียน ไฮติ

โรคmelioidosis พบได้บ่อยแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และทางตอนเหนือของออสเตรเลีย ครอบคลุมบริเวณละติจูดที่ 20 องศาเหนือ และใต้ใกล้กับเส้นศูนย์สูตร^{1,2,4} ได้แก่ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย ลาว พม่า ทางตอนใต้ของอินเดีย ศรีลังกา (พบหลังเกิดเหตุการณ์สึนามิ) อินโดนีเซีย (พบหลังเกิดเหตุการณ์สึนามิในปีค.ศ.2004) ใต้หวัน (พบหลังเกิดอากาศเปลี่ยนแปลงรุนแรง เช่น พายุไต้ฝุ่น) ทางตอนใต้ของจีน ฮองกง สิงคโปร์ (พบหลังเกิดฝนตกหนัก น้ำท่วม) เมืองทางตะวันตกของปาปัวนิวกินี ประเทศนิว แคลิโดเนียทางฝั่งมหาสมุทรแปซิฟิก (the Pacific nation of New Caledonia) เวียดนาม ส่วนประเทศที่มีรายงานว่าพบผู้ป่วยได้บ้าง ได้แก่ แถบทะเลแคริบเบียน ทางตอนกลาง และตอนใต้ของประเทศสหรัฐอเมริกา ทางตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศบราซิล เนเธอร์แลนด์ ทางตะวันตกและตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศแอฟริกา (ตารางที่ 1)^{1,4-10}

สำหรับประเทศไทย โรคmelioidosis พบได้บ่อยทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยเฉพาะที่จังหวัดอุบลราชธานี (พบผู้ป่วย 4.4 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี) ขอนแก่น นครราชสีมา บุรีรัมย์ และอุดรธานี¹ จัดเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตจากชุมชน (community-acquired bacteremia) ในผู้ป่วยที่มาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือร้อยละ 20¹¹ และทำให้มีอัตราตายมากถึงร้อยละ 50¹²

โรคmelioidosis ในสัตว์ต่าง ๆ (Animals and Melioidosis)

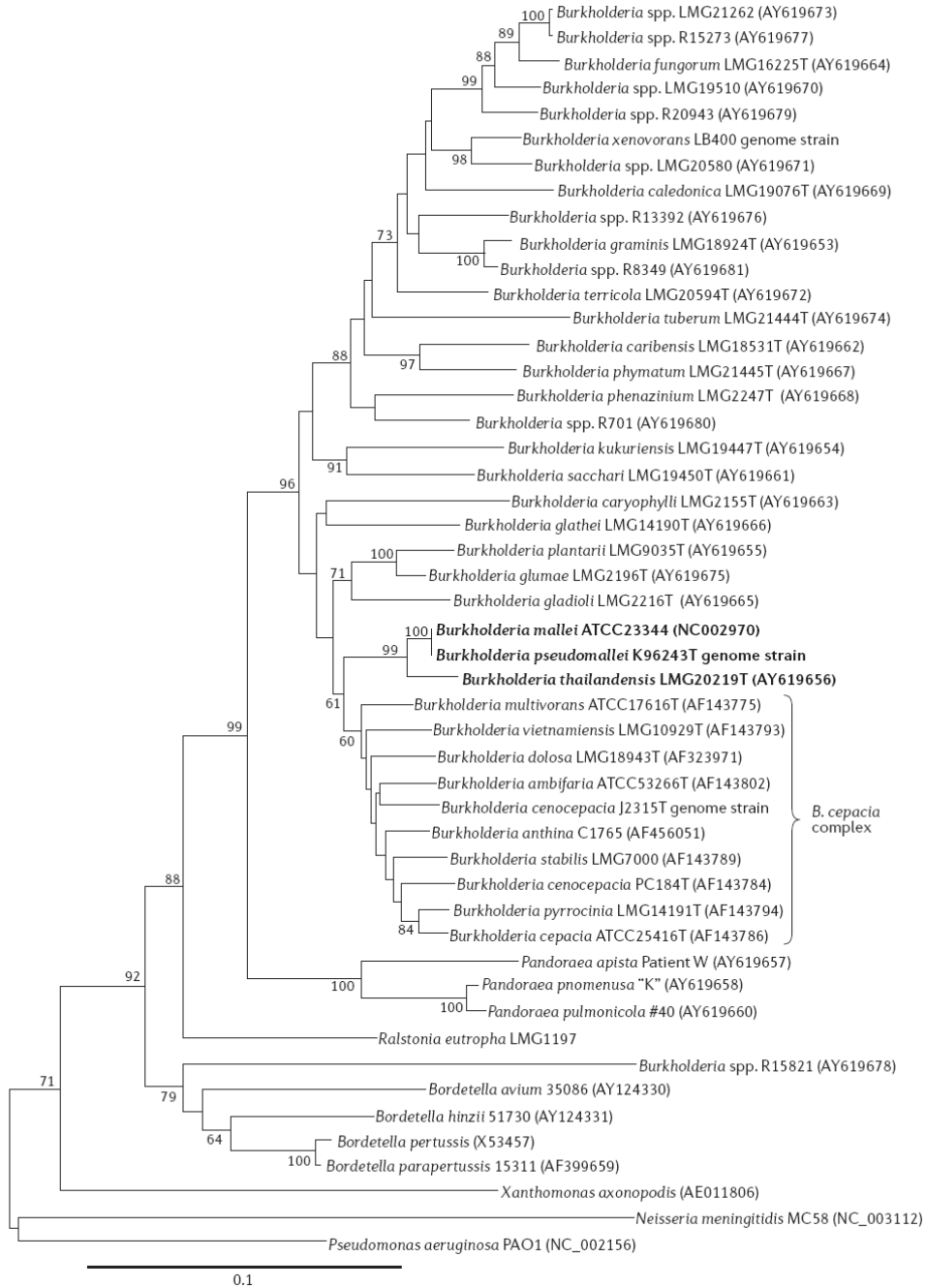
จากข้อมูลปัจจุบัน พบสัตว์ที่มีรายงานว่าเสี่ยงต่อการติดเชื้อmelioidosis ได้แก่ อูฐ ม้า แกะ วัว แพะ สุกร จิ้งจอก หมู โค กระบือ อีแร้ง กวาง แมว สุนัข และสัตว์ทะเล ส่วนสัตว์ที่มีรายงานว่าติดเชื้อmelioidosis ถึงแม้ว่าจะสัมผัสกับดินโคลน ได้แก่ วัว ควาย จระเข้ และนก ที่ผ่านมามีรายงานการระบาดของโรคmelioidosis ในสัตว์เป็นระยะๆ เช่น ปีค.ศ.1970 พบการระบาดของโรคmelioidosis ที่สวนสัตว์ปารีส จากนั้นมีการกระจายไปยังสวนสัตว์ต่างๆ ทั่วฝรั่งเศส ทำให้มีผู้เสียชีวิตอย่างน้อย 2 ราย และสัตว์เสียชีวิตอีกเป็นจำนวนมาก โดยเชื่อว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับการนำเข้ามาจากประเทศอิหร่านหรือหมีแพนด้าที่ได้รับจากทนายของจีน (เหมาเจ๋อตุง)¹

แบคทีเรียวิทยา (Bacteriology)

โรคmelioidosis เกิดจากการติดเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* (เดิมมีชื่อเรียกต่างๆ กันคือ *Bacillus pseudomallei*, *Bacillus whitmorei* (หรือ *Bacille de Whitmore*), *Malleomyces pseudomallei*, *Pseudomonas pseudomallei* จนกระทั่งปีค.ศ.1992 จึงใช้ชื่อ *Burkholderia pseudomallei* จนถึงปัจจุบัน)^{1,12,13}

เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เป็นแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง (gram negative bacilli) ติดสีที่ส่วนปลายทั้ง 2 ข้าง (bipolar staining) ลักษณะคล้ายเข็มช้อนปลาย (safety pin) สามารถเจริญเติบโตภายในเซลล์ (intracellular bacteria) เป็นแบคทีเรียที่เจริญในธรรมชาติ (saprophytic bacteria) ใช้ออกซิเจน (aerobic) เคลื่อนไหวได้ (motile) และไม่สร้างสปอร์ (non-spore-forming) อยู่ใน genus *Burkholderia* ซึ่งมีมากกว่า 30 สปีชีส์ (รูปที่ 1) โดยชนิดที่สามารถก่อให้เกิดโรค

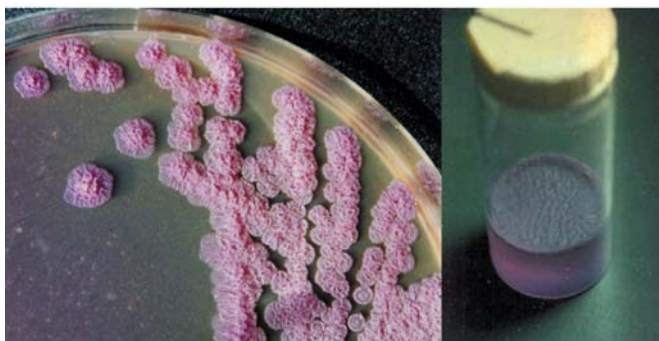
(pathogenic)ที่สำคัญได้แก่ *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei* และ *Burkholderia cepacia* (มักพบในผู้ป่วย cystic fibrosis) ส่วนเชื้อ *Burkholderia thailandensis* ซึ่งอยู่ใน genus เดียวกันและพบมากในดินของประเทศไทยไม่ก่อให้เกิดโรค (non-pathogenic)^{1,12-14}



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดง genus *Burkholderia*¹³

เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถเติบโตได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อ (agar media) ทั่วไป แต่นิยมเพาะในอาหารเลี้ยงเชื้อ Ashdown's selective medium (ซึ่งประกอบด้วย crystal violet, glycerol และ gentamicin) ทำให้สามารถเห็นโคโลนีได้ภายใน 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส โดยโคโลนีของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* จะมีลักษณะเฉพาะคือ มีกลิ่นคล้ายกลิ่นดินหลังฝนตก (sweet earthy smell) และลักษณะโคโลนีจะนูน ขอบย่น คล้ายหัวของกระท่อปาลี (rugose หรือ cornflower heads) ดังรูปที่ 2 โดยปฏิกิริยาทางชีวเคมีที่ใช้ในการจำแนกเชื้อชนิดนี้คือ การพบผลบวกต่อการทดสอบ oxidase, motility, nitrate reduction การเกิดกรดใน oxidative fermentative (OF) glucose, OF glucose, OF maltose และ OF lactose ส่วนลักษณะจำเพาะที่ใช้แยกชนิดจากแบคทีเรียแกรมลบชนิดอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติทางชีวเคมีคล้ายคลึงกัน ได้แก่ ความสามารถในการเจริญเติบโตที่อุณหภูมิ 42 องศาเซลเซียส และการดื้อต่อ ยาต้านจุลชีพ (antibiotics) ในกลุ่ม penicillin, 1st generation cephalosporins, 2nd generation cephalosporins, macrolides, aminoglycosides, polymyxins และ colistin^{12,13,15}

นอกจากนี้เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ยังเป็นแบคทีเรียที่ทนทานต่อสภาวะต่างๆ ได้ดี ทั้งการขาดสารอาหารเป็นระยะเวลาสั้น ในน้ำยาฆ่าเชื้อโรค ในน้ำยาฟอกขาว ในภาวะความเป็นกรด (pH 4.5) ในอุณหภูมิที่ต่างกัน (ตั้งแต่ 24-32 องศาเซลเซียส) และภาวะขาดน้ำ จากคุณสมบัติดังกล่าว ทำให้เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถจะเจริญเติบโตในสภาวะต่างๆ ที่หลากหลายได้¹ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สายพันธุ์ K96243 จากประเทศไทย ที่พบว่าประกอบด้วย 2 โครโมโซมที่สำคัญคือ โครโมโซมขนาด 4.07 Mb และ 3.17 Mb โดยโครโมโซมที่มีขนาดใหญ่กว่าจะควบคุมเกี่ยวกับเมตาโบลิซึม และการเจริญเติบโตของเซลล์ ส่วนโครโมโซมที่มีขนาดเล็กกว่าจะทำหน้าที่ในการส่งผ่านรหัสพันธุกรรม (genes encoding) ทำให้เชื้อก่อโรคสามารถปรับเปลี่ยนตัวเองและอยู่รอดได้ในสิ่งแวดล้อมต่างๆ กัน^{12,13}



รูปที่ 2 แสดงลักษณะของ *Burkholderia pseudomallei* ที่เห็นจากการเพาะเชื้อ¹²

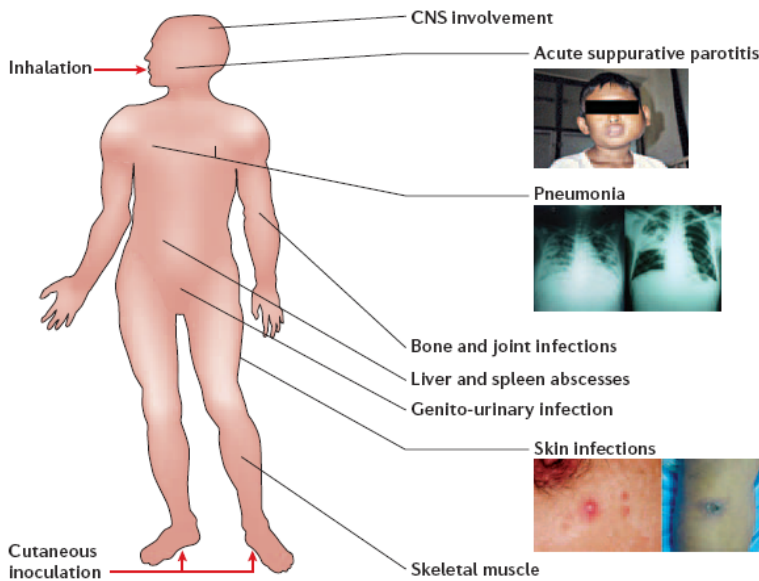
รูปซ้ายมือ: *B. pseudomallei* ที่เจริญเติบโตใน Ashdown's selective medium มีลักษณะคล้ายหัวกระท่อปาลี

รูปขวามือ: *B. pseudomallei* ที่เจริญเติบโตใน selective broth เห็นลักษณะพื้นผิวเป็นแบบเยื่อบางๆ

พยาธิกำเนิดของโรค (Pathogenesis)

เป็นที่น่าสังเกตว่า โรคmelioidosis จะพบเฉพาะคนที่สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมที่มีเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ผ่านทางเนื้อเยื่อผิวหนังโดยตรง การสูดดมหรือการสำลัก (cutaneous inoculation, inhalation/aspiration)¹ ดังนั้นปัจจัยต่างๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคได้แก่

- 1) ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม (environmental factors)
- 2) ปัจจัยก่อความรุนแรงของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial virulence factors)
- 3) ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (host immune response)



รูปที่ 3 แสดงทางเข้าของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* และตำแหน่งที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในร่างกาย¹³

:: ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม (Environmental factors)

1) สภาพภูมิอากาศ

มักจะพบโรคmelioidosis ได้บ่อยในช่วงฤดูฝน (monsoon และ rainy season) และผู้ป่วยมักจะเป็นชาวนาที่ไม่ค่อยใส่รองเท้า ทำให้เชื้อก่อโรคมมีโอกาสจะเข้าทางบาดแผลที่ทำได้ง่ายขึ้น ส่วนสภาพภูมิอากาศที่มีฝนตกหนัก มีลมหรือพายุ อาจทำให้เชื้อก่อโรคล่องลอยในอากาศ (aerosol) ทำให้พบผู้ป่วยโรคmelioidosis ที่มาด้วยอาการปอดอักเสบ (pneumonia) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้หลังเหตุการณ์สึนามิ มีผู้ป่วยที่มีบาดแผลรุนแรงหรือทะลุ หรือเกือบจมน้ำเป็นจำนวนมาก ก็พบว่าผู้ป่วยโรคmelioidosis มากขึ้นเช่นกัน¹

2) สภาพของดิน

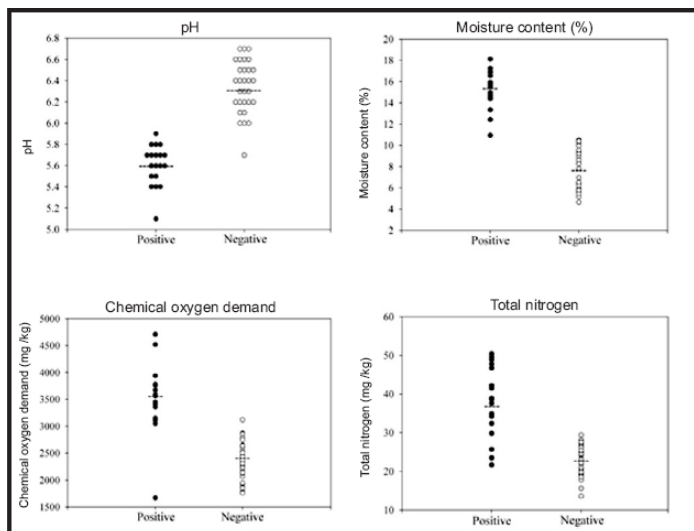
จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบปริมาณเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ในดินที่มาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยมากกว่าดินที่มาจากภาคกลางถึง 20 เท่า¹⁶ และสัมพันธ์กับอุบัติการณ์

ของโรคเมล็ดออยโดสิสที่พบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยมากกว่าภาคกลางถึง 10 เท่า¹⁷ นอกจากนี้สัดส่วนของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* (ก่อให้เกิดโรค) ต่อเชื้อ *Burkholderia thailandensis* (ไม่ก่อให้เกิดโรค) จากดินที่มาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยก็มากกว่าภาคกลางเช่นกัน¹⁸ ต่อมาปี ค.ศ.2002 ได้มีการศึกษาคุณสมบัติของดินที่สู่มตัวอย่างมาจากจังหวัดขอนแก่น จำนวน 344 ตัวอย่าง จาก 24 อำเภอ พบเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ใน 13 อำเภอ (คิดเป็นร้อยละ 54.2) พบทั้งเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* และเชื้อ *Burkholderia thailandensis* ใน 5 อำเภอ (คิดเป็นร้อยละ 20.8) โดยส่วนใหญ่เชื้อจะอยู่ลึกจากหน้าดิน 30 ซม. ในสภาพที่เป็นกรด (pH 5.0-6.0) มีความชื้นมากกว่าร้อยละ 10 และมีปริมาณก๊าซออกซิเจนและไนโตรเจนสูง¹⁹ (ตารางที่ 2, รูปที่ 4)

ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยของ pH, ความชื้น, ปริมาตรรวมของไนโตรเจน, ปริมาณก๊าซออกซิเจนที่ต้องการ (chemical oxygen demand; COD) และความเข้มข้นของไนเตรตในดินที่มีและไม่มีเชื้อ *Burkholderia pseudomallei*¹⁹

แหล่งของดิน	pH	ความชื้น (ร้อยละ)	ปริมาณรวมของไนโตรเจน (มก. / กก.)	ปริมาณก๊าซออกซิเจนที่ต้องการ (มก. / กก.)	ความเข้มข้นของไนเตรต (ppm)
ไม่พบเชื้อ	6.4*	7.77*	22.75*	2349*	38.1
พบเชื้อ	5.6*	14.92*	37.13*	3435*	38.5

* ในดินที่มีและไม่มีเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปที่ 4 กราฟ Scatter plot แสดงค่าเฉลี่ยของ pH, ความชื้น, ปริมาตรรวมของไนโตรเจน, ปริมาณก๊าซออกซิเจนที่ต้องการ (chemical oxygen demand; COD) ในดินที่มีและไม่มีเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* โดยเส้นแนวขวาง (horizontal lines) แสดงถึงค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวแปร¹⁹

:: ปัจจัยก่อความรุนแรงของเชื้อแบคทีเรีย (*Bacterial virulence factors*)

จนถึงปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับปัจจัยก่อความรุนแรงของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ยังค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับแบคทีเรียแกรมลบชนิดอื่น (ตารางที่ 3) โดยถ้าแบ่งตามระดับของหลักฐานได้แก่

- 1) มีหลักฐานน่าเชื่อถือ (strong putative candidates)
 - 1.1 Quorum sensing
 - 1.2 Type III secretion system (TTSS)
 - 1.3 Capsular polysaccharide
- 2) พอมีหลักฐานบ้าง (other putative candidates)
 - 2.1 Lipopolysaccharide (LPS)
 - 2.2 Flagella
 - 2.3 Type IV pili-mediated adherence
 - 2.4 A siderophore for iron acquisition
 - 2.5 Secreted proteins เช่น haemolysin, lipases และ proteases
- 3) Downregulation of virulence

Quorum sensing

Quorum sensing เป็นระบบที่แบคทีเรียแกรมลบใช้ *N*-acyl-homoserine lactones (AHLs) ในการควบคุมการแสดงออกของกลุ่มยีนบางกลุ่ม โดยอาศัยความหนาแน่นของกลุ่มเซลล์เป็นปัจจัยสำคัญ (a cell-density-dependent communication system) มี LuxI proteins ควบคุมเกี่ยวกับการสังเคราะห์ AHLs (AHLs biosynthesis) และ LuxR transcriptional regulators สัมพันธ์กับการจดจำ AHLs โดยผ่านทางารแสดงออกของยีน (cognate AHLs, mediate gene repression or expression)^{20,21}

ใน *Burkholderia pseudomallei* genome มีรายงานว่าประกอบด้วย 3 LuxI และ 5 LuxR quorum sensing homologues และจากการทดลอง พบว่าถ้ามีการรบกวนของยีน 8 ยีนดังกล่าวที่ควบคุม *luxIR* quorum sensing homologues จะทำให้เพิ่ม LD₅₀ (the infectious dose that is lethal to 50% of the animals infected) ในหนูแฮมสเตอร์ไซเรีย (Syrian hamsters) หลังจากทำ intraperitoneal challenge อย่างมีนัยสำคัญ และทำให้เพิ่มระยะเวลาที่เสียชีวิตและลดการรวมตัวของเชื้อที่ล่องลอยในอากาศ (increased the time to death and reduced organ colonization in aerosolized) ในหนู BALB/c ได้^{20,21}

ในหนูทดลองพบว่า PmlI-PmlR (a LuxI-LuxR homologue) เกี่ยวข้องในการสังเคราะห์ *N*-decanoylhomoserine-lactone (signaling molecules) และเกี่ยวข้องในการควบคุม metalloprotease ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญในการกำหนดปัจจัยก่อความรุนแรง²² เช่นเดียวกับ BpsI-BpsR ที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยก่อความรุนแรงและการหลั่ง exoproducts ของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei*²³

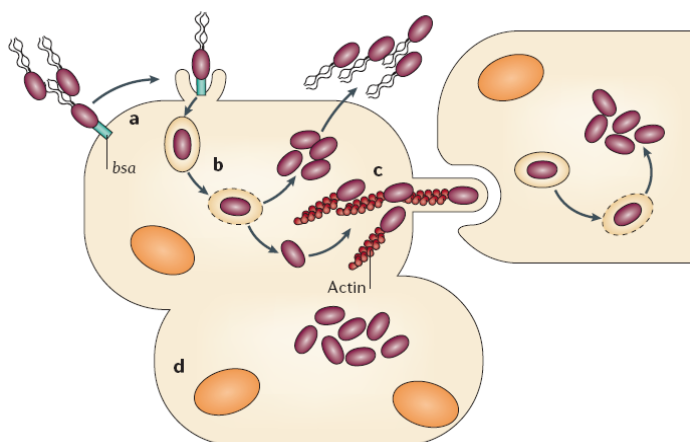
BpeAB-OprB เป็น multidrug efflux pump ของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* โดยผ่านกระบวนการ siderophores, phospholipase C และการสร้าง biofilm ทำให้ดื้อต่อยาต้านจุลชีพกลุ่ม aminoglycosides และ macrolides โดย *bpeAB-oprB* จะถูกควบคุมโดย quorum sensing (โดย

อาศัย *N*-decanoylhomoserine-lactone และ *N*-octanoyl-homoserine lactone ซึ่งเป็น signaling molecules ที่เหนี่ยวนำให้เกิดการแสดงออกของ *bpeAB-oprB* ได้) นอกจากนี้ยังพบว่า การกลายพันธุ์ของ BpeAB ยังเกี่ยวข้องกับการทำให้ความสามารถในการบุกรุกเซลล์ การเกิด cytotoxicity ของ human lung epithelial (A549) และ human macrophage (THP-1) cells ลดลง²⁴

Type III secretion system (TTSS)

เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ประกอบด้วย type III secretion system 3 กลุ่มยีน (gene clusters) โดยพบว่ากลุ่มยีน TTSS III จะมีส่วนที่เหมือนกับ (homology) *inv/spa/prg* TTSS ของเชื้อ *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. typhimurium*) และ *ipa/mxi/spa* TTSS ของเชื้อ *Shigella flexneri* ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น “molecular syringe” กล่าวคือ ส่วนย่อยของ type III-secreted proteins (translocators) จะทำปฏิกิริยากับ eukaryotic cell membrane และทำให้ส่วนย่อยอื่นๆ ของ type III-secreted proteins เหล่า effector proteins เข้าไปในไซโตพลาสซึมของเซลล์เป้าหมาย (the target-cell cytosol) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการใน host cell^{12,13}

bsa (*Burkholderia* secretion apparatus) เป็นกลุ่มยีนของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ซึ่งคล้ายกับ type-III-secreted proteins ของเชื้อ *S. typhimurium* และ *S. flexneri* ดังกล่าวข้างต้น ทำให้เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถบุกรุก (invasive) host cell, หลบกระบวนการ endocytic vacuoles ของ host cell, และกระจายไปในระหว่างเซลล์ (intercellular spread) ได้^{1,13} (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 แผนภูมิรูปภาพแสดงวงจรชีวิตของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ภายในเซลล์ (The intracellular lifestyle of *Burkholderia pseudomallei*)¹³

- a. Invasion of phagocytic and non-phagocytic cells: เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* มี *Burkholderia* secretion apparatus (bsa) system ซึ่งเป็น Inv/Mxi/Spa-like type III secretion gene cluster ทำให้สามารถบุกรุกเซลล์ได้หลายชนิดรวมทั้ง epithelial cells และสามารถอยู่รอดรวมทั้งแบ่งตัวภายใน phagocytic cells ได้ (escape from phagosomes and intercellular spread)

- b. Endosome escape and intracellular proliferation: 15 นาทีหลังเกิด internalization เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถหลบกระบวนการ endocytic vacuoles แล้วเข้าสู่ไซโตพลาสซึมของเซลล์ที่ติดเชื้อ โดยการย่อยสลาย endosome membrane ทำให้เกิดการติดต่ออาศัยด้านจุลชีพที่มี peptides เป็นองค์ประกอบหลายชนิด เช่น protamine และ defensins นอกจากนี้เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ยังสามารถรบกวนการสังเคราะห์ inducible nitric-oxide synthase (iNOS) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียในเซลล์ รวมทั้งชักนำให้เกิดกระบวนการ apoptosis ทั้งใน phagocytic และ non-phagocytic cells ได้
- c. Cell-to-cell spread: หลังจากเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เข้าไปอยู่ในไซโตพลาสซึมแล้ว จะเกิดการชักนำให้สร้าง actin-based membrane โดยการเกิดนิวเคลียสอย่างต่อเนื่องที่ปลายข้างหนึ่งของเชื้อแบคทีเรีย (โดยอาศัย bacterial protein BimA) จากนั้นจะเคลื่อนที่จากเซลล์สู่เซลล์ (cell-to-cell movement) โดยกระบวนการ phagocytosis ของเซลล์ข้างเคียง ทำให้เกิดการกระจายของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ได้โดยไม่ต้องสัมผัสกับแอนติบอดี (antibodies) หรือ immunoactive molecules และในเซลล์ใหม่นี้ เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถหลบ secondary vacuoles และเกิดการแบ่งตัวภายในเซลล์แบบทวีคูณ
- d. Cell fusion: เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถชักนำให้เกิดการรวมกันของเซลล์กลายเป็น multinucleated giant cells ได้ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะที่ต่างจากแบคทีเรียที่อยู่ในเซลล์อื่นๆ

Capsular polysaccharide

เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถสร้าง extracellular capsular polysaccharide หรือเดิมเรียกว่า type I O-polysaccharide ซึ่งมีโครงสร้าง -3)-2-O-acetyl-6-deoxy-beta-d-manno-heptopyranose-(1- โดยเชื่อว่าอาจเกี่ยวกับการยับยั้งการจับกันของ complement receptor-1 (CR1) บน phagocytic cells กับ C3b ที่อยู่บนผิวของแบคทีเรีย^{1,12,13,25,26}

Lipopolysaccharide

Burkholderia pseudomallei lipopolysaccharide (LPS) หรือเดิมเรียกว่า type II O-antigenic polysaccharide แตกต่างจาก LPS ของแบคทีเรียแกรมลบชนิดอื่นหลายประการคือ

- *Burkholderia pseudomallei* LPS มี pyrogenic activity น้อยกว่า enterobacterial LPS ในสัตว์กักตุน (rodents) แต่มี mitogenic activity มากกว่าใน murine splenocytes
- *Burkholderia pseudomallei* LPS กระตุ้น mouse-macrophage cell line ในหลอดทดลองได้ช้ากว่า LPS จาก *Escherichia coli*
- *Burkholderia pseudomallei* LPS กระตุ้น immune cells ได้ค่อนข้างน้อย ทำให้ไม่พบว่า Toll-like receptor 4 (TLR4) มีบทบาทในระบบภูมิคุ้มกันในหนูที่ชักนำให้เกิดเมลิออยโดสิส ซึ่งต่างจากในแบคทีเรียแกรมลบชนิดอื่นที่พบว่าถ้าทำให้หนูขาด TLR4 จะทำให้มีโอกาสดูดเชื้อเหล่านี้เพิ่มมากขึ้น

แต่มาในระยะหลัง ได้มีคนทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง LPS ของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* (ก่อให้เกิดโรค) กับเชื้อ *Burkholderia thailandensis* (ไม่ก่อให้เกิดโรค) พบว่ามีความคล้ายคลึงกันมาก ทำให้คิดว่า LPS อาจไม่เกี่ยวข้องกับปัจจัยก่อความรุนแรงและพยาธิกำเนิดของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei*^{1,12,13,25,26}

Flagella

Burkholderia pseudomallei เป็นแบคทีเรียที่มี flagella และเคลื่อนไหวได้ แต่มีการศึกษาหนึ่งพบว่าความสามารถในการบุกรุกและแบ่งตัวใน human lung cells ในหลอดทดลองของ wild-type *Burkholderia pseudomallei* กับเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ที่ทำให้เกิด isogenic mutant จนไม่มี flagella นั้นไม่แตกต่างกัน^{1,12,13}

Type IV pili-mediated adherence

Adherence เป็นกระบวนการหนึ่งที่ทำให้เชื้อแบคทีเรียมีปัจจัยก่อความรุนแรงโดยอาศัย adhesins (แบ่งเป็น pilus และ non-pilus adhesins)

Type IV pili จัดเป็น adhesins ชนิดหนึ่งที่ทำให้เกิดปัจจัยก่อความรุนแรงในแบคทีเรียแกรมลบหลายชนิด ซึ่งใน *Burkholderia pseudomallei* K96243 genome เองก็มี type IV pilin-associated loci หลายๆ ตำแหน่งที่ควบคุมการสร้างโปรตีนชื่อ PiliA และจากการศึกษาใน nematode และ murine model พบว่าถ้ามีการกลายพันธุ์ชนิด deletion ของ *pilA* จะทำให้เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* จับกับ human epithelial cells ได้น้อยลง ทำให้ปัจจัยก่อความรุนแรงลดลง ดังนั้น type IV pili อาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยก่อความรุนแรงของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei*^{1,13}

Downregulation of virulence

จากการศึกษาโครโมโซมของเชื้อ *Burkholderia thailandensis* (ไม่ก่อให้เกิดโรค) พบว่ามี arabinose-assimilation operon (ประกอบด้วย 9 ยีน) ในขณะที่โครโมโซมของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* และเชื้อ *Burkholderia mallei* (ก่อให้เกิดโรค) ไม่มี จึงเชื่อว่า arabinose-assimilation operon อาจมีบทบาททำให้ปัจจัยก่อความรุนแรงของเชื้อลดลง¹³

ตารางที่ 3 แสดงยีนที่เกี่ยวข้องกับการรอดชีวิต (survival) และปัจจัยก่อความรุนแรง (virulence) ของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei*¹

Survival	Virulence
Secondary metabolism: possible antibiotic, surfactant, siderophore biosynthetic pathways (including <i>fur</i>)	Secretion: type I, II, III, and V secretion systems, including three type III secretion systems (including <i>bsa</i> , <i>bip</i> , and <i>bop</i>)
Drug resistance: Ambler class A, B, and D beta-lactamases (including <i>oxa</i> and <i>penA</i>); multidrug efflux pumps (including <i>amr</i>); aminoglycoside acetyltransferase	Surface components: lipopolysaccharide, capsular polysaccharide, and potential surface polysaccharide biosynthesis (including <i>waa</i> , <i>rfb</i> , and <i>wcb</i>)
Intracellular stress: superoxide and nitric oxide detoxification enzymes (including <i>sod</i>)	Exoproteins: phospholipase C (including <i>plc</i>), metalloprotease A and other proteases (including <i>mpr</i>), collagenase
Motility and chemotaxis: flagellum system (including <i>fli</i> and <i>flg</i>), chemotaxis-associated proteins (including <i>che</i>)	Adhesins: surface proteins that may modulate host-cell interaction
	Fimbriae and pili: type I and IV pili and <i>tad</i> -type pili (including <i>pil</i>)

:: ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Host immune response)

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แบ่งเป็น

- 1) Innate immune response
- 2) Adaptive immune response
- 3) Intracellular survival of *Burkholderia pseudomallei*
- 4) Interactions with human epithelial cells in vitro

Innate immune response

โดยทั่วไป เมื่อมีเชื้อก่อโรคเข้ามาในร่างกาย จะทำให้เกิดการจับกันระหว่าง Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) ที่อยู่บนผิวของเชื้อก่อโรคกับ Pattern recognition receptors ที่อยู่บน host-cell ที่สำคัญคือ Toll-like receptors (TLRs) แล้วกระตุ้นให้เกิด innate immune response ขึ้น สำหรับเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เองก็ประกอบด้วย PAMPs หลายโมเลกุลที่สามารถจับกับ TLRs ได้ เช่น CD14 (a ligand-binding molecule) กับ TLR4, peptidoglycans กับ TLR2, flagellin กับ TLR5 และ bacterial DNA หรือ CpG กับ TLR9 (รูปที่ 6)^{13,27,28}

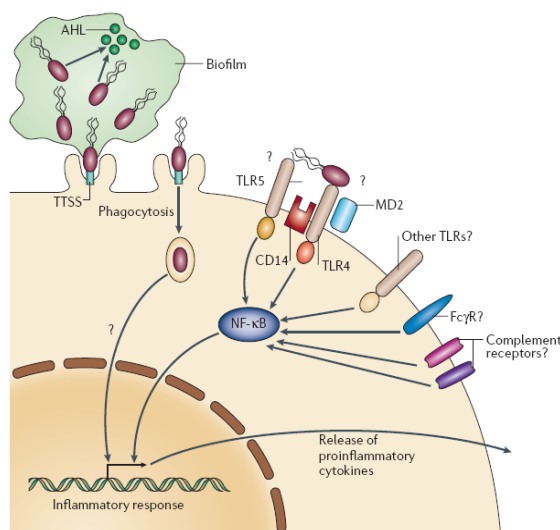
(IFN)- γ (pro-inflammatory cytokine) ทำให้เกิดการต่อการติดเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ตั้งแต่ในระยะแรก โดยพบว่าเมื่อยับยั้งการแสดงออกของ (IFN)- γ ในหนู ทำให้มีการลดลงของ LD₅₀ ในหนู จาก $> 5 \times 10^5$ เหลือประมาณ 2 colony-forming units (CFUs) และยังทำให้เชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นถึง 8,500 เท่าในตับและ 4,400 เท่าในม้าม ดังนั้น ถ้ามีการยับยั้ง IL-12 หรือ IL-18 ซึ่งเป็น endogenous inducers ของ (IFN)- γ พบว่าอัตราการตายในหนูเพิ่มขึ้น จึงเชื่อว่า IFN- γ , IL-12 และ IL-18 น่าจะมีบทบาทสำคัญในการเกิด TH1 cell-mediated immune response นอกจากนี้ยังพบว่า การกระตุ้น SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) และ CIS (cytokine-inducible Src homology 2-containing protein) ใน macrophages ที่มีการติดเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สัมพันธ์กับการลดลงของการตอบสนองต่อสัญญาณของ IFN- γ รวมถึงเร่งให้เกิดการหลบหนีของแบคทีเรียได้มากขึ้น^{1,12,13,27,28}

Tumor-necrosis factor (TNF)- α (pro-inflammatory cytokine) เกี่ยวข้องกับการเกิดภูมิคุ้มกันในระยะเริ่มแรก โดยพบว่าการเกิด polymorphism ของ 308 TNF- α promoter (TNF2 allele) ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคติดเชื้อหลายๆ ชนิดนั้น อาจเกี่ยวข้องกับความรุนแรงและการเกิดโรคเมลิออยโดสิสได้^{1,12,13,27,28}

นอกจากนี้ในซีรัมหรือพลาสมาของผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิส ยังพบว่าระดับของ IFN- γ , IL-12, TNF- α , proinflammatory mediators ต่างๆ ได้แก่ IL-6, IL-15, IFN- γ -inducible protein (IP)-10, monokine induced by IFN- γ (Mig) และ anti-inflammatory cytokine คือ IL-10 เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นการบ่งชี้ว่าโรคเมลิออยโดสิสน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบหลายๆ กระบวนการ (multiple inflammatory pathways) รวมทั้งการกระตุ้นเซลล์ต่างๆ (cellular activation) จากที่กล่าวมาข้างต้น ยังพบว่า IP-10 และ Mig ซึ่งเป็น chemokines ชนิดหนึ่ง จะถูกชักนำโดย IFN- γ และใช้ common receptor (CXC chemokine receptor 3, CXCR3) ร่วมกัน โดยผ่านทางกระตุ้นของ T cells และ natural killer (NK) cells^{1,12,13,27,28}

Cytotoxic T cells และ NK cells อาจจะเกี่ยวข้องกับการเกิดภูมิคุ้มกันต่อ *Burkholderia pseudomallei* เนื่องจากพบว่า ในเลือดของผู้ป่วยโรคmelioidosis มีระดับของ granzymes A และ B เพิ่มขึ้น (ปกติ cytotoxic T cells และ NK cells จะมีหน้าที่หลั่ง granzymes เพื่อทำให้เกิด apoptosis ในเซลล์เป้าหมาย) ถึงแม้ว่าบทบาทที่เกี่ยวกับการติดเชื้อแบคทีเรียจะยังไม่ชัดเจนก็ตาม^{1,12,13}

เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ประกอบด้วย capsular polysaccharide ทำให้เกิดการเกิด phagocytosis และ opsonization โดยการลดการสะสมของ C3ba ที่ผิวของเชื้อก่อโรค เช่นเดียวกับเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นๆ เช่น *Borrelia* spp., *Salmonella* spp., *Neisseria* spp. และ streptococci^{1,12,13,26}



รูปที่ 6 แผนภูมิรูปภาพแสดงปฏิสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ *B. pseudomallei* กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Host-pathogen interactions in *B. pseudomallei* infection: bacterial virulence meets innate immunity)¹³

- ปัจจัยก่อความรุนแรงที่อยู่บนผิวของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ประกอบด้วย lipopolysaccharide (LPS), capsular polysaccharides และ flagella ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง biofilm
- ปัจจัยสำคัญที่กำหนดการรอดชีวิตของเชื้อแบคทีเรียในร่างกาย (in vivo) คือการควบคุมยีนของแบคทีเรียผ่านทาง N-acyl-homoserine lactones (AHLs)
- Type III secretion systems (TTSSs) เป็นระบบที่ช่วยเร่งให้แบคทีเรียสามารถบุกรุกเข้าไปใน host-cell และหลบกระบวนการ endocytic vesicles ของ host-cell ได้
- Monocytes อาจเป็น immune cells ที่สำคัญในการติดเชื้อในระยะแรก
- จากหลักฐานที่มีในแบคทีเรียแกรมลบชนิดอื่น พบว่า Toll-like receptors (TLRs) อาจมีบทบาทดังนี้ คือ TLR4 ร่วมกับ co-receptors คือ MD2 และ CD14 จะทำหน้าที่จดจำ (recognize) LPS ของ *B. pseudomallei* ส่วน TLR5 จะทำหน้าที่จดจำ flagella ของ *Burkholderia pseudomallei* (จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุน)

- การจับกันของ complement receptors CR1, CR3 บนผิวของ *Burkholderia pseudomallei* กับ FcγR ของ host-cell ทำให้เกิดเป็น opsonin-dependent phagocytosis
- เมื่อ host-cell มีการจดจำเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ทำให้เกิดการกระตุ้น pro-inflammatory genes ผ่านทาง nuclear factor (NF)-κB แล้วเกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้หลั่ง pro-inflammatory cytokines ต่างๆ ออกมา

Adaptive immune response

ในผู้ป่วยโรคmelioidosis พบว่าระดับของ IgG, IgA และ IgM มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค กล่าวคือในผู้ป่วยที่เป็น invasive disease ก็จะมีระดับสูงกว่าในผู้ป่วยที่เป็น localized disease^{1,12,13} นอกจากนี้ยังพบว่าโรคmelioidosisในคนไทยมีความสัมพันธ์กับ specific human leukocyte antigen class II (HLA class II) โดยผู้ป่วยโรค melioidosisแบบ septicemic form จะพบ DRB1*1602 allele แต่ไม่พบ DQA1*03 allele²⁹

สำหรับในผู้ป่วยที่เพิ่งฟื้นตัวจากโรคmelioidosisเอง ก็พบว่ามี Antigen-specific cell-mediated immune response เกิดขึ้น โดยพบจากการที่มีการแบ่งตัวของ lymphocytes ร่วมกับการสร้าง IFN-γ ที่มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าในคนที่ตรวจพบเชื้อแต่ไม่มีอาการ (asymptomatic seropositive individuals) มักมี cell-mediated adaptive immune response ที่แข็งแรงกว่าผู้ป่วยที่เคยมีอาการของโรคmelioidosisมาก่อน เกิดเป็นข้อสังเกตว่า การที่มี cell-mediated adaptive immune response ที่แข็งแรงกว่า อาจช่วยป้องกันการดำเนินของโรคได้¹³

จากการศึกษาในหนูที่เป็นmelioidosisพบว่า *B. pseudomallei*-specific CD4+ T cells อาจสัมพันธ์กับการเกิดการดื้อต่อ host ในระยะหลัง (late host resistance against murine melioidosis) ได้ แต่ความสำคัญของ CD4+ T cells ในการควบคุมการติดเชื้อmelioidosisจริงๆ ยังเป็นที่ถกเถียงในปัจจุบัน เพราะแม้โรคเอช ไอ วี (HIV infection) ซึ่งเป็นโรคที่มีการทำงานของ CD4+ T cells ลดลงก็ไม่พบว่ามีผลสัมพันธ์กับการเกิดโรคmelioidosis^{1,12,13}

Intracellular survival of *Burkholderia pseudomallei*

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (In vitro) พบว่า *Burkholderia pseudomallei* สามารถที่จะแบ่งตัวและอยู่รอดใน neutrophils และ monocytes ได้ โดยอาศัยหลายๆ กลไกในการทำให้รอดพ้นจากการถูกทำลายด้วย macrophages และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย^{1,12,13} (รูปที่ 4) ได้แก่

- 1) ความสามารถในการดื้อต่อ human defensins และการสร้างโปรตีนใน host cell
- 2) ความสามารถในการหลบเข้าไปอยู่ใน phagolysosomes (membrane-bound compartments) ทำให้อยู่รอดในสิ่งแวดล้อมที่มีความเป็นกรดได้
- 3) ความสามารถในการบุกรุกเข้าไปใน macrophages โดยไม่กระตุ้น inducible nitric-oxide synthase (iNOS) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้สร้าง reactive nitrogen intermediates แล้วทำให้เกิดการทำลายแบคทีเรียที่อยู่ภายในเซลล์ได้

- 4) ความสามารถในการหลบ endocytic vacuoles แล้วเข้าสู่ชั้ยโตพลาสซึมของเซลล์ที่ติดเชื้อ โดยการย่อยสลาย endosome membrane ซึ่งเกิดอย่างรวดเร็วในเวลา 15 นาที ที่ internalization โดย phagocytic cells
- 5) หลังจากเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* เข้าไปอยู่ในชั้ยโตพลาสซึมแล้ว จะชักนำให้เกิดการสร้าง actin-based membrane โดยเกิดนิวเคลียสอย่างต่อเนื่องที่ปลายข้างหนึ่งของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้สามารถเคลื่อนที่จากเซลล์สู่เซลล์ (cell-to-cell movement) โดยกระบวนการ phagocytosis ของเซลล์ข้างเคียง ทำให้เกิดการกระจายของเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ได้โดยไม่ต้องสัมผัสกับแอนติบอดี (antibodies) หรือ immunoactive molecules
- 6) เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถอยู่รอดใน encapsulated microcolonies และอยู่ใน host cell ได้เป็นเวลานานเนื่องจากมี biofilm ป้องกัน นอกจากนี้ จากการศึกษาในหลอดทดลองยังพบว่า เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* สามารถอยู่รอดในน้ำก้นและ free-living amoebae (genus *Acanthamoeba*) ได้ ทำให้อธิบายได้ว่าทำไมเชื้อนี้จึงอยู่รอดในสิ่งแวดล้อมที่เป็นดินและน้ำได้เป็นเวลาหลายปี

Interactions with human epithelial cells in vitro

เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* มีความสามารถในการเกาะติด (adherence) กับ cultured human epithelial cell lines ซึ่งมาจาก alveolar, bronchial, laryngeal, oral, conjunctival และ cervical tissues ดังนั้น ถ้ามีการกลายพันธุ์ของ *pilA* (a putative type IV pilus gene) จะทำให้ความสามารถในการเกาะติดกับ human epithelial cells ลดลง นอกจากนี้เชื้อ *Burkholderia pseudomallei* (ก่อให้เกิดโรค) ยังมีความสามารถในการบุกรุก เกาะติด และเกิดการทำลาย respiratory epithelial cells ได้มากกว่าเชื้อ *Burkholderia thailandensis* (ไม่ก่อให้เกิดโรค)^{30,31}

จากที่กล่าวมาข้างต้น จะพบว่าคำอธิบายเรื่องพยาธิกำเนิดของโรคเมลิออยโดสิสจะเป็นการอธิบายในระดับทั่วไปว่าเหตุใดผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* จึงเกิดเป็นโรคเมลิออยโดสิสขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถอธิบายถึงปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสมีการติดเชื้อที่ระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสที่มีการติดเชื้อที่ระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ มีไม่มาก ดังนั้นอาจต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคตว่ามีปัจจัยใดบ้างเป็นตัวกำหนด โดยเฉพาะปัจจัยทางข้อที่ทำให้เกิดข้ออักเสบติดเชื้อ ว่ามีความเหมือนหรือแตกต่างจากข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น ซึ่งมีการศึกษากันอย่างกว้างขวางอยู่แล้ว

อาการทางคลินิก (Clinical features)

โรคเมลิออยโดสิส พบได้ทุกช่วงอายุ แต่พบบ่อยในช่วงอายุ 40 - 60 ปี โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย ในอัตราส่วน 1.4:1 (ซึ่งสัมพันธ์กับการที่พบโรคเมลิออยโดสิสได้บ่อยในชาวนา) และมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมักมีโรคร่วมเป็นเบาหวาน ความคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ค่อยดี^{6,17}

โรคmelioidosisมีระยะฟักตัวตั้งแต่ 2 วัน จนถึงหลายเดือนหรือหลายปี ที่มีรายงานนานที่สุดคือ 26 ปี ดังนั้นผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการแสดงแบบเฉียบพลัน กึ่งเฉียบพลัน หรือเรื้อรังก็ได้ อาจมาด้วยอาการแบบเฉียบพลัน รุนแรง ติดเชื้อในกระแสโลหิต (an acute fulminant septicemia) หรืออาการแบบเรื้อรัง เฉพาะที่ (a chronic debilitating localized infection) ก็ได้¹² สามารถติดเชื้อได้เกือบทุกอวัยวะ ยกเว้น ผมและเล็บ (รูปที่ 3)^{13,32} มักมาด้วยอาการของฝีที่ตำแหน่งต่างๆ ในร่างกาย (abscess formation)¹² เช่น สมอง, ต่อมลูกหมาก, ข้อต่อระยะล่างส่วนบน, ผิวหนัง, parotid gland, intraabdominal mesenteric root, masticator space, mycotic aneurysm of the iliac, subclavian arteries เป็นต้น³² จัดเป็นยอดนักเลียนแบบ (the great mimicker)¹³ ทำให้สับสนกับหลายๆ โรคได้ เช่น วัณโรค มาลาเรีย Plague และโรคปอดอักเสบทั่วไป²⁵

สำหรับอาการและอาการแสดงทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อของโรคmelioidosisพบได้ไม่บ่อย มักเป็นอาการเฉพาะที่ (localized disease) พบประมาณร้อยละ 2 - 10 ของผู้ป่วยโรคmelioidosisทั้งหมด² โดยอาจแบ่งเป็นข้ออักเสบติดเชื้อ (septic arthritis), การอักเสบติดเชื้อที่กระดูก (osteomyelitis) และการอักเสบติดเชื้อที่กล้ามเนื้อ (pyomyositis) โดยส่วนใหญ่จะพบข้ออักเสบติดเชื้อได้น้อยกว่าอาการอื่น (ตารางที่ 4)^{2,33-35}

ข้ออักเสบติดเชื้อmelioidosis พบได้น้อยในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 4:1 อายุเฉลี่ย 37.4 ปี (อายุ 5 - 76 ปี) โรคร่วมที่พบได้น้อยคือ โรคเบาหวาน (ร้อยละ 37) โรคไตวาย (ร้อยละ 9) ข้อที่พบได้น้อยที่สุดคือ ข้อเข่า (มากกว่าร้อยละ 50) รองลงมาคือข้อเท้า (ร้อยละ 13) ข้อมือ (ร้อยละ 10) และข้อศอก (ร้อยละ 10)² ตามลำดับ แต่บางการศึกษา ก็พบว่า ข้อที่พบได้น้อยคือ ข้อเข่า รองลงมาคือ ข้อหัวไหล่ (ตารางที่ 4 และ 5)³³⁻³⁷ และมักพบว่ามี การติดเชื้อที่อวัยวะอื่นร่วมด้วยถึงร้อยละ 55³⁵ การวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่นโดยอาศัยอาการและอาการแสดงทางข้อ หรือแม้กระทั่งการใช้ภาพรังสี เช่น เอกซเรย์ธรรมดา (plain film), เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT-computerized tomography) หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็ก (MRI-magnetic resonance imaging) ผลจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ก็ไม่สามารถแยกได้ชัดเจน โดยเฉพาะจากวัณโรค จึงต้องอาศัยผลการเพาะเชื้อเป็นหลัก^{1,2,35,37-39}

ตารางที่ 4 แสดงตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยโรคmelioidosisที่มาด้วยอาการทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูก และข้อ (Anatomic distribution of musculoskeletal melioidosis)³⁵

ตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพ (location)	การอักเสบติดเชื้อที่กระดูก (osteomyelitis)	ข้ออักเสบติดเชื้อ (septic arthritis)	ฝีที่เนื้อเยื่อ (soft tissue abscess)	รวม (ราย)
กระดูกสันหลังระดับลำตัว	1			1
กระดูกสันหลังระดับเอว	1		1	2
ข้อไหล่		1		1
ข้อเข่า	1	8	3	12
ข้อเท้า	1	2	2	5
เท้า	1		1	2
รวม (ราย)	5	11	7	23

ตารางที่ 5 สรุปผู้ป่วยที่มาด้วยข้ออักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิสทั้งใน endemic และ non-endemic area (Summary of melioidotic septic arthritis cases in endemic and non-endemic areas)^{33,36,38,40}

Reference	Country	Patients with arthritis/ total no. of patients	Mean age (years)	Risk factors	Involved joints	Isolate source involvement
Saengnipanthkul et al 1991	Thailand	9/160	-	DM, CRF	Knee, ankle, upper extremity joints	Pus, blood
Puthuchearu et al 1992	Malaysia	6/50	>30	DM, CRF, malignancy, SLE	-	Synovial fluid, blood
Deewattanakul et al 1993	Thailand	7/-	40-55	DM, thalassemia, CRF	Elbow, knee	Synovial fluid, blood
Kosuwat et al 1993	Thailand	11/-	39	DM, thalassemia, CRF, SLE, RA	Knee, hip, shoulder, wrist	Pus, blood
Morgan et al 1996	Australia	3/191	30.2	Alcohol, DM, corticosteroids	Knee (54%), hip (13%)	Synovial fluid, blood
Hoque et al 1999	United Kingdom	3/3	51.7	DM	Elbow, knee, wrist	Synovial fluid, blood
Curie et al 2000	Australia	5/252	47	Alcoholism, DM, CRF, CLD	-	Synovial fluid, blood
Kosuwat et al 2003	Thailand	25/104	53.7	DM, CRF, SLE, farmers	Mostly upper extremity joints	Synovial fluid, blood
Teeparakkul et al 2008	Thailand	52/410	49	DM, thalassemia	Knee, ankle, hip, shoulder	Pus, blood

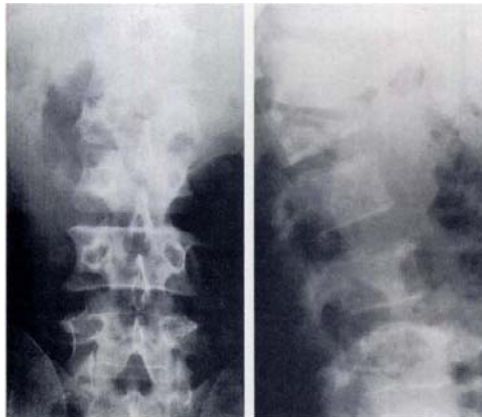
Abbreviations: DM=diabetes mellitus, CRF=chronic renal failure, SLE=systemic lupus erythematosus, RA=rheumatoid arthritis, CLD=chronic lung disease

สำหรับรพ.จุฬาลงกรณ์ ได้มีการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ของ Jirapa Deewattanakul และคณะ³⁶ ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ.1981 - ธันวาคม ค.ศ.1993 โดยศึกษาลักษณะทางคลินิกของโรคข้ออักเสบติดเชื้อ *P. Pseudomallei* พบผู้ป่วยทั้งหมด 7 ราย เป็นเพศชาย 3 ราย เพศหญิง 4 ราย ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 40 - 55 ปี ส่วนใหญ่มาจากภาคกลาง พบมากช่วงเดือนกันยายน - ธันวาคม ผู้ป่วยทุกรายมีโรคร่วม ได้แก่ เบาหวาน 5 ราย ธาลัสซีเมีย 2 ราย เบาหวานและโรคไตวายเรื้อรัง 1 ราย ตำแหน่งที่พบบ่อย คือ ข้อศอก 3 ราย และข้อเข่า 3 ราย มักเป็นข้อเดียว ระยะเวลาที่มีอาการก่อนมาถึงโรงพยาบาล 3 วัน ถึง 2 เดือน มักมีการติดเชื้อที่อวัยวะอื่นร่วมด้วยคือระบบทางเดินหายใจ 4 ราย ทางผิวหนัง (เป็นตุ่มหนอง) 4 ราย ผลเพาะเชื้อน้ำไขข้อให้ผลบวกทุกรายที่ส่ง (6 ราย) ส่วนผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก 2 รายจากผู้ป่วย 5 ราย และค่า melioid titer ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 1:320 การรักษาส่วนใหญ่เป็นการเจาะน้ำไขข้อร่วมกับการให้ยาต้านจุลชีพ โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย

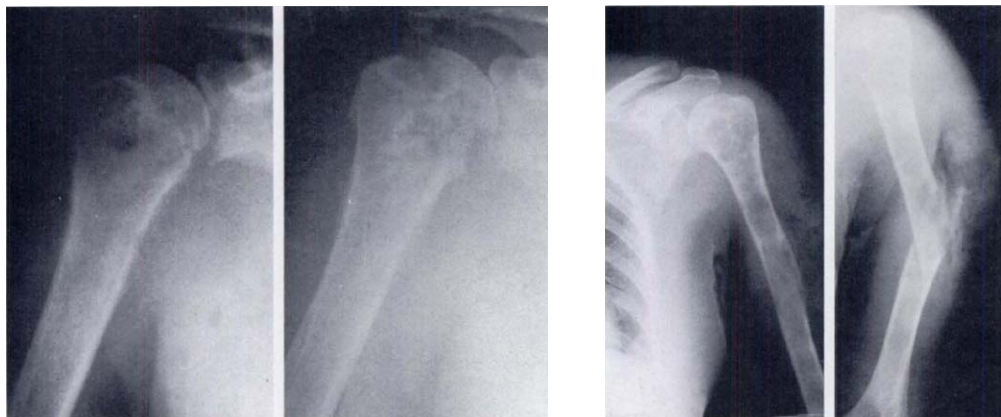
ต่อมาปีค.ศ.2003 Weerachai Kosuwat และคณะ³⁴ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการข้ออักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิสกับผู้ป่วยที่มาด้วยอาการข้ออักเสบติดเชื้อที่ไม่ใช่เมลิออยโดสิส โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังที่รพ.ศรีนครินทร์ จ.ขอนแก่น ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ.1997 - กันยายน ค.ศ. 2000 (ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม ICD-10 รหัส 7110 และ ICD-9 รหัส M0095 ตามลำดับ) พบผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อจากเมลิออยโดสิส 25 ราย จากผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อ

ทั้งหมด 104 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 13 ราย เพศหญิง 12 ราย อายุเฉลี่ย 53.7 ± 12.2 ปี ระยะเวลาที่มีอาการโดยเฉลี่ย 15.8 ± 13.1 วัน ส่วนใหญ่มีอาชีพชาวนา (ร้อยละ 44) ข้อที่พบได้บ่อยสุดคือข้อไหล่ (ร้อยละ 28) รองลงมาคือข้อเข่าและข้อสะโพกตามลำดับ ผลเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อให้ผลบวกร้อยละ 88 ส่วนผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวกเพียงร้อยละ 48 และจากการคำนวณทางสถิติพบว่า Odds ratio (OR) ของการติดเชื้อที่ระยางค์ส่วนบนในผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิสเท่ากับ 2.99 (95% CI; 1.70 - 5.28, $p=0.002$) ส่วน OR ของโรคร่วมคือ เบาหวาน ไตวายเรื้อรัง และโรคเอส แอล อี ในผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิสเท่ากับ 5.79 แต่ถ้าคำนวณโรคร่วมคือเบาหวานอย่างเดียว OR จะเท่ากับ 5.68 และเมื่อนำข้อมูลไปวิเคราะห์ทางสถิติแบบ stepwise logistic regression พบว่าตัวแปรอิสระที่เป็นปัจจัยเสี่ยง (independent variable risk factors) ต่อการเกิดข้ออักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิส มีเพียง 2 ปัจจัยคือ การติดเชื้อที่ระยางค์ส่วนบนและเบาหวาน โดยพบว่าถ้าผู้ป่วยเป็นเบาหวานมีโอกาสเสี่ยงเป็นข้ออักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิสมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน 15.7 เท่า (95% CI; 4.50 - 55.60) และถ้าผู้ป่วยมีการติดเชื้อที่ระยางค์ส่วนบน มีโอกาสเสี่ยงเป็นข้ออักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิสมากกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ระยางค์ส่วนล่าง 4.5 เท่า (95% CI; 1.04 - 19.65) ทุกรายได้รับการรักษาด้วยการเจาะระบายน้ำไขข้อหรือการผ่าตัด ร่วมกับการให้ยาต้านจุลชีพ มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ 3 ราย ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต

การอักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิสที่กระดูก พบได้ค่อนข้างน้อย⁴¹⁻⁴⁴ Thanya Subhadrabandhu และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังตั้งแต่ ค.ศ.1975 - 1991 พบผู้ป่วยที่มีการอักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิสที่กระดูก 10 ราย จากผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสทั้งหมด 64 ราย อายุเฉลี่ย 46.8 ปี (อายุ 28 - 62 ปี) มีโรคร่วม 7 ใน 10 ราย ส่วนใหญ่เป็นโรคเบาหวาน 5 ราย นิ้วที่โต 1 ราย และเอดส์ 1 ราย มักมาด้วยอาการบวมและปวดตรงตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ โดยเฉลี่ยมีอาการนานประมาณ 4.5 เดือน ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อได้แก่ กระดูกสันหลัง 4 ราย, proximal humerus 4 ราย, proximal femur 1 ราย, proximal tibia 4 ราย ลักษณะของภาพรังสี (รูปที่ 7 และ 8) และผลจุลพยาธิวิทยาแยกไม่ได้จากโรคอื่นโดยเฉพาะวัณโรค จึงต้องอาศัยผลการเพาะเชื้อเป็นหลัก (เหมือนในข้ออักเสบติดเชื้อเมลิออยโดสิส)⁴² มีบางรายงานพบที่กระโหลกศีรษะ (melioidotic cranial osteomyelitis) ร่วมกับมีฝีที่สมองหรือหนังศีรษะ⁴¹



รูปที่ 7 แสดงภาพรังสีของผู้ป่วยที่มาด้วย spinal melioidosis มีการยุบตัวไปทางด้านหน้าของกระดูกสันหลังที่บั้นเอวระดับ 2 ร่วมกับมีข้อกระดูกสันหลังแคบลง (anterior wedging of L2 with marked disc-space narrowing)⁴²



รูปที่ 8 แสดงภาพรังสีของผู้ป่วยที่มาด้วยการอักเสบติดเชื้อที่ proximal humerus โดยจะเห็นเป็น cystic lesion, periosteal reaction และอาจเกิด pathologic fracture ได้⁴²

การศึกษาแบบย้อนหลังของ Weerachai Kosuwan และคณะ³³ ที่ รพ.ศรีนครินทร์ จ.ขอนแก่น ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ.1988 - ธันวาคม ค.ศ.1991 พบผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ ทั้งหมด 21 ราย จากผู้ป่วยที่มาด้วยอาการติดเชื้อของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ 364 ราย (ส่วนใหญ่เป็นเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Mycobacterium tuberculosis*) เป็นเพศชาย 17 ราย เพศหญิง 4 ราย อายุเฉลี่ย 39 ปี (อายุ 11 - 70 ปี) มีอาชีพชาวนา มาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มักพบว่ามิโรคร่วมคือ เบาหวาน, ธาลัสซีเมีย, ไตวาย, โรคเอส แอล อี และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตามลำดับ มักมาด้วยอาการไข้และปวดประมาณ 1 สัปดาห์ แต่โดยเฉลี่ยนาน 37 วัน (5-210 วัน) ส่วนใหญ่เป็นข้ออักเสบติดเชื้อ รองลงมาคือการอักเสบติดเชื้อที่กล้ามเนื้อ และการอักเสบติดเชื้อที่กระดูก ตามลำดับ โดยตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือ ข้อเข่า รองลงมาคือ ข้อสะโพก ข้อมือและข้อไหล่ พบเชื้อจากหนอง 13 ราย (ร้อยละ 62) ส่วน Indirect hemagglutination test ให้ผลบวกร้อยละ 100 (titer >1:80)ทุกรายได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด (operative debridement หรือ drainage) และยาต้านจุลชีพ (bactrim, doxycycline, kanamycin, chloramphenicol) มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ 3 ราย และเสียชีวิต 1 ราย

การศึกษาล่าสุดคือปีค.ศ. 2008 เป็นการศึกษาของ Prapit Teparrakul และคณะ⁴⁰ โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังที่รพศ.สรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2002 - พฤษภาคม ค.ศ. 2005 พบมีผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสทั้งหมด 679 ราย อายุเฉลี่ย 49 ปี (อายุ 38 - 59 ปี) เป็นเพศชาย 410 ราย (ร้อยละ 60) เป็นผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบติดเชื้อ 52 ราย มีการอักเสบติดเชื้อที่กระดูก 5 ราย มีการอักเสบติดเชื้อที่กล้ามเนื้อ 12 ราย มีข้ออักเสบติดเชื้อร่วมกับมีการอักเสบติดเชื้อที่กระดูก 17 ราย มีข้ออักเสบติดเชื้อร่วมกับมีการอักเสบติดเชื้อที่กล้ามเนื้อ 9 ราย มีข้ออักเสบติดเชื้อร่วมกับมีการอักเสบติดเชื้อที่กระดูกและกล้ามเนื้อ 3 ราย ผู้ป่วยเมลิออยโดสิสที่มาด้วยอาการทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 49) มักมีโรคร่วมโดยเฉพาะเบาหวาน OR เท่ากับ 2.29 (95% CI; 1.40-4.40, $p=0.002$) และธาลัสซีเมียเท่ากับ 9.56

(95% CI; 2.50-37.10, $p=0.001$) ผู้ป่วยมักมีอาการมานานก่อนมาถึงรพ. โดยเฉลี่ย 14 วัน (7 - 28 วัน) มักมีอาการทางผิวหนังและ/หรือเนื้อเยื่อร่วมด้วย (skin and/or soft tissue involvement) โรคเมลิออยโดสิสแบบรุนแรงมักพบในผู้ป่วยที่ไม่ได้มาด้วยอาการทางระบบกล้ามเนื้อกระดูกและข้อ (non-rheumatologic) และอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ (rheumatologic) จะต่ำกว่า (ตารางที่ 6, 7 และ 8)

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสที่มีและไม่มีอาการทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ (Demographic data, organ involvement and laboratory data for patients with or without rheumatological melioidosis)⁴⁰

Characteristic	Median (IQR)		p-value
	Rheumatologic (n=98)	Non-rheumatologic (n=581)	
Age	49 (37-60)	50 (41-57)	0.95
One or more risk factors ^a , No (%)	89 (91)	434 (75)	< 0.001
Days of symptoms before presentation	14 (7-28)	7 (4-19)	0.002
Pulmonary involvement, No (%)	20 (20)	222 (38)	< 0.001
Skin and/or soft tissue involvement, No (%)	37 (38)	81 (14)	< 0.001
Liver abscess, No (%)	9 (10)	59 (10)	ns
Splenic abscess, No (%)	11 (12)	61 (11)	ns
Bacteremia, No (%)	57 (58)	323 (56)	ns
Hemoglobin (g/dl)	9.8 (8.5-10.9)	10.1 (8.4-11.7)	ns
WBC (cells $\times 10^9$ /l)	14.4 (10.6-20.1)	11.8 (0.79-14.9)	0.05
Platelets (cells $\times 10^9$ /l)	293 (152-347)	200 (112-296)	0.003
Serum bicarbonate (mmol/l)	19 (13-24)	18 (12-23)	0.007
Creatinine (mg/dl)	2.2 (1.1-3.6)	1.7 (1.1-4.0)	0.04
Alanine aminotransferase (U/l)	58 (31-80)	60 (39-99)	ns
Albumin (g/l)	22 (18-27)	24 (19-28)	ns

^a risk factors for melioidosis: diabetes mellitus, renal insufficiency, liver disease, thalassemia, malignancy or steroid therapy

ตารางที่ 7 แสดงความรุนแรง การรักษา และผลการรักษาของผู้ป่วยโรคเมลิออยโดสิสที่มี และไม่มีอาการทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ (Severity, treatment and outcomes comparing patients with or without rheumatological melioidosis)⁴⁰

Characteristic	Number of cases (%)		p-value
	Rheumatologic (n=98)	Non-rheumatologic (n=581)	
Hypotension	24 (24)	216 (37)	0.02
Respiratory failure	20 (20)	189 (33)	0.02
Ceftazidime treatment	72 (81%)	360 (82%)	ns
Imipenem treatment	0	10 (2%)	ns
In-hospital mortality	27 (28)	258 (44)	0.002
In-hospital survivors	N=71	N=323	
Median (IQR) fever clearance time among survivors (days)	15 (10-21)	9 (5-14)	0.007 ^a
Median (IQR) hospital stay among survivors (days)	20 (13-26)	12 (7-18)	< 0.001 ^a
Recurrent melioidosis	13 (18)	17 (5)	< 0.001

^a Kaplan-Meier survival analysis with log-rank test

ตารางที่ 8 แสดงตำแหน่งพยาธิสภาพของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ (Sites of musculoskeletal involvement)⁴⁰

Sites	Number of cases (%)		
	Joint (n=81)	Bone (n=25)	Muscle (n=24)
Lower extremity	65 (76)	19 (76)	17 (71)
	Knee 41 (41)	Femur 12 (48)	Leg 9 (38)
	Ankle 20 (20)	Tibia 9 (36)	Thigh 7 (29)
	Hip 15 (15)	Foot 2 (8)	Calf 2 (8)
	Foot 3 (3)		Buttock 1 (4)
Upper extremity	18 (21)	4 (16)	4 (17)
	Shoulder 10 (10)	Humerus 2 (8)	Elbow 3 (13)
	Elbow 4 (4)	Radius 1 (4)	Forearm 2 (8)
	Wrist 4 (4)	Hand 2 (8)	
	Hand 1 (1)		
Others	3 (3)	3 (12)	3 (13)
	Sacroiliac 2 (2)	T ₁₀ spine 1 (4)	Psoas muscle 3 (13)
	Sternoclavicular 1 (1)	L ₄₋₅ spine 1 (4)	
		Skull 1 (4)	

สำหรับตัวชี้วัดที่เกี่ยวข้องกับอัตราตายที่อาจเพิ่มขึ้นได้แก่ ปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (leukopenia particularly lymphopenia), การทำงานของตับลดลง (มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, และ bilirubin), การทำงานของไตลดลง (มีการเพิ่มขึ้นของ BUN และ creatinine), ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และภาวะกรดคั่งในเลือด¹

ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors)

มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่เกี่ยวข้องกับโรคmelioidosis สรุปดังตารางที่ 9¹

ตารางที่ 9 แสดงปัจจัยเสี่ยงของโรคmelioidosis (Clinical risk factors for melioidosis)

Risk factor	Level of evidence
Diabetes mellitus	Between 37 and 60% of patients are diabetic, mainly type 2; case-control and population-based studies in Australia and Thailand give estimated relative risk of 5.9 to 13.1
Thalassaemia	α -Thalassaemia trait common in Thailand (44%) but disease less common (8%); case-control studies in Thailand estimate relative risk of 10.2
Aboriginality	Population-based study in Australia estimates relative risk of 2.7 to 8.1, assumed to relate to exposure to soil or water
Male gender	All series in Australia, Thailand, Malaysia, and Singapore demonstrate male preponderance
Renal disease	Patients with renal impairment or failure comprise 10% of Australian series with relative risk of 3.2; renal disease (renal failure and calculi) associated with increased risk of melioidosis (odds ratio, 2.9)
Excessive alcohol consumption	Conflicting evidence; excessive alcohol use documented in 39% of Australian patients, with relative risk of 2.1 to 6.7 in case-control and population-based studies, less prevalent in Thai patients (12%)

Risk factor	Level of evidence
Kava use	Use of <i>Piper methysticum</i> root documented in 8% of Australian series but not associated with pneumonia in case-control study
Chronic lung disease	Present in 27% of Australian patients, with relative risk of 4.3
Splenectomy	Case studies, often related to thalassemia
Aplastic anaemia, febrile neutropenia	Case reports only
Chronic granulomatous disease	Two case reports
Mycobacterial disease	Case reports of patients with infection with atypical mycobacteria, <i>M. tuberculosis</i> , or <i>M. leprae</i> may suggest common host susceptibility
Dengue hemorrhagic fever	Five of 18 pediatric patients in Thailand
Neutropenia	Case report
Renal transplantation	Case report, patient also diabetic
Systemic lupus erythematosus or steroid use	Case reports, also associated with immunosuppressives; steroid-containing herbal remedies Documented in up to 10% of Thai patients
Glucose-6-phosphatase deficiency	Case reports
Hemosiderosis	Case reports; one unreported case of pulmonary hemosiderosis secondary to mitral valve disease (B. Currie, unpublished data)
Cystic fibrosis	Reports from travelers to areas of endemicity
Porphyria cutanea tarda	Subsequent to episode of melioidosis; likely to be an adverse event in response to medication

ในประเทศไทย อาจต้องระวังเรื่องการใช้ยาชุด (ซึ่งมักมีส่วนประกอบของสเตียรอยด์) เนื่องจากพบเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญปัจจัยหนึ่งของการเกิดโรคเมลิออยโดสิส และเป็นยาที่ใช้บ่อยในคนไทยถึงร้อยละ 10¹

การวินิจฉัยโรค (Diagnosis)

การพบเชื้อ *B. pseudomallei* จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่นำมาเพาะในอาหารเลี้ยงเชื้อจัดเป็นวิธีมาตรฐาน (Gold standard) ในการวินิจฉัยโรคเมลิออยโดสิสแต่ทำได้ช้า ส่วนผลย้อมสีแกรมและจุลพยาธิวิทยาเป็นวิธีที่ไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นเพื่อให้การวินิจฉัยโรคเมลิออยโดสิสทำได้อย่างรวดเร็วและถูกต้อง ในปัจจุบันจึงมีความพยายามพัฒนาเทคนิคต่างๆ ในการวินิจฉัยขึ้น (ตารางที่ 10) แต่ที่ใช้ในทางเวชปฏิบัติ ได้แก่ วิธี indirect hemagglutination (IHA), latex agglutination และ immunofluorescence¹

เทคนิคที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคเมลิออยโดสิสที่มีอยู่ในปัจจุบัน อาจแบ่งเป็น

- 1) การเพาะเชื้อ (culture-based methods)
- 2) การตรวจหาแอนติเจน (antigen detection)
- 3) การตรวจหาแอนติบอดี (antibody detection)
- 4) วิธีการทดสอบทางโมเลกุล (molecular methods)

ตารางที่ 10 แสดงความไวและความจำเพาะของวิธีการทดสอบในการวินิจฉัยโรคmelioidosis (Sensitivities and specificities of diagnostic tests for melioidosis)¹

Test ^a	Study location (n)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Antibody detection			
Complement fixation test	Unknown (47)	Not recorded	100
Serum IHA	Thailand (150)	71	75
Serum IHA	Thailand (184)	77	92
Serum IHA (purified antigens)	Thailand (101)	46–94	34–82
Serum IHA	Thailand (130)	61.9	79.9
Serum IHA	Thailand (148)	64	93
Serum IHA	Thailand (299)	72	68
Serum IHA	Australia (298)	80	91
Serum IHA (acute-phase serum only)	Australia (191)	85	100
Serum IFA (IgG, acute-phase serum only)	Australia (191)	86	99
Serum ELISA (IgG; acute-phase serum only)	Australia (191)	79	99
Serum ELISA (purified glycolipid antigen)	Japan, Vietnam, Thailand (416)	100	97.8
Serum ELISA (IgG; immunoaffinity-purified antigen)	Thailand (150)	88	83
Serum ELISA (IgM)	Thailand (150)	87.8	81.8
Serum ELISA (various antigens)	Thailand (101)	74–82	75–80
Serum ELISA (immunoaffinity-purified antigen)	Thailand (130)	71.4	86.2
Serum ELISA (culture filtrate antigen)	Thailand (148)	93	97
Serum DOT (culture filtrate antigen)	Thailand (101)	72	64
Serum DOT (culture filtrate antigen)	Thailand (130)	85.7	85.3
Serum DOT (culture filtrate antigen)	Thailand (148)	94.1	99.2
Immunochromogenic card test (IgG)	Australia (298)	88	90
Immunochromogenic card test (IgM)	Australia (298)	77	69
Immunochromogenic card test (IgG)	Thailand (299)	79	90
Immunochromogenic card test (IgM)	Thailand (299)	67	80
Serum (Western blot)	Thailand (101)	70	91
Serum (various antibody targets)	Thailand (101)	23–59	56–95
Serum IFA (whole-cell antigen)	India (22)	45–63	
Antigen detection			
Specimen immunofluorescence	Thailand (272)	73	99
Serum ELISA (19.5-kDa antigen)	Thailand (147)	82	96
Direct specimen ELISA (MAb 5F8)	Thailand (114)	75	98
Urine IFA	Thailand	81	96
Blood PCR (LPS1, LPS2)	Thailand (130)	95.2	91.7
Blood PCR (16S rRNA)	Australia (52)	100	67
Blood PCR (various primers)	Thailand	31–41	47–100
Blood PCR (16S rRNA)	Thailand (29)	47	100
Blood PCR	Thailand (7)	100	100
Blood culture supernatant			
MAB-LA	Thailand (1, 369)	95.1	99.7
MAB-LA	Thailand	100	86
MAB-LA	Thailand	100	96
MAB-LA	Thailand (88)	100	100

:: การเพาะเชื้อ (Culture-based methods)

อาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้กันมานานในการเพาะเชื้อ *B. pseudomallei* จาก nonsterile fluids และตัวอย่างที่เก็บจากสิ่งแวดล้อม (environmental samples) คือ Ashdown selective medium ซึ่งเป็น tryptase soy agar ที่มี glycerol, crystal violet, neutral red, และ gentamicin (4 mg/liter) เป็นองค์ประกอบ แต่พบว่าปนเปื้อนเชื้อก่อโรคอื่นๆ ได้ เช่น *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *B. cepacia*, และ *Serratia marcescens* ทำให้ความนิยมลดลง จึงมีการพัฒนาอาหารเลี้ยงเชื้อที่เป็นที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ Modified Ashdown selective medium (ประกอบด้วย colistin) ขึ้นมาแทน^{1,12,13}

นอกจากนี้ ยังใช้ Selective broth สำหรับการเพาะเชื้อจากคอ (throat swab) ก้น (rectal swab) และแผลต่างๆ ซึ่งการเพาะเชื้อจากคอโดยเฉพาะในเด็กหรือในผู้ป่วยที่ไม่มีแรงไอ มีความไว

ร้อยละ 90 เมื่อเทียบกับการเพาะเชื้อจากเสมหะ^{1,12,14}, การใช้ *B. pseudomallei* selective agar (BPSA)¹, จากการศึกษาที่ใช้ the automatic BacT/Alert system พบว่าระยะเวลาที่ผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นบวก (บ่งถึงความหนาแน่นของแบคทีเรียในกระแผลโลหิต) จะสัมพันธ์กับอัตราการตายกล่าวคือ ถ้าผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นบวกภายใน 24 ชั่วโมง พบอัตราการตายของผู้ป่วยร้อยละ 73.7 แต่ถ้าผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นบวก > 24 ชั่วโมง พบอัตราการตายของผู้ป่วยร้อยละ 40.9⁴⁵

Alternative blood culture methods เป็นวิธีที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อช่วยลดระยะเวลาที่ผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นบวก เช่น the Isolator lysis centrifugation มีความไวร้อยละ 81 ระยะเวลาที่ผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นบวก 39.3 ชั่วโมง, วิธี the API 20NE test panel, the API 20E system, the Vitek automated system (the Vitek 1 system ใช้ในการแยกเชื้อ *B. pseudomallei*) ซึ่งวิธีเหล่านี้เหมาะกับ non-endemic area ในขณะที่การตรวจรูปร่างของโคโลนี, latex agglutination และ immunofluorescence เป็นวิธีที่ใช้ในเวชปฏิบัติ ใน endemic area¹

:: การตรวจหาแอนติเจน (*Antigen detection*)

ถึงแม้จะมีการศึกษาวิธีการตรวจหาแอนติเจนหลายวิธี แต่ยังไม่มียวิธีไหนที่ทำเป็นชุดทดสอบสำเร็จรูป โดยทั่วไปการตรวจหาแอนติเจนสามารถตรวจจากสิ่งส่งตรวจโดยตรง (direct specimens) หรือจากส่วนที่ได้จากการเพาะเชื้อในเลือด (blood culture supernatant) สำหรับในประเทศไทย มีการใช้ทั้ง latex agglutination สำหรับ culture identification และ direct immunofluorescence สำหรับสิ่งส่งตรวจโดยตรง เช่น เสมหะ ปัสสาวะ หรือหนอง^{1,12}

ในหลายๆ การศึกษา พบว่าการตรวจหา exotoxin และองค์ประกอบของเซลล์ (cell components) มีความไวและความจำเพาะอยู่ในเกณฑ์ใช้ได้ แต่ก็ยังไม่ค่อยมีการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ ซึ่งได้แก่ วิธี ELISAs ใช้ตรวจ exotoxin ใน culture supernatant และ 40-kDa secreted protein ส่วนวิธี monoclonal antibodies ใช้ตรวจองค์ประกอบของผนังเซลล์ (cell wall components) ได้แก่ การตรวจ LPS, 30-kDa protein, และ exopolysaccharide นอกจากนี้ยังมีการใช้ A fluorescent urinary antigen system ซึ่งพบว่ามีควมไวร้อยละ 81 และความจำเพาะร้อยละ 96 แต่เมื่อมีการใช้ในทางปฏิบัติกลับให้ผลตรวจไม่ค่อยดี¹

จากที่กล่าวข้างต้น latex agglutination เป็นวิธีที่ใช้แพร่หลายในประเทศไทย เป็นการใช monoclonal antibodies ต่อ 200-kDa protein มีความไวร้อยละ 95 และความจำเพาะร้อยละ 99.7 (สามารถแยกจากเชื้อ *B. thailandensis* ได้) ส่วน direct immunofluorescence ใช้ตรวจสิ่งส่งตรวจโดยตรง เช่น เสมหะ ปัสสาวะ หรือหนอง เนื่องจากได้ผลเร็วใน 30 นาที มีความไวร้อยละ 70 และมี ความจำเพาะร้อยละ 98 เมื่อเทียบกับการเพาะเชื้อทั่วไป จึงเหมาะสำหรับ endemic area^{1,12}

:: การตรวจหาแอนติบอดี (*Antibody detection*)

จนถึงปัจจุบัน Indirect hemagglutination (IHA) ยังเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด ถึงแม้ความไวและความจำเพาะจะต่ำ (เริ่มใช้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1965) สำหรับพื้นที่ที่เป็น endemic area โดยเฉพาะในประเทศไทย การใช้ IHA มีปัญหามาก เนื่องจากในประชากรทั่วไปมีผลบวกในเลือด (rates of background seropositivity) ถึงร้อยละ 30 - 47 ทั้งนี้อาจเป็นเพราะได้สัมผัส (exposure)

ต่อเชื้อ *B. thailandensis* หรือเชื้อ *B. pseudomallei* ตั้งแต่ช่วงแรกของชีวิต ในขณะที่ประชากรที่มาจากออสเตรเลียพบผลบวกในเลือดได้น้อยกว่า โดยค่า cutoff titer ในออสเตรเลีย 1:40 เมื่อเทียบกับในประเทศไทยที่ใช้ 1:160^{1,12}

ปัจจุบันมีการทำชุดทดสอบสำเร็จรูปชื่อ A rapid immunochromogenic test (PanBio Ltd., Brisbane, Queensland, Australia) ซึ่งเป็นการตรวจ IgM และ IgG และได้มีการนำมาใช้ในประเทศไทย พบว่ามีความไวร้อยละ 79 และความจำเพาะร้อยละ 90 เมื่อเทียบกับ IHA^{1,12,13}

กล่าวโดยสรุป IHA เป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการตรวจใน non-endemic area มากกว่าใน endemic area เนื่องจากอาจมีผลบวกปลอมได้

:: วิธีการทดสอบทางโมเลกุล (Molecular methods)

จนถึงปัจจุบัน การทดสอบทางโมเลกุลมีเป้าหมายหลายตำแหน่ง (primers targeting regions) แต่ยังไม่มีการใช้ทางเวชปฏิบัติโดยทั่วไปได้แก่ 23S rRNA, 16S RNA, และ 16S กับ 23S RNA junction มีการศึกษาเล็กๆ พบว่า 16S RNA มีความไวร้อยละ 100 แต่มีความจำเพาะต่ำ นอกจากนี้ยังมีการทดสอบทางโมเลกุลต่อ type III secretion system จากสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยและสิ่งแวดล้อม และการทดสอบทางโมเลกุลต่อ 16S mRNA-specific primers¹

ภาพรังสีของโรคmelioidosis ของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ

(Musculoskeletal melioidosis imaging)

การติดเชื้อในระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อในโรคmelioidosis เป็นที่รู้จักกันดี แต่ *B. pseudomallei* เป็นเชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดอาการที่ระบบดังกล่าวค่อนข้างน้อย⁴⁶ และความผิดปกติของภาพรังสีต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นเอกซเรย์ธรรมดา, เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็ก ไม่จำเพาะเจาะจงและไม่สามารถแยกจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นๆ หรือวัณโรคได้เลย^{33-35,37-39,41-44,46} ดังนั้นจึงควรสงสัยการติดเชื้อในระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อในโรคmelioidosis ในผู้ป่วยที่มีอาชีพชาวนาหรือเกษตรกรที่มาจาก endemic area เช่น มาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือในประเทศไทย ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงบางอย่าง เช่น โรคเบาหวาน ธาลัสซีเมีย^{33,34,40}

การรักษา (Treatment)

โรคmelioidosis เป็นโรคที่รักษาค่อนข้างยาก การตอบสนองต่อการรักษามักจะค่อนข้างช้า ถึงแม้ว่าจะให้ยาต้านจุลชีพแบบฉีดเข้าเส้น (parenteral antibiotics) แล้วก็ตาม¹²

โดยทั่วไป การรักษาโรคmelioidosis ประกอบด้วย การรักษาที่จำเพาะเจาะจง (specific treatment) และการรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) โดยการรักษาที่จำเพาะเจาะจงสำหรับโรคmelioidosis คือ การให้ยาต้านจุลชีพ ซึ่งแบ่งเป็น 2 ขั้นตอนได้แก่

- 1) Intensive phase therapy
- 2) Eradication/maintenance therapy

:: Intensive phase therapy

Intensive phase therapy มักจะพิจารณาในการรักษาโรคmelioidosis (severe melioidosis) ซึ่งในการศึกษาต่างๆ ไม่ได้ระบุปริมาณชัดเจน แต่มีการศึกษาของ Wirongrong Chierakul และคณะ ได้ให้คำนิยามของโรคmelioidosis ระบุว่า ได้แก่ ลักษณะดังต่อไปนี้ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป⁴⁷

- 1) อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียส หรือน้อยกว่า 36 องศาเซลเซียส
- 2) อัตราการเต้นของชีพจรมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที
- 3) อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้งต่อนาที หรือแรงดันอากาศ (partial pressure) ของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์หรือก๊าซออกซิเจนมากกว่า 32 มม.ปรอท
- 4) จำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า $12,000 \times 10^6$ เซลล์ต่อลิตร หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (band form) มากกว่าร้อยละ 10
- 5) การทำงานของอวัยวะต่างๆ เสียไป (organ dysfunction) ได้แก่ ปัสสาวะออกน้อยลง (oliguria) การเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว (mental change) การมีกรดแลคติกคั่ง (lactic acidosis)
- 6) ระดับความดันโลหิตต่ำ (hypotension; systolic blood pressure < 90 mmHg)

การรักษาใน Intensive therapy จะใช้ยาต้านจุลชีพฉีดเข้าเส้นเป็นหลัก โดยเป็นสูตรที่มี ceftazidime เป็นยาพื้นฐาน (ceftazidime-based regimens) เนื่องจาก ceftazidime สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยโรคmelioidosis ได้ถึงร้อยละ 50 คือจากร้อยละ 74 เป็นร้อยละ 37 โดยจะเห็นผลชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะแรก ภายใน 48 ชั่วโมง ในขณะที่การใช้สูตรยาดั้งเดิม (conventional therapy; chloramphenicol-doxycycline-TMP-SMX) ไม่มีผลลดอัตราการตาย สำหรับยาตัวใหม่ที่มีใช้ในปัจจุบัน ไม่ว่าจะเป็น amoxicillin-clavulanate, cefoperazone-sulbactam, หรือ imipenem ก็มีผลลดอัตราการตายเช่นกัน แต่พบว่า amoxicillin-clavulanate มีโอกาสล้มเหลวในการรักษามากกว่า ceftazidime จึงแนะนำให้ใช้ในกรณีที่สงสัยว่าเป็นโรคmelioidosis (empirical treatment) ใน endemic area และถ้าพิสูจน์แล้วว่าเป็นโรคmelioidosis จริง ก็ให้เปลี่ยนยาต้านจุลชีพเป็น ceftazidime หรือ imipenem แทน^{1,2,12,47} (ตารางที่ 11)

วิธีการบริหารยา :

Ceftazidime 40 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ฉีดเข้าเส้นทุก 8 ชั่วโมง หรือ

Imipenem 20 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ฉีดเข้าเส้นทุก 8 ชั่วโมง หรือ

Amoxicillin-clavulanate 27 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ฉีดเข้าเส้นทุก 4 ชั่วโมง

โดยควรฉีดยาต้านจุลชีพเข้าเส้นเหล่านี้อย่างน้อย 10 วัน และให้ต่อเนื่องไปจนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นชัดเจน หรือสามารถรับประทานยาได้ดี ซึ่งโดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะตอบสนองต่อการรักษาได้ค่อนข้างช้า^{1,12}

ตารางที่ 11 แสดงการศึกษาการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ ฉีดเข้าเส้นใน intensive phase ในผู้ป่วยโรคmelioidosis ชนิดรุนแรง (Clinical trials of intensive-phase intravenous antibiotics in severe melioidosis)¹

Regimen (dose, mg/kg/day)	Duration (days)	No. of patients		Outcome measures (%)	
		Enrolled	Culture confirmed	Treatment failure	Mortality
Ceftazidime(120) vs chloramphenicol(100), doxycycline (4), and TMP-SMX (10/50)	At least 7	161	34 vs 31		37 vs 74
Ceftazidime (100) and TMP-SMX (8/40) vs chloramphenicol (100), doxycycline (4), and TMP-SMX (8/40)	10-14	136	27 vs 34		18.5 vs 47
Ceftazidime (120) vs amoxicillin-clavulanate (120/40)	At least 7	379	106 vs 105	39 vs 51	47 vs 47
Ceftazidime (120) vs imipenem (50)	At least 10	296	106 vs 108	41 vs 20	38 vs 36
Ceftazidime (25) and co-trimoxazole (8/40) vs cefoperazone-sulbactam (100) and cotrimoxazole (8/40)		84	20 vs 20		21 vs 16
Ceftazidime (100) and TMP-SMX (8/40) vs Cefoperazone-sulbactam (25/25)	14	219	51 vs 51		14 vs 18
Ceftazidime (120) vs ceftazidime (120) and TMP-SMX (10/50)	10	449	118 vs 123		No significant difference

:: Eradication/Maintenance therapy

สำหรับในช่วง Eradication/maintenance therapy มักให้ยาต้านจุลชีพชนิดรับประทาน ปัจจุบันนิยมให้เป็น doxycycline 4 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อวัน (แบ่งรับประทาน 2 มื้อ) ร่วมกับ Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 10 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อวัน และ 50 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อวัน ตามลำดับ (แบ่งรับประทาน 2 มื้อ) โดยให้รวมเป็นระยะเวลา 20 สัปดาห์ ส่วนการให้ amoxicillin-clavulanate อย่างเดียว มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง (relapse) จึงไม่เป็นที่นิยม^{1,2,12} (ตารางที่ 12)

ตารางที่ 12 แสดงการศึกษาการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ แบบรับประทานใน eradication phase ในผู้ป่วยโรคmelioidosis (Clinical trials of eradication-phase oral antibiotics in treatment of melioidosis)¹

Regimen (dose, mg/kg/day)	Duration (wk)	No. of patients	Relapse rate (%)
Amoxicillin-clavulanate (60/15) vs chloramphenicol (40), doxycycline (4), and TMP-SMX (10/50)	20 vs 20	49 VS 52	16 VS 4
Doxycycline (4) vs chloramphenicol (40), doxycycline (4), and TMP-SMX (10/50)	20 vs 20	58 VS 58	26 VS 1
Azithromycin (8) and ciprofloxacin (8) vs doxycycline (4) and TMP-SMX (10/50)	12 vs 20	36 VS 29	22 VS 3
Doxycycline (4) and TMP-SMX (10/50) vs chloramphenicol (40), doxycycline (4), and TMP-SMX (10/50)	12-20 vs 12-20	89 VS 91	No significance differences

สำหรับการรักษาโรคmelioidosisของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ ก็ใช้แนวทางเดียวกันกับการรักษาที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ร่วมกับการรักษาที่สำคัญคือ การระบายน้ำไขข้อ (อาจเจาะระบายน้ำในข้อซ้ำๆ หรือผ่าตัดเปิด/ส่องกล้อง เข้าไปล้างข้อ) ในผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อ, การตัดเนื้อตาย (debridement) ในผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อหรือมีการอักเสบติดเชื้อที่กระดูก, การผ่าตัดระบายหนองออก (drainage) ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบติดเชื้อที่กล้ามเนื้อ ซึ่งต้องทำอย่างรวดเร็ว เพื่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหรืออัตราการตายน้อยที่สุด^{33-35,37-39,42,46}

การดื้อยาต้านจุลชีพ (Antibiotic resistant)

B. pseudomallei เป็นเชื้อก่อโรคที่ดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม third-generation cephalosporins, penicillins, rifamycins, และ aminoglycoside และดื้อบางส่วนต่อยาต้านจุลชีพกลุ่ม quinolones และ macrolides^{1,12,13,15} ทำให้ทางเลือกของยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรคเมลิออยโดสิสมีไม่มาก ยังไม่พบว่ามีการดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่ม ceftazidime, amoxicillin-clavulanate และ imipenem ยกเว้นในกลุ่ม ceftazidime มีรายงาน 1 ราย มีรายงานการดื้อต่อ TMP-SMX โดยเฉพาะในประเทศไทย ร้อยละ 3 - 10 ส่วน chloramphenicol และ doxycycline ประมาณร้อยละ 6 (ตารางที่ 13)¹

ตารางที่ 13 แสดงผลในหลอดทดลองของยาต้านจุลชีพต่อ *B. pseudomallei* (In vitro activities of selected antibiotics against *B. pseudomallei*)¹

Agent	Source (no. of isolates)	MIC (mg/liter) ^a		
		50%	90%	Range
Amikacin	United Kingdom (12)	NR ^b	64	32-64
Amoxicillin	Various (127)	>64	>64	32-256
Amoxicillin-clavulanate	Various (406)	2-8	4-8	2/0.5->512
Ampicillin	Various (199)	32-64	32->64	0.25->256
Ampicillin-sulbactam	Thailand (199)	4	8	0.25-128
Azithromycin	United Kingdom collection (unknown)	64	>64	1->64
Azlocillin	Australia (100)	2	4	2-16
Aztreonam	Various (423)	4-16	8-32	2->256
Biapenem	Thailand (124)	0.25-0.5	0.25-2	0.06-2
Carbenicillin	Canadian collection (20)	NR	100	50-200
Carumonam	Thailand, United Kingdom collection (211)	2	4-8	0.5-256
Cefamandole	Australia (100)	>64	>64	>64
Cefazolin	Australia (100)	>64	>64	>64
Cefepime	Thailand (97)	12.5	12.5	3.13-50
Cefixime	Thailand (199)	2	4	1-16
Cefoperazone	Thailand, Hong Kong (27)	8	16	8-16
Cefoperazone-sulbactam	Malaysia (50)	NR	4	NR
Cefotaxime	Various (324)	2-4	3.13-8	0.78-12.5
Cefoxitin	Australia (100)	>64	>64	>64
Ceftazidime	Australian clinical (170)			1-3
Ceftazidime	Various (887)	0.78-2	1-4	0.25-256
Ceftriaxone	Various (127)	2-4	4-8	2-8
Cefuroxime	Various (127)	16-64	32->64	16->64
Cefuzonam	Thailand (97)	3.13	6.25	1.56-25
Cephalexin	Australia (100)	>64	>64	>64
Cephalothin	Australian clinical isolates (100)	>64	>64	>64
Chloramphenicol	Various (409)	6.3-16	6.3-32	1.6->200
Ciprofloxacin	Various (423)	2-4	3.13-8	1-16
Cycloserine	U.S. NIH ^c collection (51)	32	42	8-64
Doxycycline	Various (277)	0.5-4	1-8	0.5-16
Enoxacin	Thailand (97)	6.25	6.25	3.13-25
Erythromycin	U.S. NIH collection (51)	128	128	16-128
Fosfomicin	Thailand (97)	>200	>200	>200
Gentamicin	Various (63)	32	64	0.125-128
Imipenem	Various (590)	0.39-0.5	0.78-1	0.12-8
Kanamycin	U.S. NIH collection (51)	8	32	1-32
Lomefloxacin	Thailand (97)	6.25	6.25	3.13-25
Meropenem	Australia, Thailand (391)	0.78-1	0.78-1	0.25-4
Minoocycline	Thailand (97)	1.56	3.13	0.78-3.13
Moxalactam	Australia (100)	8	16	4-16
Nalidixic acid	Thailand (97)	25	50	3.13->200
Neomycin	U.S. NIH collection (51)	64	128	8->128
Netilmicin	United Kingdom collection (12)	NR	128	16-128
Norfloxacin	Thailand, Australia (197)	4-12.5	8-12.5	1-50
Novobiocin	U.S. NIH collection (51)	8	16	4-32
Ofloxacin	Various (124)	2-6.25	6.25-8	0.78-12.5
Panipenem	Thailand (124)	0.5	1	0.06-16
Piperacillin	Various (605)	1-4	2-8	0.25-16
Piperacillin-tazobactam	Thailand (199)	1	1	0.25-8
Rifampin	Various (175)	8-25	16-64	3.13-128
Sulfamethoxazole	Various (97)	16-50	50->64	12.5->64
Temafloxacin	Thailand (296)	3.13-8	6.25-16	0.25-32
Tetracycline	Various (175)	4-6.25	8-16	0.78-16
Ticarillin	Various (326)	128->256	256->256	64->256
Ticarcillin-clavulanate	Thailand (199)	4-16	4-16	1->256
Trimethoprim	Thailand, United Kingdom collection (97)	16-25	25->64	1.56->64
TMP-SMX ^d	Thailand (97)	1/19-5/25	2/28->64	0.625/3.125-20/100
Tosufloxacin	Thailand (97)	1.56	3.13	0.39-6.25

การกลับเป็นซ้ำและการติดเชื้อใหม่ (Relapse and re-infection)

โรคmelioidosis จัดเป็นโรคติดเชื้อที่รุนแรง เนื่องจากทำให้เกิดอัตราตายสูงถึงร้อยละ 50¹² และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการติดเชื้อครั้งแรก พบการกลับเป็นซ้ำของโรคmelioidosis ได้ถึงร้อยละ 13 และเมื่อติดตามต่อไปเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะกลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลา 12 เดือน โดยที่หนึ่งในสี่ของผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำมีโอกาเสียชีวิตได้⁴⁸

จากการศึกษาของ Direk Limmathurotsakul และคณะ⁴⁸ พบอุบัติการณ์การติดเชื้อใหม่ที่ 1,280 รายต่อประชากร 100,000 ราย ต่อปี (95% CI, 895-1,831 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี) และเมื่อนำข้อมูลมาคำนวณทางสถิติด้วยวิธี multivariate model พบมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ได้แก่ การพบผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก (positive blood culture) ผู้ป่วยที่มีการกระจายของเชื้อไปหลายๆ ตำแหน่ง (multifocal distribution) การรักษาด้วย amoxicillin-clavulanic acid ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อใหม่ (re-infection) ไม่พบปัจจัยใดที่เกี่ยวข้องชัดเจน

การรักษาในอนาคต (Future treatment)

สำหรับการรักษาโรคmelioidosis ในอนาคต จะมุ่งเน้นไปที่พยาธิกำเนิดของโรคเป็นหลัก (รูปที่ 4 และ 5) ซึ่งขณะนี้มียาหลายตัวที่อยู่ในระหว่างการศึกษาดังตารางที่ 14⁴⁹

ตารางที่ 14 แสดงแนวทางการรักษาที่อาจนำมาใช้ในโรคmelioidosis ชนิดรุนแรง (Potential immunomodulating treatment strategies for severe melioidosis)⁴⁹

Target or strategy	Potential mechanism
CpG	Unmethylated CpG motifs in synthetic oligodeoxynucleotides can enhance the uptake of bacteria by mouse macrophages. CpG treatment one hour before bacterial inoculation offers protection in a murine model of melioidosis
G-CSF	G-CSF increases neutrophil count and stimulate neutrophil function. Receipt of G-CSF is associated with a slightly longer duration of survival but is not associated with a mortality benefit in patients with severe sepsis who are suspected of having melioidosis in Thailand
Activated protein C	Recombinant human activated protein C (rhAPC) is a natural anticoagulant with potentially important anti-inflammatory properties. Treatment with rhAPC reduces mortality in a cohort of adults with severe sepsis, a finding that was not seen in children with severe sepsis
CD14	CD14 deficient mice are partially protected against a lethal dose of <i>B. pseudomallei</i> . Inhibition of CD14 in addition to antibiotics might give a survival advantage
TLR2	TLR2 deficient mice are partially protected against a lethal dose of <i>B. pseudomallei</i> through an as yet unknown mechanism. Inhibition of TLR2 in addition to antibiotics might give a survival advantage
TREM-1	TREM-1 serves as an amplifier of the TLR cascade. Treatment with a peptide mimicking a conserved domain of soluble-TREM-1 partially protects mice from <i>B. pseudomallei</i> induced lethality

G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), TLR (Toll-like receptor), TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1)

การพัฒนาวัคซีน (Vaccine development)

จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีวัคซีนชนิดไหนที่สามารถป้องกันการติดเชื้อ *B. pseudomallei* ได้โดยวัคซีนที่มีการพัฒนาในปัจจุบัน ได้แก่ conjugated, DNA, attenuated และ heterologous vaccine^{1,12,13,50}

- 1) DNA vaccines ต่อ *flhC* flagellin structural gene พบว่าลดการเคลื่อนไหวของเชื้อแบคทีเรีย และช่วยป้องกันการติดเชื้อ (passive protection)
- 2) Attenuated vaccine เป็นวัคซีนที่ทำให้ไม่มีปัจจัยก่อความรุนแรง (avirulence) แต่จากที่เคยมีการศึกษาโดยใช้เชื้อที่ทำจาก *ara⁻* *B. thailandensis* ก็ยังมีรายงานว่าทำให้เกิดการติดเชื้อได้
- 3) Conjugated vaccine ที่เคยมีการศึกษาคือ วัคซีนต่อส่วนประกอบ LPS และ capsular polysaccharide พบว่าอาจทำให้เกิดภูมิคุ้มกันได้บางส่วน (partial protection)
- 4) ปัจจุบันมีผู้ตั้งสมมติฐานว่าการตอบสนองของ T cell ต่อการติดเชื้อ *B. pseudomallei* ครั้งแรก (primary infection) มี 2 ระยะ (biphasic) คือ ระยะแรกเรียก IFN- γ induced-phase เป็นระยะที่ T cell จะมีการหลั่ง cytokines ต่างๆ ออกมาเพื่อช่วยในการกำจัดแบคทีเรีย (bacterial clearance) ระยะต่อมาเรียก antigen-induced phase ซึ่งเป็นระยะที่ทำให้เกิด *B. pseudomallei* specific T cell (โดยเฉพาะ CD4+ T cells) และมีความสำคัญในการต่อต้านเชื้อ (host resistant) จึงมีการศึกษาและคิดค้นวัคซีนใน ระยะต่อมาโดยมีเป้าหมายที่ IFN- γ -secreting T cells และใช้ dendritic cells เป็น vaccine-delivery vector พบว่าสามารถทำให้เกิด cellular immune response มาก แต่มีการสร้างแอนติบอดีต่ำ ซึ่งคงต้องมีการพัฒนาต่อไปในอนาคต

กล่าวโดยสรุป โรคเมลิออยโดสิสยังเป็นโรคติดเชื้อที่สำคัญของประเทศไทยโดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เนื่องจากเป็นโรคติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มาจากชุมชนที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการตายมากถึงร้อยละ 50 โดยอาการทางระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อ ถึงแม้จะพบได้น้อย แต่ก็ทำให้เกิดความพิการได้มาก เนื่องจากการวินิจฉัยทำได้ยากและมักล่าช้า ทำให้การรักษาล่าช้าตามไปด้วย จึงควรสงสัยโรคนี้เสมอในผู้ป่วยที่ประกอบอาชีพชานามาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีโรคประจำตัวบางอย่าง เช่น เบาหวาน ธาลัสซีเมีย โดยที่การรักษายังเป็นหลักการเดียวกันกับการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและข้อทั่วไปคือ เป็นการรักษาโดยใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกับการระบายน้ำไขข้อ การระบายหนองและการตัดเนื้อตายตั้งแต่ระยะแรก

เอกสารอ้างอิง

1. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. Clin Microbiol Rev 2005 Apr;18(2):383-416
2. Wooten MD, Panwalker AP. Septic arthritis caused by Burkholderia pseudomallei: case report and review of the literature. J Clin Rheumatol 2001 Aug;7(4):242-7
3. Dance DA. Melioidosis: the tip of the iceberg? Clin Microbiol Rev 1991 Jan;4(1):52-60
4. Currie BJ, Dance DA, Cheng AC. The global distribution of Burkholderia pseudomallei and melioidosis: an update. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008 Dec;102 Suppl 1:S1-4
5. Currie BJ. Advances and remaining uncertainties in the epidemiology of Burkholderia pseudomallei and melioidosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008 Mar;102(3):225-7
6. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, Burrow JN, Lo D, Selva-Nayagam S, et al. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: a 10-year prospective study and review of the literature. Clin Infect Dis 2000 Oct;31(4):981-6
7. Currie BJ, Jacups SP, Cheng AC, Fisher DA, Anstey NM, Huffam SE, et al. Melioidosis epidemiology and risk factors from a prospective whole-population study in northern Australia. Trop Med Int Health 2004 Nov;9(11):1167-74

8. Heng BH, Goh KT, Yap EH, Loh H, Yeo M. Epidemiological surveillance of melioidosis in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998 Jul;27(4):478-84
9. Ng WM, Kwan MK, Merican AM. Melioidotic osteomyelitis treated with antibiotic-calcium hydroxyapatite composite: case report with four-year follow-up. *Singapore Med J* 2006 Jan;47(1):71-4
10. Shih HI, Chuang YC, Cheung BM, Yan JJ, Chang CM, Chang K, et al. Sporadic and outbreak cases of melioidosis in southern Taiwan: clinical features and antimicrobial susceptibility. *Infection* 2009 Feb;37(1):9-15
11. Chaowagul W, White NJ, Dance DA, Wattanagoon Y, Naigowit P, Davis TM, et al. Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. *J Infect Dis* 1989 May;159(5):890-9
12. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003 May 17;361(9370):1715-22
13. Wiersinga WJ, van der Poll T, White NJ, Day NP, Peacock SJ. Melioidosis: insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*. *Nat Rev Microbiol* 2006 Apr;4(4):272-82
14. Dance DA. Melioidosis. *Curr Opin Infect Dis* 2002 Apr;15(2):127-32
15. Dance DA, Wuthiekanun V, Naigowit P, White NJ. Identification of *Pseudomonas pseudomallei* in clinical practice: use of simple screening tests and API 20NE. *J Clin Pathol* 1989 Jun;42(6):645-8
16. Smith MD, Wuthiekanun V, Walsh AL, White NJ. Quantitative recovery of *Burkholderia pseudomallei* from soil in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 Sep-Oct;89(5):488-90
17. Suputtamongkol Y, Hall AJ, Dance DA, Chaowagul W, Rajchanuvong A, Smith MD, et al. The epidemiology of melioidosis in Ubon Ratchatani, northeast Thailand. *Int J Epidemiol* 1994 Oct;23(5):1082-90
18. Vuddhakul V, Tharavichitkul P, Na-Engam N, Jitsurong S, Kunthawa B, Noimay P, et al. Epidemiology of *Burkholderia pseudomallei* in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1999 Mar;60(3):458-61
19. Palasatien S, Lertsirivorakul R, Royros P, Wongratanaheewin S, Sermswan RW. Soil physicochemical properties related to the presence of *Burkholderia pseudomallei*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008 Dec;102 Suppl 1:S5-9
20. Lazdunski AM, Ventre I, Sturgis JN. Regulatory circuits and communication in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2004 Jul;2(7):581-92
21. Ulrich RL, Deshazer D, Brueggemann EE, Hines HB, Oyston PC, Jeddelloh JA. Role of quorum sensing in the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*. *J Med Microbiol* 2004 Nov;53(Pt 11):1053-64
22. Valade E, Thibault FM, Gauthier YP, Palencia M, Popoff MY, Vidal DR. The PmlI-PmlR quorum-sensing system in *Burkholderia pseudomallei* plays a key role in virulence and modulates production of the MprA protease. *J Bacteriol* 2004 Apr;186(8):2288-94
23. Song Y, Xie C, Ong YM, Gan YH, Chua KL. The BpsIR quorum-sensing system of *Burkholderia pseudomallei*. *J Bacteriol* 2005 Jan;187(2):785-90
24. Chan YY, Chua KL. The *Burkholderia pseudomallei* BpeAB-OprB efflux pump: expression and impact on quorum sensing and virulence. *J Bacteriol* 2005 Jul;187(14):4707-19
25. Brett PJ, Woods DE. Pathogenesis of and immunity to melioidosis. *Acta Trop* 2000 Feb 5;74(2-3):201-10
26. Sarkar-Tyson M, Thwaite JE, Harding SV, Smither SJ, Oyston PC, Atkins TP, et al. Polysaccharides and virulence of *Burkholderia pseudomallei*. *J Med Microbiol* 2007 Aug;56(Pt 8):1005-10
27. Ekchariyawat P, Pudla S, Limposuwan K, Arjcharoen S, Sirisinha S, Utaisinchaoen P. *Burkholderia pseudomallei*-induced expression of suppressor of cytokine signaling 3 and cytokine-inducible src homology 2-containing protein in mouse macrophages: a possible mechanism for suppression of the response to gamma interferon stimulation. *Infect Immun* 2005 Nov;73(11):7332-9
28. Haque A, Easton A, Smith D, O'Garra A, Van Rooijen N, Lertmemongkolchai G, et al. Role of T cells in innate and adaptive immunity against murine *Burkholderia pseudomallei* infection. *J Infect Dis* 2006 Feb 1;193(3):370-9
29. Dharakul T, Vejbaesya S, Chaowagul W, Luangtrakool P, Stephens HA, Songsivilai S. HLA-DR and -DQ associations with melioidosis. *Hum Immunol* 1998 Sep;59(9):580-6
30. Brown NF, Boddey JA, Flegg CP, Beacham IR. Adherence of *Burkholderia pseudomallei* cells to cultured human epithelial cell lines is regulated by growth temperature. *Infect Immun* 2002 Feb;70(2):974-80
31. Kespichayawattana W, Intachote P, Utaisinchaoen P, Sirisinha S. Virulent *Burkholderia pseudomallei* is more efficient than avirulent *Burkholderia thailandensis* in invasion of and adherence to cultured human epithelial cells. *Microb Pathog* 2004 May;36(5):287-92
32. Leelarasamee A. Recent development in melioidosis. *Curr Opin Infect Dis* 2004 Apr;17(2):131-6
33. Kosuwon W, Saengnipanthkul S, Mahaisavariya B, Laupattarakasem W, Kaen K. Musculoskeletal melioidosis. *J Bone Joint Surg Am* 1993 Dec;75(12):1811-5
34. Kosuwon W, Taimglang T, Sirichativapee W, Jeeravipoolvarn P. Melioidotic septic arthritis and its risk factors. *J Bone Joint Surg Am* 2003 Jun;85-A(6):1058-61
35. Pui MH, Tan AP. Musculoskeletal melioidosis: clinical and imaging features. *Skeletal Radiol* 1995 Oct;24(7):499-503
36. Jirapa Deewattanakul Sa, Titawate Tumraswin, Utis deesomchok. ศึกษาลักษณะทางคลินิกของโรคข้ออักเสบจากเชื้อ *P. Pseudomallei* ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1993
37. Raja NS. Melioidotic septic arthritis: a case report and literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 2007 Apr;40(2):178-82
38. Saengnipanthkul S, Laupattarakasem W, Kowsuwon W, Mahaisavariya B. Isolated articular melioidosis. *Clin Orthop Relat Res* 1991 Jun(267):182-5
39. Thomas J, Jayachandran NV, Shenoy Chandrasekhara PK, Lakshmi V, Narsimulu G. Melioidosis--an unusual cause of septic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008 Dec;27 Suppl 2:S59-61

40. Teparrakkul P, Tsai JJ, Chierakul W, Gerstenmaier JF, Wacharaprechasgu T, Piyaphanee W, et al. Rheumatological manifestations in patients with melioidosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008 Jul;39(4):649-55
 41. Kumar GS, Raj PM, Chacko G, Lalitha MK, Chacko AG, Rajshekhar V. Cranial melioidosis presenting as a mass lesion or osteomyelitis. *J Neurosurg* 2008 Feb;108(2):243-7
 42. Subhadrabandhu T, Prichasuk S, Sathapatayavongs B. Localised melioidotic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1995 May;77(3):445-9
 43. Wilairatana P, Wilairatana V. Melioidotic spondylitis mimicking tuberculous spondylitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994 Sep;25(3):603-4
 44. Yazdanpanah Y, Lemaire X, Senneville E, Delcey V, Viget N, Mouton Y, et al. Melioidotic osteomyelitis of the femur occurring in a traveler. *J Travel Med* 2002 Jan-Feb;9(1):53-4
 45. Tiangpitayakorn C, Songsivilai S, Piyasangthong N, Dharakul T. Speed of detection of *Burkholderia pseudomallei* in blood cultures and its correlation with the clinical outcome. *Am J Trop Med Hyg* 1997 Jul;57(1):96-9
 46. Muttarak M, Peh WC, Euathrongchit J, Lin SE, Tan AG, Lerttumnongtum P, et al. Spectrum of imaging findings in melioidosis. *Br J Radiol* 2009 Jun;82(978):514-21
 47. Chierakul W, Anunnatsiri S, Short JM, Maharjan B, Moosikapun P, Simpson AJ, et al. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clin Infect Dis* 2005 Oct 15;41(8):1105-13
 48. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chierakul W, Stepniewska K, Maharjan B, Wuthiekanun V, et al. Risk factors for recurrent melioidosis in northeast Thailand. *Clin Infect Dis* 2006 Oct 15;43(8):979-86
 49. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunity to *Burkholderia pseudomallei*. *Curr Opin Infect Dis* 2009 Apr;22(2):102-8
 50. Nelson M, Prior JL, Lever MS, Jones HE, Atkins TP, Titball RW. Evaluation of lipopolysaccharide and capsular polysaccharide as subunit vaccines against experimental melioidosis. *J Med Microbiol* 2004 Dec;53(Pt 12):1177-82
-

อาการแสดงทางตาในโรครูมาติก (Eye Manifestations in Rheumatic Diseases)

โชคชัย กิตติญาณปัญญา*
ไพจิตร อัครนบดี**
สุมาภา ชัยอำนวย***

บทนำ

เนื่องจากโรครูมาติกเป็นโรคที่พบบ่อย และพบปัญหาในการดูแลรักษาได้พอสมควร เนื่องจากอาการแสดงในหลากหลายระบบ การดูแลผู้ป่วยด้วยโรครูมาติก จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทราบอาการในระบบอวัยวะต่างๆ เพื่อจะได้ดูแลผู้ป่วยได้อย่างเป็นองค์รวมมากขึ้น

อาการทางตาจัดเป็นปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่ง พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรครูมาติก หากแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยโรครูมาติก ไม่มีความรู้ทางด้านอาการแสดงทางตา อาจนำไปสู่การพิการทางสายตาได้ หากอาการไม่รุนแรงอาจทำให้มีปัญหาในการมองเห็น ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในการดำเนินชีวิตประจำวันได้

เนื้อหา

โรครูมาติกเป็นโรคที่พบปัญหาในการวินิจฉัยและการดูแลรักษาได้บ่อย เนื่องจากความหลากหลายของอาการและความคาบเกี่ยวกับระบบอวัยวะอื่นๆ อีกมากมาย อาการทางตาเป็นปัญหานอกข้อที่สำคัญอย่างหนึ่งซึ่งพบในผู้ป่วยโรครูมาติกได้บ่อย ผู้ป่วยแต่ละคนอาจมีอาการมากน้อยไม่เท่ากัน แม้แต่ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกลุ่มเดียวกันก็ยังมีความรุนแรงของอาการทางตาแตกต่างกันไป โดยบางรายอาจจะมีแค่อาการเคืองตาเล็กน้อย ในขณะที่บางรายอาจรุนแรงจนเกิดความพิการทางตาและตาบอดในที่สุด นอกจากนี้อาการทางตาบางอย่างยังสามารถให้รายละเอียดของโรคในผู้ป่วยแต่ละรายได้ เช่น สะท้อนถึงโรคที่กำลังกำเริบอย่างรุนแรง หรือเป็นดัชนีที่ทำนายการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย เพื่อให้สามารถวางแผนการรักษาล่วงหน้ารวมทั้งติดตามผลการรักษาผลได้อย่างมีประสิทธิภาพ

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

** พ.บ. พันเอกหญิง รองศาสตราจารย์ หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

*** พ.บ. พันตรีหญิง หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

1. อาการทางตาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis)

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของข้อโดยเฉพาะข้อมือและข้อนิ้วมือ นอกจากนี้ยังพบว่ามีอาการนอกข้อ (extraarticular manifestations) อื่นๆ อีก อาการแสดงทางตาที่พบได้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่

1.1 Keratoconjunctivitis sicca (KCS หรือ secondary Sjögren's syndrome) เป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 11 - 25^{1,2,3} ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหญิงอาจเนื่องจากโรคนี้พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย อาการทางตาอาจมีแค่เคืองตา ตาแดง แสบตา ไม่สู้แสง น้ำตาไหล บางรายอาจมีอาการบวมที่เยื่อぶตา และ/หรือเปลือกตา มีขี้ตาเพิ่มขึ้น อาการจะเลวลงหากมีปัจจัยกระตุ้นเช่น อยู่ในสภาวะแวดล้อมที่มีฝุ่นควันและลมมาก หรือใช้สายตาเพ่งทำงานนานๆ เช่นทำงานหน้าจอคอมพิวเตอร์ หรืออ่านหนังสือเป็นเวลานานๆ บางรายอาจมีการสร้างน้ำตามากกว่าปกติ แต่องค์ประกอบของน้ำตาจะแตกต่างและมีคุณภาพด้อยกว่าน้ำตาของคนปกติ ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 1 จะเกิดแผลที่กระจกตาซึ่งอาจรุนแรงมากจนทำให้กระจกตาทะลุ (perforation of central corneal ulcer) และตาบอดในที่สุด¹

นอกจากตาแห้งแล้วยังพบว่าอาจมีอาการแห้งของอวัยวะอื่นๆ ได้ เช่น ปากแห้งมีน้ำลายน้อยลง กลืนอาหารลำบาก ไม่มีเหงื่อหรือมีเหงื่อน้อย ช่องคลอดแห้ง เป็นต้น

การตรวจเพื่อยืนยันภาวะตาแห้ง (KCS) สามารถทำได้หลายวิธี วิธีการตรวจที่นิยมทำในทางคลินิกได้แก่ การตรวจวัดปริมาณน้ำตา และการตรวจสภาพของเยื่อบุกระจกตา

- การตรวจวัดปริมาณน้ำตาที่นิยมทำในทางคลินิกได้แก่ Schirmer's test เป็นการใส่กระดาษกรองซึ่งมีความยาว 35 มม. และกว้าง 5 มม. โดยพับปลายด้านหนึ่งของกระดาษแล้วเกี่ยวไว้ที่ซอกของเปลือกตาล่าง (lower fornix) เพื่อให้กระดาษกรองซับน้ำตาเป็นเวลานาน 5 นาที แล้ววัดความยาวของกระดาษกรองที่ซับน้ำตาไว้ ในคนปกติจะมีความยาวมากกว่า 5 มม. ขึ้นไป
- การตรวจสภาพของเยื่อบุกระจกตา สามารถตรวจโดยใช้สีย้อมพิเศษ rose bengal ซึ่งสีของน้ำตาจะติดส่วนของกระจกตา (cornea) ที่มีพยาธิสภาพเป็นผลลอกจากภาวะแห้ง

การตรวจทางพยาธิวิทยา ทางด้านมหัพภาพพบว่าอาการตาแห้งนั้นมักสัมพันธ์กับภาวะแห้งของอวัยวะอื่นๆ โดยเฉพาะปากแห้ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีต่อมน้ำลายโตแต่ต่อมน้ำตามักไม่โตยโต ส่วนด้านพยาธิวิทยาจุลภาพจากชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำตาจะพบว่า มีเซลล์อักเสบซึ่งส่วนใหญ่เป็นเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด B cell และ T helper cell แทรกกระจายอยู่ทั่วไป และมีการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุต่อน้ำตาเพิ่มขึ้นร่วมกับมีเซลล์อักเสบแทรกตัวอยู่ในต่อน้ำตา และทำให้ต่อน้ำตาตีบตันในที่สุด ในระยะท้ายของโรคอาจพบมีการสร้าง keratin เพิ่มขึ้น โครงสร้างของต่อน้ำตาถูกทำลาย และถูกแทนที่ด้วยพังผืด (fibrosis)

การรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการ เช่น การหยอดน้ำตาเทียมเพื่อลดอาการตาแห้งและเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ดวงตา นอกจากนี้อาจพิจารณาอุดต่อน้ำตาเพื่อทำให้น้ำตาอยู่ในดวงตาได้นานขึ้น

1.2 Episcleritis and Scleritis

Episcleritis เป็นการอักเสบของกระบอกตาชั้นนอก (episclera) ซึ่งอยู่ระหว่างเยื่อบุตาขาว (conjunctiva) และเปลือกหุ้มกระบอกตาขาว (sclera) ชั้นดังกล่าวประกอบด้วยเนื้อเยื่อพังผืดซึ่งวางตัวกันอย่างหลวมๆ เนื่องจากไม่มีอาการแสดงที่ชัดเจน โดยอาจมีอาการตาแดงหรือปวดเคืองตาเล็กน้อยเป็นๆ หายๆ และไม่ทำให้เกิดปัญหาในด้านการมองเห็น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงไม่สามารถบอกระยะเวลาที่มีอาการได้ ภาวะนี้สามารถพบร่วมกับโรคข้ออักเสบชนิดอื่นๆ ได้ เช่น โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน โรคข้ออักเสบรีเอคทีฟ โรคไส้ไส้อักเสบ และโรคลูปัส เป็นต้น

Scleritis เป็นการอักเสบของเปลือกหุ้มกระบอกตาขาว (sclera) ชั้นดังกล่าวปกคลุมตั้งแต่ด้านหลังบริเวณเส้นประสาทสมองคู่ที่ 2 (optic nerve) มาถึงด้านหน้าบริเวณรอยต่อของกระจกตา (limbus) เป็นชั้นของกระบอกตาที่เป็นเนื้อเยื่อพังผืดประกอบไปด้วยเส้นใยคอลลาเจน (collagen fiber) และเส้นใยอีลาสติก (elastic fiber) จึงทำหน้าที่เป็นโครงสร้างที่แข็งแรงและทำให้กระบอกตาสามารถคงรูปอยู่ได้ แม้จะมีเส้นเลือดมาเลี้ยงน้อย แต่เป็นชั้นที่เส้นเลือดและเส้นใยประสาททางทะลุผ่านเข้าไปยังส่วนจอร์บภาพ ในวัยเด็กเปลือกหุ้มกระบอกตาขาวจะบางทำให้เห็นกระบอกตาเป็นสีน้ำเงินอ่อนๆ แต่เมื่อโตขึ้นเปลือกหุ้มกระบอกตาขาวจะหนาขึ้นทำให้เห็นมีสีขาวขุ่นออกเหลืองเล็กน้อย เมื่อมีการอักเสบของเปลือกหุ้มกระบอกตาขาวจะพบว่ามี การบวมของเส้นเลือดที่แทงผ่าน ทำให้สามารถมองเห็นว่ามีอาการตาแดงเกิดขึ้น ส่วนใหญ่มักพบร่วมกับโรคทำให้เกิดอาการในหลายๆ ระบบ (systemic disease) โดยเฉพาะโรคในระบบภูมิคุ้มกัน (immune-mediated disease) ซึ่งจะพบได้บ่อยกว่าโรคติดเชื้อ (infection) ปฏิกริยาแพ้ยา (drug reaction) เนื้องอก (tumor) หรือภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด (surgical complication) การวินิจฉัยแยกโรคจำเป็นต้องใช้การตรวจด้วยเครื่องมือ slit lamp และการวัดความดันลูกตา เพื่อแยกภาวะนี้ออกจากอาการตาแดงชนิดอื่นๆ เช่น การอักเสบของเยื่อบุตาขาว (conjunctivitis), แผลที่กระจกตาดำ (corneal ulceration), การอักเสบของม่านตา (anterior uveitis, iritis) และต้อหินชนิด acute angle-closure glaucoma เป็นต้น ทั้งนี้สามารถการแบ่งชนิดของการอักเสบที่กระบอกตาชั้นนอก (episclera) และเปลือกหุ้มกระบอกตาขาว (sclera) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกชนิดของการอักเสบของชั้นเปลือกหุ้มกระบอกตาขาวและกระบอกตาชั้นนอกตามเกณฑ์ของ Watson และ Hayreh ปี 1960

Episcleritis	
▪	Simple
▪	Nodular
Scleritis	
▪	Anterior scleritis
	- Diffuse scleritis
	- Nodular scleritis
	- Necrotizing scleritis : With inflammation
	Without inflammation
▪	Posterior scleritis

กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ episcleritis เองนั้นยังมีลักษณะและอาการแสดงที่แตกต่างกับผู้ป่วยที่มีอาการ scleritis อยู่บ้าง ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะของผู้ป่วยที่มีอาการ episcleritis และ scleritis*

	Episcleritis	Scleritis
เพศ	หญิง>>>ชาย	หญิง:ชาย 2:1
จำนวนตา	ข้างเดียว=สองข้าง	สองข้าง>ข้างเดียว 2:1
ระยะเวลาของอาการทางตา	เฉลี่ย 36 เดือน	เฉลี่ย 35 เดือน
มีปัญหาต่อการมองเห็น	14.3%	36.6%
ปัญหาที่กระจกตาดำ	69.2%	43.5%
ความดันลูกตา	-	เพิ่มขึ้นได้ 18.7%
อาการตาแห้ง	+ (14.2%)	+ (12.9%)
อาการปวดตา	<	>

* = ดัดแปลงจาก⁴

ภาวะแทรกซ้อนทางตาทั้งสองชนิดนี้เริ่มมีรายงานตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ.1830 โดยช่วงแรกมีการอธิบายว่าสัมพันธ์กับโรคเกาต์ ซึ่งต่อมาภายหลังพบว่ามีความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยพบอัตราของอุบัติการณ์ของ episcleritis และ scleritis ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 0.17 และ 0.67 ตามลำดับ แต่หากศึกษาในผู้ป่วยที่มี episcleritis และ scleritis พบว่ามีผู้ป่วยที่ครบการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ถึงร้อยละ 5.7 และ 33.3 ตามลำดับ⁴ หากนำก้อนเล็ก (nodule) ที่ชั้น episclera มาตรวจทางพยาธิวิทยา ก็จะพบว่ามีพยาธิสภาพคล้ายปุ่มรูมาตอยด์ (rheumatoid nodule) การตรวจทางพยาธิวิทยาของ scleritis จะพบเส้นเลือดอักเสบและหลอดเลือดอุดตัน เซลล์อักเสบ ได้แก่ เซลล์ลิมโฟไซต์, plasma cells, macrophages, epitheloid cells และ multinucleated giant cells เพิ่มขึ้น มีการย่อยสลายของเส้นใยคอลลาเจน โดยมีเซลล์อ่อนของพังผืด (fibroblasts) และ macrophages เข้ามาจับกินเศษเส้นใยคอลลาเจนเหล่านี้ด้วย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มาแล้วนานหลายปี โดยเฉลี่ยนานเกิน 10 ปี มีข้อสังเกตว่า มักพบในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการทางข้อและอาการนอกข้อรุนแรง เช่น มีปุ่มก้อนรูมาตอยด์ มีอาการทางระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) โดยพบมีการอักเสบของเส้นเลือดที่เลี้ยงเส้นประสาท (vasa nervorum) และเส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนัง เป็นต้น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีสัมพันธ์กับผลบวกของสารรูมาตอยด์ (rheumatoid factor) โดยเฉพาะใน titer ที่สูง และมีอัตราการตกของเม็ดเลือดแดง (ESR) ที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางตาชนิดนี้ นอกจากนี้ การตรวจทางรังสีวิทยายังพบว่าการกร่อนของกระดูกที่รุนแรงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางตาอีกด้วย

ในปัจจุบันการตรวจ anti CCP (cyclic citrullinated peptide) antibodies มีบทบาทมากขึ้นในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยเฉพาะในระยะแรกของโรค และเป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่าเป็นดัชนีที่แสดงถึงการพยากรณ์โรคที่เลว จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี scleritis มักพบว่ามีผลบวกของ anti CCP ร่วมกับผลบวกของสารรูมาตอยด์ได้น้อย⁵

จากข้อมูลทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มี episcleritis และ/หรือ scleritis จะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแสดงรุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางตาอย่างชัดเจน จึง

เป็นเหตุให้ต้องดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการ episcleritis และ/หรือ scleritis อย่างใกล้ชิด ส่วนสาเหตุของการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการทางตาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันมากนัก ส่วนใหญ่เกิดจากปัญหาทางระบบไหลเวียนโลหิตและหัวใจ

การอักเสบของเนื้อเยื่อชั้นเปลือกหุ้มกระบอกตา หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม การดำเนินโรคอาจทำให้เกิดภาวะ necrotizing scleritis ได้ ซึ่งเป็นภาวะที่รุนแรงเป็นผลจาก immune complex-mediated vasculitis โดยพบมีการแสดง HLA-DR มากขึ้น⁶ มีเซลล์ลิมโฟไซตส์และแมคโครฟาจแทรกอยู่ในเนื้อเยื่อเปลือกหุ้มกระบอกตา จากพบการย้อมทางอิมมูโนติสติกส์ CD20 ซึ่งน่าจะเกิดมาจาก plasma cell ซึ่งได้รับการกระตุ้นมาจาก B-cell เนื่องจาก necrotizing scleritis เป็นภาวะที่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁷ ดังนั้นภาวะแทรกซ้อนทางตาชนิดนี้จึงจัดเป็นภาวะเร่งด่วนที่จำเป็นต้องควบคุมการอักเสบทั้งทางตาและนอกตาให้สงบลงโดยเร็ว เพราะนอกจากจะรักษาการมองเห็นของผู้ป่วยแล้ว ยังเป็นการรักษาชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิด necrotizing scleritis และ/หรือ peripheral ulcerative keratitis นี้ยังสัมพันธ์กับภาวะเส้นเลือดอักเสบนอกดวงตาด้วย⁸ เมื่อหายจากการอักเสบอาจทำให้ชั้นเปลือกหุ้มกระบอกตาขาวบางลง จะทำให้มองเห็นกระบอกตาขาวเป็นสีน้ำเงินมากขึ้น (blue discoloration) และทำให้กระบอกตาเสียรูปทรงและอ่อนแอลง ทำให้น้ำวุ้นลูกตาปูดยื่นออกมาที่ผิวกระบอกตา เรียกว่า scleromalacia perforans เมื่อโรคดำเนินมาถึงระยะนี้แล้วมักไม่พบการอักเสบในชั้นเปลือกหุ้มกระบอกตาอีก ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงสูงอายุ อาการมักค่อยเป็นค่อยไป (insidious) และพบที่ตาทั้งสองข้าง มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งควบคุมได้ไม่ดี หรือมีภาวะเส้นเลือดอักเสบร่วมด้วย⁹ นอกจากนี้อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น corneal ulceration, keratitis, cataract, glaucoma, uveitis, serous retinal detachment, choroidal effusions และ optic-disc edema

ยาต้านการอักเสบทั้งชนิดมีสารสเตียรอยด์และไม่มีสารสเตียรอยด์ จัดเป็นยาลำดับต้นในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางตาชนิดนี้ ในรายที่มีอาการไม่รุนแรงอาจเริ่มต้นด้วยยาเฉพาะที่ (topical anti-inflammatory drugs) ก่อน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งจะมีการตอบสนองดีต่อยาชนิดนี้ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาเฉพาะที่หรือมีอาการทางตารุนแรงปานกลางขึ้นไป จะพิจารณาให้ยาต้านการอักเสบทั้งชนิดมีสารสเตียรอยด์และไม่มีสารสเตียรอยด์ซึ่งอยู่ในรูปรับประทานหรือฉีด พบว่าผู้ป่วยหนึ่งในสี่มีการตอบสนองที่ดีต่อยาต้านการอักเสบนี้

การอักเสบของตาชั้นเปลือกหุ้มกระบอกตาซึ่งมักพบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้น พบว่าเกิดอาการที่ช่องตาด้านหลัง (posterior chamber) มากกว่าช่องตาด้านหน้า (anterior chamber) การอักเสบที่ช่องด้านหน้าของตา จะพบปัญหาต่อกระจกตาได้มาก เนื่องจากมีเซลล์อักเสบแทรกเข้าไปในกระจกตา (cornea) เกิดภาวะ melting peripheral ulcerative keratitis แต่การอักเสบที่เกิดในช่องตาด้านหลังมักวินิจฉัยโรคได้ช้า เนื่องจากอาการแสดงทางตาจะน้อยกว่า การรักษาด้วยยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์และการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่มักค่อยไม่ได้ผล ส่วนใหญ่ต้องอาศัยการให้ยาต้านการอักเสบชนิดสเตียรอยด์ในรูปรับประทานหรือทางฉีด (systemic corticosteroid) และยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) เช่น cyclosporin, methotrexate, azathioprine,

mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, methylprednisolone หากยาที่ดื้อต่อการรักษา ดังกล่าว ก็มีรายงานว่าได้ผลต่อยา infliximab¹⁰ และ IL-1 receptor antagonist (anakinra) แต่เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยจำนวนน้อย การจะพิจารณาใช้ biologic agent ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน จึงต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ที่เชี่ยวชาญต่อไป¹¹ การรักษาด้วยการผ่าตัดจะพิจารณาในผู้ป่วยจำนวนไม่มากที่ไม่ประสบผลสำเร็จจากการรักษาทางยา ส่วนใหญ่การผ่าตัดจะเป็นการผ่าตัดเพื่อแก้ไขภาวะแทรกซ้อน เช่น การเปลี่ยนเลนส์ในกรณีต้อกระจก เป็นต้น

2. อาการทางตาในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (Spondyloarthropathies)

โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบเป็นกลุ่มโรคที่มีอาการอักเสบของข้อกระดูกสันหลัง ข้อต่อกระดูกกันกับกับกระดูกเชิงกราน (sacroiliac, SI joint) นอกจากนี้ยังสามารถเกิดการอักเสบที่ข้อระยะยงค์อื่นๆ ได้ แต่อาการเด่นจะอยู่ที่ข้อกระดูกสันหลังและ SI joint นอกจากนี้ยังมีการนอกข้ออื่นๆ ด้วย เช่น อาการทางผิวหนัง ระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น นอกจากนี้อาการแสดงทางตาก็พบได้บ่อย และเป็นปัญหาในการดูแลผู้ป่วยด้วยโรคกลุ่มนี้พอสมควร

โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบนั้นประกอบไปด้วยโรคต่างๆ อันได้แก่

1. โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (ankylosing spondylitis)
2. โรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ (reactive arthritis)
3. โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis)
4. โรคข้ออักเสบร่วมกับโรคลำไส้อักเสบ (enteropathic spondyloarthropathy)
5. โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบที่ยังไม่ทราบชนิด (undifferentiated spondyloarthropathy)

กลุ่มโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบมีความสัมพันธ์กับ HLA-B27 โดยเฉพาะโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดจะมีความชุกของ HLA-B27 สูงที่สุด นอกจากนี้พยาธิกรณกำเนิดโรคยังอาจมีปัจจัยของสิ่งแวดล้อมโดยเฉพาะการติดเชื้อบางอย่างร่วมอยู่ด้วย

2.1 เยื่อบุตาขาวอักเสบ (Conjunctivitis) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในกลุ่มโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่ทราบว่าตาอักเสบเนื่องจากไม่มีอาการแสดงใดๆ บางรายอาจมีตาแดง แสบตา เคืองตาเล็กน้อย อาจมีขี้ตาได้แต่ไม่พบเชื้อโรค (sterile discharge) ส่วนใหญ่มักเป็นที่ตาทั้งสองข้าง Lambert JR และคณะได้ทำการรวบรวมผู้ป่วยที่มีอาการของข้ออักเสบสะเก็ดเงินจำนวน 112 คน พบว่ามีอาการทางตาร่วมด้วยถึง 35 คน คิดเป็นร้อยละ 31.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยในจำนวนนี้มีอาการเยื่อบุตาขาวอักเสบถึง 22 คน นอกจากนี้ยังมีอาการทางตาอื่นๆ ได้อีก เช่น ม่านตาอักเสบ (iritis) 8 คน, กระจกตาชั้นนอกอักเสบ (episcleritis) 2 คน และตาแห้ง (keratoconjunctivitis sicca) 3 คน¹² ภาวะเยื่อบุตาขาวอักเสบนี้มักสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องรักษา¹³ นอกจากนี้ยังจัดเป็นอาการสำคัญในกลุ่มโรคไรเตอร์ (Reiter's disease) ซึ่งเป็นโรคที่ประกอบไปด้วยกลุ่มอาการต่างๆ ได้แก่ ข้ออักเสบ การอักเสบของท่อปัสสาวะและระบบอวัยวะสืบพันธุ์ และตาอักเสบซึ่งเยื่อบุตาขาวอักเสบเป็นอาการทางตาที่พบบ่อยที่สุด

ภาวะเยื่อตาขาวอักเสบมักไม่รุนแรงและไม่มีผลกระทบต่อการมองเห็นของผู้ป่วย การรักษาอาจพิจารณาให้ยาต้านฮีสตามีนเฉพาะที่ หรือถ้าเป็นรุนแรงอาจพิจารณาให้ยาสเตียรอยด์ชนิดหยอดเฉพาะที่ก็ได้

2.2 Uveitis

ยูเวีย (uvea) เป็นชั้นกลางของลูกตาประกอบไปด้วยโครงสร้างต่างๆ ได้แก่ ม่านตา (iris), ciliary body และ choroid ยูเวียเป็นชั้นที่อยู่ระหว่างเปลือกหุ้มกระบอกตาขาวและชั้นจอประสาทตา รับภาพ การอักเสบในชั้นยูเวียเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยพบว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสโรคหรือพบร่วมกับโรคข้ออักเสบต่างๆ และโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เป็นต้น การอักเสบของชั้นยูเวียสามารถแบ่งได้ตามตำแหน่งของเนื้อเยื่อ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การแบ่งประเภทของ uveitis

การแบ่งตามตำแหน่งของการอักเสบ	<ul style="list-style-type: none"> • Anterior uveitis • Intermediate uveitis • Posterior uveitis • Panuveitis
การแบ่งตามสิ่งที่ตรวจพบจาก slit lamp	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatous type • Non-granulomatous type

ในบทความนี้จะแบ่งตามตำแหน่งของการอักเสบของชั้นยูเวีย ซึ่งพบได้ทั้งในกลุ่มโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ

Skare TL. และคณะได้ทำการศึกษาผู้ป่วยด้วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ พบอุบัติการณ์ของ uveitis ได้มากถึงร้อยละ 15.6 โดยพบว่าเกิดจาก anterior uveitis สูงถึงร้อยละ 83.3 และอาการผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟจะเกิด uveitis ได้เร็วกว่าในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด¹⁴ นอกจากนี้ Sampaio-Barros PD และคณะยังพบว่า anterior uveitis เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด¹⁵

Anterior uveitis เป็นภาวะอาการแสดงนอกข้อที่พบได้บ่อยที่สุดในโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (ankylosing spondylitis) โดยพบได้ถึงร้อยละ 25-40 ในตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับ HLA-B27 โดยพบอุบัติการณ์ของ anterior uveitis สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีผล HLA-B27 เป็นลบถึง 11 เท่า การดำเนินของโรคทางตาไม่สัมพันธ์กับอาการอักเสบทางข้อของผู้ป่วย อาการแสดงมักพบที่ตาทีละข้าง โดยอาจสลับข้างไปมาได้ อาการที่ตาทั้งสองข้างพร้อมกันพบได้น้อย บางครั้งอาจนำมาก่อนอาการทางข้อหรือตามหลังอาการทางข้อก็ได้ เป็นอาการทางตาที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคในกลุ่มอาการโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ การดำเนินโรคพบว่ามีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้บ่อย ส่วนใหญ่อาการมักสงบภายในเวลา 2-3 เดือน และถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว ก็จะไม่ค่อยเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา การเกิด posterior uveitis พบได้น้อยมาก แม้ว่าโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดนั้นจะพบบ่อยในเพศชาย และอาการทางตาก็พบบ่อยในเพศชาย แต่มีการศึกษาพบว่าในผู้หญิงที่เป็นโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดนี้ จะมีโอกาสการกำเริบ

ของอาการทางตา (anterior uveitis) ในระหว่างตั้งครรภ์ได้ถึง 10 ครั้งจากการตั้งครรภ์ทั้งหมด จำนวน 50 ครั้ง¹⁶ มีการศึกษาที่ทำในประเทศจีน โดย Chen CH. และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด 146 คนมีความชุกของ anterior uveitis ได้สูงถึงร้อยละ 15.8 และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่รุนแรง ทำให้ผู้ป่วยเกิดความพิการและสูญเสียโอกาสในการทำงาน¹⁷

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ (reactive arthritis) มีการอักเสบของเยื่อเยื่อส่วนหน้า (anterior uveitis) ได้บ่อยเป็นลำดับสองรองจากเยื่อตาขาวอักเสบ (conjunctivitis) ส่วนใหญ่ของ anterior uveitis มักเกิดขึ้นที่ตาข้างใดข้างหนึ่ง โดยอาจเกิดขึ้นก่อนอาการทางข้อหรือหลังจากเกิดอาการทางข้อไปแล้วก็ได้ จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับ HLA-B27 และแนวโน้มที่จะเกิด uveitis ซ้ำ พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีผลบวกของ HLA-B27¹⁶ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางระบบทางเดินอาหารจะแสดงอาการทางตาได้บ่อยกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางระบบปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ พบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดการอักเสบของข้อและตาพร้อมด้วยได้แก่ Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia และเชื้อโรคที่ติดต่อทางเพศสัมพันธ์ตามลำดับ¹⁸ อาการทางตาดังกล่าวยังพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้อสะเก็ดเงินประมาณร้อยละ 10 - 30 โดยมักเกิดในช่วงระยะเวลา 2 เดือนแรกของโรค ส่วนการกลับเป็นซ้ำมักเกิดช่วง 14 เดือนหลังจากนั้น อาการกำเริบของตาพบได้สูงถึงร้อยละ 66 ในครั้งแรก และลดลงเหลือร้อยละ 36 ในครั้งที่สอง จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้ uveitis กำเริบซ้ำอีก¹⁹

โรคข้ออักเสบร่วมกับลำไส้อักเสบมี anterior uveitis เป็นอาการแสดงทางตาที่พบได้บ่อย แต่ต่างจากโรคอื่นๆ ในกลุ่มโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบตรงที่มีอาการแสดงแบบซ้ำๆ ค่อนข้างเรื้อรังกว่า และมีแนวโน้มเป็นที่ตาทั้งสองข้าง²⁰ อุบัติการณ์ของอาการทางตาพบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อและผิวหนังร่วมกับผลบวกของ HLA-B27^{21,22} จากการศึกษาพบว่า Crohn's disease เกิด anterior uveitis ได้บ่อยกว่า ulcerative colitis กล่าวคือมีอุบัติการณ์ร้อยละ 13 และ 1 ตามลำดับ²³

ความสัมพันธ์ของ HLA-B27 ต่ออาการทางตาในโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ พบว่ากลุ่มซึ่งมี HLA-B27 เป็นบวกมีโอกาสเกิด anterior uveitis โดยเป็นแบบสลับข้างได้บ่อยกว่า ในขณะที่กลุ่มซึ่งมี HLA-B27 เป็นลบจะมีความรุนแรงของโรคตาน้อยกว่า แต่มีการดำเนินโรคเร็วและอยู่นานกว่า จากการศึกษาแบบสังเกตการณ์พบว่าอาการทางตาในผู้ป่วยที่มี HLA-B27 เป็นบวกจะมีการดำเนินโรคและพยากรณ์โรคที่ตีกว่ากลุ่มที่ HLA-B27 เป็นลบ²⁴ การศึกษาในประเทศไทยที่ทำในประชากรไทยทางภาคเหนือของประเทศซึ่งมีความชุกของ HLA-B27 เป็นบวกสูงถึงร้อยละ 10 พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีอาการ anterior uveitis คือ 38 ปี เป็นชายมากกว่าหญิงประมาณ 2 : 1 กลุ่มที่มี HLA-B27 เป็นบวกเกิดอาการทางตาเร็วกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี HLA-B27 เป็นลบเล็กน้อย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของอาการแสดงทางตา (visual acuity และจำนวนตาที่มีอาการ ส่วนใหญ่เป็นข้างเดียว) แต่พบว่ากลุ่มที่มี HLA-B27 เป็นบวกมีอุบัติการณ์ของ hypopyon ได้มากกว่า ในขณะที่กลุ่มซึ่งมี HLA-B27 เป็นลบเกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ต้อหินได้บ่อยกว่าและมี ความดันของลูกตาสูงกว่ากลุ่มที่มีผล HLA-B27 เป็นบวก²⁵

สรุปอาการ uveitis ในผู้ป่วยที่มี HLA-B27 เป็นผลบวก ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงอาการแสดงของผู้ป่วย uveitis ที่มี HLA-B27 เป็นผลบวก*

ลักษณะอาการแสดงของผู้ป่วย	สิ่งที่ตรวจพบในผู้ป่วย HLA-B27 เป็นบวก
อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มเป็น	32 - 35 ปี
ระยะเวลาห่างจากอาการแสดงทางข้อ	7 - 8 ปี
เพศ	ชาย : หญิง = 1.5 - 2.5 : 1
การดำเนินโรค	เฉียบพลัน และ กลับซ้ำบ่อย
ตำแหน่ง	Anterior segment, ข้างใดข้างหนึ่ง
รอยโรคที่กระจุกตา	Nongranulomatous
เซลล์ในช่องตาสวนหน้า	3+ - 4+
ภาวะแทรกซ้อนทางตา	Synechia Cataract Inflammation spill-over posterior segment Cystoid macular edema Optic atrophy Band keratopathy

* ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิง 26,27

การรักษาใช้ยาต้านสเตียรอยด์เฉพาะที่หยอดตา ร่วมกับยาขยายม่านตาเพื่อป้องกันการยึดติดของม่านตาและเลนส์ตา (iris-lens synechia) ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะต่อกระจกและต้อหินในระยะยาวได้ อาจต้องพิจารณายากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยาสเตียรอยด์เป็นเวลานาน นอกจากนี้มีข้อมูลที่ใช้ยา infliximab ในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบร่วมกับลำไส้อักเสบที่มีอาการ uveitis พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ แต่เนื่องจากยังเป็นยาใหม่ และเป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป²⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ายา anti TNF- α (etanercept) ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบทำให้ uveitis กำเริบขึ้นได้ และมีรายงานว่า infliximab ทำให้เนื้อเยื่อรอบตาเกิดการอักเสบติดเชื้อขึ้น¹³

2.3 Keratitis

มีรายงานพบได้โรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ โดยจะมีลักษณะการอักเสบแบบ nongranulomatous อาการมักไม่ค่อยรุนแรง เมื่อตรวจด้วยกล้อง slit lamp พบ multifocal punctate subepithelial และ anterior stromal infiltrate ร่วมกับ small corneal pannus การรักษาพบว่าตอบสนองดีต่อยา สเตียรอยด์เฉพาะที่

3. อาการทางตาในผู้ป่วยโรค Behcet's disease

โรค Behcet เป็นโรคที่มีอาการหลากหลาย สามารถเกิดอาการได้ในหลายระบบของร่างกาย อาการทางตาจัดเป็นหนึ่งในเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยโรคนี้ อาการแสดงทางตาได้แก่ anterior หรือ posterior uveitis การตรวจตาจะพบเซลล์ในน้ำวุ้นลูกตาหรือเส้นเลือดอักเสบหนองประสาทตา (retinal vasculitis)

3.1 Uveitis

การอักเสบของเนื้อเยื่อชั้นยูเวียในผู้ป่วยโรค Behcet สามารถเกิดได้ทั้งส่วนหน้าและส่วนหลังของช่องลูกตา (anterior and posterior segment) มักเกิดที่ตาทั้งสองข้างและเป็นๆ หายๆ ได้บ่อย

แต่ส่วนใหญ่จะหายไม่สนิท หากมีการอักเสบที่ช่องหน้าของลูกตาจะตรวจพบ hypopyon ได้บ่อยในอดีตพบ hypopyon ร่วมด้วยได้ถึงร้อยละ 88 ทั้งนี้อาจเนื่องจากวินิจฉัยโรคได้ช้าและได้รับการรักษาไม่เหมาะสม แต่วิทยาการที่ทันสมัยในปัจจุบันทำให้สามารถเริ่มให้การรักษาได้เร็วร่วมกับ ค้นพบยาที่มีประสิทธิภาพสูงจึงทำให้พบ hypopyon ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 9 เท่านั้น²⁸

3.2 Retinal vasculitis

การอักเสบของเส้นเลือดที่จอประสาทตาเป็นภาวะอักเสบที่ช่องหลังของลูกตาที่พบได้บ่อยที่สุด การอักเสบของเส้นเลือดสามารถเกิดได้ทั้งผนังเส้นเลือดแดงและเส้นเลือดดำ มักเกิดขึ้นพร้อมกันทั้งสองตา ผลจากการอักเสบทำให้เกิดเส้นเลือดอุดตันได้ นอกจากนี้การอักเสบของเส้นเลือดอาจนำไปสู่การตายของเนื้อเยื่อจอประสาทตา (retinal necrosis) ช่วงที่มีการอักเสบและอุดตันของหลอดเลือดจะมีการงอกของเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) เพื่อมาหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อจอประสาทตา ซึ่งจะนำไปสู่การหลุดลอกของจอประสาทตา (retinal detachment) ได้ Dinning และ Perkins ได้ศึกษาพบว่าการอักเสบของจอประสาทตาพบในปีแรกสูงถึงร้อยละ 81 ในปีที่สองพบร้อยละ 93 และพบมีการงอกของเส้นเลือดใหม่ร้อยละ 17²⁹

การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีอาการทางตาไม่ค่อยดีนัก เนื่องจากมีการอักเสบอย่างรุนแรงผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีการสูญเสียด้านการมองเห็นไปบางส่วน หรืออาจจะตาบอดได้ภายในเวลา 5 ปีแรก ส่วนใหญ่มีความสามารถในการมองเห็น (visual acuity) เหลือเพียง 20/200 ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 74 ของผู้ป่วยที่มีอาการทางตา การดำเนินโรคทั้งที่เกิดจาก uveitis และ retinal vasculitis นั้นมักรุนแรง การมองเห็นมักลดลงอย่างรวดเร็ว โดยเฉลี่ยลดลงภายในเวลา 3.6 ปี

การรักษาตั้งแต่การให้ยาสเตียรอยด์ทั้งชนิดเฉพาะที่ และทางรับประทานหรือฉีด ซึ่งมักต้องให้ในขนาดสูง (1 มก./กก.) และมักต้องร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ azathioprine, cyclosporine เป็นต้น เพื่อให้ควบคุมโรคต่อไปในระยะยาว ทั้งนี้มีข้อมูลว่ายากดภูมิคุ้มกันอาจจะชะลอการดำเนินโรค และทำให้การพยากรณ์โรคดีกว่าการให้ยาสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว แต่ก็ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ของโรคตาได้³⁰

อาการทางตาอื่นๆ ที่พบได้ เช่น episcleritis, filamentary keratitis, conjunctivitis, subconjunctival hemorrhage นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการอักเสบของเส้นเลือดที่ระบบประสาท (neuro-ophthalmic lesion) ซึ่งส่งผลกระทบต่ออาการมองเห็น เช่น cranial nerve palsies, papilledema และ ischemic optic neuropathy เป็นต้น

4. อาการทางตาในผู้ป่วยโรคลูปัส

โรคลูปัส (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) เป็นโรคที่เกิดอาการได้หลากหลายระบบของร่างกาย แม้อาการแสดงในระบบเดียวกันก็ยังมีความแตกต่างกันในระดับความรุนแรงของโรค และการตอบสนองต่อการรักษา อาการทางตาจัดเป็นอาการที่สำคัญอย่างหนึ่งซึ่งมีอาการแสดงได้หลากหลาย ซึ่งบางครั้งอาจนำไปสู่การสูญเสียการมองเห็นหรือสูญเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ การศึกษาในประเทศโปแลนด์โดย Brydak-Godowska ได้ทำการรวบรวมผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 100 คน พบว่ามีความผิดปกติของ Schirmer's test ร้อยละ 41, scleritis ร้อยละ 2, retinopathy ร้อยละ 7 และ neuritis ร้อยละ 1³¹

อาการทางตาในผู้ป่วยโรคลูปัสนั้นพบได้ตั้งแต่อาการเล็กๆ น้อยๆ ซึ่งอาจจะก่อให้เกิดแค่อาการระคายเคืองของตา จนถึงขั้นรุนแรงจนทำให้การมองเห็นของผู้ป่วยเสียไปได้ อาการทางตาที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ อาการตาแห้ง (keratoconjunctivitis sicca) โดยพบว่าในผู้ป่วยโรคลูปัส จะพบมีอาการตาแห้งได้มากถึง 1 ใน 4 (ร้อยละ 25)^{32,33} พบว่าการเกิดอาการตาแห้งมีความสัมพันธ์กับ HLA-DRW52, anti-Ro และ anti-La อาการตาแห้งอาจทำให้เกิดแผลบนกระจกตาได้ โดยอาการตาแห้งนี้เป็นส่วนหนึ่งของภาวะ secondary Sjogren's syndrome ซึ่งมักจะมีต่อมน้ำลายโตไม่มากเท่ากับผู้ป่วยที่เป็น primary Sjogren's syndrome³⁴ อาการเยื่อตาขาวอักเสบ, episcleritis, interstitial keratitis, corneal staining, uveitis, anterior segment neovascularization พบได้ค่อนข้างน้อย ส่วนภาวะ scleritis สามารถพบได้บ่อยกว่า³⁵ ดังนั้นเมื่อพบ scleritis นอกจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แล้ว ยังอาจต้องนึกถึงโรคลูปัสไว้ด้วย แต่จะมีข้อแตกต่างคือมักไม่พบภาวะ necrotizing scleritis ในโรคลูปัส การเกิด scleritis มีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรคลูปัส การรักษาภาวะ scleritis จึงจำเป็นต้องควบคุมอาการของโรคลูปัสให้ดี การรักษาโดยใช้ยาเฉพาะที่เพียงอย่างเดียวมักไม่เพียงพอ

พยาธิสภาพของจอประสาทตา (retinopathy) พบได้ค่อนข้างบ่อยรองลงมาจากภาวะตาแห้ง โดยมีความสัมพันธ์กับอาการกำเริบของโรคลูปัสได้ถึงร้อยละ 88 โดยเฉพาะการกำเริบในระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้ยังช่วยในการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยด้วย เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการทางจอประสาทตาพร้อมด้วยจะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่า³⁶ ความผิดปกติที่ตรวจพบได้บ่อยที่สุดได้แก่ cottonwool spot ที่จอประสาทตาซึ่งเป็นตำแหน่งของจอประสาทตาที่ขาดเลือดเมื่อฉีดสาร fluorescein เข้าเส้นเลือด นอกจากนี้ยังอาจพบ เลือดออกในชั้นจอประสาทตา (retinal hemorrhage), จอประสาทตาบวม (retinal edema), hard exudates, microaneurysms, arterial narrowing, venous engorgement และ vascular tortuosity³⁷ อย่างไรก็ตามความผิดปกติดังกล่าวก็สามารถพบได้ในผู้ป่วยลูปัสที่มีโรคความดันโลหิตสูงซึ่งอาจเป็นผลจากการกำเริบของไตอักเสบก็ได้ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักไม่สูญเสียการมองเห็น อาการทางตามักดีขึ้นเมื่อควบคุมการกำเริบของโรคลูปัสไว้ได้ การสูญเสียการมองเห็นมักเกิดในผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของเส้นเลือดที่จอประสาทตา (proliferative retinopathy)³⁸⁻⁴⁰ อย่างไรก็ตามอาการแสดงทางตาในบางครั้งอาจไม่สัมพันธ์กับการกำเริบของระบบอวัยวะอื่นๆ ก็ได้^{38,41}

ในปี 1986 Jabs DA. และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีอาการเส้นเลือดจอประสาทตาอักเสบจำนวน 11 คน พบว่ากว่าครึ่งของผู้ป่วยมีการสูญเสียการมองเห็น (ร้อยละ 55) และการตรวจการมองเห็นมักได้น้อยกว่า 20/200 โดยพบว่าภาวะที่สัมพันธ์กับภาวะเส้นเลือดอักเสบที่จอประสาทตาคือการกำเริบของระบบประสาทส่วนกลาง โดยพบได้ถึงร้อยละ 73 (8 ใน 11 คน) ซึ่งทั้งหมดมีการอุดตันของหลอดเลือดที่ตาทั้งสองข้าง อาการอักเสบของเส้นเลือดเกิดกับหลอดเลือดแดงมากกว่าหลอดเลือดดำ และกว่าครึ่งของผู้ป่วย (7 ใน 11 คน) มีเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตาพร้อมด้วย การตรวจทางพยาธิ พบว่ามีสารประกอบเชิงซ้อนของอิมมูน (immune complex) และ immunoglobulin สะสมอยู่ที่ผนังของหลอดเลือดที่จอประสาทตา⁴³

นอกจากนี้ยังมีรายงานประปรายถึงอาการอื่นๆ ที่อาจเกิดจากการกำเริบของระบบประสาทส่วนกลาง เส้นประสาทสมอง และแม้แต่กล้ามเนื้อดวงตา ได้แก่ geniculocalcarine blindness, homonymous hemianopia, visual hallucinations, transient amaurosis, painful ophthalmoplegia, unilateral internuclear ophthalmoplegia และ orbital myositis การอักเสบที่ปลอกหุ้มเส้นเอ็นของกล้ามเนื้อรอบดวงตาอาจทำให้การเคลื่อนไหวของดวงตาเสียไป โดยเฉพาะการอักเสบที่กล้ามเนื้อ superior oblique จะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถกลอกตามองลงล่างได้ เรียกภาวะนี้ว่า Brown's syndrome⁴² จากการศึกษาค้นพบว่า antineuronal antibody มีบทบาทสัมพันธ์กับอาการของ neuro-ophthalmologic ด้วย

นอกจากนี้ยังมีรายงานยา hydralazine ซึ่งเป็น drug-induced lupus สามารถทำให้เกิด episcleritis, เซลล์สีที่จอประสาทตา (retinal pigmented epithelium) เพิ่มขึ้น และหลอดเลือดที่จอประสาทตามีการบิดและคดเคี้ยว (retinal capillary tortuosity) ผู้ป่วยลุบัสยังอาจมีเปลือกตาบวม (periorbital edema) จากผื่น discoid ที่เปลือกตา การติดเชื้อเรื้อรังที่เปลือกตา (chronic blepharitis) และภาวะบวมน้ำท่วมทั่วจากโรคไตกำเริบได้อีกด้วย

ภาวะ antiphospholipid syndrome (Hughes's syndrome, Sticky blood syndrome) มักพบร่วมกับโรคลุบัสได้บ่อย อาการทางตาที่พบส่วนใหญ่จะเกิดที่จอประสาทรับภาพ และระบบประสาทส่วนการมองเห็น ได้แก่ optic neuritis, ischemic optic neuropathy, central retinal vein occlusion นอกจากนี้ยังอาจพบการอักเสบของชั้นเนื้อเยื่อเยื่อใย และเปลือกหุ้มกระบอกตาขาวได้เช่นกัน การวินิจฉัยจึงจำเป็นต้องอาศัยประวัติ และการตรวจร่างกายเพื่อแยกโรคอื่นๆ ที่มีอาการของ uveitis และ scleritis ออกไป⁴⁴

5. อาการทางตาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบ (Vasculitides)

โรคหลอดเลือดอักเสบคือ ภาวะที่มีการอักเสบของหลอดเลือดในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย อวัยวะที่ขาดเลือดจะเกิดความผิดปกติในหน้าที่การทำงาน หลอดเลือดที่อักเสบอาจเกิดการอุดตัน โป่งขยาย หรือแตกในที่สุด ตาเป็นอวัยวะหนึ่งที่มีเส้นเลือดไปหล่อเลี้ยง ดังนั้นความผิดปกติทางตา จึงอาจเป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งของกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบได้ โดยเฉพาะความผิดปกติที่เกิดจากเส้นเลือดอักเสบที่จอประสาทตา และเปลือกหุ้มกระบอกตาขาวอักเสบ

5.1 โรค Takayasu's arteritis

โรคหลอดเลือดอักเสบ Takayasu เป็นการอักเสบของเส้นเลือดขนาดใหญ่ ในปี ค.ศ.1908 จักษุแพทย์ชาวญี่ปุ่น Takayasu ได้พบมีการเชื่อมต่อของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำที่จอประสาทตา (retinal arteriovenous anastomoses) ในผู้ป่วยหญิงอายุน้อย⁴⁵ จากนั้นจักษุแพทย์ชาวญี่ปุ่น ได้แก่ Oonishi และ Kagoshima ได้พบความสัมพันธ์ระหว่างการเชื่อมต่อของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ กับการคล้ำชีพจรที่ข้อมือไม่ได้ อาการของโรคหลอดเลือดอักเสบ Takayasu มักพบในผู้ป่วยหญิง (ชาย : หญิง = 1 : 4) ที่มีอายุน้อย โดยช่วงอายุที่พบได้แก่ 10 - 30 ปี อาการของโรคอาจนำมาด้วยอาการ constitutional symptoms หรือมาด้วยอาการแขนขาอ่อนแรง ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยอายุน้อย การมองเห็นผิดปกติ เป็นต้น ตรวจร่างกายอาจพบความแรงของชีพจรทั้งสองข้างได้ไม่เท่ากัน หรือคล้ำชีพจรไม่ได้ อาจฟังได้เสียง bruit ตามตำแหน่งต่างๆ ของหลอดเลือด การ

ตรวจทางห้องปฏิบัติการมักพบค่าของการอักเสบ (ESR, CRP) สูงขึ้น การฉีดสารทึบรังสีเพื่อดูเส้นเลือดจะช่วยในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษาในระยะยาว

การเชื่อมต่อของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำที่จอประสาทตา พบว่าเป็นความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดในโรคหลอดเลือดอักเสบ Takayasu โดยมักพบที่บริเวณรอบๆ optic disc ซึ่งสาเหตุน่าจะเป็นผลตามหลังจากการขาดเลือดของจอประสาทตาเนื่องจากรอยโรคหลักที่หลอดเลือดแดงที่คอและที่ไขสันหลังตีบแคบลง ในระยะแรกจะมีการโป่งพองขนาดเล็กของหลอดเลือด (microaneurysm formation) ในระยะท้ายเมื่อมีการขาดเลือดเป็นเวลานานทำให้บริเวณจอประสาทขาดเลือด ก็จะทำให้เกิดการงอกของเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) ขึ้นมา เส้นเลือดเหล่านี้อาจแตกและเกิดเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตาซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็นในที่สุด⁴⁶ การสูญเสียการมองเห็นเพียงชั่วคราว (amaurosis fugax) หรือการมองเห็นภาพซ้อนพบได้ประมาณร้อยละ 30 ในขณะที่รอยโรคอย่างถาวรที่จอประสาทตาพบได้สูงถึงร้อยละ 48

5.2 โรค Giant cell arteritis (GCA)

GCA เป็นการอักเสบของหลอดเลือดเส้นใหญ่ มักพบในประชากรที่อายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป อาการที่พบบ่อยได้แก่ ปวดศีรษะ เจ็บที่หนังศีรษะ คลำได้เป็นลำของเส้นเลือดบริเวณขมับ (temporal artery) อาจพบลักษณะหนา เป็นปุ่ม กดเจ็บ หรือคลำได้ชีพจรเบาลง มีอาการปวดเมื่อยกรามเวลาเคี้ยวอาหารเนื่องจากกล้ามเนื้อขาดเลือด นอกจากนี้ยังพบ constitutional symptoms ได้เช่นเดียวกับโรคหลอดเลือดอักเสบ Takayasu

อาการทางตาในผู้ป่วย GCA พบที่มีการสูญเสียด้านการมองเห็นได้ประมาณร้อยละ 6 - 36⁴⁷⁻⁴⁹ แต่เนื่องจากในปัจจุบันแพทย์มีความรู้เรื่องโรค GCA มากขึ้นทำให้อุบัติการณ์ของการสูญเสียการมองเห็นลดน้อยลงมาก แต่อย่างไรก็ดีพบความผิดปกติที่ตาได้ถึงร้อยละ 76 อาการทางตาส่วนใหญ่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่ตา จึงถือเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องรีบให้การรักษา เพราะหากล่าช้าจะทำให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรได้ จากพยาธิสภาพของโรคเป็นการอุดตันของหลอดเลือดที่ตา จึงสามารถเกิดอาการต่างๆ ของตาได้ เช่น anterior ischemic optic neuropathy (AION), posterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, cilioretinal artery occlusion, choroidal infarcts, anterior segment ischemic lesion, papillary abnormalities และอาจมีการอุดตันของสมองส่วนควบคุมการมองเห็นและรับภาพเกิด cortical blindness ได้ อาการทางตามักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว อาจมีอาการตาบอดเป็นๆ หายๆ (amaurosis fugax) ซึ่งพบได้ร้อยละ 2 - 19⁵⁰ นอกจากนี้ยังอาจมีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อตาผิดปกติได้ เนื่องจากมีการอุดตันของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อตา บางครั้งอาจมาด้วยอาการตาเข มองเห็นภาพซ้อน (diplopia) ได้ถึงร้อยละ 12⁵⁰⁻⁵⁴

การรักษาอย่างรีบด่วนด้วยการให้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูงซึ่งเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 1 มก.ต่อวัน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการตอบสนองที่ดีที่สุด

5.3 โรค Polyarteritis nodosa (PAN)

PAN เป็นโรคหลอดเลือดอักเสบขนาดกลางถึงเล็ก ส่วนใหญ่จะเกิดอาการของอวัยวะภายในร่างกาย เช่น ลำไส้ ไต และผิวหนังเกิดเส้นเลือดผิวหนังอักเสบเป็นตุ่มนูนแดงเจ็บ (painful

subcutaneous nodule) PAN มีอาการแสดงทางตาได้ร้อยละ 10 - 20⁵⁵⁻⁵⁶ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลจากความดันโลหิตสูงเนื่องจากเส้นเลือดที่ไตตีบลง นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการอักเสบและอุดตันของหลอดเลือดแดงที่จอประสาทตาด้วย ลานสายตาคิดปกติจากรอยโรคในสมอง เส้นประสาทสมองไม่ทำงานจากหลอดเลือดอักเสบ scleritis และ marginal corneal ulceration โดยส่วนใหญ่ scleritis มักเกิดที่บริเวณส่วนหน้าของตามากกว่าส่วนหลัง ซึ่งเกิดจากการอักเสบของเส้นเลือด ciliary นอกจากนี้มีรายงานว่าเกิดการหลุดลอกของจอประสาทตา โดยอาจเป็นแค่ข้างเดียวหรือเป็นทั้งสองข้างก็ได้⁵⁷

5.4 โรค Kawasaki

บางครั้งเรียกโรคนี้ว่า mucocutaneous lymph node syndrome ส่วนใหญ่เกิดในเด็กและวัยแรกรุ่น อาการตาแดง (conjunctival hyperemia) พบได้ร้อยละ 95, anterior uveitis พบได้ร้อยละ 66 โดยร้อยละ 97 เป็นที่ตาทั้งสองข้าง⁵⁸ อาการอย่างอื่นเช่น punctuate keratitis, subconjunctival hemorrhage, optic disk edema และ น้ำวุ้นลูกตาขุ่น (vitreous opacities)⁵⁹

5.5 ANCA associated vasculitis

กลุ่มโรคนี้ประกอบด้วย Wegener's granulomatosis (WG), Churg-Strauss syndrome และ Microscopic polyangiitis (MPA) WG เป็นโรคที่มีอาการทางตาบ่อยที่สุด รองลงมาได้แก่ Churg-strauss syndrome และ microscopic polyangiitis ตามลำดับ ส่วนใหญ่เกิดกับเส้นเลือดขนาดเล็กถึงขนาดกลาง โดยพบว่าเกิดกับหลอดเลือดขนาดเล็กมากกว่าขนาดกลาง

อาการทางตาในผู้ป่วย WG พบว่าเกิดขึ้นได้บ่อยคือร้อยละ 8-58 ผู้ป่วยร้อยละ 57 มีอาการของอวัยวะอื่นก่อนอาการทางตา ร้อยละ 13 มีอาการทางตามาพร้อมกับอาการของอวัยวะอื่น และอีกร้อยละ 30 จะมีอาการทางตาเพียงอย่างเดียว เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีรอยโรคที่โพรงอากาศของจมูกแล้วลุกลามเข้าสู่ดวงตา จึงทำให้เกิดการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบดวงตาได้ นอกจากนี้การอักเสบอาจลุกลามไปถึงท่อน้ำตาข้างจมูกทำให้ท่อน้ำตาอุดตัน ผลคือผู้ป่วยจะมีน้ำตาไหลตลอดเวลา

พยาธิสภาพของตาจะมีรอยโรคเป็นชนิด granulomatous inflammation อาการทางตาพบได้ทุกชนิดทั้งส่วนหน้าและส่วนหลัง ได้แก่ scleritis, conjunctivitis, corneal ulcer, episcleritis, optic neuropathy, proptosis, retro-orbital pseudotumor, diplopia, retinal vasculitis และ uveitis⁶⁰⁻⁶⁶ proptosis พบได้น้อยเพียงร้อยละ 2 - 15 แต่เป็นอาการที่พบร่วมกับอาการความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจส่วนบน ปอด และไตอักเสบได้บ่อย จึงเป็นดัชนีที่บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคไม่ดี เนื่องจากประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะเกิดตาบอดขึ้นจากเส้นเลือดจอประสาทตาอุดตัน

ผู้ป่วย Churg-Strauss syndrome พบว่ามีอาการแสดงทางตาได้แต่ไม่บ่อยเท่า WG ส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กับการอักเสบของหลอดเลือดที่ตา เช่น scleritis, neuro-ophthalmologic lesions และ conjunctival granuloma นอกจากนี้มีรายงานว่าเกิด posterior ischemic optic neuropathy ได้⁶⁷⁻⁶⁸

ส่วนโรค MPA อาจมีเยื่อตาขาวอักเสบแดงทำให้เกิดอาการเคืองตาเป็นๆ หายๆ ได้ จนถึง episcleritis และ uveitis ซึ่งอาการทางตาอาจบ่งชี้ว่าโรคกำลังกำเริบได้

5.6 กลุ่มโรคเส้นเลือดอักเสบขนาดเล็กอื่นๆ

กลุ่มนี้ประกอบด้วย cryoglobulinemia, Henoch schonlein purpura และ leukocytoclastic vasculitis ผู้ป่วยโรค cryoglobulinemia อาจมีอาการปวดตาได้เนื่องจากมีโปรตีนมาสะสมที่ลูกตา

กล้ามเนื้อตาทำงานผิดปกติ หนังตาตก ตาแดง บางทีอาจมีอาการคล้ายมีเนื้องอกในช่องลูกตา (pseudotumor) นอกจากนี้ยังอาจมี conjunctivitis, episcleritis, corneal marginal ulceration ได้ แต่พบได้น้อย

6. อาการทางตาในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (Scleroderma)

ตาแห้งเป็นอาการทางตาที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ความผิดปกติพบได้ตั้งแต่เนื้อเยื่อชั้น conjunctiva โดยพบ subepithelial fibrosis^{69,70} และมีการเพิ่มของเลือดมากขึ้นจาก vascular congestion, telangiectasia, varicosities, intravascular sludging และ loss of fine vessels^{71,72} อาการทางตาที่บริเวณกระจกตาตาพบได้น้อย^{73,74} นอกจากนี้ยังอาจพบมีเลือดออกที่ชั้นจอประสาทตา เส้นประสาทตาบวม (optic nerve head edema) จอประสาทตาบวม มี hard exudates, cottonwool spots โดยอาจมีหรือไม่มี cytoid body ก็ได้ และอาจพบมีเส้นเลือดดำที่ตาอุดตัน⁷¹ อาการทั้งหมดมักพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคมานานเป็นระยะเวลานาน ประมาณเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในชั้น choroid โดยพบมีการไหลเวียนเลือดที่ช้ากว่าปกติ⁷⁵ ซึ่งทั้งหมดสนับสนุนถึงการดำเนินโรคที่มีผลต่อระบบไหลเวียนเลือดของร่างกาย⁷⁶

ผิวหนังรอบตาและเปลือกตาก็ได้รับผลกระทบจากโรคหนังแข็งด้วยเช่นกัน โดยในระยะแรกอาจพบมีเนื้อเยื่อรอบตาบวม (periorbital edema)⁷⁷⁻⁷⁹ จากนั้นจึงเริ่มฝ่อลง (atrophy) และมีเนื้อเยื่อพังพืดเข้ามาแทรกในเนื้อเยื่อปกติ อาการบวมรอบตาอาจอยู่นานเป็นเดือน ในช่วง indurate อาจดึงแข็งคล้ายเนื้อไม้ (woody) ผู้ป่วยจะมีอาการตึงที่เปลือกตา บางครั้งมีเนื้อเยื่อพังพืดมากจนทำให้หนังตาบนตกและตาเล็กและแคบลง (blepharophimosis) บางครั้งอาจมีปัญหาปิดตาไม่สนิทและเกิด exposure keratitis นอกจากนี้อาจพบ telangiectasia ที่บริเวณเปลือกตา ขนตาอาจหลุดร่วงทำให้ไม่สามารถกันฝุ่นละอองได้ ผู้ป่วยจะมีอาการเคืองตาได้บ่อย⁷¹

นอกจากนี้กล้ามเนื้อรอบตาอาจมีอาการผิดปกติร่วมด้วย ซึ่งพบได้ทั้งชนิด localized และ systemic scleroderma โดยกล้ามเนื้อตาที่เกิดอาการบ่อยที่สุดคือ superior rectus muscle ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในการกลอกตาขึ้นบน และอาจมองเห็นภาพซ้อนได้⁸⁰

อาการทางตาอื่นๆ ที่มีรายงานพบในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ได้แก่ iritis, iris sectoral atrophy⁸¹, iris transillumination defects, heterochromia และ papillary sphincter dysfunction⁸² ส่วนต่อกระจก, vitreous frosting และความดันในลูกตาเพิ่มสูงขึ้น ก็พบในผู้ป่วยโรคหนังแข็งได้

7. อาการทางตาในผู้ป่วยโรค Inflammatory myopathy

ผู้ป่วยโรค dermatomyositis จะมีเปลือกตาบวมและผิวหนังที่เปลือกตาบนเป็นสีม่วง เรียกว่ารอยโรคนี้ว่า heliotrope sign นอกจากนี้กล้ามเนื้อรอบตาอาจอ่อนแรงพบได้น้อย ผู้ป่วยจะมีอาการเห็นภาพซ้อนและมีปัญหาในการปรับการมองเห็นภาพให้ชัด⁸³ เส้นเลือดที่จอประสาทตาอาจอักเสบเกิด cottonwool spot^{84,85} โดยสามารถพบได้ทั้งจากโรค polymyositis และ dermatomyositis แต่จะพบใน dermatomyositis ได้บ่อยกว่าโดยเฉพาะอย่างยิ่งใน juvenile dermatomyositis⁸⁶

8. อาการทางตาในผู้ป่วยโรค Fibromyalgia

พบว่าเป็นโรคทางรูมาติกที่ไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับอาการทางตาเท่าไรนัก อาการที่พบมีรายงานบ้างได้แก่ อาการตาแห้ง แต่มักไม่รุนแรง

9. อาการทางตาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

พบว่าเป็นอีกโรคหนึ่งที่ไม่มีความสัมพันธ์กับอาการทางตาเท่าไรนัก แต่อาจพบได้ใน Stickler's syndrome ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากพันธุกรรมชนิด autosomal dominant ซึ่งพบได้ไม่บ่อย โดยพบได้ 1 คนในประชากรปกติ 10,000 คน ผู้ป่วยจะมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคข้อเสื่อมก่อนเวลาอันควร ความผิดปกติของอาการทางตาได้แก่ vitreous degeneration และ retinal detachment^{87,88} ผู้ป่วยมักมีปัญหาด้านสายตาส่วนใหญ่เป็นสายตาสั้น มีการสะสมเม็ดสีที่บริเวณรอบๆ เส้นเลือดที่จอประสาทตา เมื่ออายุมากขึ้นจะพบเป็นต้อกระจกและต้อหิน การหลุดลอกของจอประสาทตาที่มักเกิดขึ้นอย่างรุนแรงทำให้มีการพยากรณ์โรคไม่ดี⁸⁹

10. อาการทางตาในผู้ป่วยโรคเกาต์

โรคเกาต์เป็นโรคที่มีความเกี่ยวข้องกับระดับยูเรตในเลือด ผู้ป่วยที่เป็นมานานๆ จะมีการสะสมของผลึกเกลือยูเรตเป็นก้อนโทฟัส (tophus) สามารถตรวจพบก้อนโทฟัสได้ตามที่ต่างๆ ของร่างกายรวมทั้งที่ส่วนต่างๆ ของตาด้วย

11. อาการทางตาในผู้ป่วยโรค Ochronosis

Ochronosis จัดเป็นโรคทางเมตาบอลิกชนิดหนึ่ง เกิดจากมีการสะสมสารสีที่ชั้นเปลือกหุ้มกระจกตาขาว มักพบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 20 ปีขึ้นไป ส่วนใหญ่ไม่มีผลกับการมองเห็น จากการตรวจพบที่มีการสะสมสารสีมากที่บริเวณจุดเกาะของกล้ามเนื้อรอบตา ส่วนใหญ่พบกระจายอยู่ทั่วไปในชั้นเปลือกหุ้มกระจกตาขาว เยื่อตาขาว และกระจกตาดำ⁹⁰

12. อาการทางตาในผู้ป่วยโรค Relapsing polychondritis

อาการทางตาในผู้ป่วย relapsing polychondritis พบได้ค่อนข้างบ่อย จากรายงานพบมีอาการทางตาได้สูงถึงร้อยละ 59^{91,92} อาการที่พบบ่อยที่สุดคือการอักเสบของเปลือกหุ้มกระจกตาขาว ซึ่งพบได้ร้อยละ 41^{93,94} ของอาการทางตาทั้งหมด ส่วนใหญ่เป็น anterior scleritis และมักเป็นชนิดเรื้อรัง ส่วน episcleritis, necrotizing scleritis posterior scleritis ก็ยังสามารถพบได้ นอกจากนี้ยังพบการอักเสบของหลอดเลือดต่างๆ เช่น เส้นเลือดที่จอประสาทตา เส้นเลือดที่เลี้ยงเส้นประสาทสำหรับการมองเห็น เส้นเลือดที่เลี้ยงเส้นประสาทจากสมอง เป็นต้น โดยพบได้บ่อยถึงร้อยละ 10 การอักเสบอาจรุนแรงจนเกิดเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา นอกจากนี้อาจเกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้ ทำให้จอประสาทตาขาดเลือดตามมาได้

การอักเสบของเนื้อเยื่อชั้นยูเวียพบได้ร้อยละ 25 ส่วนใหญ่เป็น anterior uveitis ส่วน keratitis พบได้ร้อยละ 10 - 15⁹⁵

13. อาการทางตาที่เกิดจากผลข้างเคียงของยารักษาโรครูมาติก

มียาที่ใช้รักษาโรคทางรูมาติกหลายชนิดที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงทางตาได้ ดังนั้นแพทย์จึงต้องระมัดระวังในการสั่งจ่ายยาเหล่านี้ และต้องรู้จักเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ปลอดภัยที่สุด

Antimalarial drugs (chloroquine, hydroxychloroquine) เป็นยาที่นำมาใช้ในผู้ป่วยโรครูมาติกหลาย ๆ โรค พบว่าให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ เนื่องจากผลข้างเคียงที่มักไม่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และเวียนศีรษะ ผลข้างเคียงที่รุนแรงคืออาการทางตา ที่อาจนำไปสู่ภาวะตาบอดได้ ความผิดปกติทางตาที่พบได้ในระยะแรกคือการสะสมของสารสีที่กระจกตาได้ ส่วนใหญ่เกิดในช่วง 1 - 2 เดือนแรกหลังเริ่มให้ยา มักไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ ผลข้างเคียงต่อจอประสาทตาจะทำให้เกิดตาบอดสีและลานสายตาแคบลง โดยในระยะเริ่มแรกจะพบการสะสมสารสีที่รอบ ๆ macula เป็นวงกลม และเงาสะท้อนที่ fovea หายไป (loss of foveal reflex) สำหรับผู้ป่วยสูงอายุการแยกภาวะนี้และการเสื่อมของ macula ทำได้ลำบาก Cruess และคณะได้แนะนำให้ตรวจเรื่องการแยกสีของตาโดยแนะนำให้ใช้ Ishihara plates ในการประเมินเรื่องตาบอดสี แต่เนื่องจาก Ishihara plates มีราคาแพงจึงไม่สามารถแจกให้ผู้ป่วยประเมินเรื่องตาบอดสีได้ด้วยตนเอง ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้กระดาษทดสอบ Amsler grid เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถประเมินลานสายตาด้วยตนเองได้ ในระยะท้ายผู้ป่วยจะสูญเสียการมองเห็นไปอย่างถาวร การตรวจจอประสาทตาจะพบลักษณะของ bull's eye retinopathy ผลข้างเคียงทางตาดังกล่าวสามารถเกิดได้จากยาทั้งสองชนิด โดยขึ้นกับปริมาณยาสะสมที่ผู้ป่วยได้รับไป (cumulative dose) โดยเฉพาะมากกว่าหรือเท่ากับ 8 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา 2 ชนิดนี้จึงต้องได้รับการเฝ้าระวังผลข้างเคียงโดยจะต้องตรวจลานสายตาและจอประสาทตาเป็นระยะๆ หากพบความผิดปกติของลานสายตาก็จะต้องรีบหยุดยา

ยาด้านการอักเสบที่มีไซสตีรอยด์ (NSAIDs) อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงตาได้บ้างแต่ไม่บ่อย ได้แก่ indomethacin ทำให้เกิด keratopathy และ optic nerve toxicity, ibuprofen และ naproxen ทำให้เกิด blurred vision, diplopia และ toxic amblyopia

ยาสเตียรอยด์ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางตาได้บ่อย ได้แก่ posterior subcapsular cataract, secondary open angle glaucoma ต้อกระจกสามารถเกิดได้จากการใช้ยาสเตียรอยด์ทั้งแบบเฉพาะที่ (หยอดตา) และแบบรับประทานหรือฉีด ส่วนต้อหินพบว่าเกิดจากการให้ยาแบบเฉพาะที่มากกว่า

Gold salts ทำให้เกิดภาวะ chrysiasis คือมีสารทองมาสะสมตามเนื้อเยื่อของตา โดยพบมีการสะสมได้ทั้งที่เปลือกตา กระจกตาดำ เลนส์ตา และที่จอประสาทตา โดยจะเห็นเป็นสารสีแดงตามเนื้อเยื่อเหล่านี้ ปัจจัยสนับสนุนคือปริมาณยาสะสมที่มากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวขึ้นไป การรีบหยุดยาลงหลังพบ chrysiasis พบว่าสามารถหายกลับเป็นปกติได้โดยที่มีรายงานว่าหายเร็วที่สุดคือภายในระยะเวลา 6 เดือน

Methotrexate อาจเกิดปัญหาทางตาได้ เช่น ความรู้สึกระคายเคืองตา ตาแดง และคันที่เปลือกตา โดยอาการเหล่านี้เพียงให้น้ำตาเทียมก็สามารถลดปัญหาเหล่านี้ได้

สรุป

ผู้ป่วยโรครูมาติกมีอาการทางตาได้หลายรูปแบบ ซึ่งอาจเป็นอาการนอกข้ออย่างหนึ่งของโรครูมาติกหรือเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากยาที่ใช้รักษาโรค แพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องมีความรู้ถึงอาการแสดงต่างๆ ทางตาเหล่านี้ เพื่อจะได้ให้การวินิจฉัยและสามารถรักษาได้อย่างถูกต้อง นอกจากนี้อาการทางตายังสามารถบอถึงการพยากรณ์โรคของโรครูมาติกนั้นๆ ได้อีกด้วย

ตารางที่ 5 สรุปอาการแสดงทางตาที่พบได้ในโรครูมาติก

อาการทางตา	โรคทางรูมาติกที่พบบ่อย
อาการตาแห้ง	โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลูปัส โรคหนังแข็ง Primary Sjogren's syndrome
Conjunctivitis	โรคข้ออักเสบรีแอคตีฟ
Uveitis <ul style="list-style-type: none"> Acute anterior uveitis Chronic anterior uveitis Panuveitis 	โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ Behcet's disease โรคลำไส้อักเสบ โรคลำไส้อักเสบ โรค Relapsing polychondritis Behcet's disease
Episcleritis	โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเส้นเลือดอักเสบ
Scleritis	โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเส้นเลือดอักเสบ (โดยเฉพาะ Wegener's granulomatosis) โรคลำไส้อักเสบ โรค Relapsing polychondritis
Keratitis <ul style="list-style-type: none"> Non-necrotizing corneal melt Necrotizing keratitis 	โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ Sjogren's syndrome โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเส้นเลือดอักเสบ
Vitreous hemorrhage	โรคลูปัส Behcet's disease
Retinal vasculopathy <ul style="list-style-type: none"> Microvasculopathy Diffuse vaso-occlusive disease 	โรคลูปัส โรคลูปัส Antiphospholipid antibody syndrome Behcet's disease
Macular edema	Behcet's disease โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ
Optic nerve disease <ul style="list-style-type: none"> Ischemic optic neuropathy Central retinal artery occlusion 	โรคเส้นเลือดอักเสบ (โดยเฉพาะ giant cell arteritis) โรคลูปัส โรคเส้นเลือดอักเสบ (PAN)

* = Inflammatory Bowel Disease ปรับปรุงจาก เอกสารอ้างอิงหมายเลข 16

ตารางที่ 6 สรุปโรครุมตักและอาการแสดงทางตาที่พบร่วมด้วยได้บ่อย

โรครุมตัก	อาการทางตาที่พบบ่อย
Behcet's disease	Anterior uveitis Retinal vasculitis
Sjogren's syndrome	อาการตาแห้ง
โรค relapsing polychondritis	Conjunctivitis Scleritis Uveitis Retinal vasculitis
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	อาการตาแห้ง Scleritis Marginal corneal ulcer
โรคข้ออักเสบรีแอคตีฟ	Conjunctivitis Acute anterior uveitis
โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดตติยัค	Acute anterior uveitis
โรคข้ออักเสบร่วมกับโรคกล้ามเนื้ออักเสบ	Acute anterior uveitis Scleritis
โรคลูปัส	Discoid ที่เปลือกตา อาการตาแห้ง Retinal vasculitis Neuro-ophthalmic lesions
โรคหนังแข็ง	อาการตาแห้ง หนังแข็งบริเวณเปลือกตา Conjunctival telangiectasia
โรคกล้ามเนื้ออักเสบ (PM, DM)	Heliotrope rash Ophthalmoplegia
โรค Wegener's granulomatosis	Scleritis Peripheral keratitis Orbital pseudotumor Retinal vasculitis Neuro-ophthalmic lesions
โรค Giant cell arteritis	Ischemic optic neuropathy Amaurosis fugax Retinal vasculitis Ischemic of extraocular muscle, choroid Cortical blindness
โรค Polyarteritis nodosa	Hypertensive retinopathy Retinal vasculitis Neuro-ophthalmic lesions Scleritis Marginal corneal ulcers
Churg-Strauss syndrome	Retinal vasculitis Neuro-ophthalmic lesions Cranial nerve palsies Conjunctival granulomata
โรคเส้นเลือดอักเสบ Takayasu	Retinal arteriovenous anastomoses Retinal microaneurysms Peripheral retinal ischemia Retinal neovascularization

ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 16.

ตารางที่ 7 แสดงผลของยาในการรักษาโรครูมาติกและอาการทางตาที่เกิดขึ้น

ยาทางรูมาติก	อาการทางตา
ยาต้านมาเลเรีย	Toxic maculopathy, retinopathy Whorl keratopathy Toxic neuropathy
ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์	Whorl keratopathy Optic neuropathy Photosensitivity Nystagmus Retinal/subconjunctival hemorrhage
ยาต้านการอักเสบที่เป็นสารสเตียรอยด์	Cataract Glaucoma
Gold salts	Corneal/lens deposits (มากกว่า 1.5 g/kg)
Methotrexate	Punctuate keratopathy
D-penicillamine	Optic neuropathy

ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 16.

เอกสารอ้างอิง

1. Thompson M, Eadie S. Keratoconjunctivitis sicca and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956;15:21-5
2. Mody GM, Hill JC, Meyers O. Keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1988;7:237
3. Isubota K. New approaches to dry-eye therapy. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:115-29
4. McGavin DD, Williamson J, Forrester JW, Foulds WS, Buchanan WW, Dick WC, Lee P, Macsween RN, Whaley K. Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol* 1976;60:192-226
5. Sujit BA, Jose SP, Sophie J, Bakri MD, Keith H, Baratz MD, Eric L, Matteson MD, David MS. Anti-cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor, and ocular symptoms typical of rheumatoid arthritis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:75-83
6. Fong LP, Sainz de la Maza M, Rice BA, Kupferman AE, Foster CS. Immunopathology of scleritis. *Ophthalmology* 1991;98:472-9
7. Usui Y, Parikh J, Goto H, Rao NA. Immunopathology of necrotizing scleritis. *Br J Ophthalmol* 2008;92:417-9
8. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. *Ophthalmology* 1984;91:1253-63
9. Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT. Therapy insight:scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;4:219-26
10. Ashok D, Ayliffe H, Kiely PD. Necrotizing scleritis associated with rheumatoid arthritis:long-term remission with high-dose infliximab therapy. *Rheumatology* 2005;44:950-1
11. Botsios C, Sfriso P, Ostuni PA, Todesco S, Punzi L. Efficacy of the IL-1 receptor antagonist, anakinra, for the treatment of diffuse anterior scleritis in rheumatoid arthritis. Report of two cases. *Rheumatology* 2007;46:1042-3
12. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976;08;35(4):354-6
13. Ali A, Samson CM. Seronegative spondyloarthropathies and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2007 Nov;18(6):476-80
14. Skare TL, Silva TQ, Pastro PC. Uveitis and spondyloarthritis:prevalence and relationship with joint disease. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70(5):827-30
15. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bértolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2006;26(12):1143-6
16. Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:217-41

17. Chen CH, Lin KC, Chen HA, Liao HT, Liang TH, Wang HP, Chou CT. Association of acute anterior uveitis with disease activity, functional ability and physical mobility in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Chinese patients in Taiwan. *Clin Rheumatol* 2007;26(6):953-7
18. Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *New Eng Med* 1983;26:1606-15
19. Natkunarajah M, Kaptoge S, Edelsten C. Risks of relapse in patients with acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):330-4
20. Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol* 2008;27:503-9
21. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers JJ, Vader JP, Michetti P. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2007;76:141-8
22. Ellis PP, Gentry JH. Ocular complications of ulcerative colitis. *Am J Ophthalmol* 1964;58:779-85
23. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine(Baltimore)* 1976;55(5):401-12
24. Linssen A, Meenken C. Outcome of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995;120:351-61
25. Pathanapitoon K, Suksomboon S, Kunavisarut P, Ausayakhun S, Wattananikom S, Leetrakool N, Rothova A. HLA-B27-associated acute anterior uveitis in the university referral centre in north Thailand: clinical presentation and visual prognosis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1448-50
26. Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brézin AP. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Prac Rheum* 2006;2(7):393-7
27. Chan SM, Hudson M, Weis E. Anterior and intermediate uveitis cases referred to a tertiary centre in Alberta. *Can J Ophthalmol* 2007;42(6):860-4
28. Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:217-41
29. Dinning WJ, Perkins ES. Immunosuppressive agents in uveitis: a preliminary report of experience with chlorambucil. *Br J Ophthalmol* 1975;59(8):397-403
30. Diaz-Llopis M, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin A treatment of Behcet's disease: a longterm study. *Current Eye Res* 1990;9:17-23
31. Brydak-Godowska J. Ocular changes and general condition in lupus erythematosus (SLE)-own observation. *Klin Oczna* 2007;109(1-3):11-4
32. Steinberg AD, Talal N. The coexistence of Sjogren is syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1971;74(1):55-61
33. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, Husby G, Axell T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med* 1999;28(7):317-22
34. Steinberg AD, Talal N. The coexistence of Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1971;74:55-61
35. Sainz de la Maza, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with rheumatoid arthritis and with other systemic immune-mediated disease. *Ophthalmol* 1994;101:1281-6
36. Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easter-brook M. Lupus retinopathy: patterns, associations, and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988;31(9):1105-10
37. Arevalo JF, Lowder CY, Muci-Mendoza R. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13(6):404-10
38. Vine AK, Barr CC. Proliferative lupus retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102(6):852-4
39. Jabs DA, Fine SL, Hochberg MS. Severe retinal vasoocclusive disease disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986;104(4):558-63
40. Koch JW, al Nawaisehl, Koch FH. Severe occlusive bilateral retinal vasculitis within the scope of seronegative systemic lupus erythematosus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992;201(5):330-6
41. Dreyer EB, Morgan CM. Subretinal neovascularization in systemic lupus erythematosus. *Can J Ophthalmol* 1991;26(3):159-60
42. Izzedine H, Bodaghi B, Launay-Vacher V, Pharm D, Deray G. Oculorenal manifestations in systemic autoimmune diseases. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):209-22
43. Jabs DA, Fine SL, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986;104:558-63
44. Coroi M, Bontas E, Defranceschi M, Bartos D, Dorobantu M. Ocular manifestations of antiphospholipid (Hughes)'s syndrome-minor features? *Oftalmologia* 2007;51(3):16-22
45. Takayasu M. Case with unusual changes of the central vessels in the retina. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1908;12:554-6
46. Tanaka T, Shimizu K. Retinal arteriovenous shunts in Takayasu's disease. *Ophthalmology* 1987;94(11):1380-8
47. Keltner JL. Giant cell arteritis: signs and symptoms. *Ophthalmology* 1982;89(10):1101-10
48. Cullen JF. Occult temporal arteritis: a common cause of blindness in old age. *Br J Ophthalmol* 1967;51(8):513-25

49. Cullen JF, Coleiro JA. Ophthalmic complications of giant cell arteritis. *Surv Ophthalmol* 1976;20(4):247-60
50. Huston KA, Hunder GG, Lie JT. Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Ann Intern Med* 1978;88(2):162-7
51. Lockskin MD. Diplopia as early sign of temporal arteritis: report of two cases. *Arthritis Rheum* 1970;13(4):419-21
52. Verdick M, Nielsen NV. Acute transient ophthalmoplegia in giant-cell arteritis: report of a case. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975;53(6):875-8
53. Barricks ME, Traviesa DB, Glaser JS. Ophthalmoplegia in cranial Arteritis. *Brain* 1977;100(2):209-21
54. Dimant J, Grob D, Brunner NG. Ophthalmoplegia, ptosis, and miosis in temporal arteritis. *Neurology* 1980; 30(10): 1054-8
55. Cohen RD, Conn DI, Ilstrup DM. Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin Proc* 1980;55(3):146-55
56. Akova YA, Jabbur NS, Foster CS. Ocular presentation of polyarteritis nodosa: clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy. *Ophthalmology* 1993;100(12):1775-81
57. Stefani FH, Brandt F, Pielsticker K. Periarteritis nodosa and thrombotic thrombocytopenic purpura with serous retinal detachment in siblings. *Br J Ophthalmol* 1978;62(6):402-7
58. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis* 1985;4(3):258-61
59. Ohno S, Miyajima T, Higuchi M, Yoshida A, Matsuda H, Saheki Y, et al. Ocular manifestations of Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Ophthalmol* 1982;93(6):713-7
60. Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafirakis P, Sangwan V, Nguyen Q, Uy H, Baltatzis S, Foster CS. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28:1025-32
61. Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope* 2002 Nov;112(11):1945-50
62. Straatsma BR. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1957;44:789-93
63. Greenberger MH. Central retinal artery closure in Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 1967;63(3):515-6
64. Haynes BF, Fishman ML, Fauci AS. The ocular manifestations of Wegener's granulomatosis: fifteen years experience and review of the literature. *Am J Med* 1977;63(1):131-41
65. Jaben SL, Norton EWD. Exudative retinal detachment in Wegener's granulomatosis: case report. *Ann Ophthalmol* 1982;14(8):717-20
66. Power WJ, Rodriguez A, Neves RA, Lane L, Foster CS. Disease relapse in patients with ocular manifestations of Wegener granulomatosis. *Ophthalmology* 1995;102(1):154-60
67. Robin JB, Schanzlin DJ, Meisler DM. Ocular involvement in the respiratory vasculitides. *Surv Ophthalmol* 1985;30(2):127-40
68. Vitali C, Genovesi-Ebert F, Romani A, Jeracitano G, Nardi M. Ophthalmological and neuro-ophthalmological involvement in Churg-Strauss syndrome: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(6):404-8
69. Horan EC. Ophthalmic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Br J Ophthalmol* 1969;53(6):388-92
70. Schwab IR, DiBartolomeo A, Farber M. Ocular changes in scleroderma. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO Suppl)* 1986;27:97-9
71. West RH, Barnett AJ. Ocular involvement in scleroderma. *Br J Ophthalmol* 1979;63(12):845-7
72. Mancel E, Janin A, Gosset D, Hatron PY, Gosselin B. Conjunctival biopsy in scleroderma and primary Sjogren's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993;115(6):792-9
73. Coyle EF. Scleroderma of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1956;40:239-41
74. Manschot WA. Generalized scleroderma with ocular symptoms. *Ophthalmologica* 1965;149:131-3
75. Grennan DM, Forrester J. Involvement of the eye in SLE and scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1977;36(2):152-6
76. Farkas TG, Sylvester V, Archer D. The choroidopathy of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Ophthalmol* 1972;74(5):875-86
77. Long PR, Miller OF. Linear scleroderma : report of a case presenting as persistent unilateral eyelid edema. *J Am Acad Dermatol* 1982;7(4):541-4
78. Stone RA, Scheie HG. Periorbital scleroderma associated with heterochromia iridis. *Am J Ophthalmol* 1980; 90(6):858-61
79. Dorwart BB. Periorbital edema in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1974;80(2):273
80. Serup I, Serup L, Sjo O. Localized scleroderma "encoup de sabre" with external eye muscle involvement at the same line. *Clin Exp Dermatol* 1984;9(2):196-200
81. Segal P, Jablonska S, Mrzyglod S. Ocular changes in linear scleroderma. *Am J Ophthalmol* 1961;51:807-9
82. Tang RA, Mewis-Christmann L, Wolf J, Wilkins RB. Pseudo oculomotor palsy as the presenting sign of linear scleroderma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986;23(5):236-8
83. Susac JO, Garcia-Mullin R, Glaser JS. Ophthalmoplegia in dermatomyositis. *Neurology* 1973;23(3):305-10
84. Bruce GM. Retinitis in dermatomyositis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1938;36:282-5
85. Lisman JV. Dermatomyositis with retinopathy : report of a case. *Arch Ophthalmol* 1947;37:155-7
86. Liebman S, Cook C. Retinopathy with dermatomyositis. *Arch Ophthalmol* 1965;74:704-7

87. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Proc Mayo Clin* 1965;40:433-6
 88. Watanabe Y, Ueda M, Adachi-Usami E. Retinal detachment in identical twins with Stickler syndrome type 1. *Br J Ophthalmol* 1996;80(11):976-81
 89. Wilson MC, McDonald-McGinn DM, Quinn GE, Markowitz GD, LaRossa D, Pacuraru AD, et al. Long-term follow-up of ocular findings in children with Stickler's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;122(5):727-8
 90. Carlson DM, Helgeson MK, Hiatt JA. Ocular ochronosis from alkaptonuria. *J Am Optom Assoc* 1991;62(11):854-6
 91. Magargal LE, Donoso LA, Goldberg RE. Ocular manifestations of relapsing polychondritis. *Retina* 1981;1(2):96-9
 92. Brink H, Rademakers J, Verbeek A, van Ede A, Tilanus S. Ocular manifestations of relapsing polychondritis: three case histories. *Doc Ophthalmol* 1994;87(2):159-66
 93. Rucker CW, Ferguson RH. Ocular manifestations of relapsing polychondritis. *Arch Ophthalmol* 1965;73:46-50
 94. Hoang-Xaun T, Foster CS, Rice BA. Scleritis in relapsing polychondritis: response to therapy. *Ophthalmology* 1990;97(7):892-8
 95. McKay DAR, Watson PG, Lyne AJ. Relapsing polychondritis and eye disease. *Br J Ophthalmol* 1974;58(6):600-5
-

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2551-2553

แพทย์หญิงรัตนาวี ณ นคร	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	นายกกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธธีรต์ ลิวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	เลขาธิการ
แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุดม วิศิษฎ์สุนทร
พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาจ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเดวีย์ ตุมราควิน
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาวี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาจ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์รัฐเดวีย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ
แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์
นายแพทย์พรชัย เตชานวงษ์
แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงประพิศ เทพอารักษ์กุล
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี

คณะอนุกรรมการวิจัย

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
แพทย์หญิงรัตนาวี ณ นคร
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงกาญจนา จันทรสุน