ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วย
ที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส

นางสาวนราวดี โฆษิตเภสัช

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE DIFFERENCE OF POSITIVE ANTI-NUCLEOSOME ANTIBODY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BETWEEN ACTIVE AND INACTIVE DISEASE

Miss Naravadee Kositpesat

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2014

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส
โดย	นางสาวนราวดี โฆษิตเภสัช
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฎชน
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ รองศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงจงกลนี วงศ์ปิยะบวร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา)

....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฎชน)

....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ)

....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงจงกลนี วงศ์ปิยะบวร)

....กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิงนฤชา จิรกาลวสาน)

....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(นายแพทย์วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

นราวดี โฆษิตเภสัช : ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส (THE DIFFERENCE OF POSITIVE ANTI-NUCLEOSOME ANTIBODYIN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BETWEEN ACTIVE AND INACTIVE DISEASE) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ.นพ.สิทธิชัย อุกฤษฎชน, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ.พญ.มนาธิป โอศิริ, รศ. ดร.พญ.จงกลนี วงศ์ปิยะบวร , 75 หน้า.

ที่มา: โรคลูปุสเป็นโรคที่มีการสร้างแอนติบอดีต่อต้านตนเองหลายชนิดที่มากเกินไป และยังเป็นที่ถกเถียงกันในปัจจุบันเกี่ยวการตรวจหาแอนติบอดีต่อต้านตนเองเพื่อทำนายการกำเริบของโรค การศึกษาเกี่ยวกับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบของโรคยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส

วิธีการศึกษา: ตรวจเลือดเพื่อหาแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีด้วยวิธี Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) จากผู้ป่วยโรคลูปุสที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งแผนกผู้ป่วยในและแผนกผู้ป่วยนอก ตั้งแต่ 15 กันยายน พ.ศ.2557 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2558 โดยคัดผู้ที่มีโรคติดเชื้อและผู้ที่มีกลุ่มอาการ overlap syndrome ออกจากการศึกษา และเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อาการแสดงและ systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score นำมาวิเคราะห์ความแตกต่างของอาการแสดงการกำเริบของโรค และอวัยวะที่โรคกำเริบ ตาม SLEDAI score ระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยโรคลูปุส เป็นเพศหญิง จำนวน 46 ราย (ร้อยละ 93.9) และตรวจพบผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (> 20 RU/mL) จำนวน 28 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 49 ราย (ร้อยละ 57.1) และผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (<20 RU/mL) จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 42.9) โดยมีสัดส่วนของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในกลุ่มที่มีการกำเริบของโรคมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกำเริบของโรค แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 44.9 และ 12.2 ตามลำดับ, p<0.001) โดยมีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสัมพันธ์กับการกำเริบที่ไต (p=0.01) และผิวหนัง (p=0.01) ผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสัมพันธ์กับผลบวกแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี (r=0.88, p<0.01)

สรุปผลการวิจัย: ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบของโรคมีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมากกว่าผู้ที่ไม่มีการกำเริบของโรค ผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสัมพันธ์กับการกำเริบที่ไตและผิวหนัง และสอดคล้องกับผลบวกแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต ....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก ....
ปีการศึกษา 2557	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม ....
	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม ....

5674037430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS / ANTI-NUCLEOSOME ANTIBODY / ANTI-DOUBLE STRANDED DNA ANTIBODY

NARAVADEE KOSITPESAT: THE DIFFERENCE OF POSITIVE ANTI-NUCLEOSOME ANTIBODYIN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BETWEEN ACTIVE AND INACTIVE DISEASE. ADVISOR: ASST. PROF. SITTICHAI UKRITCHON, M.D., CO-ADVISOR: PROF. MANATHIP OSIRI, M.D., ASSOC PROF. JONGKONNEE WONGPIYABOVORN, M.D., Ph.D., 75 pp.

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prototype of systemic autoimmune disease associated with the presence of multiple autoantibodies. Prediction of disease activity by some specific autoantibodies are still controversial. This study focus on anti-nucleosome antibody (ANuA) and SLE disease activity in clinical practice.

Objective: To determine the difference of positive ANuA in patients with SLE between active and inactive disease.

Methods: Both in-patient and out-patient department SLE patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand from 15 Sep 2014 to 31 Jan 2015 were prospectively enrolled. Exclusion criteria were overlap syndrome and infections. The demographic data, clinical features of SLE including systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score were recorded. The patients were divided into 2 groups (active and inactive disease) according to SLEDAI score. Serum ANuA were detected by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The clinical features, disease activity and organ involvement of the patients between active and inactive group were analyzed.

Results: Forty-nine patients with SLE were enrolled. Forty-six patients (93.9%) were female. Positive ANuA (> 20 RU/mL) and negative ANuA (<20 RU/mL) were detected in 28 patients (57.1%) and 21 patients (42.9%) respectively. The proportion of ANuA in active group (44.9%) was more than inactive group (12.2%) with statistical significance (P<0.001). Positive ANuA was associated with several organ involvements: renal (p=0.01) and mucocutaneous involvement (p=0.01). Positive ANuA had a positive correlation with anti-double stranded DNA antibody (Anti-dsDNA Ab) (r=0.88, p<0.01).

Conclusion: SLE patients with active disease had significantly higher positive ANuA than SLE patients with inactive disease. Positive ANuA was associated with renal and mucocutaneous involvement. Positive ANuA was correlated with anti-dsDNA Ab.

Department:	Medicine	Student's Signature	....
Field of Study:	Medicine	Advisor's Signature	....
Academic Year:	2014	Co-Advisor's Signature	....
		Co-Advisor's Signature	....

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำวิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงตามจุดประสงค์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และกรรมการทุกท่านที่ให้คำปรึกษา

ช่วยแก้ไขปัญหาและอุปสรรคต่างๆ และเอื้อเฟื้อผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน

2. ศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงจงกลนี วงศ์ปิยะบวร

3. ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ

4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา ผู้ให้คำปรึกษาการทำวิจัย

และช่วยแก้ไขปัญหาและอุปสรรคต่างๆเกี่ยวกับงานวิจัย

5. นายแพทย์วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช กรรมการวิทยานิพนธ์จากภายนอกสถาบัน

สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่มที่ช่วย ให้คำปรึกษาการทำวิจัย

อาจารย์ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ให้คำปรึกษาการทำวิจัยและช่วยแก้ไขปัญหาและอุปสรรคต่างๆเกี่ยวกับงานวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์

อาจารย์ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ธนะภูมิ รัตนานุพงศ์

ผู้ช่วยเหลือด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขอบคุณเจ้าหน้าที่ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่าน

1. คุณนิรมล ธรรมาเจริญราช

2. คุณญดา แก้วโอภาส

3. คุณกัณฐาภรณ์ ดิษเย็น

ท้ายสุดนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ผู้ที่ให้ความช่วยเหลือทุกประการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย....................ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ....................จ

กิตติกรรมประกาศ....................ฉ

สารบัญ....................ช

สารบัญตาราง....................ญ

สารบัญรูปภาพ....................ฏ

สารบัญแผนภูมิ....................ฐ

สารบัญกราฟ....................ฑ

บทที่ 1 บทนำ....................1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการวิจัย....................1

1.2 คำถามของการวิจัย....................2

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย....................3

1.4 สมมุติฐาน....................3

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย....................3

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น....................4

1.7 คำสำคัญ....................4

1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย....................4

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข....................4

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย....................4

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง....................5

2.1 แนวคิดและทฤษฎี....................5

2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง....................6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หน้า

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 21
3.1 รูปแบบการวิจัย 21
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย 21
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง 22
3.4 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย 22
3.5 การดำเนินการวิจัย 25
3.6 การเก็บรวบรวมข้อมูล 26
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล 27
3.8 การนำเสนอข้อมูล 27
3.9 ปัญหาทางจริยธรรม 28
3.10 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน 28
3.11 งบประมาณ 28
บทที่ 4 ผลการศึกษา 29
4.1 ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา 29
4.2 ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส 32
4.3 ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสจำแนกตามระดับการกำเริบของโรค 33
4.4 ความแตกต่างของผลแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสจำแนกตามอวัยวะที่โรคกำเริบ 36
4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี 46
4.6 ความแตกต่างของระดับคอมพลีเมนท์ระหว่างผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 48

หน้า

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ 50
5.1 อภิปรายผลการวิจัย 50
5.2 สรุปผลการวิจัย 54
5.3 ข้อเสนอแนะ 55
รายการอ้างอิง 56
ภาคผนวก 67
ภาคผนวก ก 68
ภาคผนวก ข 69
ภาคผนวก ค 70
ภาคผนวก ง 74
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 75

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงหลักฐานการตรวจพบนิวคลิโอโซมในโรคลูปุสจำแนกตามอวัยวะต่างๆ 12

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับแอนติดับเบิ้ล.. 14

ตารางที่ 3 แสดงผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและโรคอื่น 16

ตารางที่ 4 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปุส.. 23

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา.. 31

ตารางที่ 6 แสดงความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส.. 32

ตารางที่ 7 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระดับการกำเริบของโรค 34

ตารางที่ 8 แสดงระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระดับการกำเริบของโรค........................... 35

ตารางที่ 9 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจำแนกตามอวัยวะที่โรคกำเริบ 36

ตารางที่ 10 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจำแนกตามระบบไต โลหิต และผิวหนัง 37

ตารางที่ 11 แสดงอาการแสดงทางระบบไต... 39

ตารางที่ 12 แสดงอาการแสดงทางระบบโลหิต 41

ตารางที่ 13 แสดงอาการแสดงทางระบบผิวหนัง 44

ตารางที่ 14 แสดงความสอดคล้องของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี 47

ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวกและค่าทำนายผลลบ ของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี สำหรับบอกการกำเริบของโรคลูปุส 47

ตารางที่ 16 แสดงความแตกต่างของระดับคอมพลีเมนท์ระหว่างผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 49

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างของโครโมโซมและหน่วยย่อย 6

รูปภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างของนิวคลิโอโซม... 7

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระบบไต........... 38

แผนภูมิที่ 2 แสดงอาการแสดงทางระบบไตในผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 40

แผนภูมิที่ 3 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระบบโลหิต...... 41

แผนภูมิที่ 4 แสดงอาการแสดงทางระบบโลหิตในผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี.... 42

แผนภูมิที่ 5 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระบบผิวหนัง ... 43

แผนภูมิที่ 6 แสดงอาการแสดงทางระบบผิวหนังในผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี.. 45

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญกราฟ

กราฟที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและค่า SLEDAI score 35

กราฟที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี 48

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการวิจัย

โรคลูปุส (Systemic Lupus Erythematosus) เป็นโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) ที่มีการสร้างแอนติบอดีต่อต้านตนเอง (autoantibody) หลายชนิด ปัจจุบันยังไม่มีการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานสูงสุด (gold strandard) เพื่อวินิจฉัยโรคลูปุส การวินิจฉัยโรคโรคลูปุสอาศัยข้อมูลลักษณะอาการทางคลินิก การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ และการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่ให้ลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายกับโรคลูปุส[1]

แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี (anti-double stranded DNA antibody) เป็นแอนติบอดีต่อต้านตนเองจำเพาะต่อโรคลูปุสชนิดแรกที่ค้นพบในปีค.ศ. 1957 (พ.ศ. 2500) แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีถูกจัดเป็นหนึ่งในเกณฑ์การจัดแยกโรคลูปุสของ American College of Rheumatology[2, 3]

การตรวจวัดแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีนั้นมีหลายวิธีด้วยกัน ในเวชปฏิบัติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เดิมใช้การตรวจแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีด้วยเทคนิคมาตรฐานคือ *Crithidia luciliae* immunofluorescence (CLIF) assay ซึ่งมีความยุ่งยากในขั้นตอนการเพาะเลี้ยงโปรโตซัว (protozoa) และต้องอาศัยความชำนาญของเจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ในการแปลผล[4] จึงเป็นที่มาของการพัฒนาการตรวจแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีด้วยเทคนิค Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ในปัจจุบัน ที่มีความไว (sensitivity) สูงใกล้เคียงกับเทคนิคเดิมคือ ร้อยละ 93.54 แต่มีความจำเพาะ (specificity) เพียงร้อยละ 67.69[5] เพื่อทดแทนเทคนิคเดิมเนื่องจากมีความไวและความจำเพาะสูงใกล้เคียงกับเทคนิคมาตรฐาน

การตรวจวัดแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีโดยเทคนิค ELISA เป็นวิธีที่นำดีเอ็นเอจากไทมัส (Thymus) ของลูกวัวมาเป็นโมเลกุลพื้นฐาน เคลือบบน microtiter plates ที่มีการเตรียมโปรตีนเชื่อม (linked protein) ไว้ก่อน โดยในอดีตจะใช้สาร protamine sulfate เป็น linked protein ต่อมาภายหลังพบว่า linked protein ทำให้เกิดปฏิกิริยาที่ไม่จำเพาะต่อดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอทำให้เกิดผลบวกลวง จึงมีการพัฒนาโดยการนำเอานิวคลิโอโซม (nucleosome) มาใช้เป็น linked protein แทน[6] โดยอาศัยข้อมูลในอดีตที่พบว่าแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีให้

มักผลบวกสอดคล้องกับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (anti-nucleosome antibody) แต่ในทางกลับกันเมื่อแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีให้ผลบวกแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีไม่จำเป็นต้องให้ผลบวกเสมอไป โดยพบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมักตรวจพบก่อนแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี[7] และมีความจำเพาะสูงกว่าแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุส[8]

แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี คือแอนติบอดีต่อต้านตนเองที่จับกับ nucleosome epitope บนโครมาตินโดยเป็นแอนติบอดีต่อต้านตนเองที่อาจเป็นส่วนหนึ่งของพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของโรคลูปุส โดยแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยโรคลูปุสโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบที่ไต

แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอาจช่วยในการวินิจฉัยโรคลูปุส โดยสามารถตรวจพบได้ร้อยละ 60 ในผู้ป่วยโรคลูปุสที่ตรวจไม่พบแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี[9] โดยมีความไวและความจำเพาะสูงกว่าแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี[10] ซึ่งอาจจะมีประโยชน์สูงกว่าในแง่เป็นเครื่องมือสำหรับช่วยในการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรค แต่ไม่เป็นที่นิยมในการตรวจวินิจฉัยในเวชปฏิบัติ เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมานั้นยังไม่สามารถสรุปได้ว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีประโยชน์สูงกว่าแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี

จึงเกิดแนวคิดสำหรับงานวิจัยนี้ในการศึกษาความแตกต่างระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบของโรค ความรุนแรงของโรคและอวัยวะที่โรคกำเริบในผู้ป่วยโรคลูปุส

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามการวิจัยหลัก

ผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุสอย่างน้อยร้อยละ 36 ใช่หรือไม่

คำถามวิจัยรอง

1. ผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสมีความแตกต่างกันในระดับการกำเริบของโรคหรือไม่

2. ผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสมีความแตกต่างกันในอวัยวะที่โรคกำเริบหรือไม่

3. แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีและแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสมีความสอดคล้องกันหรือไม่

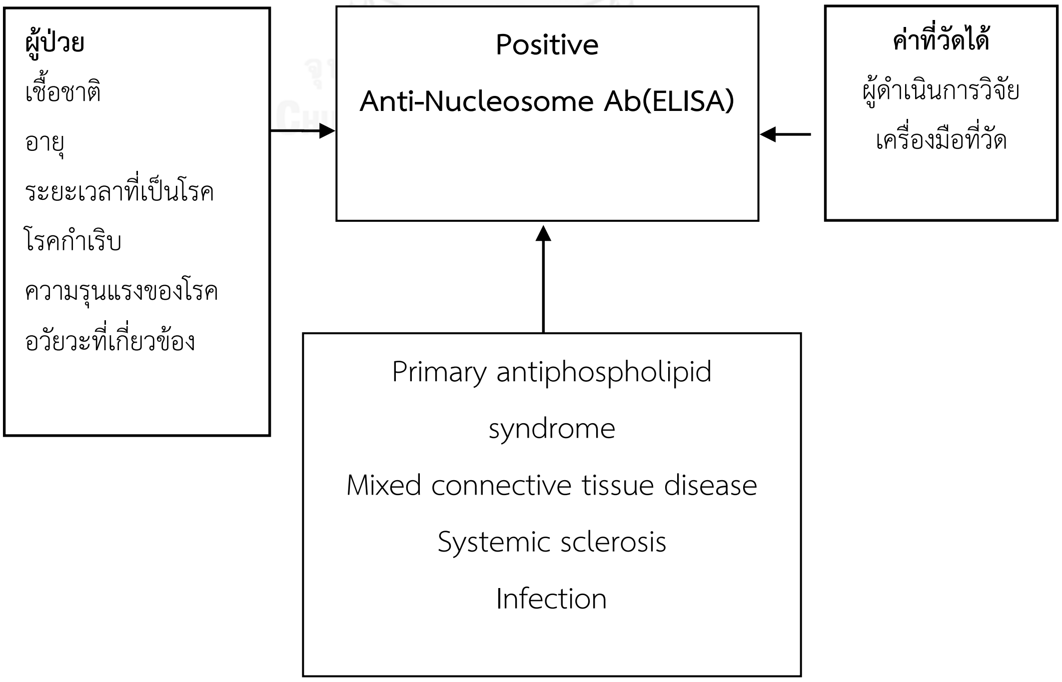
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส
2. เพื่อศึกษาความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระดับการกำเริบของโรคและอวัยวะที่โรคกำเริบในผู้ป่วยโรคลูปุส
3. เพื่อศึกษาความสอดคล้องระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุส

1.4 สมมุติฐาน

ผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบมากกว่าผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสที่ไม่มีการกำเริบของโรคอย่างน้อยร้อยละ 36

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ

1.7 คำสำคัญ

Anti-nucleosome antibody

Anti-double stranded DNA antibody

Systemic lupus erythematosus

1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย

1. การวิจัยโดยการสังเกต เชิงวิเคราะห์ ณ ช่วงเวลา 1 ปีอาจได้ผลไม่ตรงกับความเป็นจริงที่เกิดขึ้นในกลุ่มประชากร

2. การตรวจวัดแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีข้อจำกัดเฉพาะการวิจัย และยังไม่ใช่วิธีการตรวจที่เป็นมาตรฐานในเวชปฏิบัติทั่วไป

3. ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาอาจเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคสูงกว่าประชากรทั่วไป เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิซึ่งได้รับการส่งต่อผู้ป่วยที่มีอาการหนักจากโรงพยาบาลทั่วไป

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข

เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ผู้ป่วยเก่า อาจทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคได้ครบถ้วนการแก้ไขคือ ต้องมีการสอบถามประวัติผู้ป่วยเพิ่มเติมก่อนเข้าทำการวิจัยนี้

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้ทราบความสัมพันธ์ของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสกับการกำเริบของโรค อวัยวะที่โรคกำเริบ และความรุนแรงของโรค และความสอดคล้องของผลตรวจแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัย และการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวคิดและทฤษฎี

โรคลูปุสเป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดอาการเกี่ยวข้องกับอวัยวะหลายระบบในร่างกาย มีลักษณะเฉพาะคือ มีระยะโรคกำเริบ และระยะโรคสงบ ในระยะที่มีการกำเริบของโรค ระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติจะเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อระบบต่างๆ อาจก่อให้เกิดความพิการ โรคแทรกซ้อน และการเสียชีวิตก่อนวัยอันสมควร ปัจจัยที่กระตุ้นให้มีการกำเริบของโรคมีหลายปัจจัย อาทิเช่น โรคติดเชื้อ ภาวะอารมณ์ ความเครียด ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุและกลไกการก่อโรคที่แน่ชัด ทำให้การรักษาโรคยังไม่สามารถเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันให้กลับมาเป็นปกติเหมือนผู้ที่ไม่เป็นโรคได้ ทำได้เพียงยับยั้งการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในช่วงที่มีการกำเริบของโรคโดยใช้ยากดภูมิคุ้มกัน การทราบถึงพยาธิกำเนิดจะนำไปสู่การสร้างองค์ความรู้ใหม่ในการรักษาโรคในอนาคต จากข้อมูลในปัจจุบัน พบว่าพยาธิกำเนิดอาจเกิดจากปัจจัยทางกรรมพันธุ์ และสิ่งแวดล้อมส่งเสริมให้เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน จนทำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติและเกิดเป็นโรคลูปุส โดยพบระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติเป็นเวลาหลายปีก่อนตรวจพบอาการแสดงของโรคลูปุส[1, 2, 11-14]

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันในโรคลูปุส เกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อต้านตนเอง โดยโรคลูปุสถือเป็นโรคที่มีความสลับซับซ้อนที่สุด ในการสร้างแอนติบอดีต่อต้านตนเองหลายชนิดและทำให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะต่างๆหลายรูปแบบ แอนติบอดีต่อต้านตนเองแต่ละชนิดอาจมีความจำเพาะต่ออวัยวะที่แตกต่างกัน นำไปสู่อาการแสดงของโรคลูปุสที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล องค์ความรู้ในปัจจุบันสามารถอธิบายกลไกพื้นฐานในการเกิดความเสียหายต่ออวัยวะต่างๆ ได้เพียงบางส่วน เนื่องจากความสลับซับซ้อนของการสร้างแอนติบอดีต่อต้านตนเองหลายชนิด มีกลไกการทำลายอวัยวะแตกต่างกันมาก[1, 2, 12, 15]

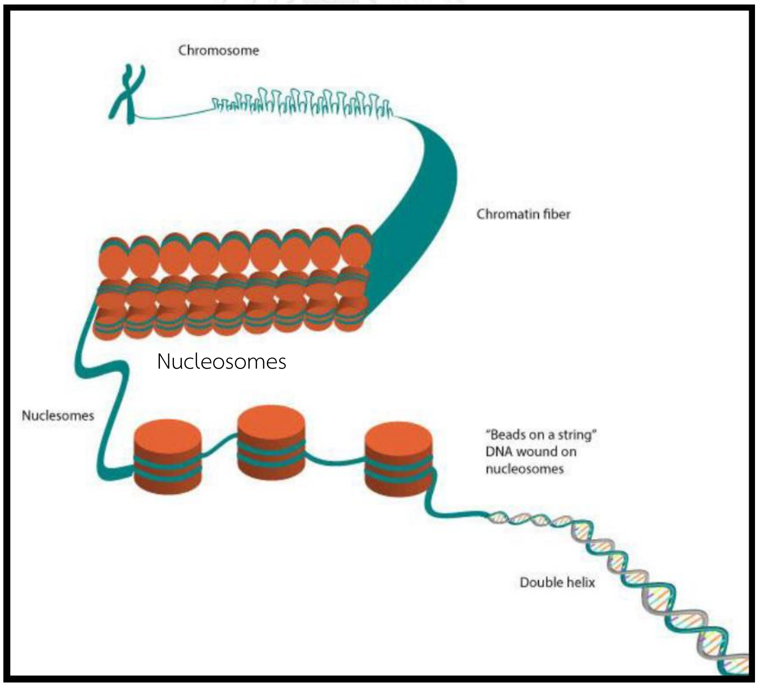
การศึกษาแอนติบอดีต่อต้านตนเองแต่ละชนิดจึงมีความสำคัญต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลูปุส เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานสูงสุด (gold strandard) เพื่อวินิจฉัยโรคลูปุส การวินิจฉัยโรคลูปุสอาศัยข้อมูลลักษณะอาการทางคลินิก การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ และการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่ให้ลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายกับโรคลูปุส[1-4, 11]

2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.2.1 นิวคลิโอโซม

นิวเคลียส (nucleus) ของเซลล์ประกอบด้วย โครโมโซม (chromosome) ในมนุษย์มีโครโมโซม 23 คู่ภายในบรรจุเส้นใยโครมาติน (รูปที่ 1) และในแต่ละโครมาตินมีหน่วยย่อยเรียกว่านิวคลิโอโซมซึ่งประกอบด้วยดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid, DNA) 1 หน่วย ซึ่งมี 146 คู่เบส (basepair) พันรอบฮิสโตน(histone) 8 โมเลกุล (H2A, H2B, H3, H4 อย่างละ 2 โมเลกุล) และเชื่อมกันระหว่างนิวคลิโอโซมด้วย linker DNA ตรงตำแหน่ง H1 ซึ่งเป็นฮิสโตนที่เชื่อมระหว่าง linker DNA [16-18] โดยดีเอ็นเอและฮิสโตนมีหน้าที่สำคัญในการถอดรหัสทางพันธุกรรม (gene transcription) และนิวคลิโอโซมยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการถอดรหัสทางพันธุกรรมโดยไม่ยอมให้เกิดกระบวนการเข้าถึงดีเอ็นเอของโปรตีนต่างๆอีกด้วย[19]

รูปภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างของโครโมโซมและหน่วยย่อย

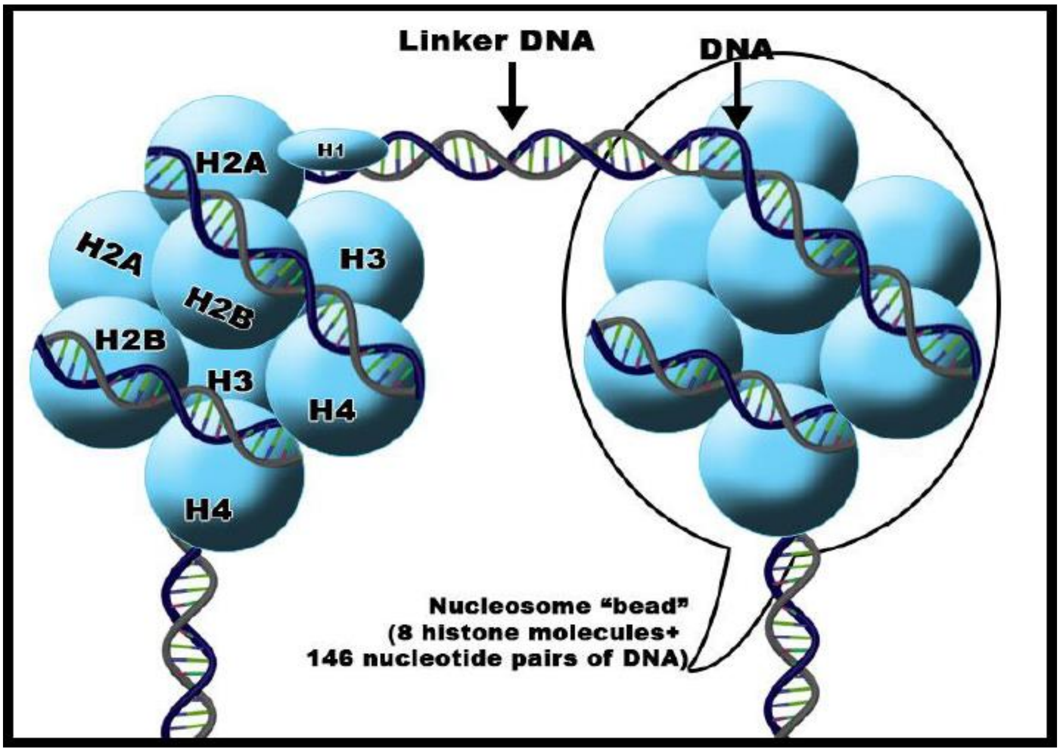


(ดัดแปลงมาจาก NHGRI's Digital Media Database)[20]

โครงสร้างของนิวคลิโอโซมถูกค้นพบโดย Olins และคณะในปีค.ศ. 1974 (พ.ศ. 2517) ด้วย electron microscopy พบลักษณะคล้ายลูกปัดที่เชื่อมกันด้วยเชือก (beads on string) โดย

ส่วนประกอบของเชือกคือ ดีเอ็นเอ และมีฮิสโตน 8 โมเลกุลประกอบกันเป็นลูกปัด[21] ต่อมาในปีค.ศ. 1997 (พ.ศ. 2540) โดย Luger และคณะ[18] และในปีค.ศ. 2000 (พ.ศ. 2543) โดย Harp และคณะ[22] ได้ทำการศึกษาโครงสร้างของนิวคลิโอโซมด้วยวิธี high-resolution X-ray structure พบลักษณะทางโครงสร้างดังแสดงในรูปภาพที่ 2

รูปภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างของนิวคลิโอโซม



(ดัดแปลงมาจาก Pearson Education Inc. 2012)[23]

Hargraves และคณะ[24] ได้ค้นพบลูปุสเซลล์ ซึ่งคือสารประกอบของนิวเคลียสที่ถูกกลืนกิน โดยสารประกอบของลูปุสเซลล์ (lupus erythematosus factor) ในไขกระดูกผู้ป่วยโรคลูปุส ในปี ค.ศ. 1948 (พ.ศ. 2491) ต่อมาพบว่าสารประกอบของลูปุสเซลล์ คือแอนติบอดีต่อต้านตนเองและลูปุสเซลล์ก็คือแอนติเจน (antigen) ของนิวเคลียส โดยแอนติบอดีต่อต้านตนเองทำปฏิกิริยากับแอนติเจนของนิวเคลียสในโรคลูปุสมีหลายชนิด และชนิดที่พบบ่อยได้แก่ แอนติบอดีต่อต้านตนเองที่ทำปฏิกิริยากับแอนติเจนของฮิสโตน[25-29] ดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอ (double-stranded DNA)[30-32] สมิท (smith) และ ribonucleoprotein[33, 34] โดยในภายหลังพบว่าการกระตุ้นหนูทดลองด้วย

แอนติเจนต่อฮิสโตนและดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอ เพียงอย่างเดียวไม่สามารถทำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อต้านตนเองได้[35-37]

Burlingame และคณะ[38] เชื่อว่านิวคลิโอโซมอาจเป็นแอนติเจนที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี และแอนติฮิสโตนแอนติบอดี (anti-histone antibody) เนื่องจากนิวคลิโอโซมสามารถยับยั้งปรากฏการณ์การจับกันของลูปุสเซลล์ได้ แต่ไม่พบการยับยั้งดังกล่าวต่อฮิสโตนและดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอจึงอาจสรุปได้ว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีเกี่ยวข้องกับปรากฏการณ์การจับกันของลูปุสเซลล์[39]

2.2.2 บทบาทของนิวคลิโอโซมกับโรคลูปุส

1. บทบาทด้านพันธุกรรม (genetics)
2. บทบาทด้านสารก่อภูมิต้านทานต่อต้านตนเอง (autoantigen)
3. บทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immunity)
4. บทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะ (adaptive immunity)
5. หลักฐานการตรวจพบนิวคลิโอโซมในโรคลูปุสตามอวัยวะต่างๆ (target binding sites)

บทบาทด้านพันธุกรรม

ความเกี่ยวข้องระหว่างพันธุกรรมกับนิวคลิโอโซม

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

ในปีค.ศ. 1998 (พ.ศ. 2541) Mohan และคณะ[40] ได้ศึกษายีน*sle1*ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 ในหนูทดลองที่เป็นโรคลูปุส พบว่าตำแหน่งของยีนดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับการเสียภาวะ tolerance ต่อโครมาตินและ H2A/H2B/DNA subnucleosome ทำให้มีระดับของแอนติบอดีต่อโครมาตินและ H2A/H2B/DNA subnucleosome เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรคลูปุสในหนูทดลอง

ต่อมาในปีค.ศ. 2001 (พ.ศ. 2544) Morel และคณะ[41] ได้ศึกษาหน่วยย่อยของยีน *sle1* ในหนูทดลองที่เป็นโรคลูปุส 3 ชนิดได้แก่ *sle1a, sle1b* และ *sle1c* พบว่าตำแหน่งของยีน *sle1a* และ *sle1b* มีระดับของแอนติบอดีต่อ H2A/H2B/DNA subnucleosome เพิ่มขึ้น

จากหลักฐานความเกี่ยวข้องระหว่างพันธุกรรมกับนิวคลิโอโซมในหนูทดลองที่เป็นโรคลูปุส สรุปได้ว่าปัจจัยทางพันธุกรรมอาจมีผลต่อการเพิ่มระดับของแอนติบอดีต่อนิวคลิโอโซม แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานการศึกษาในมนุษย์

บทบาทด้านสารก่อภูมิต้านทานต่อต้านตนเอง

จากข้อมูลทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ พบว่ากลไกการเกิดโรคลูปุส ส่วนหนึ่งเกิดจากการเสียความสามารถในการกำจัดเซลล์ตายโดยกระบวนการกลืนกินของเซลล์[42-46] ปริมาณเซลล์ตายที่เพิ่มขึ้นในเนื้อเยื่อทำให้มีปริมาณของนิวคลิโอโซมเพิ่มขึ้น[47] แต่การเพิ่มขึ้นของเซลล์ตายเพียงอย่างเดียวนั้นไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการผลิตแอนติบอดีต่อต้านตนเองได้

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

ในกระบวนการกำจัดเซลล์ตายของผู้ป่วยโรคลูปุส เกิดการเปลี่ยนแปลงของนิวคลิโอโซมและโปรตีนหลายชนิดทำให้มีสารก่อภูมิต้านทานต่อต้านตนเองเกิดขึ้น[48, 49] โดยมีการศึกษาในหนูทดลองและการศึกษานอกกาย (in vitro) พบว่าในเซลล์ตายของผู้ป่วยโรคลูปุสเป็นแหล่งสะสมของสารก่อภูมิต้านทานต่อต้านตนเอง ซึ่งมีคุณสมบัติที่แตกต่างจากเซลล์ตายที่พบในคนปกติ คือเกิดภาวะการเติมหมู่อะเซทิลที่เพิ่มขึ้น (hyperacetylation) ของนิวคลิโอโซม โดยภาวะนี้จะชักนำให้เกิดสัญญาณอันตราย (danger signals) ทำให้โครมาตินถูกเอนไซม์ย่อยได้ง่ายขึ้นและทำให้เกิด neoepitope ซึ่งเป็น immunogenic epitope ที่สามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเดนไดรติกเซลล์ (dendritic cell maturation) ให้พัฒนาเป็น plasmacytoid dendritic cell และกระตุ้นทั้งระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดและระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะ ทำให้มีการสร้างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีเกิดขึ้น โดยปัจจุบันยังไม่ทราบบทบาทที่แน่ชัดของการเติมหมู่อะเซทิลที่เกิดในคนปกติ[50, 51]

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานการศึกษาในมนุษย์ด้านเกิดการเปลี่ยนแปลงของนิวคลิโอโซมต่อบทบาทด้านสารก่อภูมิต้านทานต่อต้านตนเอง

บทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด

บทบาทต่อเดนไดรติกเซลล์

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

มีการศึกษาในหนูทดลองที่มีการยับยั้งยีนของโปรตีนแปลงสัญญาณ (adaptor protein) MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) พบว่านิวคลิโอโซมสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเดนไดรติกเซลล์และมีการสร้างซัยโตไคน์ก่อการอักเสบ (proinflammatory cytokines) ได้แก่ tumor necrosis factor-alpha (TNF-α),

interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12p40 เพิ่มขึ้น โดย IL-8 ซึ่งมีคุณสมบัติในการดึงดูดนิวโตรฟิล (neutrophil chemoattractant) อาจส่งเสริมให้มีการอักเสบเพิ่มขึ้น[52]

ข้อมูลในมนุษย์

นิวคลิโอโซมสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเดนไดรติกเซลล์ โดยมีการศึกษาพบนิวคลิโอโซมจับกับ high mobility group box protein 1 (HMGB1) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของโครโมโซมในภาวะปกติจะจับกับดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอ, single-stranded DNA และนิวคลิโอโซม ทำหน้าที่รักษาสภาพโครงสร้างของนิวคลิโอโซมและมีส่วนร่วมในกระบวนการควบคุมการถอดรหัสทางพันธุกรรม[53] กลายเป็น HMGB1-nucleosome complexes และจับกับ Toll-like receptor (TLR) 2 โดยกระตุ้นการส่งสัญญาณผ่านทางโปรตีนแปลงสัญญาณ MyD88 ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของโปรตีนส่งสัญญาณภายในเซลล์ nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-KB) มีผลกระตุ้นยีนของซัยโตไคน์ก่อการอักเสบและคีโมไคน์ (chemokine) ทำให้มีการสร้างซัยโตไคน์ก่อการอักเสบและคีโมไคน์เพิ่มขึ้นโดยพบว่ามีการสร้าง TNF-α, IL-1β,IL-6 และ IL-10 สูงขึ้นจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมโครเฟจ (macrophage) เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ และ HMGB1-nucleosome complexes ยังกระตุ้นการเจริญเติบโตของเดนไดรติกเซลล์โดยวัดได้จากมีการกระตุ้นการแสดงออกของโมเลกุล major histocompatibility complex (MHC) class II, โมเลกุลร่วมกระตุ้น CD 86 และโมเลกุล CD83 บนเดนไดรติกเซลล์[54]

จากข้อมูลทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์พบว่านิวคลิโอโซมสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเดนไดรติกเซลล์ทั้งกระตุ้นการส่งสัญญาณผ่านทางโปรตีนแปลงสัญญาณ MyD88 และไม่ผ่าน MyD88

บทบาทต่อนิวโตรฟิล

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

มีการศึกษาในหนูทดลองที่มีการยับยั้งยีนของ TLR2/TLR4 (เพื่อกำจัดปัจจัยของ endotoxin ที่สามารถกระตุ้น TLR2/TLR4 ผ่านทางผนังเซลล์ของแบคทีเรีย)[55] พบว่านิวคลิโอโซมสามารถกระตุ้นการทำงานของนิวโตรฟิลโดยสามารถตรวจพบการแสดงออกของ CD11b/CD66b มากขึ้น และเพิ่มความสามารถของนิวโตรฟิลในกระบวนการกลืนกินของเซลล์ อีกทั้งยังมีระดับของ IL-8 เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการดึงดูดนิวโตรฟิลส่งเสริมให้มีการอักเสบเพิ่มขึ้น และทำให้กระบวนการกำจัดเซลล์ตายช้าลง[56]

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานการศึกษาในมนุษย์ด้านบทบาทต่อนิวโตรฟิล

บทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะ

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดที่ทำให้นิวคลิโอโซมเปลี่ยนแปลงจากภาวะปกติไปเป็น immunogen เชื่อว่าการเพิ่มปริมาณของนิวคลิโอโซมอาจทำให้เสียภาวะ peripheral tolerance เนื่องจากมีการศึกษาในหนูทดลอง เมื่อฉีดนิวคลิโอโซมให้หนูที่ไม่เป็นโรค พบว่ามีการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวทีลิมโฟซัยท์ (T lymphocyte) ชนิด T-helper cell ให้มีการจดจำนิวคลิโอโซม จึงมีสมมติฐานว่าเมื่อมีสารก่อภูมิต้านทานต่อต้านตนเอง ซึ่งหมายถึงนิวคลิโอโซมปริมาณมากเพียงพออาจทำให้ร่างกายเสีย peripheral tolerance ได้[57]

และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างหนูทดลองที่เป็นโรคลูปุสกับหนูที่ไม่เป็นโรคพบว่าสามารถตรวจพบ CD4+ T lymphocyte ที่มีความจำเพาะต่อนิวคลิโอโซมในหนูทดลองที่เป็นโรคลูปุสโดยตรวจพบก่อนการเกิดโรคลูปุส 1 เดือน และไม่พบในหนูที่ไม่เป็นโรค[58]

กลไกการเกิดแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดียังไม่ทราบแน่ชัด มีข้อมูลการค้นพบแอนติบอดีต่อต้านตนเองก่อโรคที่จำเพาะต่อนิวคลิโอโซม ชิ้นส่วนของโครมาตินและฮิสโตนซึ่งกระตุ้นผ่านทางเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด T helper cells[59-62] พบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีเป็นแอนติบอดีต่อต้านตนเองที่พบก่อนการเกิดโรคกำเริบที่ไตในหนูทดลอง โดยพบก่อนแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีและแอนติฮิสโตนแอนติบอดี[7]

แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีที่พบส่วนใหญ่มี somatic mutations ที่ตำแหน่ง variable heavy region และเป็นอิมมูโนโกลบูลินจี (immunoglobulin G หรือ IgG) โดยเฉพาะ IgG3 subclass โดยพบมากในระยะที่มีการกำเริบของโรคและสัมพันธ์กับการกำเริบที่ไต[63-66] และพบว่านิวคลิโอโซมสามารถกระตุ้น cross-reactive ต่อแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีได้ในหนูทดลอง[67]

หลักฐานการศึกษาในมนุษย์ด้านบทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะจะกล่าวถึงในประโยชน์ทางคลินิกของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีต่อไป

หลักฐานการตรวจพบนิวคลิโอโซมในโรคลูปุสตามอวัยวะต่างๆ

ข้อมูลการตรวจพบนิวคลิโอโซมตามอวัยวะต่างๆ ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลในสัตว์ทดลองและเป็นการศึกษาที่ไต ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงหลักฐานการตรวจพบนิวคลิโอโซมในโรคลูปุสจำแนกตามอวัยวะต่างๆ

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	วิธีการตรวจพบและหลักฐานการตรวจพบ	อ้างอิง
ข้อมูลในสัตว์ทดลอง		
ไต(Kidney)	ศึกษาในหนูทดลองโดยการฉีดนิวคลิโอโซมที่จับกับสารเรืองแสง (radiolabeled) พบว่านิวคลิโอโซมสามารถจับกับ glomeruli และ mesengial cell ได้	(68)
	ศึกษาในหนูทดลองโดยการฉีดนิวคลิโอโซมพบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบที่ไตได้ (glomerulonephritis)	(58)
	ศึกษาในหนูทดลองโดยการเตรียมนิวคลิโอโซมบน glomeruli พบว่าสามารถจับกับแอนติดีเอ็นเอได้	(69)
	ศึกษาในหนูทดลองพบว่านิวคลิโอโซมและ antinucleosome IgG complexes สามารถกระตุ้น mesangial cell หลั่งคีโมไคน์ดึงดูดเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบมากขึ้นทำให้เกิดการกำเริบของโรคลูปุสที่ไต	(70)
ข้อมูลในมนุษย์		
ไต (Kidney)	ศึกษานอกกาย ในมนุษย์ พบว่านิวคลิโอโซมกระตุ้นให้มีการจับกันระหว่าง mesangial cell กับแอนติดีเอ็นเอได้	(71)
	ศึกษาในผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบที่ไต จากการตัดชิ้นเนื้อที่ไต (kidney biopsy) พบว่าสามารถตรวจพบนิวคลิโอโซมจับกับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีโดยวิธี indirect immunofluorescence	(72)
ผิวหนัง (skin)	ศึกษาในผู้ป่วยโรคลูปุสจากการตัดชิ้นเนื้อที่ผิวหนัง (skin biopsy) พบว่านิวคลิโอโซมจับกับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 2 ใน 30 คน	(73)

CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากข้อมูลตารางที่ 1 พบว่าหลักฐานในปัจจุบันพบข้อมูลความเกี่ยวข้องของนิวคลิโอโซมกับอวัยวะที่เกี่ยวข้อง 2 ระบบคือ ไต (ในมนุษย์และสัตว์ทดลอง) และผิวหนัง (ในมนุษย์) โดยหลักฐาน

ดังกล่าวสนับสนุนสมมติฐานว่า นิวคลิโอโซมอาจเป็นสาเหตุให้เกิดการกำเริบของโรคที่ไต ส่วนระบบผิวหนังพบเพียงการจับกันระหว่างนิวคลิโอโซมกับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าทำให้เกิดการกำเริบของโรคแต่อย่างใด

วิธีการตรวจแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี คือ แอนติบอดีที่จับกับนิวคลิโอโซมหรือหน่วยย่อยของนิวคลิโอโซม โดยไม่จับหรือจับเพียงเล็กน้อยกับฮิสโตนและดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอโดยเรียกแอนติบอดีชนิดนี้ว่า แอนติบอดีเฉพาะต่อนิวคลิโอโซม (nucleosome specific antibodies)

ปัจจุบันมีวิธีการตรวจหาแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีทั้งหมด 2 วิธี คือ เทคนิค ELISA และ immunodot assay โดยเตรียม antigen คือ mononucleosomes และแยก H1-stripped mononucleosomal core particle และ non histone protein ออกจาก mononucleosomes หรืออาจใช้การเตรียมเพาะเลี้ยงนิวคลิโอโซมจากการทดลองนอกกายเป็นแอนติเจนที่ไว้จับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี[39]

ประโยชน์ทางคลินิกของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

จากข้อมูลเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคลูปุสกับนิวคลิโอโซม นิวคลิโอโซมในผู้ป่วยโรคลูปุสอาจมีคุณสมบัติในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่เรียกว่า immunogen ประกอบกับข้อมูลการกำเริบที่ไตที่เกี่ยวกับนิวคลิโอโซม ทำให้มีความพยายามในการศึกษาประโยชน์ด้านการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรคของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี โดยเปรียบเทียบกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอที่ถูกจัดอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปุสว่ามีประโยชน์มากกว่าหรือไม่ และแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีควรจัดเพิ่มในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปุสหรือไม่ ในบทนี้จะกล่าวถึงประโยชน์ในด้านต่างๆ ปัจจัยที่มีผลต่อระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและการนำไปใช้ทางคลินิกของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

1) ประโยชน์ด้านการวินิจฉัย
2) ประโยชน์ด้านการพยากรณ์โรค

ประโยชน์ด้านการวินิจฉัย (diagnostic value)

Bizzaro และคณะ[10] ได้ทำการรวบรวมการศึกษาโดยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และ metanalysis เพื่อเปรียบเทียบระหว่างแอนตินิวคลิโอโซม

แอนติบอดีกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีในการวินิจฉัยโรคลูปุส โดยศึกษาการตรวจแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ในผู้ป่วยโรคลูปุส 44 การศึกษา โดย 43 การศึกษาใช้การตรวจด้วยวิธี ELISA และอีก 1 การศึกษาใช้วิธี immunofluorimetric test ในผู้ป่วยโรคลูปุส 4239 ราย ตรวจพบผลบวกต่อแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 2586 ราย พบว่ามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 61 (95% CI (confidence interval), 0.6-0.62) และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 94 (95% CI, 0.94-0.95) สัดส่วนออด (diagnostic odds ratio) 40.74 (95% CI, 26.2-63.35)

และได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุส 33 การศึกษา ในผู้ป่วยโรคลูปุส3191 ราย พบว่ามีความไวร้อยละ 60 (95% CI, 58.2-61.6) และมีความจำเพาะ ร้อยละ 94.9 (94.3-95.4) ในขณะที่แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี มีความไวร้อยละ 52 (95% CI, 50.7-0.62) และมีความจำเพาะร้อยละ 94.2 (93.5-94.9) และความน่าจะเป็น (probability) ของผู้ที่ตรวจพบผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจะเป็นโรคลูปุสสูงถึง 41 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ตรวจไม่พบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ในขณะที่ความน่าจะเป็นของผู้ที่ตรวจพบผลบวกแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีมีโอกาสเป็นโรคลูปุส 28 เท่าของผู้ที่ตรวจไม่พบแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีในการวินิจฉัยโรคลูปุส 33 การศึกษา

	แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี		**แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี**	
	ร้อยละ	(95% CI)*	ร้อยละ	(95% CI)*
ความไว	59.9	(58.2-61.6)	52.4	(50.7-54.0)
ความจำเพาะ	94.9	(94.3-95.4)	94.2	(93.5-94.9)
สัดส่วนออด	41.0	(23.8-70.8)	27.8	(16.7-46.1)

*95% CI = 95% confidence interval

Min และคณะ[9] ได้ทำการศึกษาที่ประเทศเกาหลีในผู้ป่วยโรคลูปุส 129 คน พบว่าผู้ป่วยลูปุสที่ตรวจไม่พบแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีให้ผลบวกต่อแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีร้อยละ 60 จึงสรุปได้ว่า แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคลูปุสในกรณีที่แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีให้ผลลบ

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

การติดเชื้อ

มีข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่าการติดเชื้อไวรัสบางชนิด (Polyomavirus) ทำให้ระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสูงขึ้น[74]และพบว่าระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) และผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อ (septic shock) ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคลูปุส[75]

โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและโรคอื่น (ตารางที่ 3)

<u>โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นที่พบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีได้แก่</u>[66, 76-81]

- โรคหนังแข็ง (ร้อยละ 2-46)
- Mixed connective tissue disease (ร้อยละ 3-45)
- Undifferentiated connective tissue disease (ร้อยละ 8-11)
- Idiopathic inflammatory myopathies (ร้อยละ 6)
- กลุ่มอาการโชเกรน (Sjögren’s syndrome) (ร้อยละ 1-8)
- โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) (ร้อยละ 2-4)

<u>โรคอื่นที่พบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีได้แก่</u>[66, 76, 78, 79, 81]

- Primary antiphospholipid syndrome (ร้อยละ 2-60)
- หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) (ร้อยละ 1)
- Sarcoidosis (ร้อยละ 1)
- Relapsing polychondritis (ร้อยละ 5)
- การติดเชื้อแบคทีเรีย borreliosis (ร้อยละ 3)
- และสามารถพบได้ในคนปกติ (ร้อยละ 2-3)

ตารางที่ 3 แสดงผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและโรคอื่น

	Wallace และคณะ[81] 1994, ร้อยละ*	Amoura และคณะ[66] 2000, ร้อยละ*	Bruns และคณะ[76] 2000, ร้อยละ*	Hmida และคณะ[80] 2002, ร้อยละ*
SLE	10	72	56	81
SSc	46	46	5	2
MCTD	33	45	16	
UCTD	8		11	
IIM		6		
SS		4		
RA				
APS		5		
Vasculitis		1		
SAR				
Infection			3	
Other		5		

	Ghillani-Dalbin และคณะ[79] 2003, ร้อยละ*	Cervera และคณะ[78] 2003, ร้อยละ*	Cairns และคณะ[77] 2003, ร้อยละ*	Andreoli และคณะ[82] 2008, ร้อยละ*
SLE	78	69	64	
SSc	9	10		
MCTD	3			
UCTD				
IIM				
SS	1	8		
RA	2		4	
APS	2	7		60
Vasculitis				
SAR	1			
Infection				
Other				

* ร้อยละ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยในแต่ละโรคที่ให้ผลบวกต่อแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละโรค

โดยสรุปถึงแม้ว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจะมีความไวและจำเพาะสูง แต่ก็สามารถพบในโรคอื่นๆได้ จึงต้องอาศัยข้อมูลลักษณะอาการทางคลินิก การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ และการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่ให้ลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายกับโรคลูปุสประกอบการวินิจฉัยด้วยเสมอ และแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี อาจช่วยในการวินิจฉัย ในกรณีที่ตรวจไม่พบแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี

ประโยชน์ด้านการพยากรณ์โรค (prognostic value)

การประเมินการกำเริบของโรคลูปุส

โรคลูปุสเป็นโรคที่มีความหลากหลายของอาการทางคลินิกโดยเกี่ยวข้องกับอวัยวะหลายระบบแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย และอาจมีการกำเริบที่อวัยวะที่แตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลา

ในปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือชี้วัดที่เป็นมาตรฐานสูงสุด ในการประเมินการกำเริบของโรค จึงมีการพัฒนาแบบสอบถาม เพื่อใช้เป็นเครื่องมือประเมินการกำเริบของโรคในแต่ละช่วงเวลา เพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย และการเก็บข้อมูลสำหรับการศึกษาวิจัยทางคลินิก[(83)] โดยจำแนกตามตัวชี้วัดใหญ่ๆ 2 ประเภท[(84)]

1. Global indices เป็นแบบสอบถามเพื่อใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคโดยรวม เพื่อทำนายความพิการ(morbidity) และอัตราการตาย (mortality) ได้แก่
    1.1. SLEDAI ซึ่งประกอบด้วยอวัยวะที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 9 ระบบใน 24 คำถาม
    1.2. Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)
    1.3. European Community Lupus Activity Measure (ECLAM)
2. Organ-specific indices เป็นแบบสอบถามที่เน้นรายละเอียดการกำเริบที่อวัยวะแต่ละระบบทั้งหมด 8 ระบบใน 86 คำถามได้แก่ The British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) โดยเน้นการประเมินการกำเริบเพื่อเปลี่ยนแปลงการรักษาเป็นหลัก

โดยการวิจัยส่วนใหญ่จะนิยมใช้ Global indices มากกว่าเนื่องจากเป็นแบบสอบถามที่ได้รับการทดสอบความเที่ยงตรง (validity) และความน่าเชื่อถือ (reliability) โดยสามารถทำนายอัตราตาย (mortality) ได้และง่ายต่อการประเมิน โดยแบบประเมินการกำเริบของโรคที่นิยมใช้ได้แก่ SLEDAI มีช่วงคะแนนอยู่ระหว่าง 0-105 โดยสอบถามอาการก่อนมาพบแพทย์ 10 วันและจำแนกการกำเริบของโรคดังนี้[(85)]

SLEDAI เท่ากับ 0	คือ	ไม่มีการกำเริบ (no activity)
SLEDAI เท่ากับ 1-5	คือ	มีการกำเริบเล็กน้อย (mild activity)
SLEDAI เท่ากับ 6-10	คือ	มีการกำเริบระดับปานกลาง (moderate activity)
SLEDAI เท่ากับ 11-19	คือ	มีการกำเริบระดับสูง (high activity)
SLEDAI มากกว่าหรือเท่ากับ 20	คือ	มีการกำเริบระดับสูงมาก (very high activity)

แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี กับการกำเริบของโรค ความรุนแรงและอวัยวะที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาแอนติินิวคลิโอโซมแอนติบอดี กับการกำเริบของโรค ความรุนแรงและอวัยวะที่เกี่ยวข้อง มีทั้งการศึกษาที่สนับสนุนว่าแอนติินิวคลิโอโซมแอนติบอดีเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการกำเริบของโรค ความรุนแรงและอวัยวะที่เกี่ยวข้อง และอาจใช้เป็นตัวทำนายการพยากรณ์โรคได้ แต่บางการศึกษาก็ไม่ได้สนับสนุนสมมติฐานดังกล่าว

การศึกษาสนับสนุน

Gutierrez-Adrianzen และคณะ[86] ได้ทำการศึกษาที่ประเทศบราซิล เมื่อปี ค.ศ. 2000 (พ.ศ. 2543) ในผู้ป่วยโรคลูปุส 87 คน โดยศึกษาระดับแอนติินิวคลิโอโซมแอนติบอดีโดยวิธี ELISA กับการกำเริบของโรค พบว่าระดับแอนติินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสัมพันธ์กับการกำเริบในผู้ป่วยลูปุสที่มีการกำเริบปานกลาง และรุนแรงในช่วง 6 เดือนแรกที่มีการกำเริบ

Saisong และคณะ[87] ได้ทำการศึกษาที่ประเทศไทย เมื่อปี ค.ศ. 2005 (พ.ศ. 2548) ในผู้ป่วยโรคลูปุส 65 คน โดยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างแอนติินิวคลิโอโซมแอนติบอดีด้วยวิธี ELISA และแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีด้วยวิธี ELISA พบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ให้ผลบวกร้อยละ 52.3 โดยเป็นผู้ป่วยในระยะโรคกำเริบร้อยละ 45 และในระยะโรคสงบร้อยละ 8 ในขณะแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีให้ผลบวกร้อยละ 36.9 และแอนติินิวคลิโซมแอนติบอดีมีความสัมพันธ์กันอย่างมากในทิศทางบวกกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุส ($r=0.82$, $p < 0.0001$) แอนติินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีมีความสัมพันธ์กันเล็กน้อยในทิศทางบวกกับ SLEDAI score

(r=0.33, p < 0.007 และ r=0.37, p < 0.002 ตามลำดับ) และพบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ไตมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบที่ไต (ร้อยละ 63.9 และร้อยละ 37.9 ตามลำดับ, p < 0.05)

ในการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษารายละเอียดความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบที่ระบบอื่น นอกจากผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ไตและผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ไตอาจทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลไปใช้กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบที่ไตได้

Wu และคณะ[(88)] ได้ทำการศึกษาที่ประเทศจีน เมื่อปี ค.ศ. 2007 (พ.ศ. 2550) ในผู้ป่วยโรคลูปุส 90 คน โดยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ด้วยวิธี ELISA กับอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับโรคลูปุส พบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี สัมพันธ์กับการกำเริบที่ไตในผู้ป่วยลูปุส (x^2=17.32, P <0.001) แต่ไม่สัมพันธ์กับการกำเริบที่ระบบอื่น และไม่พบความสัมพันธ์ของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี

Suleiman และคณะ[(89)] ได้ทำการศึกษาที่ประเทศมาเลเซีย เมื่อปี ค.ศ. 2009 (พ.ศ. 2552) ในผู้ป่วยโรคลูปุส 90 คน โดยศึกษาความแตกต่างของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ด้วยวิธี ELISA และความแตกต่างแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีด้วยวิธี Indirect immunofluorescent ระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุสโดยการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคร้อยละ 46 พบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ให้ผลบวกร้อยละ 52 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยจำแนกเป็นผู้ป่วยในระยะโรคกำเริบ ร้อยละ 44 และในระยะโรคสงบร้อยละ 7.8 ในขณะที่แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีให้ผลบวกร้อยละ 36.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด และแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีความสัมพันธ์กันเล็กน้อยในทิศทางบวกกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคลูปุส (r=0.37, p < 0.001) และแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีความสัมพันธ์กันอย่างมากในทิศทางบวกกับ SLEDAI score (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Score) (r=0.8, p < 0.001) และมีความสัมพันธ์กันอย่างปานกลางในทิศทางบวกกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี (r=0.51, p < 0.001)

การศึกษาที่ไม่สนับสนุน

Sardeto และคณะ[(90)] ได้ทำการศึกษาที่ประเทศบราซิล เมื่อปี ค.ศ. 2011 (พ.ศ. 2554) ในผู้ป่วยโรคลูปุส 92 คน โดยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีด้วยวิธี ELISA กับอวัยวะที่เกี่ยวข้อง พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันกับการกำเริบของโรคลูปุสในทุกระบบ แอนตินิวคลิ

โอโซมแอนติบอดีให้ผลบวกร้อยละ 62 และแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีความสัมพันธ์เล็กน้อยในทิศทางบวกกับ SLEDAI score ($r=0.21$, $p < 0.044$) แต่เนื่องจากพื้นฐานผู้ป่วยมีค่ากลางของ SLEDAI score ที่ค่อนข้างต่ำ (median=2) โดยมีผู้ป่วยที่มี SLEDAI score มากกว่า 4 เพียงร้อยละ 30 อาจทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับอาการแสดงของโรคลูปุสในแต่ละระบบและการกำเริบของโรคได้

ในผู้ป่วยโรคลูปุส นิวคลิโอโซมมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นทำให้กลายเป็นสารก่อภูมิต้านทานต่อต้านตนเอง ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น immunogen ซึ่งเป็นหนึ่งในพยาธิกำเนิดของโรคลูปุส การศึกษาต่างๆได้พยายามพัฒนาความไวและความจำเพาะในการตรวจแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี และพบว่ามีความไวและความจำเพาะมากกว่าแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีที่ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่อาการทางคลินิกเข้าได้กับโรคลูปุส โดยได้ทำการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่ให้ลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายกับโรคลูปุสแล้ว และตรวจไม่พบแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีและอาจจะสามารถพยากรณ์โรคกำเริบที่ไตได้ ในปัจจุบันบริษัทที่พัฒนาการตรวจแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีได้นำนิวคลิโอโซมมาใช้เป็นโปรตีนเชื่อมในเครื่องมือตรวจแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีโดยอาศัยหลักฐานว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคลูปุสใกล้เคียงกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีทำให้มีความไวและความจำเพาะเพิ่มขึ้น[91]

ซึ่งการศึกษาวิจัยฉบับนี้จึงได้ให้ความสำคัญเกี่ยวกับบทบาทของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสในแง่มุมที่เกี่ยวข้องกับการกำเริบของโรคเป็นหลัก

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาวิจัยโดยการสังเกต (Observational study) เชิงวิเคราะห์ ณ ช่วงเวลาปี 2014 - 2015 (Cross-sectional analytic study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (Target population)หมายถึง ผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคลูปุส

ประชากรตัวอย่าง (Sample population)หมายถึง ผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคลูปุสที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยใช้วิธีเลือกอาสาสมัครต่อเนื่องกันจนครบตามจำนวนที่กำหนดไว้ โดยมีกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษาและคัดออกจากการศึกษา ดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอาการและผลทางห้องปฏิบัติการเข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปุส ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[3]
2. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

เกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่น ได้แก่ กลุ่มอาการ Overlap syndromes โรคหนังแข็ง (Systemic sclerosis) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) โรค Mixed connective tissue disease และกลุ่มอาการโชเกรน (Sjögren’s syndrome)
2. ผู้ป่วยกลุ่มอาการ Primary antiphospholipid syndrome
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร เพื่อการเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างประชากร 2 กลุ่มที่ตัวอย่างในแต่ละกลุ่มเป็นอิสระต่อกัน

$$n/group = \frac{\left[z\alpha\sqrt{2P(1-P)} + z\beta\sqrt{P1(1-P1)+P2(1-P2)}\right]^2}{(P1-P2)^2}$$

จากการทบทวนวรรณกรรมในการศึกษาโดย Suleiman และคณะพบว่า[89]

P1 = ผู้ป่วยโรคลูปุสที่ตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและมีการกำเริบของโรค

= ร้อยละ 44

P2 = ผู้ป่วยโรคลูปุสที่ตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีแต่ไม่มีการกำเริบของโรค

= ร้อยละ 7.8

เมื่อกำหนดค่า α = 0.05 , β = 0.1 จะได้ค่า n= 22 คนในแต่ละกลุ่ม

ขนาดตัวอย่างรวม 44 คน

<u>การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)</u>

3.3.1 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

1) ข้อมูลจากเวชระเบียน เก็บข้อมูลของผู้ป่วยด้วยใบบันทึก (Record Form)

2) แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีโดยวิธี ELISA

3) แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีโดยวิธี ELISA

4) ระดับคอมพลีเมนท์ (complement) โดยวิธี Nephelometric assay

5) SLEDAI score

3.4 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1. การวินิจฉัยโรคลูปุส ถือตามเกณฑ์ Update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus ค.ศ. 1997 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปุส[3]

1. Malar Rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3.Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
5. Nonerosive arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Pleuritis or pericarditis	1.Pleuritis--convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion OR 2.Pericarditis--documented by electrocardigram or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	1.Persistent proteinuria > 0.5 grams per day or > than 3+ if quantitation not performed OR 2.Cellular casts--may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	1.Seizures--in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance OR 2.Psychosis--in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	1.Hemolytic anemia--with reticulocytosis OR 2.Leukopenia < 4,000/mm3 on ≥ 2 occasions OR 3.Lymphopenia < 1,500/ mm3 on ≥ 2 occasions OR 4.Thrombocytopenia < 100,000/ mm3 in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	1.Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer OR 2.Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen OR 3.Positive finding of antiphospholipid antibodies on: 1.an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, 2.a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or 3.a false-positive test result for at least 6 months confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. Positive antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs

2. <u>แอนติทิวคลิโอโซมแอนติบอดี</u>ตรวจด้วยวิธี ELISA ให้ผลบวกเมื่อมากกว่าหรือเท่ากับ 20 RU/mL

3.<u>แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี</u> ตรวจด้วยวิธี ELISA ให้ผลบวกเมื่อมากกว่าหรือเท่ากับ 100 IU/mL

4.<u>ระดับคอมพลีเมนท์</u>C3 และ C4 ตรวจด้วยวิธี nephelometric assay โดยมีค่าปกติอยู่ระหว่าง 76 ถึง 171 และ 10 ถึง 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับและวัดระดับ CH50 ตรวจด้วยวิธี functional assay โดยมีค่าปกติอยู่ระหว่าง 19 ถึง 40 unit/mL

5. <u>SLEDAI score</u>

SLEDAI score เป็นแบบสอบถามเพื่อใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคโดยรวมเพื่อทำนายความพิการและอัตราการตายประกอบด้วย คำถามทั้งหมด 24 คำถาม โดยจำแนกตามอาการกำเริบที่อวัยวะต่างๆ 9 ระบบ ได้แก่ อาการทางระบบประสาท อาการทางหลอดเลือด อาการทางข้อ อาการทางกล้ามเนื้อ อาการทางผิวหนัง อาการทางปอด อาการทางหัวใจ อาการทางระบบโลหิต และอาการทั่วไปที่แสดงการอักเสบในร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลตรวจปัสสาวะ และผลตรวจระดับคอมพลีเมนท์และแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี

SLEDAI มีช่วงคะแนนอยู่ระหว่าง 0-105 โดยสอบถามอาการก่อนมาพบแพทย์ 10 วันและจำแนกการกำเริบของโรคดังนี้[85]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

SLEDAI เท่ากับ 0	คือ	ไม่มีการกำเริบ (no activity)
SLEDAI เท่ากับ 1-5	คือ	มีการกำเริบเล็กน้อย (mild activity)
SLEDAI เท่ากับ 6-10	คือ	มีการกำเริบระดับปานกลาง (moderate activity)
SLEDAI เท่ากับ 11-19	คือ	มีการกำเริบระดับสูง (high activity)
SLEDAI มากกว่าหรือเท่ากับ 20	คือ	มีการกำเริบระดับสูงมาก (very high activity)

การศึกษานี้ได้อาศัยเกณฑ์การการศึกษานี้โดยใช้เกณฑ์การจำแนก SLEDAI score เป็น 2 กลุ่มตามการศึกษาในอดีตของ Saisong และคณะ[87] และ Suleiman และคณะ[89] ดังนี้

SLEDAI score น้อยกว่า 5 คะแนน คือ ไม่มีการกำเริบของโรค (inactive disease)

SLEDAI score มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน คือ มีการกำเริบของโรค (active disease)

3.5 การดำเนินการวิจัย

วิธีตรวจวัดแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีด้วยวิธี ELISA[39]

1. นำเลือดอาสาสมัครปริมาตร 5 ซีซีมาทำการปั่นแยกซีรั่มแล้วแช่ตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 14 วัน
2. จากนั้นเจือจางซีรั่มโดยผสมกับ buffer ในอัตราส่วนซีรั่ม 1 ส่วนต่อ buffer 201 ส่วน และนำไปใส่ไว้ในหลุมที่เตรียมไว้แล้วผสมให้เข้ากันด้วยเครื่องผสมสารละลาย (vortexing)
3. ดูดซีรั่มด้วยอุปกรณ์ดูด (pipettes) ใส่ลงบน microplate wells ที่มีนิวคลิโอโซมหรือดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอเคลือบอยู่แล้วอบ (incubate) ด้วยเครื่องอบ (incubator) ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที
4. ล้างแอนติบอดีส่วนเกินบน microplate wells ด้วย buffer 3 ครั้ง
5. ใส่ enzyme conjugate (peroxidase-labelled anti human IgG) 100 ไมโครลิตร บน microplate wells แล้วอบที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที แล้วล้าง microplate wells ด้วย buffer อีก 3 ครั้ง
6. ใส่ chromogen/substrate solution 100 ไมโครลิตร บน microplate wells แล้วอบที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที
7. ใส่ stop solution 100 ไมโครลิตร บน microplate wells แล้วอบที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที
8. วัดความยาวคลื่น (wavelength) ด้วยเครื่อง photometric measurement ภายใน 30 นาทีหลังใส่ stop solution โดยมีค่าความยาวคลื่นอ้างอิงในช่วง 620 ถึง 650 นาโนเมตร
9. ใช้ software ในการแปลผลโดยแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี หน่วยเป็น RU/mL และแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี หน่วยเป็น IU/mL

วิธีตรวจวัดระดับคอมพลีเมนท์ C3 และ C4 ด้วยวิธี nephelometric assay

1. นำเลือดของอาสาสมัครปริมาตร 5 ซีซีส่งถึงห้องปฏิบัติการภายใน 30 นาทีแล้วนำมาทำการปั่นแยกซีรั่มทันทีโดยไม่แช่ตู้เย็น

2. จากนั้นนำซีรั่มมาใส่หลอดทดลองแล้ววัดการสะท้อนแสงในช่วงความยาวคลื่น 840 นาโนเมตร โดยใช้เครื่อง nephelometer วัดความแตกต่างของความเข้มของแสงที่ถูกกระทบด้วยแสงเลเซอร์จากแหล่งกำเนิดแสงของเครื่อง
3. ความแตกต่างของความเข้มของแสงที่เวลาต่างกัน จะถูกเขียนเป็นกราฟ ความสัมพันธ์ของปฏิกิริยาเป็นไปตาม Heidelberger - Kendall curve ผลที่ได้จะถูกประเมินโดย multipoint calibration เทียบกับกราฟมาตรฐานที่อยู่ในเครื่อง แล้วรายงานผล หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

<u>วิธีตรวจวัดระดับคอมพลีเมนท์ CH50 ด้วยวิธี functional assay</u>

1. นำเลือดของอาสาสมัครปริมาตร 5 ซีซีส่งถึงห้องปฏิบัติการภายใน 30 นาทีแล้วนำมาทำการปั่นแยกซีรั่มทันทีโดยไม่แช่ตู้เย็น
2. นำซีรั่มมาผสมกับเม็ดเลือดแดงของแกะ (sheep red blood cells) ที่เคลือบด้วยสาร hemolysin ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงของแกะที่เตรียมมาจากกระต่าย
3. อบ (incubate) ด้วยเครื่องอบ (incubator) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 90 นาที
4. วัดอัตราการแตกของเม็ดเลือดแดง โดยใช้เครื่อง spectrophotometer วัดการสะท้อนแสงในช่วงความยาวคลื่น 540 นาโนเมตรแล้วรายงานผล หน่วยเป็น unit/mL

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.6 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

1. คัดผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์วิจัย และค้นเวชระเบียน
2. อธิบายผู้เข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับการเข้าร่วมและขั้นตอนโครงการวิจัยก่อนลงนามให้ความยินยอม
3. ให้ผู้เข้าร่วมวิจัย ลงชื่อในใบยินยอมเข้าการวิจัย (informed consent)
4. ซักประวัติ ตรวจร่างกายและรวบรวมข้อมูลต่างๆตามแบบบันทึกข้อมูล
5. เจาะเก็บเลือดผู้เข้าวิจัยการเจาะเลือดใช้เลือดปริมาณ 5 ซีซี

6. ตรวจวัดแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีและระดับคอมพลีเมนท์ C3, C4และCH 50 โดยตรวจพร้อมกับการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะตามเกณฑ์ในการติดตามผู้ป่วยโรคลูปุส คือ complete blood count, serum creatinine, ค่าการทำงานของตับ(liver function test) และตรวจปัสสาวะและวัดระดับโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ โดยวัดสัดส่วนurine protein ต่อ urine creatinine ratio หรือเก็บปัสสาวะเพื่อวัดระดับโปรตีนรั่วทางปัสสาวะและurine creatinine 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวรั่วทางปัสสาวะทุกคนจะต้องตรวจปัสสาวะเพื่อตรวจเพาะเชื้อแบคทีเรีย เพื่อแยกโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะออกจากการกำเริบของโรค
7. ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้ารับการศึกษาจะถูกบันทึกลงบนแบบบันทึกข้อมูลและจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อจะนำข้อมูลไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป โดยผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้รวบรวม

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยการใช้โปรแกรม SPSS version 17.0

ข้อมูลเป็นเชิงปริมาณ จะสรุปข้อมูลในรูปของค่าเฉลี่ย (Mean) หรือค่ามัธยฐาน (Median) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation)

ข้อมูลเป็นเชิงคุณภาพ จะสรุปข้อมูลในรูปของร้อยละ (Percentage) และ สัดส่วน (Proportion)

การเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ใช้วิธี Mann – Whitney U test

การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) ใช้วิธี Fisher’s exact test

การดูความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบของโรคลูปุสที่อวัยวะต่างๆคำนวณในรูปสัดส่วนออด โดยใช้ Binary logistic regression

การดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับ SLEDAI score หรือระดับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีใช้ Pearson’s correlation

3.8 การนำเสนอข้อมูล

ตาราง (Table) และกราฟ (Graph)

3.9 ปัญหาทางจริยธรรม

อาสาสมัครได้รับทราบข้อมูลขั้นตอนการวิจัยจากการอธิบายจนมีความเข้าใจ และสามารถตัดสินใจได้อย่างอิสระต่อความยินยอมเข้าร่วมในงานวิจัยตามหลักความเคารพในบุคคล (respect for person) ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยไม่บันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร ส่วนหลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) การเจาะเลือดหากมีปัญหาก่อให้เกิดอันตรายเช่นเจ็บ บวมบริเวณที่เจาะเลือด แต่การเจาะเลือดในแต่ละครั้งใช้วิธีที่มาตรฐานปลอดเชื้อและผู้วิจัยจะให้การดูแลอาสาสมัครอย่างดีที่สุดเพื่อป้องกันอันตรายดังกล่าว

3.10 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน

ขั้นตอนการวิจัย	**ระยะเวลา: เดือน**											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ขอจริยธรรม	x	x	x	x	x	x						
เก็บตัวอย่างเลือด							x	x	x	x		
รวบรวมข้อมูล							x	x	x	x		
ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ							x	x	x	x		
รวบรวมข้อมูล										x	x	x
วิเคราะห์ผล										x	x	x
เขียนรายงาน											x	x

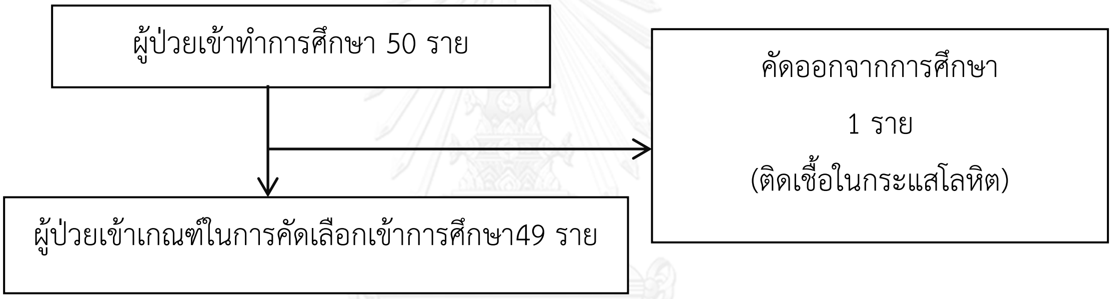
3.11 งบประมาณ

ค่าตรวจเลือดแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี และแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี	11,338.75 บาท
ค่าหลอดเก็บเลือด	2,568.00 บาท
ค่าวัสดุ	3,307.00 บาท
ค่าล่วงเวลาเจ้าหน้าที่	5,000.00 บาท
รวม	22,213.75 บาท

บทที่ 4
ผลการศึกษา

4.1 ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยไทยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคลูปุส เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 16 กันยายน พ.ศ.2557 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2558 และมีอาการและผลทางห้องปฏิบัติการเข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปุส ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus จำนวน 50 ราย แต่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา 49 ราย โดยผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ที่คัดออกจากการศึกษาเนื่องจากมีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิต (*Listeria monocytogenes* septicemia)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โดยผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วง 18-57 ปี มีอายุเฉลี่ย (mean$\pm$SD) 34$\pm$12.4 ปี แบ่งเป็นเพศหญิง 46 ราย (ร้อยละ93.9) เพศชาย 3 ราย (ร้อยละ 6.1) โดยมีอายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็นโรคลูปุส 27.7$\pm$12.2 ปี และได้รับการวินิจฉัยโรคลูปุสก่อนการศึกษาเฉลี่ย 6.4$\pm$7.8 ปี ค่าเฉลี่ย SLEDAI score 7.7$\pm$7.8 คะแนน จำแนกเป็นผู้ป่วยที่มารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก 45 ราย (ร้อยละ 93.9) และแผนกผู้ป่วยใน 4 ราย (ร้อยละ 6.1)

ขณะทำการศึกษา ผู้ป่วยได้รับยากลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) 38 ราย (ร้อยละ 77.6) ขนาดยาเทียบเท่าเพรดนิโซโลน (prednisolone) ช่วงตั้งแต่ 0.36 ถึง 125 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดยาเฉลี่ย 15.9$\pm$22.3 มิลลิกรัมต่อวัน และมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลูโคคอร์ติคอยด์ 11 ราย (ร้อยละ 22.4) ผู้ป่วยได้รับยาต้านมาลาเรีย (antimalarial drugs) 33 ราย (ร้อยละ 67.3) จำแนกเป็น chloroquine 5 ราย (ร้อยละ 10.2) ขนาดยาเฉลี่ย 20.4$\pm$64.3 มิลลิกรัมต่อวันและ hydroxychloroquine 28 ราย (ร้อยละ 57.1) ขนาดยาเฉลี่ย 117.5$\pm$141.2 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วย

ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3 ราย (ร้อยละ 6.1) ผู้ป่วยได้รับยา cyclophosphamide ชนิดรับประทาน 1 ราย (ร้อยละ 2) ผู้ป่วยได้รับยา azathioprine 5 ราย (ร้อยละ 10.2) ผู้ป่วยได้รับยา mycophenolate mofetil 7 ราย (ร้อยละ 14.3) ผู้ป่วยได้รับยา cyclosporine 2 ราย (ร้อยละ 4.1) ผู้ป่วยได้รับยา methotrexate 5 ราย (ร้อยละ 10.2)

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (มากกว่าหรือเท่ากับ 20 RU/mL) จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 57.1) และผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบต่อแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 42.9) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีอายุอยู่ในช่วง 18-56 ปี มีอายุเฉลี่ย 30.2±12.3 ปี และได้รับการวินิจฉัยโรคลูปุสก่อนการศึกษาเฉลี่ย 5.0±7.3 ปี เป็นเพศหญิง 25 ราย (ร้อยละ51) และในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีอายุอยู่ในช่วง 18-57 ปี มีอายุเฉลี่ย 39±10.8 ปี และได้รับการวินิจฉัยโรคลูปุสก่อนการศึกษาเฉลี่ย 8.2±8.1 ปี เป็นเพศหญิง 21 ราย (ร้อยละ 42.9) รายละเอียดระหว่าง 2 กลุ่มจำแนกตามผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ดังแสดงในตารางที่ 5

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษา	แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ผลบวก (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)	แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ผลลบ (จำนวนผู้ป่วย 21 ราย)	*P* value†
อายุ (ปี) mean±SD	30.2±12.3	39±10.8	0.01*
เพศหญิง ราย (ร้อยละ)	25 (89.3)	21 (100)	0.25
อายุที่เริ่มเป็นโรคลูปุส (ปี) mean±SD	25.4±11.8	30.8±12.3	0.04*
ช่วงเวลาที่เป็นโรคก่อนการศึกษา (ปี) mean±SD	5.0±7.3	8.2±8.1	0.08
SLEDAI score	11.9±7.8	2.0±2.1	<0.01*
ประเภทผู้ป่วย			0.13
ผู้ป่วยนอกราย (ร้อยละ)	24 (85.7)	21 (100)	
ผู้ป่วยในราย (ร้อยละ)	4 (14.3)	0	
ยาที่ได้รับ			
Prednisolone ราย (ร้อยละ**)	20 (71.4)	18 (85.7)	0.31
Prednisolone ขนาด (มก.ต่อวัน)	20.6±27.2	9.6±11.3	0.23
ยาต้านมาลาเรีย ราย (ร้อยละ**)	17 (60.7)	16 (76.2)	0.36
Cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำราย (ร้อยละ**)	2 (7.1)	1 (4.8)	1.0
Cyclophosphamide ชนิดรับประทานราย (ร้อยละ**)	1 (3.6)	0	n/a
Azathioprine ราย (ร้อยละ**)	3 (10.7)	2 (9.5)	1.0
Mycophenolate mofetil ราย (ร้อยละ**)	2 (7.1)	5 (23.8)	0.12
CyclosporinA ราย (ร้อยละ**)	1 (3.6)	1 (4.8)	1.0
Methotrexate ราย (ร้อยละ**)	1 (3.6)	4 (19.0)	0.15

†*P* value ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test และตัวแปรจำแนกประเภท (categorical variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

* *P* value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

** ร้อยละ เปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

n/a ย่อมาจาก not applicable(หาคำตอบไม่ได้)

เมื่อจำแนกตามกลุ่มที่มีผลบวกและผลลบต่อแอนตินิวคลิโอโซม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีอายุเฉลี่ยและอายุที่เริ่มเป็นโรคลูปุสเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.01 และ 0.04 ตามลำดับ) และมีค่าเฉลี่ยของ SLEDAI score สูงกว่ากลุ่มที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01)

และไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของเพศ (p=0.25) ช่วงเวลาที่เป็นโรคก่อนเข้าการศึกษา (p=0.08) ประเภทผู้ป่วยที่มารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก (p=0.13) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน (p=0.31) ขนาดยาเพรดนิโซโลน (p=0.23) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมาลาเรีย (p=0.36) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (p=1.0) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดรับประทาน (p=1.0) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine (p=1.0) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (p=0.12) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine A (p=1.0) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate (p=0.15)

4.2 ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบของโรค มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีโดยตรวจพบ 22 ราย (ร้อยละ 95.7 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค) และตรวจพบผลลบต่อแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 1 ราย (ร้อยละ 4.3 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค)

โดยผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุส มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งหมด 16 ราย (ร้อยละ 32.7) (P<0.01) โดยใช้วิธี Fisher’s exact test ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส

แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี	กำเริบ	ไม่กำเริบ
ผลบวก ราย (ร้อยละ)	22 (44.9)	6 (12.2)
ผลลบ ราย (ร้อยละ)	1 (2)	20 (40.8)

4.3 ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสจำแนกตามระดับการกำเริบของโรค

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีค่าเฉลี่ยของ SLEDAI score สูงกว่ากลุ่มที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ 11.9±7.8 และ 2.0±2.1 ตามลำดับ ($p<0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 5

ผู้ป่วยที่มีการกำเริบระดับสูง (high disease activity) มีแนวโน้มตรวจพบผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (ร้อยละ 50.0) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีการกำเริบเล็กน้อย (mild disease activity) (ร้อยละ 21.4) และกลุ่มที่มีการกำเริบระดับปานกลาง (moderate disease activity) (ร้อยละ 28.6) และไม่พบผลลบต่อแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยที่มีการกำเริบระดับสูง ดังแสดงในตารางที่ 7 และค่า SLEDAI score ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีที่สูงขึ้น โดยการตรวจวัดระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีความสัมพันธ์อย่างปานกลางในทิศทางบวกกับภาวะการกำเริบของโรคที่วัดด้วย SLEDAI score อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r=0.56$, $p<0.01$) ดังแสดงในกราฟที่1

ระดับผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีค่าระหว่าง 1 ถึง มากกว่า 200 RU/mL โดยกลุ่มที่มีการกำเริบของโรค มีระดับผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกำเริบของโรคคือ 108.8±89.0 RU/mL และ 25.8±54.1 RU/mL ตามลำดับ ($p<0.01$)

ผู้ป่วยที่มีการกำเริบระดับสูงมีระดับผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่มีการกำเริบระดับปานกลางและ กลุ่มที่มีการกำเริบเล็กน้อยดังแสดงในตารางที่ 8

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 7 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระดับการกำเริบของโรค

SLEDAI	แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ผลบวก (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)	แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ผลลบ (จำนวนผู้ป่วย 21 ราย)	*P* value†
Score ≤ 5 ราย (ร้อยละ**)	6 (21.4)	20 (95.2)	< 0.01*
Score 6-10 ราย (ร้อยละ**)	8 (28.6)	1 (4.8)	0.06
Score > 10 ราย (ร้อยละ**)	14 (50.0)	0	< 0.01*

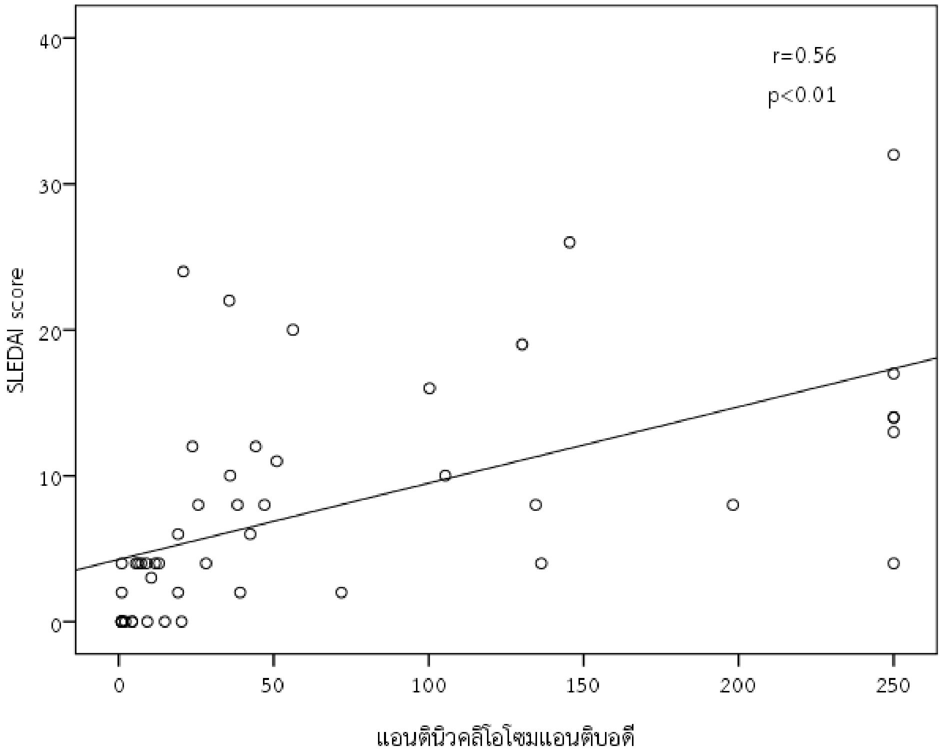
†*P* value ตัวแปรจำแนกประเภท (categorical variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

* *P* value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

** ร้อยละ เปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

กราฟที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและค่า SLEDAI score



* *P* value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 8 แสดงระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระดับการกำเริบของโรค

SLEDAI	**ระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (RU/mL)**
Score ≤ 5	25.8+54.1
Score 6-10	71.8±61.1
Score > 10	132.7±97.7

4.4 ความแตกต่างของผลแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสจำแนกตามอวัยวะที่โรคกำเริบ

ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจำแนกตามอวัยวะที่โรคกำเริบแสดงในตารางที่ 9 และตารางที่ 10

ตารางที่ 9 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจำแนกตามอวัยวะที่โรคกำเริบ

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	**แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี**		*P* value†
	ผลบวก (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)	**ผลลบ (จำนวนผู้ป่วย 21 ราย)**	
ประสาท ราย (ร้อยละ)**	1 (3.6)	0	n/a
ไต ราย (ร้อยละ)**	16 (57.1)	4 (19.0)	0.01*
โลหิต ราย (ร้อยละ)**	14 (50.0)	4 (19.0)	0.04*
กล้ามเนื้อและข้อ ราย (ร้อยละ)**	4 (14.3)	0	n/a
ผิวหนัง ราย (ร้อยละ)**	13 (46.4)	1 (4.8)	<0.01*
หัวใจ ราย (ร้อยละ)**	3 (10.7)	0	n/a
ระบบทางเดินหายใจ ราย (ร้อยละ)**	1 (3.6)	0	n/a
ทางเดินอาหาร ราย (ร้อยละ)**	0	0	n/a
อาการทั่วไปที่แสดงการอักเสบในร่างกายราย (ร้อยละ)**	5 (17.9)	0	n/a

†*P* value ตัวแปรจำแนกประเภท (categorical variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

* *P* value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

** ร้อยละ เปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

n/a ย่อมาจาก not applicable (หาคำตอบไม่ได้)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 10 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจำแนกตามระบบไต โลหิต และผิวหนัง

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	**ผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)**	Adjusted odds ratio (95% CI)	*P* value†
ไต ราย (ร้อยละ)**	16 (57.1)	8.38 (1.82-38.67)	0.01*
โลหิต ราย (ร้อยละ)**	14 (50.0)	1.06 (0.18-6.19)	0.95
ผิวหนัง ราย (ร้อยละ)**	13 (46.4)	24.76 (2.19-280.35)	0.01*

†*P* value คำนวณโดยใช้สถิติ binary logistic regression

* *P* value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

** ร้อยละ เปรียบเทียบในกลุ่มผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

ระบบประสาท (neurological involvement)

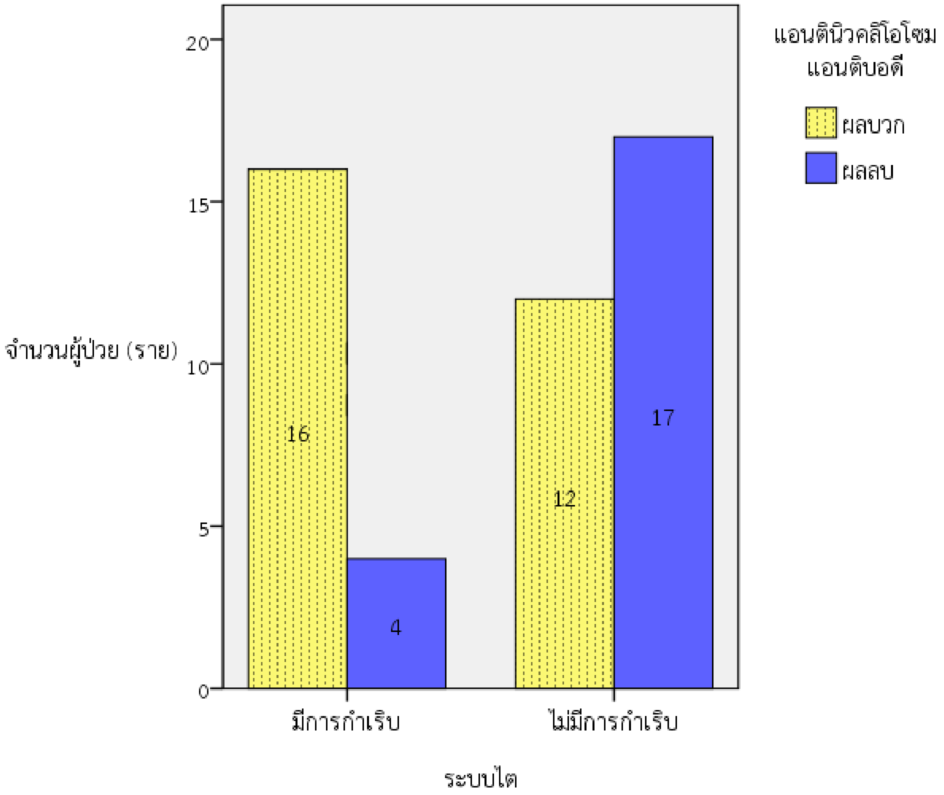
ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 4.3 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด) มีการกำเริบของโรคที่ระบบประสาท โดยผู้ป่วยมีอาการแขนขาอ่อนแรงครึ่งซีก และตรวจไม่พบโรคอื่นที่ทำให้เกิดอาการดังกล่าว และไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบที่ระบบประสาทในกลุ่มที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี โดยไม่พบความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบที่ระบบประสาท (p=1.0)

ระบบไต (renal involvement)

พบผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบที่ระบบไต จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 87 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด) จำแนกเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 16 ราย (ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ไต) และผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 4 ราย (ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ไต) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีการกำเริบที่ระบบไตมากกว่าผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.01) ดังแสดงในตารางที่ 9-11 และแผนภูมิที่ 1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

แผนภูมิที่ 1 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระบบไต



เมื่อจำแนกตามลักษณะผลตรวจปัสสาวะทางห้องปฏิบัติการ (urinary analysis) และผลตรวจโปรตีนในปัสสาวะ (24 hours urine protein) พบว่าผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีตรวจพบเม็ดเลือดขาวรั่วทางปัสสาวะ (pyuria) และภาวะโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ (ซึ่งพิสูจน์แล้วว่าไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียของทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) โดยการตรวจเพาะเชื้อแบคทีเรีย) มากกว่าผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$, $p=0.04$ ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีระดับโปรตีนเฉลี่ย 0.89 ± 1.4 กรัมต่อวัน ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีที่มีระดับโปรตีนเฉลี่ย 0.3 ± 0.4 กรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ตรวจพบเม็ดเลือดแดงรั่วทางปัสสาวะและค่า serum creatinine ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 11 แต่เมื่อใช้การเปรียบเทียบข้อมูลโดยวิธีวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) ของความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับอาการแสดงทางระบบไตทั้ง 3 อาการ ได้แก่ภาวะเม็ดเลือด

ขาวรั่วทางปัสสาวะ (p=1.0) เม็ดเลือดแดงรั่วทางปัสสาวะ (p=0.22) และภาวะโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ (P=1.0) พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด

โดยผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีสัดส่วนของภาวะโปรตีนรั่วทางปัสสาวะมากที่สุด (ร้อยละ 53.8) รองลงมาคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวรั่วทางปัสสาวะ (ร้อยละ 30.8) และภาวะเม็ดเลือดแดงรั่วทางปัสสาวะ (ร้อยละ 15.4) ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2

ตารางที่ 11 แสดงอาการแสดงทางระบบไต

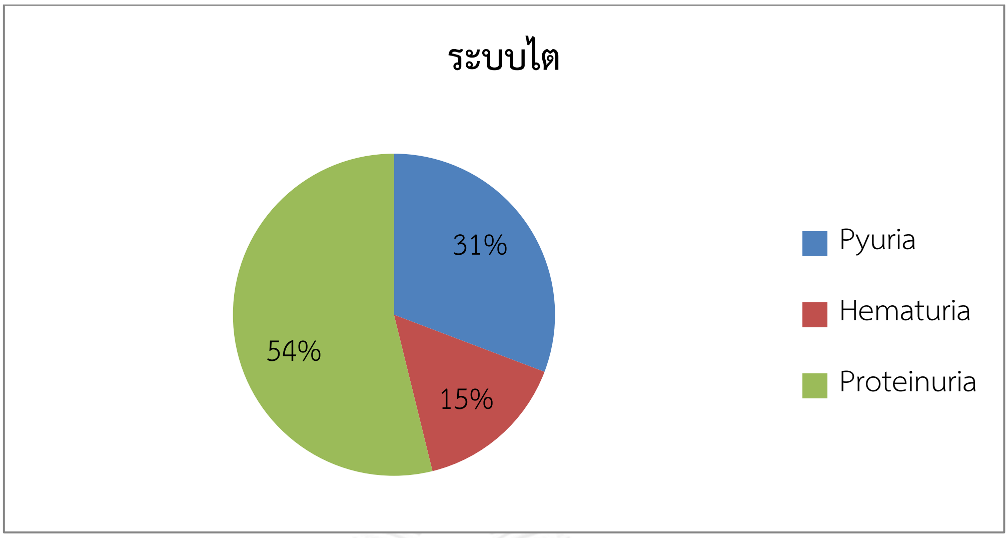
อาการแสดงทางระบบไต	**แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี**		*P* value†
	ผลบวก (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)	**ผลลบ (จำนวนผู้ป่วย 21 ราย)**	
เม็ดเลือดขาวรั่วทางปัสสาวะ ราย (ร้อยละ)**	8 (28.6)	0	<0.01*
เม็ดเลือดแดงรั่วทางปัสสาวะ ราย (ร้อยละ)**	4 (14.3)	0	0.13
ภาวะโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ ราย (ร้อยละ)**	14 (50.0)	4 (19.0)	0.04*
Serum creatinine (มก./ดล.)	1.0±0.7	0.8±0.2	0.06

†*P* value ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test และตัวแปรจำแนกประเภท (categorical variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

* P value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

** ร้อยละ เปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

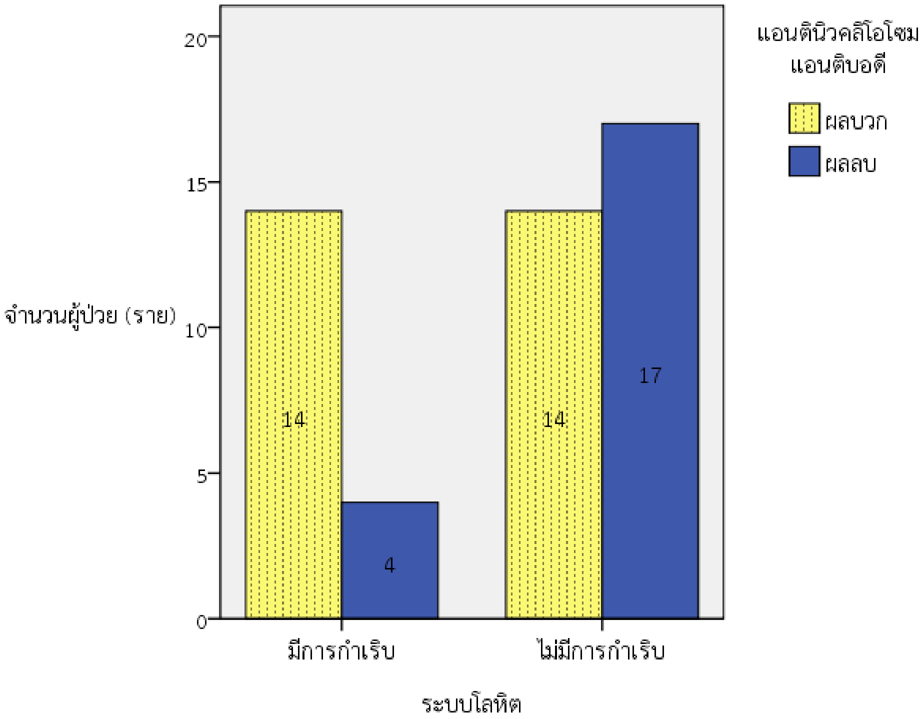
แผนภูมิที่ 2 แสดงอาการแสดงทางระบบไตในผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี



ระบบโลหิต (hematologic involvement)

พบผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบที่ระบบโลหิต จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 78.3 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด) จำแนกเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 14 ราย (ร้อยละ 77.8 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ระบบโลหิต) และผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 4 ราย (ร้อยละ 22.2 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ระบบโลหิต) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีการกำเริบที่ระบบโลหิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.04) ดังแสดงในตารางที่ 9 และแผนภูมิที่ 3 แต่เมื่อใช้การเปรียบเทียบข้อมูลโดยวิธีวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพบว่าภาวะการกำเริบที่ระบบโลหิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มีผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (p=0.95) (ตารางที่ 10)

แผนภูมิที่ 3 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระบบโลหิต



ตารางที่ 12 แสดงอาการแสดงทางระบบโลหิต

อาการแสดงทางระบบโลหิต	แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ผลบวก (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)	แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ผลลบ (จำนวนผู้ป่วย 21 ราย)	*P* value†
AIHA ราย (ร้อยละ**)	2 (7.1)	2 (9.5)	1.0
Leukopenia ราย (ร้อยละ**)	3 (10.7)	0	0.25
Lymphopenia ราย (ร้อยละ**)	15 (53.6)	5 (23.8)	0.05
Thrombocytopenia ราย (ร้อยละ**)	1 (3.6)	1 (9.5)	1.0

†P value ตัวแปรจำแนกประเภท (categorical variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher’s exact test

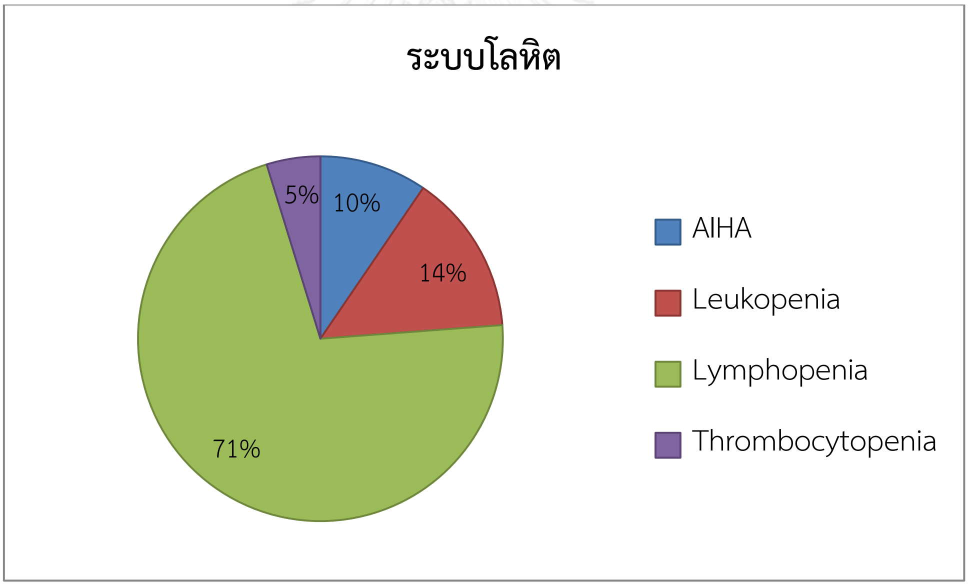
* P value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

** ร้อยละ เปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

และเมื่อจำแนกตามลักษณะผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (lymphopenia) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) พบว่าผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีการกำเริบไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 12

โดยผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีสัดส่วนของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติมากที่สุด (ร้อยละ 71.4) รองลงมาคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 14.3) ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (ร้อยละ 9.5) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 4.8) ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4

แผนภูมิที่ 4 แสดงอาการแสดงทางระบบโลหิตในผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี



ระบบกล้ามเนื้อและข้อ (musculoskeletal involvement)

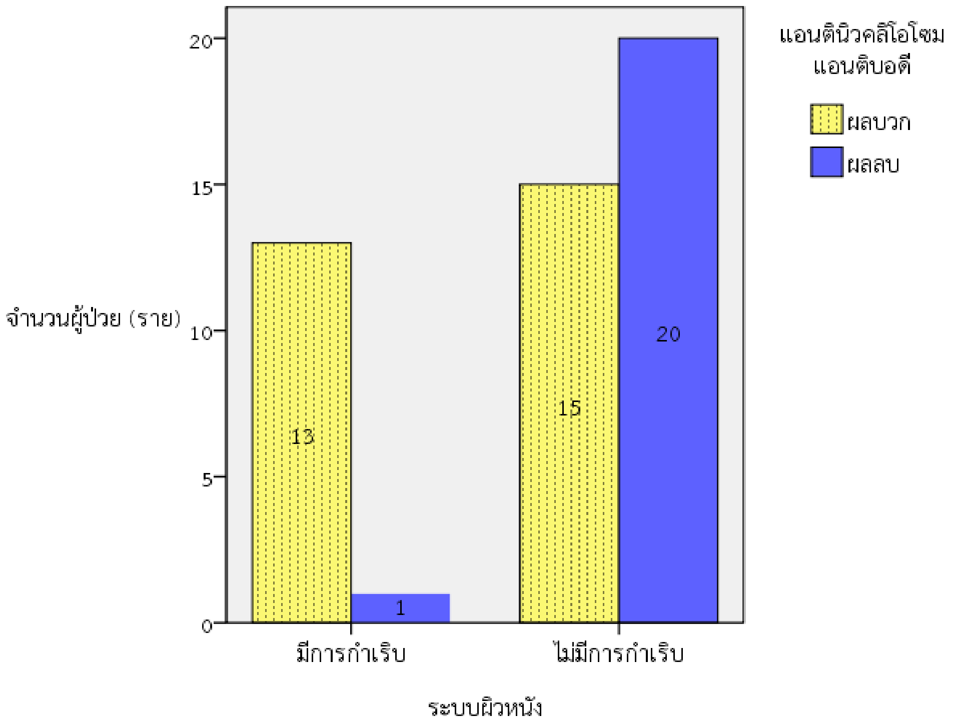
ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีผู้ป่วย จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 17.4 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด) มีการกำเริบของโรคที่ระบบกล้ามเนื้อและข้อ โดยเป็นผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบหลายข้อ (polyarthritis) ทั้งหมด และในผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบที่ระบบกล้ามเนื้อและข้อโดยไม่พบความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบที่ระบบกล้ามเนื้อและข้อ (p=0.13) ดังแสดงในตารางที่ 9

ระบบผิวหนัง (skin involvement)

พบผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบที่ระบบผิวหนัง จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 60.9 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด) จำแนกเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 13 ราย (ร้อยละ 92.9 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ผิวหนัง) และผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี 1 ราย (ร้อยละ 7.1 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ผิวหนัง) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีการกำเริบที่ระบบผิวหนัง มากกว่าผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) ดังแสดงในตารางที่ 9,10 และแผนภูมิที่ 5

แต่เมื่อจำแนกตามลักษณะผื่นผิวหนังได้แก่ malar rash, photosensitivity rash, generalized discoid rash ภาวะผมร่วง (alopecia), bullous rash ผื่นหลอดเลือดอักเสบ (cutaneous vasculitis) พบว่าผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี และผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีการกำเริบไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 13

แผนภูมิที่ 5 แสดงความแตกต่างของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับระบบผิวหนัง



โดยผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีสัดส่วนของ malar rash มากที่สุด (ร้อยละ 38.5) รองลงมาคือ photosensitivity rash (ร้อยละ 30.8), generalized discoid rash (ร้อยละ 15.4) ภาวะผมร่วง (alopecia) (ร้อยละ 7.7), bullous rash (ร้อยละ 7.7) ผื่นหลอดเลือดอักเสบ (cutaneous vasculitis) (ร้อยละ 7.7) ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 6

ตารางที่ 13 แสดงอาการแสดงทางระบบผิวหนัง

อาการแสดงทางระบบผิวหนัง	**แอนติบิวคลิโอโซมแอนติบอดี**		*P* value†
	ผลบวก (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)	**ผลลบ (จำนวนผู้ป่วย 21 ราย)**	
Malar rash ราย (ร้อยละ**)	5 (17.9)	0	0.06
Photosensitivity rash ราย (ร้อยละ**)	4 (14.3)	0	0.13
Discoid rash ราย (ร้อยละ**)	2 (7.1)	1 (4.8)	1.0
Alopecia ราย (ร้อยละ**)	1 (3.6)	0	1.0
Bullous rash ราย (ร้อยละ**)	1 (3.6)	0	1.0
Vasculitis rash ราย (ร้อยละ**)	1 (3.6)	0	1.0

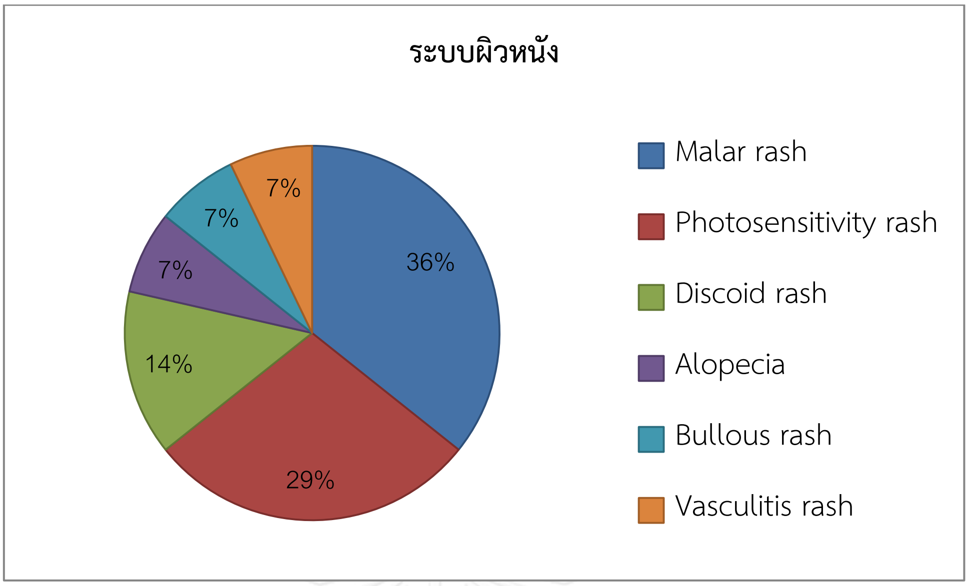
†P value ตัวแปรจำแนกประเภท (categorical variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

* P value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

** ร้อยละ เปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

แผนภูมิที่ 6 แสดงอาการแสดงทางระบบผิวหนังในผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี



ระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular involvement)

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีผู้ป่วย จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 13 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด) มีการกำเริบของโรคที่ระบบหัวใจ โดยเป็นผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) ทั้งหมด และในผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบที่ระบบหัวใจโดยไม่พบความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบที่ระบบหัวใจ (p=0.5) ดังแสดงในตารางที่ 9

ระบบทางเดินหายใจ (pulmonary involvement)

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีผู้ป่วย จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 4.3 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด) มีการกำเริบของโรคที่ระบบทางเดินหายใจ โดยเป็นผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) และในผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบที่ระบบทางเดินหายใจ โดยไม่พบความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบที่ระบบทางเดินหายใจ (p=1.0) ดังแสดงในตารางที่ 9

ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal involvement)

การศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบของระบบทางเดินอาหาร

อาการทั่วไปที่แสดงการอักเสบในร่างกาย (constitutional symptom)

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 21.7 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบทั้งหมด) มีการกำเริบของโรคโดยมีอาการทั่วไปที่แสดงการอักเสบในร่างกาย ได้แก่ ไข้ที่ไม่ทราบสาเหตุ (โดยได้ตรวจหาสาเหตุเพื่อแยกโรคอื่นออกไปแล้ว) และในผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของโรค โดยไม่พบความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบที่มีอาการทั่วไปที่แสดงการอักเสบในร่างกาย ($p=0.17$) ดังแสดงในตารางที่ 9

4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีความสัมพันธ์กันกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) เท่ากับ 0.88 คือแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีมีความสัมพันธ์กันอย่างมากในทิศทางบวก ($p<0.01$) ดังแสดงในตารางที่ 14 และกราฟที่ 2

เมื่อใช้แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี เป็นตัวชี้วัดการกำเริบของโรค พบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีความไวร้อยละ 95.7 ความจำเพาะร้อยละ 77.0 ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 78.6 ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ร้อยละ 95.2

และแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี มีความไวร้อยละ 69.6 ความจำเพาะร้อยละ 69.2 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ66.7และค่าทำนายผลลบ ร้อยละ 28 ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 14 แสดงความสอดคล้องของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี

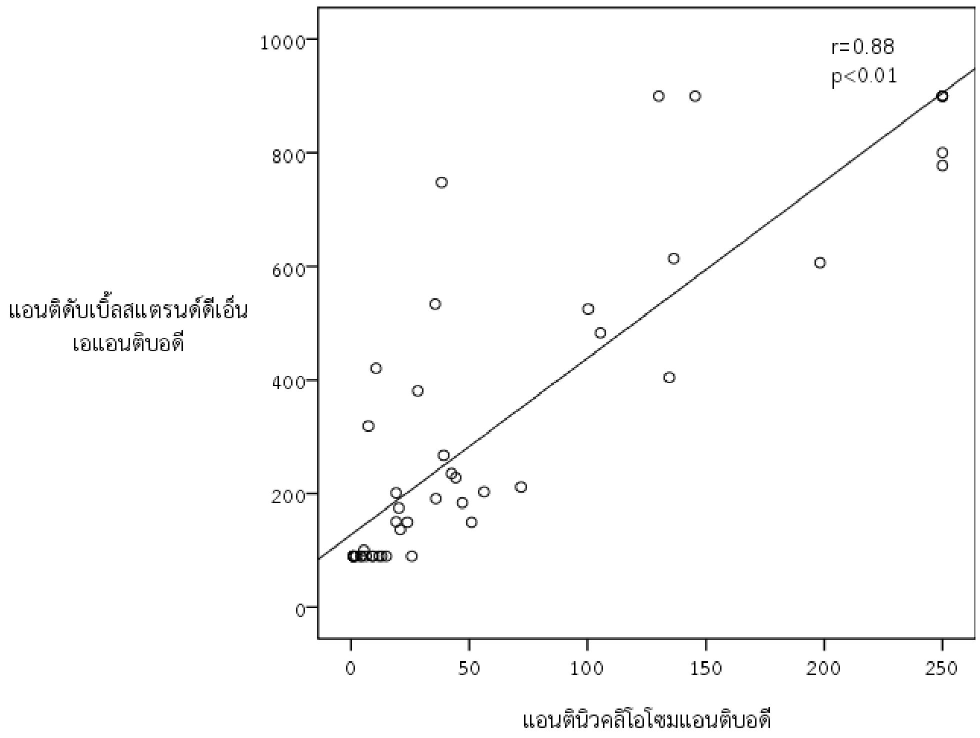
		แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี	
		ผลบวก (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)	ผลลบ (จำนวนผู้ป่วย 21 ราย)
แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี	ผลบวก ราย (ร้อยละ**)	21 (42.9)	3 (6.1)
	ผลลบ ราย (ร้อยละ**)	7 (14.3)	18 (36.7)

** ร้อยละ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก และค่าทำนายผลลบ ของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีสำหรับบอกการกำเริบของโรคลูปุส

ร้อยละ	**แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี**	**แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี**
ความไว	95.7	69.6
ความจำเพาะ	77.0	69.2
ค่าทำนายผลบวก	78.6	66.7
ค่าทำนายผลลบ	95.2	28.0

กราฟที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี



* *P* value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.6 ความแตกต่างของระดับคอมพลีเมนท์ระหว่างผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามระดับคอมพลีเมนท์ พบว่าผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีระดับคอมพลีเมนท์ทั้งค่า C3 และ C4 ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01, p=0.01 ตามลำดับ) แต่มีค่า CH50 (50% hemolytic complement activity) ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 แสดงความแตกต่างของระดับคอมพลีเมนท์ระหว่างผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	**แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี**		*P* value†
	ผลบวก (จำนวนผู้ป่วย 28 ราย)	**ผลลบ (จำนวนผู้ป่วย 21 ราย)**	
Low C3 ราย (ร้อยละ)**	16 (57.1)	2 (9.5)	<0.01
Low C4 ราย (ร้อยละ)**	10 (35.7)	1 (4.8)	0.01
Low CH50 ราย (ร้อยละ)**	10 (36.7)	2 (9.5)	0.05

†*P* value ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test และตัวแปรจำแนกประเภท (categorical variables) คำนวณโดยใช้สถิติ Fisher’s exact test

* *P* value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

** ร้อยละ เปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มของผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 5
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

5.1.1 ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 16 กันยายน พ.ศ.2557 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2558 จำนวน 49 รายต่อเนื่องกันประกอบด้วยผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี จำนวน 28 ราย และผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบต่อแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี จำนวน 21 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง และมีอายุเฉลี่ยอยู่ในช่วง 30-40 ปีผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีอายุเฉลี่ย และอายุที่เริ่มเป็นโรคลูปุสเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยอาจเกิดจากผู้ป่วยที่มีอายุน้อยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มักเป็นผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคลูปุสเป็นครั้งแรก และมักมีการกำเริบของโรคเป็นสาเหตุที่มารับการตรวจในโรงพยาบาล สอดคล้องไปกับการศึกษาของ Amoura และคณะ[7] ที่พบว่าผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมักตรวจพบก่อนการกำเริบของโรค ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซม ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาต่อเนื่องของโรคลูปุส และมักอยู่ในระยะโรคสงบ แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลจำนวนครั้งของการกำเริบก่อนเข้าทำการศึกษา ทำให้ไม่สามารถแปลผลความสัมพันธ์ของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับความถี่ในการเกิดการกำเริบของโรคได้ และพบว่าการศึกษานี้มีสัดส่วนผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้[86, 87]

ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่คลินิกโรคข้อและคลินิกอายุรกรรมทั่วไป โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก จำนวน 45 ราย (ร้อยละ 91.8) และเป็นผู้ป่วยที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 8.2) โดยเก็บข้อมูลแบบต่อเนื่องตามลำดับการเข้ารับการรักษา (consecutive cases) การศึกษานี้มีสัดส่วนผู้ป่วยในน้อยกว่าผู้ป่วยนอกอย่างมาก เนื่องจากผู้ป่วยโรคลูปุสที่จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาลส่วนใหญ่มักมีโรคติดเชื้อ ซึ่งเป็นเกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา โดยหากผู้ป่วยที่มาตรวจมีภาวะติดเชื้อประเภทแบคทีเรีย เชื้อรา วัณโรค หรือเชื้อไวรัส ที่

ตรวจพบจากการเพาะเชื้อ ไม่ว่าจะเป็นระบบทางเดินหายใจ ระบบปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหาร ผิวหนัง และติดเชื้อในกระแสโลหิตจะถูกคัดออกจากการศึกษาทันที โดยกลุ่มผู้ป่วยในทั้งหมดเป็นผู้ที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและมีการกำเริบของโรค (ร้อยละ 100) เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาลด้วยการกำเริบของโรคที่รุนแรง ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยนอกไม่มีความแตกต่างระหว่างผลบวกและผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและมีอัตราการกำเริบของโรคเป็นสัดส่วนน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยในจำนวน 19 ราย (ร้อยละ 42.2)

ผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีได้รับยาเพรดนิโซโลนขนาดเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (20.6$\pm$27.2 และ 9.6$\pm$11.3 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอัตราการได้รับยาชนิดอื่นพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มดังแสดงในตารางที่ 5 สาเหตุที่ผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีได้รับยาเพรดนิโซโลนขนาดเฉลี่ยสูงกว่าอาจมาจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีการกำเริบของโรคก่อนเข้ารับการรักษา และอยู่ระหว่างการปรับเพิ่มยาเพื่อควบคุมการกำเริบของโรค ทำให้มีอัตราการใช้ยาขนาดสูงกว่ากลุ่มที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะโรคสงบ โดยจากการศึกษาของ Sardeto และคณะ[90] ที่ประเทศบราซิลพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเพรดนิโซโลนมีสัดส่วนใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่ความแตกต่างของขนาดยาไม่มีรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้

5.1.2 ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบของโรค จำนวน 23 ราย มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 95.7) และผู้ป่วยโรคลูปุสที่ไม่มีการกำเริบของโรค จำนวน 26 ราย มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 23.1) ซึ่งสามารถตอบคำถามการวิจัยนี้ได้ว่าผู้ป่วยที่มีการกำเริบมีความแตกต่างของสัดส่วนผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาในอดีต มีหลายการศึกษา[86-89] ที่แสดงให้เห็นว่าระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสัมพันธ์กับการกำเริบของโรคในผู้ป่วยลูปุส โดยข้อมูลจากการศึกษานี้สรุปได้ว่าในผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบของโรคส่วนใหญ่ตรวจพบผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี แสดงให้เห็นว่า

แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี อาจใช้เป็นตัวชี้วัดการพยากรณ์โรคได้ แต่ถึงอย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายที่มีการกำเริบของโรคอาจตรวจไม่พบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี และผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดียังพบในผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคอีกด้วย

สาเหตุการตรวจพบผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสูงมากในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบของโรคปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาของ Amoura และคณะ[7] พบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมักตรวจพบก่อนแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี และพบก่อนการกำเริบของโรค ซึ่งแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอาจจะเกี่ยวข้องในกลไกพยาธิกำเนิดของการกำเริบของโรค โดยเฉพาะที่ไต โดยมีศึกษาของ Amoura และคณะ[71] ได้ทำการทดลองนอกกายในมนุษย์พบว่านิวคลิโอโซมกระตุ้นให้มีการจับกันระหว่าง mesangial cell ที่ไตกับแอนติดีเอ็นเอได้

5.1.3 ความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสจำแนกตามระดับการกำเริบของโรค

จากข้อมูลในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคระดับสูง จะมีระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคน้อยและปานกลาง ซึ่งในอดีตไม่เคยมีการศึกษาถึงผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยลูปุสกับระดับการกำเริบของโรคมาก่อน

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีที่สูงขึ้น มีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค โดยสอดคล้องไปกับการศึกษาของ Gutierrez-Adrianzen และคณะ[86]
Saisong และคณะ[87] Wu และคณะ[88] และ Suleiman และคณะ[89]

และจากการศึกษาของ Amoura[7] พบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมักตรวจพบก่อนแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี ผู้ทำการศึกษาสันนิษฐานว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคลูปุส อาจเกิดก่อนแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี แต่เนื่องจากการศึกษานี้ ไม่ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเจาะเลือดติดตามระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในช่วงก่อนและหลังการกำเริบของโรคลูปุส จึงทำให้ไม่สามารถพิสูจน์ข้อสันนิษฐานนี้ได้ พบเพียงแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสอดคล้องไปกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีเท่านั้น

5.1.4 ความแตกต่างของผลแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในผู้ป่วยโรคลูปุสจำแนกตามอวัยวะที่โรคกำเริบ

ผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีการกำเริบของโรคมักมีอาการกำเริบที่หลายระบบในร่างกายพร้อมกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกำเริบระดับรุนแรง โดยในการศึกษานี้พบการกำเริบที่ไตมากที่สุด รองลงมาคือ ระบบโลหิต และระบบผิวหนังตามลำดับ อาจเกิดจากการเก็บข้อมูลที่คลินิกโรคข้อและคลินิกอายุรกรรมทั่วไป ซึ่งผู้ป่วยที่มารับการรักษาส่วนใหญ่มักมีการกำเริบที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่สถานพยาบาลทั่วไป โดยเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีการถดถอยโลจิสติกพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบที่ไตและผิวหนัง (p=0.01)

จากหลักฐานการศึกษาในมนุษย์ พบว่าผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีเกี่ยวข้องกับการกำเริบที่ไต[71, 72, 87, 88, 92, 93] และผิวหนัง[73] สอดคล้องกับการศึกษานี้ แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีร่วมกับมีภาวะเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ หรือมีอาการแสดงทางผิวหนังมีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย อาจทำให้ไม่สามารถแปลผลความแตกต่างกับผู้ป่วยที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีได้ดังจะเห็นได้จากค่า 95% confidence interval ที่กว้าง ในการวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีการถดถอยโลจิสติกของการกำเริบที่ผิวหนัง ดังแสดงในตารางที่ 10

การกำเริบที่ระบบโลหิต มีผู้ป่วยโรคลูปุส จำนวน 20 ราย ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซด์ต่ำ โดย 15 รายเป็นผู้ป่วยที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี (ร้อยละ 65.2 ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคทั้งหมด) ซึ่งอาจเกิดจากการกำเริบของโรค หรือเกิดจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ทำให้เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซด์ต่ำ แต่ถึงอย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบที่ระบบโลหิต (p=0.95)

5.1.5 ความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีอย่างมาก (r=0.88, p<0.01) สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตของ Saisong และคณะ[87] ที่พบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีอย่างมาก (r=0.82, p<0.01)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากการเปรียบเทียบความไวและความจำเพาะ จะเห็นได้ว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีในการศึกษานี้ มีความแม่นยำในการพยากรณ์การกำเริบของโรคได้ดีกว่าแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี อีกทั้งแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดียังมีค่าทำนายผลลบที่สูงถึงร้อยละ 95.2 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ที่ตรวจไม่พบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีโอกาสที่จะมีการกำเริบของโรคเพียงร้อยละ 4.8 เท่านั้น และพบว่าแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีค่าทำนายผลบวกที่ไม่สูง (ร้อยละ 78.6) คือผู้ที่ตรวจพบผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีโอกาสที่จะมีการกำเริบของโรคร้อยละ 78.6 แต่เมื่อเปรียบเทียบกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีแล้ว แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดียังมีค่าทำนายผลบวกและผลลบที่สูงกว่าแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีอีกด้วย ดังแสดงในตารางที่ 15

เนื่องจากแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีมีราคาต่อหน่วยเท่ากันและแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีสามารถพยากรณ์โรคที่ไตได้เช่นเดียวกันกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี ซึ่งแสดงว่าการตรวจแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอาจสามารถใช้ทดแทนแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดีในเวชปฏิบัติได้อีกด้วย

5.1.6 ความแตกต่างของระดับคอมพลีเมนท์ระหว่างผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีและผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี มีระดับคอมพลีเมนท์ในเลือดต่ำ (C3 และ C4) กว่าผู้ป่วยโรคลูปุสที่มีผลลบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ($p<0.01$, $p=0.01$ ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต[92, 93] โดยภาวะที่มีระดับคอมพลีเมนท์ต่ำในการศึกษานี้ อาจจะเกิดจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ไตซึ่งเป็นอวัยวะที่มีกลไกกำเริบของโรคโดยการจับกันระหว่างแอนติเจนกับแอนติบอดีที่มีการใช้คอมพลีเมนท์จำนวนมากด้วย[94]

5.2 สรุปผลการวิจัย

ผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีจากการศึกษานี้ มีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรคลูปุส โดยสัมพันธ์กับการกำเริบที่ไตและผิวหนัง และระดับแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีที่สูงมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคระดับสูง แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมีความสอดคล้องกับแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี โดยมีความไวและความจำเพาะสำหรับบอกการกำเริบ

ของโรคลูปุสสูงกว่าแอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี อย่างไรก็ตามการตรวจแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีไม่ใช่ปัจจัยหลักในการพยากรณ์การกำเริบโรค และไม่สามารถบอกการกำเริบที่ระบบอื่นได้

5.3 ข้อเสนอแนะ

ข้อดีของการศึกษานี้คือ การเปรียบเทียบข้อมูลแบบ Multivariate analysis ซึ่งไม่เคยมีการศึกษาใดในอดีตทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆที่มีผลต่อการกำเริบของโรคลูปุสมาก่อน ทำให้ทราบว่าปัจจัยหลักในการกำเริบของโรคลูปุสคือแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี ไม่ใช่แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี และระดับคอมพลีเมนท์ที่ต่ำลง อย่างที่เคยเข้าใจในอดีต ซึ่งจากการศึกษานี้ผู้วิจัย ขอเสนอแนะว่าแนวทางการทำนายการกำเริบของโรคลูปุส อาจใช้แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีมาทดแทน แอนติดับเบิ้ลสแตรนด์ดีเอ็นเอแอนติบอดี เนื่องจากมีความแม่นยำกว่า แต่อาจต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ความสัมพันธ์ของแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับความถี่ในการกำเริบของโรคว่าการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการกำเริบของโรคบ่อยกว่าผู้ที่ตรวจไม่พบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีหรือไม่ และอาจมีประโยชน์ในแง่มุมอื่นๆ เช่น การบอกความรุนแรงของโรค การบอกความเสียหาย (damage) ต่ออวัยวะต่างๆที่ยังไม่ได้ศึกษาในการศึกษานี้ ในขณะเดียวกันยังไม่มีการศึกษาในประชากรกลุ่มอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันต้านเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune disease) อื่นๆ กลุ่มอาการ antiphospholipid syndrome และกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปุสที่ตั้งครรภ์ซึ่งแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีอาจมีประโยชน์ในการบอกการดำเนินโรค และการพยากรณ์โรคด้วย

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ใช้การคำนวณจากสมมติฐานของความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส โดยการเก็บข้อมูลแบบต่อเนื่องตามลำดับการเข้ารับการรักษา จึงทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบการกำเริบของโรคในทุกระบบได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาส่วนใหญ่ มักมีอาการกำเริบที่ระบบไต ระบบโลหิต และผิวหนัง มากกว่าระบบอื่นๆ ทำให้เป็นข้อจำกัดในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ การศึกษาต่อไปควรมีการเปรียบเทียบโดยการจำแนกผู้ป่วยตามการกำเริบในแต่ละระบบ และเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการกำเริบของโรคในแต่ละระบบเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบในแต่ละระบบต่อไป

รายการอ้างอิง

1. Yazdany J,Dall'Era M. Definition and classification of lupus and lupus-related disorders. In: Wallace DJ HB, Dubois EL. **Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.** 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013. p. 1-7.

2. Manson J. Autoantibody. In: n: Wallace DJ HB, Dubois EL. **Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.** 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013. p. 273-85.

3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. **Arthritis Rheum** 1997;40:1725.

4. Aranow C, Zhou D, Diamond B. Anti-DNA antibodies. In: Lahita RG. **Systemic lupus erythematosus.** 5th ed. New York: Elsevier Academic Press; 2011. p. 235-58.

5. Kobkitjaroen J, Kongkriengdach S, Potprasart S, Viriyataveekul Ronnachai. Comparison of Three Commercial Crithidia luciliae Immunofluorescence Test (CLIFT) Kits for Anti-dsDNA Detection. **Siriraj Med J** 2013:9-11.

6. Biesen R, Dahnrich C, Rosemann A, Barkhudarova F, Rose T, Jakob O, et al. Anti-dsDNA-NcX ELISA: dsDNA-loaded nucleosomes improve diagnosis and monitoring of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther** 2011;13:R26.

7. Amoura Z, Chabre H, Koutouzov S, Lotton C, Cabrespines A, Bach JF, et al. Nucleosome-restricted antibodies are detected before anti-dsDNA and/or antihistone antibodies in serum of MRL-Mp lpr/lpr and +/+ mice, and are present in kidney eluates of lupus mice with proteinuria. **Arthritis Rheum** 1994;37:1684-8.

8. Bruns A, Blass S, Hausdorf G, Burmester GR, Hiepe F. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2000;43:2307-15.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

9. Min DJ, Kim SJ, Park SH, Seo YI, Kang HJ, Kim WU, et al. Anti-nucleosome antibody: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. **Clin Exp Rheumatol** 2002;20:13-8.

10. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. **Autoimmun Rev** 2012;12:97-106.

11. Lahita RG,Introduction. In: Lahita RG. **Systemic lupus erythematosus.** New York: Elsevier Academic Press; 2011. p. xvii-xix.

12. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med** 2003;349:1526-33.

13. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, Rubertone MV, Dennis GJ, Harley JB. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. **Scand J Immunol** 2001;54:211-9.

14. McClain MT, Lutz CS, Kaufman KM, Faig OZ, Gross TF, James JA. Structural availability influences the capacity of autoantigenic epitopes to induce a widespread lupus-like autoimmune response. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2004;101:3551-56.

15. Reeves WH, Xu Y, Zhuang H, Li Y, Yang L.Origins of antinuclear antibodies. In: Lahita RG. **Systemic lupus erythematosus.** 5th ed. New York: Elsevier Academic Press; 2011. p. 213-33.

16. Oudet P, Gross-Bellard M, Chambon P. Electron microscopic and biochemical evidence that chromatin structure is a repeating unit. **Cell** 1975;4:281-300.

17. Bennett R. Overlap syndromes. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Mcinnes IB, O'Dell JR. **Kelley’s textbook of rheumatology.** Vol. 2. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. p. 1433-35.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

18. Luger K, Mader AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 A resolution. **Nature** 1997;389:251-60.

19. Knezetic JA, Luse DS. The presence of nucleosomes on a DNA template prevents initiation by RNA polymerase II in vitro **Cell** 1986;45:95-104.

20. Leja D. Nucleosome. Bethesda, MD: National Human Genome Research Institute; 2010. [cited 2014 May 15]. Available from: http://www.genome.gov/dmd/img.cfm?node=Photos/Graphics&id=85212.

21. Olins AL, Olins DE. Spheroid chromatin units (v bodies). **Science** 1974;183:330-2.

22. Harp JM, Hanson BL, Timm DE, Bunick GJ. Asymmetries in the nucleosome core particle at 2.5 A resolution. **Acta Crystallogr D Biol Crystallogr** 2000;56:1513-34.

23. Bestave@mun.ca. Principles of Cell Biology (BIOL2060) Department of Biology Memorial University of Newfoundland. [cited 2014 May 15]. Available from: **http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-18/CB18.html.**

24. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E. cell. **Proc Staff Meet Mayo Clin** 1948;23:25-8.

25. Fritzler MJ, Tan EM. Antibodies to histones in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. **J Clin Invest** 1978;62:560-7.

26. Gohill J, Cary PD, Couppez M, Fritzler MJ. Antibodies from patients with drug-induced and idiopathic lupus erythematosus react with epitopes restricted to the amino and carboxyl termini of histone. **J Immunol** 1985;135:3116-21.

27. Krippner H, Springer B, Merle S, Pirlet K. Antibodies to histones of the IgG and IgM class in systemic lupus erythematosus. **Clin Exp Immunol** 1984;58:49-56.

28. Portanova JP, Arndt RE, Tan EM, Kotzin BL. Anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. **J Immunol** 1987;138:446-51.

29. Thomas JO, Wilson CM, Hardin JA. The major core histone antigenic determinants in systemic lupus erythematosus are in the trypsin-sensitive regions. **FEBS Lett** 1984;169:90-6.

30. Arana R, Seligmann M. Antibodies to native and denatured deoxyribonucleic acid in systemic lupus erythematosus. **J Clin Invest** 1967;46:1867-82.

31. Schwartz RS, Stollar BD. Origins of anti-DNA autoantibodies. **J Clin Invest** 1985;75:321-7.

32. Tan EM, Natali PG. Comparative study of antibodies to native and denatured DNA. **J Immunol** 1970;104:902-6.

33. Habets WJ, Hoet MH, van Venrooij WJ. Epitope patterns of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. Evidence for an antigen-driven autoimmune response. **Arthritis Rheum** 1990;33:834-41.

34. Northway J.D. EMT. Differentiation of antinuclear antibodies giving speckled staining patterns in immunofluorescence. **Clin Immunol Immunopathol** 1972;1:140-6.

35. Benjamin DC, Berzofsky JA, East IJ, Gurd FR, Hannum C, Leach SJ, et al. The antigenic structure of proteins: a reappraisal. **Annu Rev Immunol** 1984;2:67-101.

36. Rubin RL, Tang FL, Tsay G, Pollard KM. Pseudoautoimmunity in normal mice: anti-histone antibodies elicited by immunization versus induction during graft-versus-host reaction. **Clin Immunol Immunopathol** 1990;54:320-32.

37. Madaio MP, Hodder S, Schwartz RS, Stollar BD. Responsiveness of autoimmune and normal mice to nucleic acid antigens. **J Immunol** 1984;132:872-6.

38. Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. **J Clin Invest** 1994;94:184-92.

39. Villalta D, Tozzoli R. Anti-chromatin (nucleosome) autoantibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. **Autoantibodies.** 2nd ed: Elsevier Inc; 2007. p. 141-9.

40. Mohan C, Alas E, Morel L, Yang P, Wakeland EK. Genetic dissection of SLE pathogenesis. Sle1 on murine chromosome 1 leads to a selective loss of tolerance to H2A/H2B/DNA subnucleosomes. **J Clin Invest** 1998;101:1362-72.

41. Morel L, Blenman KR, Croker BP, Wakeland EK. The major murine systemic lupus erythematosus susceptibility locus, Sle1, is a cluster of functionally related genes. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2001;98:1787-92.

42. Herrmann M, Zoller OM, Hagenhofer M, Voll R, Kalden JR. What triggers anti-dsDNA antibodies? . **Mol Biol Rep** 1996;23:265-7.

43. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AW, Wu A, Lau CS. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2003;48:2888-97.

44. Licht R, Dieker JW, Jacobs CW, Tax WJ, Berden JH. Decreased phagocytosis of apoptotic cells in diseased SLE mice. **J Autoimmun** 2004;22:139-45.

45. Bijl M, Reefman E, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CG. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. **Ann Rheum Dis** 2006;65:57-63.

46. Tax WJ, Kramers C, van Bruggen MC, Berden JH. Apoptosis, nucleosomes, and nephritis in systemic lupus erythematosus. **Kidney Int** 1995;48:666-73.

47. Muller S, Dieker J, Tincani A, Meroni PL. Pathogenic anti-nucleosome antibodies. **Lupus** 2008;17:431-6.

48. Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, Wong WB, Rosen A. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. **J Exp Med** 1999;190:815-26.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

49. Utz PJ, Anderson P. Posttranslational protein modifications, apoptosis, and the bypass of tolerance to autoantigens. **Arthritis Rheum** 1998;41:1152-60.

50. Dieker JW, Fransen JH, van Bavel CC, Briand JP, Jacobs CW, Muller S, et al. Apoptosis-induced acetylation of histones is pathogenic in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2007;56:1921-33.

51. van Bavel CC, Dieker JW, Kroeze Y, Tamboer WP, Voll R, Muller S, et al. Apoptosis-induced histone H3 methylation is targeted by autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 2011;70:201-7.

52. Decker P, Singh-Jasuja H, Haager S, Kotter I, Rammensee HG. Nucleosome, the main autoantigen in systemic lupus erythematosus, induces direct dendritic cell activation via a MyD88-independent pathway: consequences on inflammation. **J Immunol** 2005;174:3326-34.

53. Bianchi ME, Agresti A. HMG proteins: dynamic players in gene regulation and differentiation. **Curr Opin Genet Dev** 2005;15:496-506.

54. Urbonaviciute V, Furnrohr BG, Meister S, Munoz L, Heyder P, De Marchis F, et al. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. **J Exp Med** 2008;205:3007-18.

55. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. **Immunity** 1999;11:443-51.

56. Ronnefarth VM, Erbacher AI, Lamkemeyer T, Madlung J, Nordheim A, Rammensee HG, et al. TLR2/TLR4-independent neutrophil activation and recruitment upon endocytosis of nucleosomes reveals a new pathway of innate immunity in systemic lupus erythematosus. **J Immunol** 2006;177:7740-9.

57. Decker P, Le Moal A, Briand JP, Muller S. Identification of a minimal T cell epitope recognized by antinucleosome Th cells in the C-terminal region of histone H4. **J Immunol** 2000;165:654-62.

58. Mohan C, Adams S, Stanik V, Datta SK. Nucleosome: a major immunogen for pathogenic autoantibody-inducing T cells of lupus. **J Clin Invest** 1993;177:1367-81.

59. Desai-Mehta A, Mao C, Rajagopalan S, Robinson T, Datta SK. Structure and specificity of T cell receptors expressed by potentially pathogenic anti-DNA autoantibody-inducing T cells in human lupus. **J Clin Invest** 1995;95:531-41.

60. Kaliyaperumal A, Mohan C, Wu W, Datta SK. Nucleosomal peptide epitopes for nephritis-inducing T helper cells of murine lupus. **J Exp Med** 1996;183:2459-69.

61. Voll RE, Roth EA, Girkontaite I, Fehr H, Herrmann M, Lorenz HM, et al. Histone-specific Th0 and Th1 clones derived from systemic lupus erythematosus patients induce double-stranded DNA antibody production. **Arthritis Rheum** 1997;40:2162-71.

62. Lu L, Kaliyaperumal A, Boumpas DT, Datta SK. Major peptide autoepitopes for nucleosome-specific T cells of human lupus. **J Clin Invest** 1999;104:345-55.

63. Monestier M, Novick KE. Specificities and genetic characteristics of nucleosome-reactive antibodies from autoimmune mice. **Mol Immunol** 1996;33:89-99.

64. Brard F, Jovelin F, Petit S, Tron F, Gilbert D. Structural properties and mutation patterns of anti-nucleosome monoclonal antibodies are similar to those of anti-DNA antibodies. **Eur J Immunol** 1996;26:1587-94.

65. Lefkowith JB, Di Valerio R, Norris J, Glick GD, Alexander AL, Jackson L, et al. Murine glomerulotropic monoclonal antibodies are highly oligoclonal and exhibit distinctive molecular features. **J Immunol** 1996;157:1297-305.

66. Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2000;43:76-84.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

67. Stemmer C, Richalet-Secordel P, van Bruggen M, Kramers K, Berden J, Muller S. Dual reactivity of several monoclonal anti-nucleosome autoantibodies for double-stranded DNA and a short segment of histone H3. **J Biol Chem** 1996;271:21257-61.

68. Jacob L, Lety MA, Louvard D, Bach JF. Binding of a monoclonal anti-DNA autoantibody to identical protein(s) present at the surface of several human cell types involved in lupus pathogenesis. **J Clin Invest** 1985;75:315-7.

69. Coritsidis GN, Beers PC, Rumore PM. Glomerular uptake of nucleosomes: evidence for receptor-mediated mesangial cell binding. **Kidney Int** 1995;47:1258-65.

70. Kanapathippillai P, Hedberg A, Fenton CG, Fenton KA. Nucleosomes contribute to increase mesangial cell chemokine expression during the development of lupus nephritis. **Cytokine** 2013;62:244-52.

71. Amoura Z, Chabre H, Lotton C, Bach J-F, Jacob L, Koutouzov S. Circulating and in situ-formed nucleosome—anti-dsDNA immune complexes but not anti-dsDNA antibodies alone, bind to human mesangial cells [abstract]. **Arthritis Rheum** 1994;37 Suppl 9:S293.

72. van Bruggen MC, Kramers C, Walgreen B, Elema JD, Kallenberg CG, van den Born J, et al. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. **Nephrol Dial Transplant** 1997;12:57-66.

73. Grootscholten C, van Bruggen MC, van der Pijl JW, de Jong EM, Ligtenberg G, Derksen RH, et al. Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. **Arthritis Rheum** 2003;48:1355-62.

74. Flaegstad T, Fredriksen K, Dahl B, Traavik T, Rekvig OP. Inoculation with BK virus may break immunological tolerance to histone and DNA antigens. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1988;85:8171-5.

75. Zeerleder S, Zwart B, Wuillemin WA, Aarden LA, Groeneveld AB, Caliezi C, et al. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. **Crit Care Med** 2003;31:1947-51.

76. Bruns A, Blass S, Hausdorf G, Burmester GR, Hiepe F. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2000;43:2307-15.

77. Cairns AP, McMillan SA, Crockard AD, Meenagh GK, Duffy EM, Armstrong DJ, et al. Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 2003;62:272-3.

78. Cervera R, Vinas O, Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Siso A, et al. Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy. **Ann Rheum Dis** 2003;62:431-4.

79. Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Cacoub P, Charuel JL, Diemert MC, Piette JC, et al. Testing for anti-nucleosome antibodies in daily practice: a monocentric evaluation in 1696 patients. **Lupus** 2003;12:833-7.

80. Hmida Y, Schmit P, Gilson G, Humbel RL. Failure to detect antinucleosome antibodies in scleroderma: comment on the article by Amoura et al. **Arthritis Rheum** 2002;46:280-2.

81. Wallace DJ, Lin HC, Shen GQ, Peter JB. Antibodies to histone (H2A-H2B)-DNA complexes in the absence of antibodies to double-stranded DNA or to (H2A-H2B) complexes are more sensitive and specific for scleroderma-related disorders than for lupus. **Arthritis Rheum** 1994;37:1795-7.

82. Andreoli L, Pregnolato F, Burlingame RW, Allegri F, Rizzini S, Fanelli V, et al. Antinucleosome antibodies in primary antiphospholipid syndrome: a hint at systemic autoimmunity? **J Autoimmun** 2008;30:51-7.

83. Feld J, Isenberg D. Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? **Presse Med** 2014;43(6 Pt 2):e151-6.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

84. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. **Arthritis Rheum** 1992;35:630-40.

85. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. **J Rheumatol** 2000;27:1892-5.

86. Gutierrez-Adrianzen OA, Koutouzov S, Mota RM, das Chagas Medeiros MM, Bach JF, de Holanda Campos H. Diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in the assessment of disease activity of systemic lupus erythematosus: a prospective study comparing anti-nucleosome with anti-dsDNA antibodies. **J Rheumatol** 2006;33:1538-44.

87. Saisong S, Eiam-Ong S, Hanvivatvong O. Correlations between antinucleosome antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients. **Clin Exp Rheumatol** 2006;24:51-8.

88. Wu O, Liu HH, Li WX, Zhang N, Wang Q LX, et al. Serum soluble nucleosome and the broad family of antinucleosome antibodies are associated with organ and tissue damage in systemic lupus erythematosus in a Chinese population. **Clin Exp Dermatol** 2008;33:160-3.

89. Suleiman S, Kamaliah D, Nadeem A, Naing NN, Che Maraina CH. Anti-nucleosome antibodies as a disease activity marker in patients with systemic lupus erythematosus. **Int J Rheum Dis** 2009;12:100-6.

90. Sardeto GA, Simas LM, Skare TS, Nisihara RM, Utiyama SR. Antinucleosome in systemic lupus erythematosus. A study in a Brazilian population. **Clin Rheumatol** 2012;31:553-6.

91. Biesen R, Dahnrich C, Rosemann A, Barkhudarova F, Rose T, Jakob O, et al. Anti-dsDNA-NcX ELISA: dsDNA-loaded nucleosomes improve diagnosis and monitoring of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther** 2011;13:R26.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

92. Li LH, Pan HF, Li WX, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Study on clinical features and complications with systemic lupus erythematosus (SLE) activity in Chinese Han population. **Clin Rheumatol** 2009;28:1301-7.

93. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. **Lupus** 2004;13:204-11.

94. Liu CC, Ahearn JM. Complement and tissue injury in SLE. In: Lahita RG. **Systemic lupus erythematosus.** 5th ed. New York: Elsevier Academic Press; 2011. p. 235-258.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form)

1. **ข้อมูลทั่วไป**

ชื่อ.. นามสกุล...

เพศ ☐ หญิง ☐ ชาย อายุ.................ปี วัน เดือน ปีเกิด...................................

อายุที่เริ่มป่วย.............ปี วันที่วินิจฉัยโรค......................ระยะเวลาที่เป็นโรค.................ปี

ประเภทผู้ป่วย ☐ ผู้ป่วยนอก ☐ ผู้ป่วยใน

2. **ยาที่ใช้ประจำ**

Prednisolone	☐ Yes	☐ No
Dose...............................mg/day		
Anti-malarial agents	☐ Yes	☐ No
Cyclophosphamide IV	☐ Yes	☐ No
Cyclophosphamide oral	☐ Yes	☐ No
Azathioprine	☐ Yes	☐ No
Mycophenolatemofetil	☐ Yes	☐ No
Cyclosporin	☐ Yes	☐ No
Methotrexate	☐ Yes	☐ No

3. **Anti-nucleosome Antibodies** ☐ Yes ☐ No

4. **SLEDAI SCORE**...

5. **Classification criteria for SLE** (ตารางที่ 1)

6. **Laboratory Investigation**

   a. CBC

   b. Urine analysis

   c. 24-hour urine protein

   d. Blood chemistry

   e. Complement

   f. Anti-double stranded DNA Antibodies

7. **Organ involvement**...

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ข

เอกสารที่ 1 แสดง Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Score[86]

SLEDAI: DATA COLLECTION SHEET

Chart no.: ________ Date of Visit: ________________

M.D.: ______________________________ Patient's Name: ______________________________

(Enter weight in SLEDAI Score column if descriptor present at the time of the visit or in the preceding 10 days.)

Weight	SLEDAI Score	Descriptor	Definition
8	____	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	____	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	____	Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling, or effusion).
4	____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	____	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	____	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4	____	Proteinuria	>0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4	____	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	____	New rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2	____	Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	____	Mucosal ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations.
2	____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	____	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	____	Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1	____	Fever	>38°C. Exclude infectious cause.
1	____	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm^3.
1	____	Leukopenia	<3,000 white blood cells/mm^3. Exclude drug causes.

TOTAL SLEDAI SCORE ________

ภาคผนวก ค

เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่องความแตกต่างของผลบวกแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีระหว่างผู้ป่วยที่มีการกำเริบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกำเริบของโรคลูปุส

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ แพทย์หญิงนราวดี โฆษิตเภสัช

อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน

รองศาสตราจารย์ดอกเตอร์แพทย์หญิงจงกลนี วงศ์ปิยะบวร

ศาสตราจารย์แพทย์หญิงมนาธิป โอศิริ

หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อาคาร 14 ชั้น ชั้น 4 โทรศัพท์ 02-649-4031, 089-891-7844

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นโรคลูปุส ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

<u>เหตุผลความเป็นมา</u>

คำชี้แจงเกี่ยวกับการตรวจหาแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีเพื่อวัดการกำเริบของโรค

โรคลูปุสเป็นโรคภูมิคุ้มกันผิดปกติที่เกิดขึ้นจากการผลิตโปรตีนภูมิคุ้มกันในเลือดที่เรียกว่าแอนติบอดีมากเกินปกติ เมื่อแอนติบอดีเหล่านี้ไปสะสมที่อวัยวะ จะทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะโดยมักทำให้เกิดการอักเสบหรือเสียหน้าที่การทำงานของอวัยวะต่างๆเช่นผิวหนัง ข้อ ไต สมอง ระบบโลหิต เป็นต้น

สาเหตุของโรคลูปุสยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมและปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมต่างๆ ในปัจจุบันความก้าวหน้าในการวินิจฉัยและการรักษาโรคลูปุสได้พัฒนามากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม บางครั้งการวินิจฉัยและการวัดการกำเริบของโรคลูปุสทำได้ยาก

แอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี เป็นโปรตีนภูมิคุ้มกันในเลือดชนิดหนึ่งที่มีข้อมูลอ้างอิงจากการศึกษาในต่างประเทศว่า มักจะมีระดับเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการกำเริบของโรคลูปุส แต่ไม่มีข้อมูลดังกล่าวในประเทศไทย

<u>วัตถุประสงค์ของการศึกษา</u>

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบของโรคความรุนแรงของโรคและอวัยวะที่โรคกำเริบในผู้ป่วยโรคลูปุสจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 44 คน

<u>วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย</u>

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างละเอียด เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัยทางผู้วิจัยขอความร่วมมือในการตรวจเลือดเพื่อวัดแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดี การตรวจเลือดดังกล่าวมีวิธีการเหมือนการตรวจเลือดตามปกติที่ท่านเคยได้รับบริการ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ไม่มีความจำเป็นต้องงดน้ำและอาหารก่อนการตรวจเลือด

ข้อมูลที่ได้รับจากการวิจัยจะถูกวิเคราะห์และรายงานผล หากมีการเผยแพร่ก็จะเผยแพร่เป็นข้อมูลโดยรวมของผู้ป่วยโรคลูปุสทั้งหมดโดยไม่มีการเปิดเผยข้อมูลส่วนตัวของท่านต่อสาธารณชนโดยเด็ดขาด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>ความเสี่ยงที่อาจได้รับ</u>

ท่านอาจได้รับอันตรายจากการเจาะเลือดเช่นเจ็บ บวมบริเวณที่เจาะเลือด แต่การเจาะเลือดในแต่ละครั้งใช้วิธีที่มาตรฐานปลอดเชื้อและผู้วิจัยจะให้การดูแลอาสาสมัครอย่างดีที่สุดเพื่อป้องกันอันตรายดังกล่าว

<u>ประโยชน์ที่อาจได้รับ</u>

ทราบถึงความสัมพันธ์ของการตรวจพบแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบของโรค ลูปุสท่านจะได้รับทราบผลการตรวจเลือดของท่านว่ามีการกำเริบของโรคลูปุสหรือไม่ และเป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆ ต่อไปในอนาคต

<u>การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร</u>

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ แพทย์หญิงนราวดี โฆษิตเภสัช สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อาคาร 14 ชั้น ชั้น 4 โทรศัพท์ 02 649-4031, 089-891-7844

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัยและท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

<u>สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันทมหิดล ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0 2256 4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

หากท่านมีข้อสงสัยประการใดในเรื่องของโครงการวิจัยดังกล่าว สามารถติดต่อสอบถามได้ที่ แพทย์หญิงนราวดี โฆษิตเภสัช สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาคาร 14 ชั้น ชั้น 4 โทรศัพท์ 02-649 4031, 089-891-7844

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ง

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

โครงการวิจัยเรื่อง ความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีกับการกำเริบของโรคในผู้ป่วยโรคลูปุส

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.. ..... ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้ายินยอมเข้ารับการตรวจเลือดวัดแอนตินิวคลิโอโซมแอนติบอดีด้วยความสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเจาะเลือด รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยโดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตเท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.... ลงนามผู้ยินยอม

(..) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ ....เดือน....................พ.ศ.............

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

.... ลงนามผู้ทำวิจัย

(..) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ ....เดือน....................พ.ศ.............

.... ลงนามพยาน

(..) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ ....เดือน....................พ.ศ.............

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวนราวดี โฆษิตเภสัช

สถานที่เกิด จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ. 2542-2547	นิสิตคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
พ.ศ. 2548	แพทย์ฝึกหัด (Internship) โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จ.เพชรบุรี
พ.ศ. 2549	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลท่ายาง จ.เพชรบุรี
พ.ศ. 2550-2552	แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
พ.ศ. 2553	อายุรแพทย์ โรงพยาบาลจุฬาภรณ์
พ.ศ. 2554	อายุรแพทย์ โรงพยาบาลกรุงเทพ หัวหิน
พ.ศ. 2555-ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ. 2547	แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยนเรศวร
พ.ศ. 2552	วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University