

ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของผู้ป่วยโรคตับในประเทศไทย



นาย สุทัศน์ เรืองจตุโพธิ์พาน

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

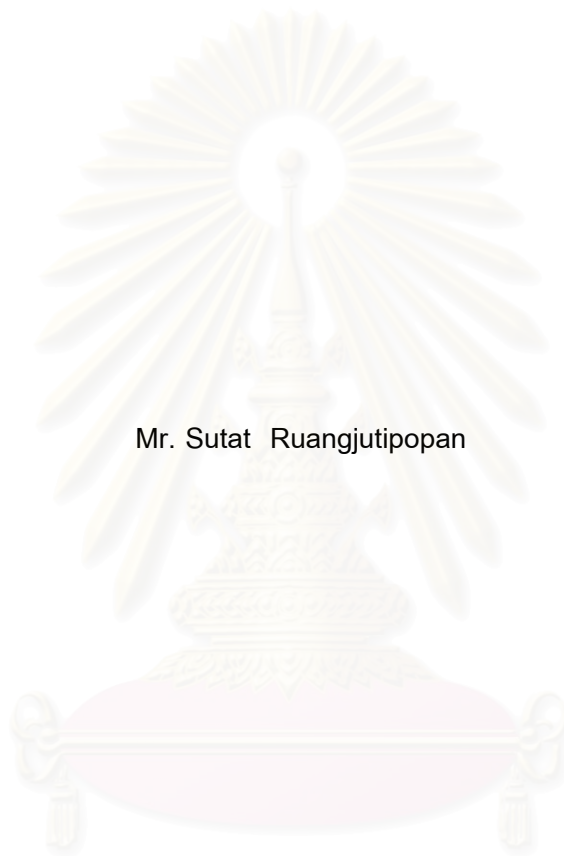
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-4486-2

ลิขสิทธิ์ของ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN THAI PATIENTS  
WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS



Mr. Sutat Ruangjutipopan

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2003

ISBN 974-17-4486-2



สุทัศน์ เรืองจติโพธิ์พาน : ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของผู้ป่วยโรคลูปัสในประเทศไทย (PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN THAI PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. สมชาย อรรถศิลป์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ. พิสิฐ ตั่งกิจวานิชย์ ; 67 หน้า. ISBN 974-17-4486-2.

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาถึงความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคลูปัสเทียบกับประชากรทั่วไปของประเทศไทย

**วิธีการศึกษา** ทำการตรวจเลือดผู้ป่วยลูปัสทั้งหมด 90 ราย เป็นเพศหญิง 89 ราย เพศชาย 1 ราย มาตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี โดยวิธี Third generation Enzyme immunoassay ซึ่งถ้าได้ผลบวกจะหมายถึงเคยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และส่งเลือดเพื่อตรวจหาการติดเชื้อที่ยังคงดำเนินอยู่ (Active infection) โดยวิธี Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) เก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆ ทางคลินิกของโรคลูปัส แล้วนำข้อมูลที่ได้มาเปรียบเทียบกับการศึกษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรทั่วไปที่มาบริจาคโลหิตของสภากาชาดไทย

**ผลการศึกษา** ตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคลูปัสทั้งหมด 9 ราย (ร้อยละ 10) เมื่อเทียบกับประชากรปกติที่มาบริจาคโลหิตของสภากาชาดไทย (ร้อยละ 0.5) พบว่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ยังดำเนินอยู่ (Active infection) ให้ผลบวก 3 ราย (ร้อยละ 3.3) ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีอายุขณะที่ทำการวิจัยมากกว่า ( $45 \pm 12$  ปีต่อ  $36 \pm 12$  ปี,  $p=0.037$ ) มีข้ออักเสบขณะที่ทำการวิจัยมากกว่า (ร้อยละ 56 ต่อ ร้อยละ 16,  $p=0.01$ ) มีระดับ complement (CH50) ในเลือดต่ำกว่า ( $16 \pm 10$  ต่อ  $23 \pm 10$  U/mL,  $p=0.04$ ) และมีผลรวมของความรุนแรงของโรค (SLEDAI) มากกว่า ( $8 \pm 9$  ต่อ  $4 \pm 5$ ,  $p < 0.05$ ) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

**ผลสรุป** ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคลูปัส มากกว่าประชากรปกติที่มาบริจาคโลหิตของประเทศไทย ผู้ป่วยโรคลูปัสที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอายุขณะที่ทำการวิจัยมากกว่า มีข้ออักเสบขณะที่ทำการวิจัยมากกว่า มีระดับ complement ในเลือดต่ำกว่า และมีความรุนแรงของโรค (SLEDAI) มากกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา.....2546..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4575266630 : MAJOR MEDICINE (RHEUMATOLOGY)

KEY WORDS : HEPATITIS C VIRUS/SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SUTAT RUANGJUTIPOPAN : PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN THAI PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SOMCHAI AKKASILPA, M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. PISIT TANGKIJVANICH, M.D. 67 pp. ISBN 974-17-4486-2.

Objective. To determine the prevalence and clinical significance of hepatitis C virus (HCV) infection in Thai patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Method. Blood samples were drawn from 90 SLE patients (89 woman and 1 men) who fulfilled the 1982 revised criteria for SLE of the American College of Rheumatology. Serum from all patients was tested for antibodies to HCV (by third generation enzyme immunoassay). Active HCV infection was diagnosed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). SLE and HCV infection features were reviewed and compared with 200 voluntary blood donors data.

Result. Antibodies to HCV were present in 9 patients with SLE (10%) and in 1 (0.05%) of blood donors, significantly higher in SLE group ( $p < 0.001$ ). Among the anti-HCV positive group, active HCV infection were presented in 3 SLE patients (3.3%). Compared with SLE patients without infection, those with HCV infection were at older age at study entry ( $45 \pm 12$  versus  $36 \pm 12$  years,  $p = 0.037$ ), and have a higher frequency of arthritis (56% versus 16%,  $p = 0.01$ ), lower complement (CH50) levels ( $16 \pm 10$  versus  $23 \pm 10$  U/mL,  $p = 0.04$ ), and a higher SLEDAI ( $8 \pm 9$  versus  $4 \pm 5$ ,  $p = 0.05$ ).

Conclusion. The prevalence of HCV infection in SLE patients was higher than blood donors. SLE patients with HCV infection were at older age and have a higher frequency of arthritis, hypocomplementemia and a higher SLEDAI.

Department Medicine Student's signature \_\_\_\_\_  
 Field of study Medicine Advisor's signature \_\_\_\_\_  
 Academic year 2003 Co-advisor's signature \_\_\_\_\_

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณา และความช่วยเหลือจากหลายฝ่าย ผู้วิจัยขอ  
ขอบพระคุณผู้มีรายนาม ดังต่อไปนี้

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย อรรถศิลป์ อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ให้คำแนะนำและ  
ความรู้ในการวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่แนะนำและให้  
ความรู้ในการวิจัย

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อุทิศ ดีสมโชค ที่ให้ความรู้ และคำแนะนำด้านโรคข้อและ  
รูมาตีสัม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง มนาธิป ไชยศิริ ที่ให้คำแนะนำเรื่องการทำสถิติวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ที่ให้ความรู้ และคำแนะนำด้านการทำสถิติวิจัย

คุณ ทิวา คร้ามมี ที่ช่วยค้นหาข้อมูลผู้ป่วยในการทำวิจัย

อ. พญ. บุญจริง ศิริไพฑูรย์ และ นพ. พิบูลย์ ดวงเฉลิมวงศ์ ที่แนะนำหลักการทำวิจัย

ผู้ป่วยโรคข้อทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล และการตรวจเลือด

บัณฑิตวิทยาลัย และภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้  
การสนับสนุนในการทำ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
ปัญหาทางจริยธรรม.....	3
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	3
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
วิธีดำเนินการวิจัย.....	5
ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	5
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
3. วิธีการวิจัย.....	13
3.1 ประชากร.....	13
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	14
3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	15
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	16
4. ผลการวิจัย.....	17
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยลูปัส.....	17
4.2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยลูปัสที่นำมาวิจัย.....	18

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.3 ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....	22
4.4 ผลการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยตับ.....	22
4.5 ผลการเปรียบเทียบข้อมูลการติดเชื้อ HCV ในผู้ป่วยตับเทียบกับประชากรทั่วไป.....	23
4.6 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....	24
4.7 ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทาง คลินิกของผู้ป่วยตับที่ติดเชื้อ HCV กับ ผู้ป่วยตับที่ไม่ติดเชื้อ HCV.....	27
4.8 แสดงผลการเปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (active infection) กับผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ (spontaneous recovery).....	31
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	33
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	38
รายการอ้างอิง.....	40
ภาคผนวก.....	47
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	67



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 แสดงความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรปกติที่มาบริจาคโลหิตในประเทศไทย.....	7
ตารางที่ 2.2 แสดงค่า sensitinty และ positive predictive value ของการตรวจหา anti HCV antibody โดยวิธี Enzyme immunoassay ใน generation ต่าง ๆ.....	8
ตารางที่ 2.3 แสดงค่า sensitivity ของการตรวจ anti-HCV antibody ด้วยวิธี EIA generation ต่างๆ ในผู้ป่วย SLE.....	10
ตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยโรคตับ.....	17
ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคตับ.....	18
ตารางที่ 4.3 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคตับ.....	19
ตารางที่ 4.4 แสดงข้อมูลการใช้ยารักษาขณะทำการวิจัย.....	19
ตารางที่ 4.5 แสดงอาการทางคลินิกขณะทำการวิจัย.....	20
ตารางที่ 4.6 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะทำการวิจัย.....	21
ตารางที่ 4.7 แสดงผลการตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีแบ่งตามปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ.....	23
ตารางที่ 4.8 แสดงรายละเอียดของปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....	23
ตารางที่ 4.9 แสดงลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคตับที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....	24
ตารางที่ 4.10 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคตับที่มีและไม่มี การติดเชื้อHCV.....	28
ตารางที่ 4.11 แสดงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคตับที่มีและไม่มี การติดเชื้อ HCV.....	29
ตารางที่ 4.12 แสดงการเปรียบเทียบอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคตับที่มีและไม่มี การติดเชื้อ HCV ขณะทำการวิจัย.....	30
ตารางที่ 4.13 แสดงผลการเปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (active infection) กับผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ (spontaneous recovery).....	31
ตารางที่ 5.1 แสดงผลการศึกษากการติดเชื้อHCVในผู้ป่วยโรคตับเทียบกับประชากรทั่วไป....	31

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย

โรคภูษุส (Systemic lupus erythematosus, SLE) เป็นโรคทางภูมิคุ้มกันที่พบได้บ่อยในทางเวชปฏิบัติ ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความเจ็บปวดทุกข์ทรมาน และเสียชีวิต เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคอย่างแท้จริง พยาธิสภาพที่เกิดกับอวัยวะต่างๆ เนื่องมาจากความผิดปกติของการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้มีการสร้างสารต่อต้านแอนติบอดี (autoantibody) ขึ้น และรวมเป็นสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (Immune complexes) แล้วเกิดการทำลายเนื้อเยื่อต่างๆ ภายในร่างกาย

ในผู้ป่วยภูษุสบางรายอาจจะถูกตรวจพบว่ามีภาวะตับอักเสบเกิดขึ้น ซึ่งอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากตัวโรคเอง หรือเกิดจากภาวะร่วมอื่นๆ โดยเฉพาะจากการติดเชื้อไวรัสหรือ จากยาหลายชนิดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่

ซึ่งอาจทำให้แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องตรวจหาการติดเชื้อไวรัสโดยเฉพาะไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis C virus, HCV) กับผู้ป่วยโรคภูษุส เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีการติดเชื้อชนิดนี้เพิ่มมากขึ้น จากการได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด เช่น เกร็ดเลือด หรือพลาสมา เพื่อรักษาภาวะซีด และภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติจากเกร็ดเลือดต่ำตามลำดับ ในบางสถานพยาบาลที่อาจจะมีการตรวจกรองหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีไม่ดีพอ ทำให้ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้

บางครั้งแพทย์ผู้ดูแลอาจเกิดความสับสนในการแปลผลทางห้องปฏิบัติการได้ เนื่องจากผู้ป่วยโรคภูษุสบางรายที่มีสารต่อต้านแอนติบอดี ซึ่งเป็นสารภูมิโกลบูลิน (immunoglobulin) สูงในเลือด อาจทำให้เกิดผลบวกปลอม (false positive) ต่อการตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี (anti-HCV antibody) ได้ ซึ่งจำเป็นต้องมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการตรวจหาไวรัสตับอักเสบบี แต่เนื่องจากปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี ให้มีความจำเพาะสูงขึ้น อาจจะช่วยแก้ปัญหาผลบวกปลอมที่เกิดขึ้นได้

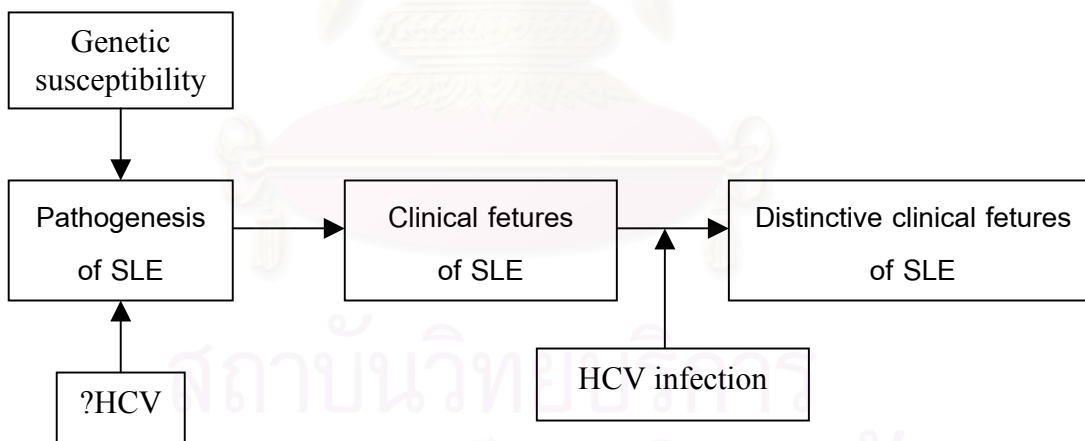
การดูแลผู้ป่วยโรคภูษุส ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยนั้น อาจเกิดปัญหาในการตัดสินใจในการรักษาของแพทย์ผู้ดูแลได้ เนื่องจากการให้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ (corticosteroid) หรือยากกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) อาจทำให้เชื้อไวรัสมีการแบ่ง

ตัวเพิ่มมากขึ้น จนผู้ป่วยเกิดตับอักเสบรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ หรือการให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยสาร interferon -  $\alpha$  อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคหลอดเลือดกำเริบมากขึ้นได้

อาการแสดงของโรคหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพร้อมด้วยนั้น อาจจะแตกต่างจากผู้ป่วยหลอดเลือดที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ โดยเฉพาะเมื่อ ผู้ป่วยมีความผิดปกติที่เกิดจากการสร้างสาร cryoglobulin เกิดขึ้นในร่างกายร่วมด้วย ซึ่งอาจจะทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนัง (cutaneous vasculitis) และไตอักเสบ (glomerulonephritis) กับผู้ป่วยได้ รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจแตกต่างกันได้ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้

จึงนำไปสู่แนวความคิดของการศึกษานี้ว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดในประเทศไทยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าหรือแตกต่างจากประชากรโดยทั่วไปหรือไม่ เพื่อนำไปใช้ในการพิจารณาดูแลรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดต่อไป

#### กรอบแนวความคิดในการวิจัย



## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective)

เพื่อศึกษาถึงความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไต เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปของประเทศไทย

วัตถุประสงค์รอง (Secondary objectives)

เพื่อให้ทราบว่าผู้ป่วยโรคไตที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างจากผู้ป่วยไตที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

## ข้อตกลงเบื้องต้น

เกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคไตตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus 1982<sup>1</sup>

## ปัญหาทางจริยธรรม

มีน้อยเนื่องจากไม่ได้ให้การรักษาหรือทำหัตถการที่รุนแรงเป็นอันตราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับคำแนะนำ และลงชื่อในใบยินยอมการตรวจรักษาก่อนทำการตรวจเลือด

## ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากผู้ป่วยไตที่เข้าร่วมวิจัยนั้นเป็นผู้ป่วยที่รับการรักษาที่ทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงเรียนแพทย์ ดังนั้นผู้ป่วยจึงอาจมีความรุนแรงของโรคมกกว่าผู้ป่วยโดยทั่วไปของประเทศไทย และอาจทำให้มีโอกาสได้รับการรักษาที่แตกต่างกับผู้ป่วยอื่นๆ โดยเฉพาะการได้รับเลือด หรือ ส่วนประกอบต่างๆ ของเลือด ทำให้มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าผู้ป่วยไตโดยทั่วไป

คนปกติที่เป็นตัวควบคุม ได้เข้าถึงข้อมูลจากการศึกษาที่ได้ทำไว้แล้วในงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่สภากาชาดไทย โดยเป็นคนปกติที่มาบริจาคเลือดกับหน่วยบริจาคโลหิต สภากาชาดไทย ซึ่งเป็นการศึกษาที่ทำ ณ เวลาแตกต่างกัน อาจเป็นตัวแทนของคนปกติที่นำมาเป็นตัวควบคุมในการศึกษาได้ไม่ผิดนัก อีกทั้งผู้ที่มาบริจาคโลหิตเหล่านี้มักเป็นผู้ที่ดูแลสุขภาพเป็นอย่างดี และมีการศึกษาดีทำให้ อาจไม่สามารถเป็นตัวแทนที่ดีนักของประชากรปกติโดยทั่วไป

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

การวินิจฉัยผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>2</sup>

ผลการตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี (anti - HCV antibody) ให้ผลบวกโดยวิธี third generation enzyme immunoassay

การวินิจฉัยผู้ป่วยที่ยังคงมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีดำเนินอยู่ (active HCV infection)

ผลการตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี (anti - HCV antibody) ให้ผลบวกโดยวิธี third generation enzyme immunoassay

ผลการตรวจด้วยโดยการตรวจหาส่วนของ Ribonucleic Acid ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยวิธี Reverse transcription polymerase chain reaction (RT- PCR) ให้ผลบวก

### ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>4</sup>

1. มีประวัติได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด (History of previous blood component transfusion)
2. มีประวัติใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือด (Illega intravenous drug abuse)
3. มีประวัติเคยได้รับการผ่าตัดมาก่อนทั้งผ่าตัดเล็กและผ่าตัดใหญ่ (Previous minor or major surgery)
4. มีคู่นอนมากกว่า 1 คน (Multiple sexual partners)
5. บุคลากรทางการแพทย์ (Health care workers)

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของผู้ป่วยโรคตับในประเทศไทย เพื่อให้ทราบถึงความแตกต่างของลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคตับที่มี และไม่มี การติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย

## วิธีดำเนินการวิจัย

ศึกษาและเก็บข้อมูลเกี่ยวกับโรคตับและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากการซักประวัติ และตรวจร่างกายผู้ป่วยโรคตับที่มารับการรักษาที่คลินิกโรคข้อและรูมาติสซั่ม แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และเจาะเลือดผู้ป่วยส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อหาข้อมูลเกี่ยวกับโรคตับและข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี นำผลที่ได้มาศึกษาเปรียบเทียบกับข้อมูลการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้จากสภากาชาดไทยและเปรียบเทียบข้อมูลภายในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับเองที่มี และไม่มี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เพื่อหาความแตกต่างของอาการ และอาการแสดงรวมทั้งผลการห้องปฏิบัติการ ระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มนี้

## ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยโรคตับ  
 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคตับที่นำมาวิจัย  
 ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี  
 ผลการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับ  
 ผลการเปรียบเทียบข้อมูลการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับ เทียบกับประชากรทั่วไป  
 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี  
 ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกับผู้ป่วยโรคตับที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

สาเหตุการเกิดโรคตับที่แท้จริงยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน มีสมมติฐานจากหลายการศึกษาว่าการติดเชื้อไวรัสบางชนิดอาจเป็นสาเหตุของโรคนี้ได้<sup>5,6</sup> เช่น Epstein Barr virus, type C RNA virus แต่สำหรับความสัมพันธ์ของโรคตับกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีการศึกษาน้อย ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์หรืออาจเป็นสาเหตุกระตุ้นให้เกิดโรคตับได้

โดยทั่วไปการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับเชื้อมาจากการปนเปื้อนมาทางกระแสเลือด แล้วทำให้เกิดการอักเสบภายในตับขึ้น ผู้ป่วยร้อยละ 15-20 จะสามารถกำจัดเชื้อเองได้ (spontaneous recovery) และตรวจไม่พบตัวเชื้อในกระแสเลือด (HCV-RNA) แต่อาจจะตรวจพบสารแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (anti – HCV antibodies) ในกระแสเลือดได้ ซึ่งอาจจะตรวจพบได้นานจนถึงตลอดชีวิตภายหลังการติดเชื้อครั้งแรก ส่วนอีกร้อยละ 80-85 จะมีการดำเนินโรคกลายเป็นผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังขึ้น<sup>7</sup> ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการตรวจพบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HCV-RNA) ในเลือด ซึ่งจะตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีได้สูงถึง ร้อยละ 97 และตรวจพบ HCV RNA ได้มากกว่าร้อยละ 90<sup>8</sup> ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ร้อยละ 10 เมื่อติดตามไป 10 ปี จะพบว่ามึตับแข็ง (cirrhosis) แล้ว โดยที่ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการผิดปกติเลย<sup>9</sup>

ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอยู่ในระดับกลาง<sup>10</sup> คือ ประมาณร้อยละ 1-5 จากการศึกษาในคนปกติที่มาบริจาคโลหิตของประเทศไทย ในแต่ละสถานที่นั้นพบว่า ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีค่าที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 แสดงความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรปกติที่มาบริจาคน้ำโลหิตในประเทศไทย

ผู้วิจัย (เอกสารอ้างอิง)	จังหวัด/ภาค	ปีการศึกษา	ร้อยละที่ตรวจพบไวรัสตับอักเสบบี
Petchclai <sup>11</sup>	กรุงเทพ	1992	1.38
Apichartpiyakul <sup>12</sup>	เชียงใหม่	1994	2.4
Sonhsivilai <sup>13</sup>	ภาคอีสาน	1997	5.6
Apichartpiyakul <sup>14</sup>	ขอนแก่น	1999	3.2
Tangkijvanich <sup>15</sup>	กรุงเทพ	1999	0.5
verachai <sup>16</sup>	กรุงเทพ	2002	0.98

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับการสัมผัสกับเลือดจากผู้ที่มีเชื้ออยู่ สาเหตุที่ทราบส่วนใหญ่เกิดจากการใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้น และเกิดจากการได้รับเลือดที่มีการตรวจไม่ไวพอ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่ทราบสาเหตุ หรือปัจจัยเสี่ยงของการได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ของการติดเชื้อมีดังนี้

**ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>17</sup>**

1. การได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด
2. การผ่าตัดหรือหัตถการอื่นๆ ทางการแพทย์
3. การใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้น
4. ความสัมพันธ์ทางเพศ หรือมีเพศสัมพันธ์กับผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
5. บุคลากรทางการแพทย์ จากการถูกเข็มตำ
6. การติดต่อจากแม่สู่ลูก
7. ปัจจัยอื่นๆ เช่น การเจาะหู, การสักยันต์



โดยทั่วไปการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีอาศัยการซักประวัติอาการโดยทั่วไป และประวัติเสี่ยงของการรับเชื้อ แต่หลักของการวินิจฉัยที่แน่นอนต้องอาศัยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้

การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>2</sup> ด้วยการตรวจหา

1. การตรวจคัดกรองหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี (anti HCV antibody screening test)

ปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการตรวจหาเพื่อให้ได้ความเร็วและความจำเพาะมากขึ้น โดยอาศัยวิธี Enzyme immuno assay ซึ่งมีการพัฒนาจากรุ่นที่ 1 ซึ่งมีความไว และความจำเพาะไม่ดี ไปจนถึงรุ่นที่ 3 (third generation) ซึ่งสามารถตรวจโดยใช้สารแอนติเจนมากกว่า 2 รุ่นที่ผ่านมา<sup>19, 20</sup> ทำให้มีความเร็วสูงถึงร้อยละ 97<sup>21</sup> ซึ่งทำให้เกิดค่าผลบวกหลงได้น้อยลงมาก<sup>22</sup> แต่ในบางกรณีและผู้ป่วยมีสาร immunoglobulin สูงในเลือด<sup>23</sup> อาจทำให้เกิดผลบวกหลงได้ เพราะสารนี้จะไปจับกับ HCV antigen ที่เตรียมไว้แล้วเกิดปฏิกิริยาขึ้นได้

มีการศึกษาเกี่ยวกับค่าความไว และความจำเพาะของการตรวจนี้โดย Gretch DR<sup>2</sup> ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 แสดงค่า sensitivity และ positive predictive value ของการตรวจหา anti HCV antibody โดยวิธี Enzyme immunoassay ใน generation ต่างๆ

Assay	Sensitivity %	Positive predictive value	
		Low prevalence	High prevalence
EIA - 1	70-80	30-50	70-85
EIA - 2	92-95	50-61	88-95
EIA - 3	97	25	unknown

Base on detection of HCV RNA by PCR

From reference 2, with permission

ในประเทศไทยนั้น ถือว่าความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอยู่ในระดับกลาง คือร้อยละ 1-5 ซึ่งค่า positive predictive value ของการตรวจหา anti-HCV antibody น่าจะอยู่ในเกณฑ์ดีจากการศึกษาโดย Vrieling และคณะพบว่า การตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี โดยให้ EIA รุ่นที่ 3 มีค่าความไว (sensitivity) สูงถึงร้อยละ 99.7 และความจำเพาะสูงถึง ร้อยละ 99.3 ซึ่งเกิดผลบวกปลอมน้อยมาก<sup>21</sup> ผลบวกปลอมอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้<sup>24,25</sup> ดังต่อไปนี้

1. เชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีค่าแวกซ์ในกระแสเลือด ซึ่งการตรวจในบางครั้งอาจจะตรวจไม่พบเชื้อได้
2. ผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อแล้วแต่ยังสามารถตรวจพบแอนติบอดีได้ต่อไปอีกระยะหนึ่ง
3. ได้รับการรักษาการติดเชื้ออยู่จึงทำให้ตรวจไม่พบเชื้อ
4. เกิดจากผลบวกปลอมจริง
5. เกิดผลลบปลอมในการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งอาจจะเกิดจากมีเชื้ออยู่ในปริมาณน้อย

มีการศึกษาในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-HCV antibody เมื่อตรวจยืนยันด้วยวิธี RT-PCR ให้ผลบวกสูงถึงร้อยละ 90 ซึ่งตรวจด้วยวิธี third generation EIA<sup>26</sup>

ดังนั้นโดยทั่วไปการตรวจพบ anti-HCV antibody ในเลือดโดยวิธี third generation EIA น่าจะบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีสารตัวนี้จริง ไม่น่าเกิดจากผลบวกปลอม และการตรวจพบว่ามี HCV-RNA น่าจะหมายถึง ผู้ป่วยยังคงมีการติดเชื้ออยู่ (active infection)

ในผู้ป่วยโรค autoimmune disease ที่อาจจะมีสาร gamma globulin สูงในเลือด อาจให้ผลบวกปลอม จากสารนี้ไปทำปฏิกิริยากับชุดที่ใช้ตรวจนั้น มีการศึกษาพบภาวะนี้เฉพาะในกลุ่มโรค Sjogren's syndrome เท่านั้น ส่วนในโรคอื่นๆ เช่น rheumatoid arthritis<sup>37</sup> หรือ SLE ไม่พบว่าเกิดภาวะผลบวกปลอมจากภาวะนี้จริง

การศึกษาในผู้ป่วย SLE นั้นพบว่าค่าที่ได้มีความใกล้เคียงกับผู้ที่มาบริจาคโลหิต โดยใช้การตรวจด้วย third generation EIA ดังตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 แสดงค่า sensitivity ของการตรวจ anti-HCV antibody ด้วยวิธี EIA generation ต่าง ๆ ในผู้ป่วย SLE

ผู้วิจัย	Generation of EIA	HCV-RNA/anti-HCV	Sensitivity
Cacoub <sup>47</sup>	EIA-2	2/7	29%
Kowdley <sup>27</sup>	EIA-2	2/5	40%
Gabriel <sup>55</sup>	EIA-3	13/19	68%
Ramos-casal <sup>53</sup>	EIA-3	15/18	83%

ดังนั้นการตรวจพบ anti-HCV antibody ในผู้ป่วย SLE น่าจะเกิดจากการติดเชื้อจริง ไม่ได้เกิดจากผลบวกปลอม แต่การตรวจยืนยันด้วยวิธี RT-PCR เป็นการตรวจเพื่อแสดงว่าผู้ป่วยนั้น ยังคงมีการติดเชื้อดำเนินอยู่ (active infection) เหมือนในคนทั่วไป

2. การตรวจเพื่อยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>7</sup> ทำได้โดย

2.1 วิธี Recombinant immunoblot assay (RIBA) ซึ่งดัดแปลงมาจากวิธี Western blot เพื่อตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

2.2 วิธี Qualitative HCV RNA test

ซึ่งใช้วิธี Reverse transcription – polymerase chain reaction เพื่อตรวจหาตัวเชื้อโดยตรง เป็นวิธีมาตรฐานในการบ่งบอกถึงการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งในกรณีที่อยู่ในกลุ่มที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรใช้วิธีนี้ในการตรวจยืนยันหาไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังอาจจะมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยมีภาวะแพ้ภูมิตนเอง (autoantibody production)<sup>28-30</sup> ซึ่งอาจตรวจพบสาร antinuclear antibody ได้ร้อยละ 23 ร้อยละ 90 จะตรวจพบเป็นแบบ Speckle pattern<sup>31</sup> อาจตรวจพบสาร rheumatoid factor<sup>32</sup> และ anticardiolipin antibody<sup>33</sup> หรืออาจจะมีการสร้างสาร Cryoglobulin แล้วเกิดกลุ่มอาการ mixed essential cryoglobulinemia ได้<sup>34,35</sup>

ผู้ป่วยบางรายอาจจะมีการสร้างสาร anti double stranded DNA, anti extractable nuclear antigen และ antinucleosome antibody ได้<sup>46, 47</sup>

ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่อโรคอื่นๆ ทางภูมิคุ้มกันต่างๆ ดังนี้

1. Rheumatoid arthritis<sup>37-41</sup>
2. Psoriatic arthritis<sup>42</sup>
3. Antiphospholipid syndrome<sup>43</sup>
4. Sjogrens s syndrome<sup>44, 45</sup>
5. Polymyositis / Dermatomyositis<sup>28</sup>

ซึ่งผลการศึกษาที่ออกมา นั้น ยังไม่ชัดเจนถึงความสัมพันธ์ของโรคต่างๆ เหล่านี้ กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจจะมีอาการแสดงผิดปกติที่นอกเหนือที่เกิดจากความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันได้ (Extrahepatic autoimmune manifestations) โดยอาจจะมีอาการปวดตามข้อต่างๆ หรือข้ออักเสบได้ หรือมีผื่นลักษณะต่างๆ เช่น purpura, cutaneous vasculitis ขึ้นตามผิวหนัง หรืออาจเกิดภาวะ Raynaud's phenomenon เกิดกลุ่มอาการ Sicca syndrome

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานผิดปกติแตกต่างกันดังนี้

รายงานของ Danesh และคณะ พบผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง เกิดอาการไตอักเสบจากโรคภูมิต้านทานผิดปกติ ซึ่งอาจจะทำให้นึกถึงโรคภูมิต้านทานผิดปกติ เนื่องจากมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก็อาจจะมีไตอักเสบในลักษณะดังกล่าวได้ โดยอาจจะต้องอาศัยการย้อม immunofluorescence และการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ ที่จะใช้แยกสองภาวะนี้ได้<sup>48</sup> เนื่องจากอาจมีผลต่อการรักษาได้กล่าวมาแล้ว

รายงานของ Fukuyama และคณะ พบผู้ป่วยที่เกิดโรคภูมิต้านทานผิดปกติขึ้นหลังจากได้รับยา interferon –  $\alpha$  เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยพบทั้งอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเข้าได้กับโรคภูมิต้านทานผิดปกติ และหายไปได้หลังจากหยุดยานี้ไปแล้ว<sup>49</sup>

บางการศึกษาไม่พบว่าผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานผิดปกติจะมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มขึ้น เช่น การศึกษาของ Abu Shakra และคณะ พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานผิดปกติ เพียง 1 รายใน 95 ราย<sup>50</sup>

การศึกษาของ Karakoc และคณะ พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้น ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานผิดปกติและประชากรโดยทั่วไป<sup>51</sup>

จากการศึกษาของ Costa CdeA พบว่าผู้ป่วยลูปัส มีการตรวจพบแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าประชากรโดยทั่วไป (ร้อยละ 6.6 ต่อร้อยละ 1.4) ซึ่งเมื่อตรวจยืนยันโดยวิธี RT – RCR พบว่าไม่แตกต่างจากประชากรโดยทั่วไป (ร้อยละ 2.2) ซึ่งผลที่บวกรวาทะจะเกิดจากผลบวกวงได้<sup>52</sup>

การศึกษาของ Manuel – Cascal และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าประชากรโดยทั่วไป (ร้อยละ 11 ต่อร้อยละ 1) และผู้ป่วยเหล่านี้ อาจจะมีอาการแสดงทางคลินิกแตกต่างจากผู้ป่วยโรคลูปัสโดยทั่วไป โดยพบว่ามีอาการแสดงทางผิวหนังน้อยกว่า ตรวจพบสาร anti double strand DNA น้อยกว่า มีความผิดปกติของการทำงานของตับมากกว่า มีระดับ Complement ต่ำกว่า และตรวจพบสาร cryoglobulin มากกว่าผู้ป่วยลูปัสที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>53</sup>

การศึกษาของ Qin CL และคณะ พบผู้ป่วยลูปัสที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีถึงร้อยละ 11.8 เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป (ร้อยละ 1) ซึ่งแตกต่างกันทางนัยสำคัญทางสถิติ<sup>54</sup>

การศึกษาของ Gabriel Perlemuter และคณะพบว่า ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะได้รับเชื้อมาจากการได้รับเลือด การติดสารเสพติด และไม่ทราบสาเหตุของการได้รับเชื้อ อาการทางคลินิกรวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่ต่างกัน แต่พบว่ามีสาร Cryoglobulin ในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การตรวจชิ้นเนื้อตับพบว่ามีอาการอักเสบเล็กน้อย จนถึงพบตับอักเสบบรุนแรงมากได้ และการที่ยา Corticosteroid เพื่อรักษาโรคลูปัสไม่ทำให้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอาการรุนแรงขึ้น<sup>55</sup>

โดยสรุปผู้ป่วยโรคลูปัสอาจมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้โดย

- 1) เป็นสาเหตุ หรือปัจจัยกระตุ้นให้เกิดโรคนี้ (Etiologic agent)
- 2) มีโอกาสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูงขึ้น เนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้นจากการเติมเลือดหรือส่วนประกอบอื่นๆของเลือด (Higher risk of infection)
- 3) อาการแสดงของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง อาจลอกเลียนแบบโรคลูปัสได้ (SLE mimicker)
- 4) อาจทำให้มีลักษณะทางคลินิกของโรคลูปัส รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแตกต่างไปจากเดิม (Distinctive clinical features)
- 5) มีผลต่อการรักษาหากพบว่าผู้ป่วยลูปัสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การให้ยารักษาอาจทำให้อีกภาวะแย่งได้

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### ประชากร

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยโรคโลหิตจางในประเทศไทย

ประชากรตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคโลหิตจางที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคข้อ และรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือนกุมภาพันธ์ถึงมิถุนายน พ.ศ.2546

##### คุณสมบัติของกลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์ในการวิจัย

- 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยของ Revised criteria for classification of Systemic Lupus Erythematosus 1982 ของ American Colledge of Rheumatology (ACR)
- 2) เฉพาะผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอกของหน่วยโรคข้อ และรูมาติสซั่ม
- 3) ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมวิจัย

##### กลุ่มควบคุม

คนปกติที่มาบริจาคโลหิตกับทางสภาการขาดไทย ช่วงระหว่างเดือนพฤศจิกายนถึงเดือนธันวาคม 2539

##### จำนวนประชากรตัวอย่างและกลุ่มควบคุม

###### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากรายงานการศึกษาของ Manuel Ramos – Casals และคณะ ที่ประเทศสเปน<sup>53</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคโลหิตจาง มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 11 มากกว่าประชากรทั่วไปที่มา



บริภาคโลหิต ซึ่งตรวจพบร้อยละ 0.5 เมื่อนำมาคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยเข้าสู่การหาตัวอย่าง เพื่อจะประมาณผลที่วัดออกมาโดยตัวแปรเป็นสัดส่วน(Proportion)

$n$  = จำนวนขนาดตัวอย่างประชากร

$P_1$  = ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในผู้ป่วยโรคตับ  
= 0.11

$P_2$  = ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในคนที่มาบริภาคโลหิต  
= 0.005

$P$  =  $(P_1+P_2)/2$   
= 0.06

$Z_\alpha$  = ค่า Z ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ชนิด two- tailed  
= 1.96

โดยกำหนดให้มีช่วงระดับความเชื่อมั่น (Confidence interval) ในการสรุปข้อมูล  
ร้อยละ 95 ( $\alpha = 0.05$ ) Power = 80%

ดังนั้น ดังสูตร

$$n = \frac{2 (Z_\alpha + Z_B)^2 P(1-P)}{(P_1-P_2)^2}$$

เมื่อแทนค่าในสูตร

$$n = 2 (1.96+0.85)^2 (0.06) (0.94) / (0.1)^2$$

$$= 90$$

ดังนั้นการวิจัยนี้ต้องใช้ขนาดตัวอย่างของประชากรแต่ละกลุ่มอย่างน้อยกลุ่มละ 90 ราย

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- หลังจากที่ผู้ป่วยยินยอมร่วมวิจัยแล้วได้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วย โดยใช้ unclotted blood จำนวน 10 มิลลิลิตร โดยนับเลือดแยกเอาส่วนพาสมา มาทำการตรวจวิจัย ดังนี้

1) ตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบซี โดยวิธี third generation enzyme immunoassay ของ Murex anti – HCV (version 4.0) จากบริษัท ABBOTT

2) ตรวจยืนยันหาเชื้อไวรัสตับอักเสบซี โดยวิธี Reverse transcription polymerase chain reaction

3) ตรวจสอบแอนตินิวเคลียแอนติบอดี (Antinuclear antibody) โดยใช้วิธี indirect immunofluorescence assay และใช้ Hep – 2 Cell เป็น substrate ในการตรวจ

4) ตรวจสอบ anti – double stranded DNA antibody โดยใช้ Crithidia lucilliae immunofluorescence assay

5) ตรวจสอบระดับ complement ทั้ง  $C_3$  ,  $C_4$  และ  $CH_{50}$

- แบบสอบถามผู้ป่วย ดังแสดงในภาคผนวก รวมถึงตัววัดการกำเริบของโรค lupus (activity index) ใช้ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)<sup>56</sup>

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยจะซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วย ในวันที่ผู้ป่วยยินยอมตกลงในการวิจัย ข้อมูลพื้นฐาน, ข้อมูลเกี่ยวกับโรค lupus และข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะถูกรวบรวมจากการตรวจในครั้งนี้ ร่วมกับบททวนจากแฟ้มประวัติข้อมูลผู้ป่วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ จะถูกเก็บรวบรวมจากใบรายงานผล และบันทึกไว้ในแฟ้มข้อมูล

ซึ่งข้อมูลต่างๆ จะประกอบไปด้วย

#### 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ประวัติเกี่ยวกับอายุ เชื้อชาติ ภูมิลำเนา ระดับการศึกษาสูงสุด รายได้ของครอบครัวต่อเดือน การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา การใช้สารเสพติด โรคประจำตัวอื่นๆ ประวัติการเข้ายาจากการเจ็บป่วยอื่นๆ ประวัติการตั้งครรภ์ และประวัติการแท้งบุตร

#### 2) ข้อมูลเกี่ยวกับโรค lupus

- อายุเมื่อเริ่มมีอาการของโรค lupus ระยะเวลาที่มารับการตรวจรักษาเนื่องจากโรค lupus กับทางหน่วยโรคข้อ และรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- อาการ และอาการแสดงต่างๆ ทางคลินิกของโรค lupus ทั้งในอดีตที่ผ่านมา และ ณ ช่วงเวลาปัจจุบันนี้
- ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ได้แก่ complete blood count , urinalysis , antinuclear antibody , anti double stranded DNA antibody, anti – Sm antibody, antiphospholipid antibodies , Complement level



- ประเมินความรุนแรงของโรคขณะทำการวิจัย โดยใช้ Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)
- 3) ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
- ประวัติปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
  - ประวัติและผลการตรวจร่างกาย เพื่อหาหลักฐานการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
  - ลักษณะอาการและอาการแสดงทางคลินิกของโรคตับแข็ง เช่น ประวัติตัวเหลืองตาเหลือง, ประวัติอาเจียนเป็นเลือดจากเส้นเลือดดำในหลอดอาหารโป่ง, ประวัติอืดแน่นท้อง, ท้องบวมและขาบวม ตรวจพบภาวะเหลือง (jaundice), palmar erythema, Spider angiomas, ascites
  - ผลการตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี (anti – HCV antibody) และผลการตรวจยืนยันหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ด้วยวิธี RT – PCR

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 10.05 เก็บรวบรวมข้อมูลและใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด โดยใช้ค่า p-value น้อยกว่า 0.05 จึงถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยในรูปค่าสัดส่วน และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ด้วยวิธี Chi – Square test แสดงผลด้วยค่า p-value หากมีค่า expected value อย่างน้อย 1 ค่าต่ำกว่า 5 ใช้วิธี Fisher's exact test แทน Chi – Square test

วิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยในรูปค่าเฉลี่ย และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มด้วยวิธี unpair – t- test แสดงผลด้วยค่า p-value

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### ผลการวิเคราะห์

#### ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยลูปัส

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลูปัสตามเกณฑ์การวินิจฉัย มีผู้ป่วยที่เข้าศึกษาวิจัยทั้งหมดรวม 90 ราย เป็นผู้ป่วย เพศหญิง 89 ราย เพศชาย 1 ราย ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วย ดังตารางที่ 4.1 ข้อมูลแสดงอาการทางคลินิกของโรคลูปัส ดังตารางที่ 4.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคลูปัส ดังตารางที่ 4.3 ข้อมูลการใช้ยารักษาขณะทำการวิจัย ดังตารางที่ 4.4 อาการทางคลินิกขณะทำการวิจัย ดังตารางที่ 4.5 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะทำการวิจัย ดังตารางที่ 4.6

#### ตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยลูปัส

ผู้ป่วย ดังตารางที่	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
อายุขณะเริ่มเป็นโรค (ปี)	28.1 ± 10.5
อายุขณะที่ทำวิจัย (ปี)	37.5 ± 12.7
ระยะเวลาในการตรวจตามนัด (ปี)	8.8 ± 6.8
ระยะเวลาของการเป็นโรค (ปี)	8.9 ± 6.3

## ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยลูปัสที่นำมาวิจัย

ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคลูปัส

อาการแสดง	ผู้ป่วยโรคลูปัส (n=90)	ร้อยละ
อาการทางข้อและกล้ามเนื้อ		
ข้ออักเสบ	80	89
กล้ามเนื้ออักเสบ	6	7
อาการทั่วไป	54	60
อาการระบบผิวหนังและเยื่อ		
ผื่น malar	64	71
ผื่นแพ้แดด	50	56
ผื่น discoid	33	37
แผลในปาก	41	46
ผมร่วง	62	69
เส้นเลือดผิวหนังอักเสบ	18	20
Raynaud ' s phenomenon	25	28
อาการทางไต		
มีโปรตีนในปัสสาวะ	61	68
มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ	42	47
อาการระบบโลหิตวิทยา		
ต่อมน้ำเหลืองโต	11	12
Hemolytic anemia	66	73
เม็ดเลือดขาวต่ำ	69	77
ลิมโฟไซต์ต่ำ	70	78
เกร็ดเลือดต่ำ	11	12
อาการทางระบบประสาท		
ภาวะจิตฟั่นเฟือน	5	6
อาการชัก	2	2
เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ	1	1
เยื่อหุ้มปอดอักเสบ	3	3

ตารางที่ 4.3 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคลูปัส

การตรวจ	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
antinuclear antibody	90	100
- Homogenous pattern	27	30
- Peripheral pattern	10	11
- Speckle pattern	36	40
- mixed pattern	17	19
anti double stranded DNA antibody	48	53

ตารางที่ 4.4 แสดงข้อมูลการใช้ยารักษาขณะทำการวิจัย

ชนิดยารักษา	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
chloroquine/hydroxychloroquine	40	44
oral prednisolone	56	62
azathioprine	1	1
oral cyclophosphamide	2	2

ตารางที่ 4.5 แสดงอาการทางคลินิกขณะที่ทำการวิจัย

	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
อาการทางคลินิก		
ไข้ต่ำๆ	13	14
ผมร่วน	41	46
ข้ออักเสบ	18	20
ผื่นอักเสบที่ผิวหนัง	26	29
เส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนัง	2	2
อาการทางไต		
มีโปรตีนในปัสสาวะ	12	13
มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ	15	17
มีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ	5	6
Raynaud's phenomenon	24	27
อาการทางโลหิตวิทยา		
Hemolytic anemia	0	0
เม็ดเลือดขาวต่ำ	1	1
เกร็ดเลือดต่ำ	0	0

ตารางที่ 4.6 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะทำการวิจัย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
Complete blood count (mean $\pm$ SD)	
Hematocrit (%)	36 $\pm$ 4
White blood cell (/mm <sup>3</sup> )	6,800 $\pm$ 3,000
Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )	4,200 $\pm$ 420
Lymphocyte (/mm <sup>3</sup> )	1,800 $\pm$ 360
Platelets (/mm <sup>3</sup> )	260,000 $\pm$ 80,000
Urinalysis	
Urine protein	negative
Red blood cell / HF	5
Complement level (mean $\pm$ SD)	
C <sub>3</sub> (mg %)	122 $\pm$ 94
C <sub>4</sub> (mg %)	26 $\pm$ 19
CH <sub>50</sub> (mg %)	22 $\pm$ 10

ผลตรวจ anti double stranded DNA antibody ขณะทำวิจัย

ให้ผลบวก 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 42 โดยมีค่ามาตรฐานที่ระดับ 1:80

ผู้ป่วยที่มีระดับ Complement ต่ำขณะทำการวิจัย

ทั้งหมด 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 26

ค่าเฉลี่ยของความรุนแรงของโรค systemic lupus erythematosus disease activity index

โดยเฉลี่ยเท่ากับ 4.6  $\pm$  5.3

## ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยอุปลุสที่ศึกษาพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 40 ราย (คิดเป็นร้อยละ 44) โดยมีรายละเอียด ดังนี้

เคยได้รับการผ่าตัด	18 ราย
เคยได้รับการเติมเลือด	5 ราย
เคยได้รับทั้งการผ่าตัดรวมกับการเติมเลือด	17 ราย

## ผลการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยอุปลุส

ผลการตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี

ให้ผลบวก 9 ราย (ร้อยละ 10)

ผลการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HCV – RNA) ในเลือดโดยวิธี RT – PCR

ให้ผลบวก 3 ราย (ร้อยละ 3.3)

ในผู้ป่วยทั้ง 9 รายที่ให้ผลบวกต่อแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี

พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ 5 ราย

เคยได้รับการผ่าตัด 3 ราย

- ผ่าตัด myoma uteri	1 ราย
- ผ่าตัด appendicitis	1 ราย
- ผ่าตัด Lipoma	1 ราย

โดยทั้ง 3 รายได้รับการผ่าตัดก่อนเริ่มมีอาการของโรคอุปลุส

ผู้ป่วยเคยได้รับการเติมเลือด 1 ราย เนื่องจากภาวะซีด

ผู้ป่วยเคยได้รับทั้งการผ่าตัด และเติมเลือด 1 ราย

ผู้ป่วยที่เหลืออีก 4 ราย ไม่พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

โดยพบว่า ผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อการตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีนั้น

มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ไม่ต่างจากผู้ป่วยที่มีผลลบต่อการตรวจนี้ ดังตาราง 4.7 (P= 0.641)

ตารางที่ 4.7 แสดงผลการตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีแบ่งตามปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ

ปัจจัยเสี่ยง	ผลการตรวจ anti HCV antibody	
	positive (%)	negative (%)
positive	5 (55)	36 (44)
negative	4 (45)	45 (56)

โดยรายละเอียดย่อยของปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในแต่ละกลุ่มแสดงดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 แสดงรายละเอียดของปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ปัจจัยเสี่ยง	ผลการตรวจ anti HCV antibody	
	positive (%)	negative (%)
ผ่าตัด	16 (44)	2 (40)
รับเลือด	4 (12)	1 (20)
ผ่าตัดและรับเลือด	16 (44)	2 (40)

พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแยกแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.83$ )

#### ผลการเปรียบเทียบข้อมูลการติดเชื้อ HCV ในผู้ป่วยลุप्त เทียบกับประชากรทั่วไป

เมื่อเทียบผลการตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยลุप्त (ร้อยละ 10) กับคนปกติบริเวณโลหิตกับทางสภากาชาด (ร้อยละ 0.5) พบว่ามีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )



### ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยรูปลูสที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

รายละเอียดลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีผลตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีให้ผลบวก ดังตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 แสดงลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรครูปลูสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วย	เพศ	อายุ	SLE criteria	ANA	titer	antiDNA	Hypocom.	RF
1	F	41	malar,photo,ulc,arth,ren	mixed	1280	-	+	ND
2	F	63	malar,photo,arth,ren,NP,hem	homo	80	-	-	
3	F	40	malar,photo,arth,ren,hem	homo	1280	+	-	-
4	F	41	photo,ulc,arth	mixed	640	-	-	ND
5	F	38	photo,arth,neu,hem	mixed	2560	-	-	-
6	F	25	malar,disc,ulc,arth,ren, hem	mixed	1280	+	+	-
7	F	42	malar, photo, arth, ren, hem	mixed	160	-	-	-
8	F	62	arth, ren, hem	mixed	1280	-	+	
9	F	49	malar, ulc, arth, ren, hem	mixed	160	+	-	-

ตารางที่ 4.9 (ต่อ) แสดงลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วย	HCV risk	HCV RNA	SLEDAI	Raynaud	Cutan. Vas.	Current medicine
1	0	-	6	+	-	pred
2	1 (surg + transf)	+	0	+	-	-
3	1 (surg)	-	4	+	-	Pred,CQ,endoxan
4	1 (surg)	-	9	+	-	pred, CQ, MTX
5	0	+	8	-	-	CQ
6	0	-	29	-	+	Pred
7	1 (surg)	-	8	-	-	Pred, CQ
8	0	+	6	-	+	Pred, MTX
9	1 (transf)	-	0	-	-	Pred

อายุของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยเฉลี่ยขณะเริ่มเป็นโรคลูปัสเท่ากับ  $34 \pm 9$  ปี ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ( $27 \pm 10$ ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อายุผู้ป่วยขณะทำการวิจัยมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $45 \pm 12$  ต่อ  $36 \pm 12$ ,  $P = 0.037$ )

ผู้ป่วยทั้งหมดให้ผลบวกต่อการตรวจ antinuclear antibody ซึ่งส่วนใหญ่มีค่าสูงมากกว่า 1: 160 ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 2

ผลการตรวจ anti double stranded DNA antibody ให้ผลบวก 3 ราย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการทางผิวหนัง และเยื่อ (ผื่น malar 6 ราย ผื่นแพ้แสงแดด 7 ราย , แผลในปาก 4 ราย และผื่น discoid 1 ราย)

ผู้ป่วยทั้ง 9 ราย เคยมีอาการข้ออักเสบ โดยที่ 5 ราย มีข้ออักเสบอยู่ขณะวิจัย ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยลูปัสที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ( $p = 0.014$ )

ผู้ป่วยรายที่ 4,5,6,7 และ 8 มีอาการข้ออักเสบเด่น  
 รายที่ 4 กำลังได้ยา methotrexate เพื่อรักษาอาการข้ออักเสบ  
 รายที่ 5 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น palindromic rheumatism มาก่อน  
 รายที่ 6 มีลักษณะข้ออักเสบมากจนเกิด Jaccoud arthropathy  
 รายที่ 7 มีลักษณะของ Rheumatoid arthritis ร่วมด้วย (Overlap syndrome)  
 รายที่ 8 เคยได้ยา endoxan เพื่อรักษาอาการข้ออักเสบ และกำลังได้รับยา methotrexate เพื่อรักษาอาการข้ออักเสบอยู่ในขณะที่ทำการวิจัย

ผู้ป่วย 7 ราย เคยมีความผิดปกติไต โดยที่ผู้ป่วยรายที่ 6 เคยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อที่ไต ผลพยาธิสภาพเป็น membranous glomerulonephritis และกำลังมีการอักเสบที่ไตอยู่ขณะทำวิจัย และได้รับการรักษาด้วย prednisolone 60 มิลลิกรัม ต่อวัน

ผู้ป่วย 7 ราย มีความผิดปกติของระบบโลหิตวิทยา โดยที่ 1 รายมีเกร็ดเลือดต่ำกว่าปกติ

ผู้ป่วย 4 ราย ที่มีภาวะ Raynaud's phenomenon และทั้งหมดยังคงมีภาวะนี้ขณะทำวิจัย

โดยที่ผู้ป่วยรายที่ 4 ได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรค Scleroderma ร่วมด้วย (overlap syndrome)

ผู้ป่วย 2 รายที่มีการอักเสบของเส้นเลือดที่ผิวหนัง โดยที่ 1 ราย (รายที่ 6) มีลักษณะของแผลเรื้อรังที่เท้า (chronic leg ulcer) และมีผื่น Livedoid vasculitis , atrophic blanch และ venous stasis ร่วมด้วยขณะวิจัย

ผู้ป่วยรายที่ 6 เคยเกิดกลุ่มอาการของ Guillian Barre Syndrome และมีการหายใจล้มเหลว (acute respiratory failure) ร่วมด้วย

ผู้ป่วย 7 ราย ได้รับยา prednisolone, 4 ราย ได้ยา chloroquine, 2 รายได้ยา methotrexate เพื่อรักษาอาการข้ออักเสบ, 1 รายได้ยา endoxan เพื่อรักษา Lupus nephritis

มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (รายที่ 2) ที่เคยตรวจพบว่ามีการทำงานของตับผิดปกติมาก่อน

## ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยลูปัสที่ติดเชื้อHCVกับผู้ป่วยลูปัสที่ไม่ติดเชื้อHCV

ผลการเปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยลูปัสที่มี และไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ดังตารางที่ 4.10 – 4.12

พบว่าโดยรวมแล้วไม่ลักษณะแตกต่างกัน อย่างที่นัยสำคัญทางสถิติยกเว้น

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะมีอายุมากกว่า ทั้งขณะเริ่มเป็นโรคและขณะทำวิจัย ( $p = 0.03$ ) มีอาการของข้อมากกว่าขณะที่ทำวิจัย ( $p = 0.01$ ) มีผลรวมของความรุนแรงของโรค (SLEDAI) มากกว่า ( $p = 0.05$ ) ผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.10 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยลูปัสที่มี และไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

อาการทางคลินิก	ผู้ป่วยลูปัสที่มีการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบี (n=9) (%)	ผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มีการติด เชื้อไวรัสตับอักเสบบี (n=81) (%)	P value
Constitutional symptom	3 (33)	51 (63)	0.09
Alopecia	6(67)	56 (69)	0.57
Malar rash	6 (67)	58 (72)	0.51
Photosensitivity	7 (78)	43 (53)	0.14
Oral ulcer	4 (44)	37 (46)	0.61
Discoid rash	1 (11)	32 (40)	0.09
Arthritis	9 (100)	71 (88)	0.33
Myositis	0	6 (7)	0.52
Cutaneous vasculitis	2 (22)	16 (20)	0.57
Raynaud's phenomenon	4 (44)	21 (26)	0.21
Lymphadenopathy	0	11 (14)	0.29
Hemolytic anemia	5 (56)	61 (75)	0.19
Leukopenia	7 (78)	62 (77)	0.65
Lymphopenia	7 (78)	63 (78)	0.64
Thrombocytopenia	1 (11)	10 (12)	0.70
Proteinuria	6 (67)	55 (68)	0.60
Hematuria	2 (22)	40 50)	0.12
Psychosis	0	5 (6)	0.58
Seizure	0	2 (3)	0.81
Pleuritis	0	3 (4)	0.73
Age at study (yr) (mean±SD)	45 ± 12	36 ± 12	0.03
Age at onset (yr) (mean±SD)	34 ± 9	27 ± 10	0.06
Disease dur. (yr) (mean±SD)	11 ± 9	9 ± 7	0.37

ตารางที่ 4.11 แสดงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยลูปัสที่มีและไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผลทางห้องปฏิบัติการ	ผู้ป่วยลูปัสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (n=9) (%)	ผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (n=81) (%)	P value
Antinuclear antibody	9 (100)	81 (100)	-
Anti – ds DNA antibody	3 (33)	41 (51)	0.63

ตารางที่ 4.12 แสดงการเปรียบเทียบอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยลูปัสที่มี และไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีขณะทำวิจัย

อาการทางคลินิก	ผู้ป่วยลูปัสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (n=9) (%)	ผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (n=81) (%)	P value
Fever	3 (33)	10 (12)	0.12
Alopecia	4(44)	37 (46)	0.61
Skin rash	5 (56)	21 (26)	0.07
Oral ulcer	1 (11)	1 (1)	0.19
Arthritis	5 (56)	13 (16)	0.01
Myositis	1 (11)	2 (3)	0.27
Vasculitis	1 (11)	1 (1)	0.19
Raynaud's phenomenon	4 (44)	20 (25)	0.19
Leukopenia	1 (11)	0	0.10
Thrombocytopenia	0	0	-
Protenuria	2 (22)	10 (12)	0.34
Hematuria	0	15 (19)	0.18
Pyuria	0	5 (6)	0.11
Urine cast	0	1 (1)	0.90

ตารางที่ 4.12 (ต่อ) แสดงการเปรียบเทียบอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยลูปัสที่มี และไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีขณะทำวิจัย

อาการทางคลินิก	ผู้ป่วยลูปัสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (n=9) (%)	ผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (n=81) (%)	P
Neurologic abnormality	0	0	-
Serositis	0	0	-
ANA	5(56)	36 (44)	0.15
Anti ds DNA antibody	3 (33)	35 (43)	0.42
SLEDAI (mean±SD)	8 ± 9	4 ± 5	0.05
Hypocomplementemia	3 (33)	35 (43)	0.41
C <sub>3</sub> (mg %) (mean±SD)	126 ± 66	121 ± 97	0.90
C <sub>4</sub> (mg %) (mean±SD)	24 ± 13	26 ± 19	0.74
CH <sub>50</sub> (u / ml) (mean±SD)	16 ± 10	23 ± 10	0.04
Hematocrit(%)(mean±SD)	34 ± 4	36 ± 4	0.26
White blood cell (/mm <sup>3</sup> )	6,600 ± 2,800	6,800 ± 3,000	0.87
Platelet (/mm <sup>3</sup> )	258,000 ± 104,000	256,000 ± 76,000	0.92
Current drug use			
Prednisolone	7 (78)	49 (61)	0.26
Chloroquine	4 (44)	36 (44)	0.63

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (active infection) กับผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ (spontaneous recovery; HCV-RNA negative) ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงผลในตารางที่ 4.13



ตารางที่ 4.13 แสดงผลการเปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (active infection) กับผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ (spontaneous recovery)

Clinical manifestations	HCV-RNA		p value
	Negative (n = 6) (%)	Positive (n = 3) (%)	
Malar rash	5 (83)	1 (33)	0.23
Oral ulcer	4 (67)	0	0.12
Discoid rash	1 (17)	0	0.67
Cutaneous vasculitis	1 (17)	1 (33)	0.58
Raynaud's phenomenon	3 (50)	1 (33)	0.59
Arthritis	6 (100)	3 (100)	-
Renal involvement	5 (83)	2 (67)	0.58
Hematologic involvement	4 (67)	3 (100)	0.42
Neurologic involvement	0	2 (67)	0.08
Hypocomplementemia	2 (33)	1 (33)	0.77
Current prednisolone use	6 (100)	1 (33)	0.08
Dose prednisolone (mg) (mean±SD)	10±10	2±3	0.24
Age at onset (years) (mean±SD)	30±8	41±6	0.08
Age at study (years) (mean±SD)	39±8	54±14	0.08
SLEDAI (mean±SD)	9±10	5±4	0.48



ผู้ป่วยที่มี active infection มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีจากการผ่าตัด ร่วมกับการรับเลือดขณะที่ผ่าตัด ส่วนในผู้ป่วยที่ spontaneous recovery พบว่า 2 รายมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีจากการผ่าตัด และอีก 1 รายจากการรับเลือด



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

การติดเชื้อไวรัสเป็นปัจจัยหนึ่งที่จะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดโรคทางรูมาติกได้หลายโรค รวมทั้งโรคโลหิตจาง มีเชื้อไวรัส และยาชนิด ที่มีหลักฐานยืนยันว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรคโลหิตจาง ได้แก่ เชื้อ Epstein Barr Virus Cytomegalovirus และ type C onconaviruses<sup>5,6</sup> แต่หลักฐานถึงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ต่อการเกิดโรคโลหิตจางนั้นน้อย

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังจะมีอาการแสดงทางรูมาติกออกมาได้หลายรูปแบบ ที่เกิดเนื่องจากสาร immune complex ที่ประกอบด้วยเชื้อ HCV antibodies C<sub>3</sub> complement และสาร rheumatoid factor ไปสะสมอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ก่อให้เกิดการอักเสบและเกิดพยาธิสภาพขึ้น<sup>29</sup>

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะมีความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันที่เด่นชัด พบได้ตั้งแต่การสร้างสาร antinuclear antibody antiextractable nuclear antigen rheumatoid factor<sup>32</sup> และ anticardiolipin antibody<sup>33</sup> รวมทั้งมีการสร้างสาร Cryoglobulin ขึ้นภายในร่างกาย<sup>34</sup> หรือมีอาการผิดปกติต่างๆ ได้แก่ อาการผื่นที่ผิวหนังรวมทั้งเส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนัง อาการข้ออักเสบ กลุ่มอาการ Sjogren's syndrome ไตอักเสบแบบ membranoproliferative glomerulonephritis และกลุ่มอาการ mixed cryoglobulinemia<sup>28</sup> ซึ่งในบางครั้งอาการ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เลียนแบบคล้ายผู้ป่วยโรคโลหิตจางได้ หรืออาจทำให้มองข้ามถึงภาวะที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจจะมีโรคโลหิตจางเกิดขึ้นพร้อมกันด้วย

จากรายงานของ Danesh และคณะพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง มีกลุ่มอาการของ nephrotic syndrome ซึ่งจากผลทางพยาธิวิทยาของไตพบว่าเป็น Lupus membranous nephritis ที่มีลักษณะที่ไม่เหมือนกับ HCV- associated membranous nephropathy และผลทางห้องปฏิบัติการพบผลบวกของ anti- double stranded DNA และ anti- Sm antibody<sup>48</sup>

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคโลหิตจางกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีผลที่ออกมาแตกต่างกัน ดังตารางที่ 5.1

ตารางที่ 5.1 แสดงผลการศึกษาระบาดวิทยาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับแข็งเทียบกับประชากรโดยทั่วไป

ผู้ทำวิจัย	จำนวนผู้ป่วยโรคตับแข็ง	ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ติดเชื้อ HCV (%)	ร้อยละของประชากรที่ติดเชื้อ HCV	P
Cascal R <sup>53</sup>	134	18 (13)	1	< 0.001
Qin CL <sup>54</sup>	134	15 (12)	1	< 0.001
Gabriel <sup>55</sup>	115	4 (3.5)	0.5	< 0.05
Kowdley <sup>27</sup>	42	5 (12)	-	NS
Korakoc <sup>51</sup>	38	1 (2.6)	1.4	NS
Abu- Shakra <sup>50</sup>	95	1 (1)	1	NS

จากผลการศึกษานี้ พบผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 9 ใน 90 ราย (ร้อยละ 10) ซึ่งสูงกว่าประชากรโดยทั่วไป ที่มาบริจาคน้ำลาย (1 รายจากคนปกติ 200 ราย) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) เข้าได้กับการศึกษาของ Ramos Cascal, Qin และ Gabriel โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ จะมีประวัติเสี่ยงก่อนที่จะเป็นโรคตับแข็ง

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ส่วนใหญ่เกิดจากการผ่าตัด การได้รับเลือด และการสารเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือด แต่มีผู้ป่วยร้อยละ 30 ที่ไม่ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากรายงานนี้พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็ง ร้อยละ 55 มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ส่วนใหญ่ได้แก่ การผ่าตัดและการเติมเลือด และอีกร้อยละ 45 ไม่ทราบถึงสาเหตุของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน ซึ่งเหมือนกับประชากรโดยทั่วไป และผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้น พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อไม่แตกต่างจากผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

สาเหตุที่ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มากกว่าผู้ป่วยโดยทั่วไปอาจจะเกิดจากผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเสี่ยงของการติดเชื้อชนิดนี้มากกว่า สาเหตุเนื่องมาจากผู้ป่วยอาจจะต้องได้รับเลือดหรือทำผ่าตัดสูงกว่าประชากรโดยทั่วไปจากภาวะการเจ็บป่วยต่างๆ แล้วติดเชื้อที่ปนเปื้อนอยู่ในเลือด หรืออุปกรณ์ทางการแพทย์ ผู้ป่วยบางรายที่ไม่ทราบสาเหตุของการติดเชื้อ อาจจะเนื่องมาจากติดเชื้อมาจากมารดาซึ่งไม่มีอาการผิดปกติเกิดขึ้นหรือการได้รับหัตถการเล็กน้อยบางอย่างที่ไม่คิดว่าน่าจะเป็นสาเหตุของการติดเชื้อ เช่น การฉีดยาตามคลินิก, การเจาะหู เป็นต้น

ผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีอาการของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน รวมทั้งตรวจไม่พบว่ามีลักษณะของตับอักเสบริ้วรั้ง หรืออาการของภาวะตับแข็ง

จากรายงานของ Grabiel และคณะพบว่า ลักษณะอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ของผู้ป่วยลูปัสที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีไม่แตกต่างจากผู้ป่วยลูปัสที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>55</sup> แต่จากรายงานของ Ramos Cascas และคณะพบว่าผู้ป่วยลูปัสที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นจะมีความผิดปกติที่ผิวหนังและผลบวกต่อการตรวจ anti – ds DNA antibody น้อยกว่า แต่มีความผิดปกติที่ตับและระดับคอสมพลีเมนต์ในเลือดต่ำมากกว่า และตรวจพบสาร Cryoglobulin ในเลือดมากกว่าผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>53</sup>

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยลูปัสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีอายุเมื่อเริ่มเป็นโรค และอายุขณะวิจัยมากกว่า มีอาการไขข้ออักเสบบากกว่า มีผื่นที่ผิวหนังมากกว่า และมีระดับ complement (CH50) ในเลือดต่ำกว่า และมีผลรวมของคะแนนรุนแรงของโรค (SLEDAI) มากกว่าผู้ป่วยลูปัสที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

แต่การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจหาระดับสาร cryoglobulin ซึ่งอาจจะอธิบายภาวะคอสมพลีเมนต์ในเลือดต่ำ รวมทั้งการอักเสบของข้อที่มากกว่า และไม่ได้ตรวจหาค่า Liver enzyme จึงไม่ทราบความแตกต่างในระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้

จากผลการศึกษาที่ได้แสดงว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคลูปัสได้ เนื่องมาจากผู้ป่วยเกือบทั้งหมด มีประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อนี้ก่อนที่จะมีการเกิดโรคลูปัสขึ้น และผู้ป่วยเหล่านี้มีอายุที่เริ่มป่วยเป็นโรคมามากกว่าผู้ป่วยลูปัสโดยทั่วไป

ผลการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยลูปัสที่ให้ผลบวกต่อการตรวจหา anti – HCV antibody พบว่าให้ผลบวกเพียง 3 รายใน 9 ราย ซึ่งบอกว่าผู้ป่วยทั้ง 3 รายนี้ ยังมีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ยังมีการแบ่งตัวของไวรัสอยู่ภายในร่างกาย (active infection)

ส่วนผู้ป่วยอีก 6 รายที่เหลือ (ร้อยละ 67) น่าจะมีผลตรวจหาเชื้อไวรัสในเลือดไม่พบเนื่องมาจากผู้ป่วยสามารถที่จะกำจัดเชื้อออกจากร่างกายได้ (spontaneous recovery)

จากที่กล่าวมาแล้วว่า โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้น เพียงร้อยละ 15 เท่านั้นที่สามารถกำจัดเชื้อเองได้ ดังนั้นผู้ป่วยลูปัสนั้น สามารถที่จะกำจัดเชื้อได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไป

เมื่อเทียบผู้ป่วยที่ยังมีการตรวจพบไวรัสอยู่กับผู้ป่วยที่สามารถกำจัดเชื้อเองได้ ไม่พบว่ามีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกัน

สาเหตุอื่นๆ ที่ผู้ป่วย 6 ราย ที่ให้ผลลบต่อการตรวจ RT-PCR อาจจะมีสาเหตุเนื่องมาจาก

1. ผู้ป่วยมีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจริง แต่เนื่องจากระดับไวรัสในกระแสเลือด มีค่าแกว่ง (fluctuation) ทำให้ผลการตรวจยืนยันในขณะวิจัยตรวจไม่พบไวรัสชนิดนี้

## 2. ผลบวกผลตรวจการตรวจหาสาร anti – HCV antibody

การตรวจด้วยวิธี RT-PCR นี้มีความไวสูงพอแม้ว่าระดับไวรัสในเลือดจะต่ำมากก็ตาม ดังนั้นผลบวกผลตรวจที่เกิดจากสาเหตุนี้มีน้อยมาก

การตรวจคัดกรองเพื่อหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ใช้หลักการของ Enzyme immunoassay ซึ่งมีพัฒนาการจากรุ่นที่ 1 จนถึงรุ่นที่ 3 เพื่อเพิ่มความไว และความจำเพาะในการตรวจหาเชื้อนี้

จากผลการศึกษาของ Vitali และคณะของผู้ป่วย Primary Sjogren's syndrome มีผลบวกผลตรวจการตรวจหา anti – HCV antibody เนื่องจากมีสาร Gamma – globulin ในเลือดสูง<sup>23</sup>

ดังที่ได้กล่าวแล้วในบทบทวนวรรณกรรมว่า ผลบวกผลตรวจที่เกิดจากการตรวจด้วยวิธี third generation EIA ในผู้ป่วยลูปัสนั้นมีน้อยลงมากจนเกือบเท่าคนทั่วไป คือร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-HCV antibody จะตรวจพบเชื้อไวรัสในเลือด

จากรายงานของ Ramos – Gascals และ Gabriel พบผู้ป่วยลูปัสให้ผลบวกผลตรวจการตรวจหา anti – HCV antibody เพียงเล็กน้อย<sup>53</sup>

ดังนั้นผู้ป่วยของการศึกษานี้ไม่น่าจะเกิดจากผลบวกผลตรวจการตรวจหา anti – HCV antibody แต่เนื่องจากในการศึกษานี้ไม่ได้มีการตรวจหาสาร immunoglobulin ในเลือดซึ่งอาจจะทำให้เห็นได้ชัดเจนว่าไม่ได้เกิดจากภาวะนี้

แต่ในทางคลินิกนั้น การตรวจเพื่อยืนยันหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีประโยชน์เพื่อการพิสูจน์ว่ามีเชื้อไวรัสจริง และกำลังมีการแบ่งตัวอยู่

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีการอักเสบของข้อมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และในบางรายมีลักษณะคล้ายโรครูมาตอยด์ หรือข้อผิดรูปแบบ Jaccoud arthropathy

ซึ่งจากการรายงานผู้ป่วยโดย Siegel และคณะผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีไขข้ออักเสบนำมาก่อนตรวจพบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งมีลักษณะของโรคคล้ายผู้ป่วยรูมาตอยด์<sup>57</sup>

แต่จากการศึกษาโดย Rivera และคณะพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีอาการไขข้ออักเสบได้หลายแบบ ซึ่งสัมพันธ์กับกลุ่มอาการ mixed cryoglobulinemia ที่จะมีอาการข้ออักเสบแบบเป็นๆหายๆหลายข้อ (Oligoarthritis) ไม่พบการทำลายข้อ และส่วนใหญ่จะเป็นที่ข้อใหญ่มากกว่าข้อเล็ก<sup>58</sup>

ข้ออักเสบของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี นี้ ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลดอาการอักเสบกลุ่ม non – steroidal antiinflammatory drug (NSAID) บางรายต้องได้รับยากลุ่ม methotrexate หรือ endoxan เพื่อรักษาไขข้ออักเสบ ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาความสัมพันธ์โดยละเอียดของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ต่อลักษณะทางคลินิกของข้ออักเสบต่อไป



การรักษาผู้ป่วยลูปัสที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลงได้ เนื่องจากยากกลุ่ม interferon ที่นำมารักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยให้ผิดปกติมากขึ้น<sup>60, 61</sup>

จากรายงานของ Fukuyama และคณะ พบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับยา interferon -  $\alpha$  เกิดอาการของโรคลูปัส หลังจากได้รับ interferon -  $\alpha$  ไปแล้ว 24 สัปดาห์ (arthralgia, myalgia, interstitial pneumonitis, pleuritis, Lymphopenia, high titers ANA and anti ds DNA antibody) อาการต่างๆ เหล่านี้ดีขึ้นหลังจากหยุดยา interferon  $\alpha$  และให้ยา prednisolone ช่วยสั้นๆ<sup>49</sup>

มีหลายรายงานที่กล่าวถึงการให้ยากกลุ่ม interferon -  $\alpha$  สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้มีอาการแสดงต่างๆ ของโรคลูปัสขึ้นมาได้ โดยส่วนใหญ่จะเป็นอาการปวดข้อ หรือปวดกล้ามเนื้อ และอาจมีความผิดปกติทางระบบโลหิตวิทยา เช่น เกร็ดเลือดต่ำ หรือ hemolytic anemia ได้ รวมทั้งตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ เช่น antinuclear antibody, anti double strand DNA antibody โดยที่อาการต่างเหล่านี้หายไปหลังจากหยุดยา interferon -  $\alpha$  และให้ยากกลุ่ม corticosteroid ช่างสั้นๆ<sup>62-68</sup>

จากรายงานของ Matsuda และคณะพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหลังจากได้รับยากกลุ่ม interferon -  $\alpha$  แล้วมีการสร้างสาร antiphospholipid antibody เพิ่มมากขึ้นกว่าก่อนได้รับยา ซึ่งผู้ป่วยโรคลูปัสมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ antiphospholipid syndrome มากกว่าผู้ป่วยโดยทั่วไป ทำให้อาจเกิดกลุ่มอาการนี้เพิ่มขึ้นได้หลังจากได้รับยา interferon -  $\alpha$ <sup>59</sup>

นอกจากนี้การได้รับยา interferon -  $\alpha$  อาจมีผลต่อการเกิด autoimmune thyroiditis จนผู้ป่วยเกิดภาวะ Hypothyroidism หรือ Hyperthyroidism ได้<sup>59</sup>

ดังนั้นการใช้ยากกลุ่ม interferon -  $\alpha$  ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลูปัสอาจกระตุ้นให้โรคที่เป็นอยู่แย่ลงได้ รวมทั้งเกิดผลแทรกซ้อนได้มากขึ้น ซึ่งอาจจะเป็นข้อห้ามในการให้ยากกลุ่มนี้แก่ผู้ป่วยลูปัส

การให้ยา corticosteroid เพื่อรักษาโรคลูปัส ในผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจทำให้เชื้อไวรัสมีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้น จนเกิดตับอักเสบบีเพิ่มมากขึ้น ในบางรายอาจเกิดการตายของเนื้อตับได้ (liver necrosis)<sup>69-70</sup>

แต่จากการรายงานของ Guilera และคณะ พบว่าผู้ป่วยลูปัสที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หลังจากได้รับยากกลุ่ม corticosteroid แล้วไม่มีการเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>71</sup>

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

พบว่าผู้ป่วยลูปัสที่ศึกษามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าประชากรโดยทั่วไปที่มา  
บริจาคโลหิต

ลักษณะทางคลินิก ผู้ป่วยลูปัสที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีอายุมากกว่า ไขข้ออักเสบมาก  
กว่า ระดับคอมพลีเมนต์ในเลือดต่ำกว่า และผลรวมความรุนแรงของโรคลูปัสมากกว่าผู้ป่วย  
ลูปัสที่ไม่มีติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

#### ข้อเสนอแนะ และข้อบกพร่องในการทำวิจัยนี้ที่อาจจะต้องมีการวิจัยเพิ่มเติม

ควรจะมีการพิสูจน์ถึงสาเหตุของผลบวกวง ที่เกิดขึ้นจากการที่มีสาร immunoglobulin ใน  
เลือดสูง เพื่อพิสูจน์ให้ได้ว่าไม่ได้เกิดจากภาวะนี้ การใช้วิธีการตรวจหา anti-HCV antibody  
generation ที่ 3 ในผู้ป่วย autoimmune disease น่าจะสามารถผลบวกวงได้ ซึ่งจะมีผลต่อการดูแล  
แลรักษาผู้ป่วย ที่แพทย์ผู้ดูแลอาจต้องมีการส่งตรวจยืนยันการติดเชื้อโดยวิธี reverse transcription  
polymerase chain reaction ที่มีค่าใช้จ่ายสูงมาก ดังนั้นถ้าพิสูจน์ได้ว่าผลที่เกิดขึ้นไม่ได้เป็นผลบวก  
วงจริงน่าจะลดค่าใช้จ่ายได้

การสำรวจแยกภูมิลำเนาโดยละเอียด เนื่องจากที่กล่าวมาแล้วว่า ความชุกของการติดเชื้อไว  
รัสตับอักเสบบีในแต่ละภูมิภาคนั้นมีค่าแตกต่างกัน ผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลง  
กรณ์ อาจจะมีภูมิลำเนาเดิมแตกต่างกัน ส่วนหนึ่งอาจจะเนื่องมาจากการส่งตัวผู้ป่วยมารักษาต่อ  
เนื่องจากโรงพยาบาลต่างจังหวัด ทำให้การแปลผลผิดพลาดได้ เมื่อเทียบกับประชากรที่มาบริจาค  
โลหิตของสภากาชาดไทย

การตรวจหาสาร cryoglobulin ในเลือด ของผู้ป่วยลูปัสที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่อาจจะมี  
ค่าสูงมากกว่าผู้ป่วยลูปัสที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และอาจจะใช้ในการอธิบายถึงความแตกต่าง  
ทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ได้ ในแง่ของข้ออักเสบ และความรุนแรงของโรคที่มีมากกว่าใน  
กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี



ศึกษาถึงผลกระทบโดยละเอียดของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่มีผลต่อดับ ด้วยการตรวจพยาธิสภาพที่ตับจากการทำ liver biopsy และตรวจหาปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือด เพื่อเป็นประโยชน์ในแง่การรักษาผู้ป่วยนี้ เนื่องจากดังที่กล่าวว่าการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วยยา interferon-  $\alpha$  ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง อาจจะกระตุ้นให้โรคกำเริบขึ้นมาได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาข้อบ่งชี้โดยละเอียด และบอกข้อมูลถึงผลดีผลเสียที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยก่อนที่จะรักษา และให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยในเรื่องการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน อาจจะทำให้เชื้อไวรัสมีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นได้ ในผู้ป่วยที่ทำวิจัยครั้งนี้พบว่า บางรายกำลังได้รับยา methotrexate อยู่ในแง่รักษาไขข้ออักเสบบี ซึ่งเป็นที่ทราบดีอยู่ว่ายากลุ่มนี้นอกจากจะมีผลกดภูมิคุ้มกันแล้วยังอาจจะทำให้เกิดตับอักเสบบี หรือตับแข็งได้ อาจจะต้องบอกข้อมูลผู้ป่วย รวมทั้งควรมีการตรวจพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ หากจำเป็นต้องใช้ยา methotrexate ต่อเพื่อรักษาไขข้ออักเสบบี

จากผลการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยตับแข็งที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีไขข้ออักเสบบีมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้เกิดข้อสงสัยเกี่ยวกับเชื้อนี้ต่อภาวะไขข้ออักเสบบี ซึ่งมีหลายการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ โดยเฉพาะการเกิดโรครูมาตอยด์ กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แต่ผลที่ออกมายังไม่ชัดเจนมาก ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าเชื้อไวรัสนี้น่าจะมีผลต่อการอักเสบบีของไขข้อ รวมทั้งผลต่อโรครูมาตอยด์เอง ควรจะมีการศึกษาโดยละเอียดในแง่นี้

เนื่องจากการวิจัยนี้มีข้อจำกัด ด้านเวลาที่ทำการศึกษา รวมทั้งงบประมาณที่จะนำมาใช้ ทำให้ไม่สามารถศึกษาได้โดยละเอียด ผู้ป่วยที่นำมาศึกษาอาจจะมีปริมาณไม่เพียงพอ และไม่ได้มีการเจาะเลือดผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจริง เพียงแค่ใช้การเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีต ทำให้กลุ่มควบคุมไม่เป็นตัวแทนที่ดีนัก

อาจจะเกิดอคติในแง่การเลือกกลุ่มตัวอย่าง เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่วิจัยนี้จะไม่ใช้ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา cyclophosphamide เข้าเส้นเลือด และไม่ใช้ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วยเรื่องต่างๆ ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรครุนแรง อาจจะทำให้ผลที่ออกมาคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1982;25:1271-7.
2. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. **Hepatology** 1997;26(suppl 1):48S-56.
3. Schroter M, Feucht HH, Schafer P, Zollner B, Polywka S, Laufs R. Definition of false-positive reactions in screening for hepatitis C virus antibodies. **J Clin Microbiol** 1999 Jan;37(1):233-4
4. Orton SL, Stramer SL, Dodd RY, Alter MJ. Risk factors for HCV infection among blood donors confirmed to be positive for the presence of HCV RNA and not reactive for the presence of anti-HCV. **Transfusion** 2004 Feb;44(2):275-81.
5. Talal N. Immunologic and viral factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1970 Nov-Dec;13(6):887-94.
6. Phillips PE. The virus hypothesis in systemic lupus erythematosus. **Ann Intern Med** 1975 Nov;83(5):709-15.
7. Schiff ER, Medina M, Kahn RS. New perspectives in the diagnosis of hepatitis C. **Seminars in Liver Disease** 1999;19(s1):3-15.
8. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. **Seminars in Liver Disease** 2000;20(2):159-71
9. Alter HJ, Seeff LB. Recovery and sequelae in hepatitis C virus infection: A perspective on long-term outcome. **Seminars in Liver Disease** 2000; 20(1):17-35
10. Pradat P, Trepo C. HCV: epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. **Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2000 Apr;14(2):201-10.
11. Petchclai B, Srivatanakul P, Puntanee K, Hiranras S, Chiewsilp P, Kunakorn M, Liemsuwan C. Antibodies to hepatitis C virus among patients with hepatocellular carcinoma and blood donors in Thailand. **J Med Assoc Thai** 1992 Jan;75 Suppl 1:168-71.

12. Apichartpiyakul C, Chitivudikarn C, Miyajima H, Homma M, Hotta H. Analysis of Hepatitis C Virus Isolates among Healthy Blood Donors and Drug Addicts in Chiang Mai, Thailand. **Journal of Clinical Microbiology** .1994 Sept;32(9) : 2276-2279
13. Songsivilai S, Jinathongthai S, Wongsena W, Tiangpitayakorn C, Dharakul T. High prevalence of hepatitis C infection among blood donors in northeastern Thailand. **Am J Trop Med Hyg** 1997 Jul;57(1):66-9.
14. Apichartpiyakul C, Apichartpiyakul N, Urwijitaroon Y, Gray J, Natpratan C, Katayama Y, et al. Seroprevalence and subtype distribution of hepatitis C virus among blood donors and intravenous drug users in northern/northeastern Thailand. **Jpn J Infect Dis** 1999 Jun;52(3):121-3.
15. Tangkijvanich P, Hirsch P, Theamboonlers A, Nuchprayoon I, Poovorawan Y. Association of hepatitis viruses with hepatocellular carcinoma in Thailand. **J Gastroenterol** 1999 Apr;34(2):227-33.
16. Verachai V, Phutiprawan T, Theamboonlers A, Chinchai T, Tanprasert S, Haagmans BL, et al. Prevalence and genotypes of hepatitis C virus infection among drug addicts and blood donors in Thailand. **Southeast Asian J Trop Med Public Health** 2002 Dec;33(4):849-51.
17. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. **N Engl J Med** 1996 Jun 27;334(26):1691-6.
18. Moore SB, Kruger JR, Rakela J, Vamvakas EC, Schimek C, Germer JJ, et al. Blood donors who are repeatedly reactive for hepatitis C virus on enzyme immunoassay and positive on recombinant immunoblot assay: evidence of failure to identify some risk factors. **Transfusion** 1995 Apr;35(4):308-12.
19. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Masecar BL, Peterson JE, Davis EA, et al. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. **Transfusion** 2003 Oct;43(10):1452-9.

20. Abdel-Hamid M, El-Daly M, El-Kafrawy S, Mikhail N, Strickland GT, Fix AD. Comparison of second- and third-generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 2002 May;40(5):1656-9.
21. Vrieling H, Zaaijer HL, Reesink HW, van der Poel CL, Cuypers HT, Lelie PN. Sensitivity and specificity of three third-generation anti-hepatitis C virus ELISAs. *Vox Sang* 1995;69(1):14-7.
22. Raghuraman S, Subramaniam T, Daniel D, Sridharan G, Abraham P. Occurrence of false positives during testing for antibodies to hepatitis C virus among volunteer blood donors in India. *J Clin Microbiol* 2003 Apr;41(4):1788-90.
23. Vitali C, Sciuto M, Neri R, Greco F, Mavridis AK, Tzioufas AG, et al. Anti-hepatitis C virus antibodies in primary Sjögren's syndrome: false positive results are related to hyper-gammaglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:103-4.
24. Schroter M, Schafer P, Zollner B, Polywka S, Laufs R, Feucht HH. Strategies for reliable diagnosis of hepatitis C infection: the need for a serological confirmatory assay. *J Med Virol* 2001 Jul;64(3):320-4.
25. Fang CT, Tobler LH, Haesche C, Busch MP, Phelps B, Leparac G. Fluctuation of HCV viral load before seroconversion in a healthy volunteer blood donor. *Transfusion* 2003 Apr;43(4):541-4.
26. Theamboonlers A, Chinchai T, Bedi K, Jantarsamee P, Sripontong M, Poovorawan Y. Molecular characterization of Hepatitis C virus (HCV) core region in HCV-infected Thai blood donors. *Acta Virol* 2002;46(3):169-73.
27. Kowdley KV, Subler DE, Scheffel J, Moore B, Smith H. Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 1997 Sep;25(2):437-9.
28. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:689-701.
29. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73.

30. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. **Hepatology** 1994;19:841-8.
31. Peng YC, Hsieh SC, Yang DY, Tung CF, Hu WH, Huang WN, Chen GH. Expression and clinical significance of antinuclear antibody in hepatitis C virus infection. **J Clin Gastroenterol** 2001 Nov-Dec;33(5):402-6.
32. Vella FS, Orlando P, Attanasi F, Simone B, Mundo A, Lopalco P, et al. Autoantibodies in chronic hepatitis C. Markers of autoimmunity or non-specific events? **Recenti Prog Med** 2001 Feb;92(2):107-12.
33. Yuste JR, Prieto J. Anticardiolipin antibodies in chronic viral hepatitis. Do they have clinical consequences? **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2003 Jul;15(7):717-9.
34. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. **Gastroenterology** 1994;106:1291-300.
35. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. **J Infect Dis** 1990;162:569-70.
36. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. **N Engl J Med** 1993;328:465-70.
37. Baffoni L, Frisoni M, Miniero R, Righetti F, Sprovieri G, Ferri S. True positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol** 1993;32:349-50.
38. Rivera J, Garcí'a-Monforte A. Hepatitis C virus infection presenting as rheumatoid arthritis. Why not? **J Rheumatol** 1999;26:2062-3.
39. Borque L, Elena A, Maside C, Rus A, Del Cura J. Rheumatoid arthritis and hepatitis C virus antibodies. **Clin Exp Rheumatol** 1991 Nov-Dec;9(6):617-9.
40. Marson P, Vicarioto M, Cavasin F, Volante D, De Silvestro G. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in rheumatoid arthritis. Study using second-generation tests. **Recenti Prog Med** 1991 Dec;82(12):679-81.



41. Maillefert JF, Muller G, Falgarone G, Bour JB, Ratovohery D, Dougados M, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 2002 Jul;61(7):635-7.
42. Taglione E, Vatteroni ML, Martini P, Galluzzo E, Lombardini F, Delle Sedie A, et al. Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. **J Rheumatol** 1999 Feb;26(2):370-2.
43. Munoz-Rodriguez FJ, Tassies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sanchez-Tapias JM, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome.
44. Ramos-Casals M, Garcí'a-Carrasco M, Cervera R, Font J. Sjogren's syndrome and hepatitis C virus. **Clin Rheumatol** 1999;18:93–100.
45. Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Munoz FJ, et al. Hepatitis C virus infection in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. **Ann Rheum Dis** 1997 Mar;56(3):173-5.
46. Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. **J Hepatol** 1999;31:39–42.
47. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. **Medicine (Baltimore)** 2000;79:47–56.
48. Danesh FR, Lynch P, Kanwar YS. Lupus membranous glomerulonephritis mimicking hepatitis C-associated nephropathy. **Am J Kidney Dis** 2002 Mar;39(3):E19.
49. Fuyukawa S, Kajiwara E, Suzuki N, Miyazaki N, Sadoshima S, Onoyama K. Systemic lupus erythematosus after a-interferontherapy for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. **Am J Gastroenterol** 2000;95:310–2.
50. Abu-Shakra M, El-Sana S, Margalith M, Sikuler E, Neumann L, Buskila D. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. **Lupus** 1997;6(6):543-4.
51. Karakoc Y, Dilek K, Gullulu M, Yavuz M, Ersoy A, Akalyn H, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in patients with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 1997 Sep;56(9):570-1.

52. Costa Cde A, Papi JA, Coelho HS, Nogueira C, Vanderboght B et al. Prevalence of hepatitis C in patients with systemic lupus erythematosus in the Hospital of Federal University of Rio de Janeiro (HUCCF) Rev Assoc Med Bras 2002 Jan-Mar;48(1):42-7.
53. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Jimenez S, Trejo O, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2000 Dec;43(12):2801-6
54. Qin CL, Yang QY, Liao YX. Analysis of clinical and immunological features of patients with systemic lupus erythematosus complicated by hepatitis C virus infection. **Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao** 2002 Oct;22(10):939-41.
55. Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A, Hausfater P, Thibault V, et al. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. **Journal of Rheum** 2003;30(7):1473-8
56. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB. derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. **Arthritis Rheum** 1992;35:630-640. with permission.
57. Siegel LB, Cohn L, Nashel D. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. **Seminar arthritis Rheumatism** 1993;23:149
58. Rivera J, Garcia-Monforte A, Pineda A, Millan Nunez-Cortes J. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. **J Rheumatol** 1999 Feb;26(2):420-4
59. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, Gohchi K, Tsukamoto M, Syaji S, et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and antithyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferonalpha. **Am J Gastroenterol** 1995;90:1138-41.
60. Wilson LE, Widman D, Dikman SH, Gorevic PD. Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. **Semin Arthritis Rheum** 2002 Dec;32(3):163-73.
61. Okanoue T, Itoh Y, Yasui K. Autoimmune disorders in interferon therapy. **Nippon Rinsho** 1994 Jul;52(7):1924-8.



62. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. **J Intern Med** 1990 Mar;227(3):207-10.
63. Morris LF, Lemak NA, Arnett FC Jr, Jordon RE, Duvic M. Systemic lupus erythematosus diagnosed during interferon alfa therapy. **South Med J** 1996 Aug;89(8):810-4.
64. Sanchez Roman J, Ocana Medina C, Garcia Hernandez FJ, Mateos Romero L. Alfa-2b interferon-induced systemic lupus erythematosus in a patient with hepatitis C virus chronic infection. **Rev Clin Esp** 2003 Aug;203(8):406-7.
65. Flores A, Olive A, Feliu E, Tena X. Systemic lupus erythematosus following interferon therapy. **Br J Rheumatol** 1994 Aug;33(8):787.
66. Rizzi R, Lucarella FP, Ruggieri GB, L'Abbate M. Autoimmune hemolytic anemia presenting during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha. **Ann Ital Med Int** 2003 Apr-Jun;18(2):107-10.
67. Dourakis SP, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. **J Hepatol.** 1996 Dec;25(6):972-5.
68. Neshar G, Ruchlemer R. Alpha-interferon-induced arthritis: clinical presentation treatment, and prevention. **Semin Arthritis Rheum** 1998 Jun;27(6):360-5.
69. Kurihara I, Saito T, Nakayama K, Yusa A, Soma J, Sato H, Ito S. A case of hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis ameliorated by corticosteroid therapy. **Nippon Jinzo Gakkai Shi** 1998 May;40(4):290-4.
70. Yoshikawa M, Toyohara M, Yamane Y, Mimura M, Miyamoto Y, Ueda S, et al. Disappearance of serum HCV-RNA after short-term prednisolone therapy in a patient with chronic hepatitis C associated with autoimmune hepatitis-like serological manifestations. **Gastroenterol** 1999 Apr;34(2):269-74.
71. Guilera M, Forns X, Torras X, Enriquez J, Coll S, Sola R, et al. Pre-treatment with prednisolone does not improve the efficacy of subsequent alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. **J Hepatol** 2000 Jul;33(1):135-41.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus

Criterion	Definition
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. Arthritis	Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Serositis	a) Pleuritis-convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion OR b) Pericarditis-documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	a) Persistent proteinuria greater than 0.5 grams per day or greater than 3+ if quantitation not performed OR b) Cellular casts-may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	a) Seizures-in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; eg, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance OR b) Psychosis-in the absence of offending drugs or known metabolic derangements;eg, uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	a) Hemolytic anemia-with reticulocytosis OR

b) Leukopenia-less than  $4000/\text{mm}^3$  total on two or more occasions

OR

c) Lymphopenia-less than  $1500/\text{mm}^3$  on two or more occasions

OR

d) Thrombocytopenia-less than  $100,000/\text{mm}^3$  in the absence of offending drugs

10. Immunologic disorder<sup>b</sup>

a) Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer

OR

b) Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen

OR

c) Positive finding of antiphospholipid antibodies based on

(1) an abnormal serum level of IgG or IgM anti-cardiolipin antibodies,

(2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or

(3) a false positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test

11. 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 known to be associated with “drug-induced lupus” syndrome

\*\*The proposed classification is based on 11 criterias. For the purpose of identifying patients in Clinical studies, a person shall be said to have systemic lupus erythematosus if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation

The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2 K

SLEDAI-2K: DATA COLLECTION SHEET

Study No: \_\_\_\_\_ Patient Name \_\_\_\_\_ Visit

Date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Enter weight in SLEDAI-2K Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 10 days.)

SLEDAI 2 K

Weight 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, 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, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased 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	2 joints with pain and signs of inflammation [i.e., tenderness,
4	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or biopsy showing myositis.
4	Urinary casts	Home-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 gram / 24 hours
4	Pyuria	5 white bold cells / high power field.

		Exclude infection.
2	rash	Inflammatory type rash.
2	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	Mucosal ulcers	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	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	Fever	38 c. Exclude infectious cause.
1	Thrombocytopenia	100,000 platelets / x 10/l, exclude drug causes
1	Leukopenia	3,000 white blood cells /x10/l, exclude drug cause.

TOTAL SCORE \_\_\_\_\_



## ใบยินยอมเข้ารับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

1) คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

ผู้ป่วยโรคตับมีโอกาที่จะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าประชากรโดยทั่วไป เนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงที่จะติดเชื้อสูงขึ้น เพราะมีโอกาสที่จะได้รับเลือดหรือส่วนประกอบต่างๆ ของเลือดมากกว่าคนทั่วไป โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะซีดลงเร็วกว่าปกติ ซึ่งบางครั้งอาจไม่จำเป็นต้องได้รับเลือด เช่น ภาวะซีดเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก หรือบางครั้งอาจต้องได้รับการเติมเกร็ดเลือด เมื่อแพทย์ตรวจพบว่าผู้ป่วยมีภาวะเกร็ดเลือดต่ำกว่าปกติ บางครั้งการตรวจพบร่องรอยของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจให้ผลบวกลงในผู้ป่วยโรคตับได้ ทำให้แพทย์อาจจะเข้าใจผิดว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจริง และเมื่อผู้ป่วยโรคตับมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย จะมีลักษณะทางคลินิกแตกต่างออกไปจากผู้ป่วยโรคตับทั่วไปได้

2) คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียงของการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่ห้องตรวจแผนกผู้ป่วยนอกโดยที่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องงดน้ำ และอาหารก่อนการเจาะเลือด และเมื่อแพทย์ตรวจพบว่าผู้ป่วยมีร่องรอยจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้ว จะใช้เลือดที่ได้เจาะไว้แล้วนั้น ส่งตรวจยืนยันหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอีกภายหลัง โดยผู้ป่วยไม่ต้องถูกเจาะเลือดอีกครั้ง

การเจาะเลือดครั้งนี้ ไม่มีผลข้างเคียงจากการเจาะ เพราะจะใช้เลือดตรวจในปริมาณน้อย เพียงประมาณ 5-10 มิลลิเมตร

ทางผู้วิจัยจะไม่นำเลือดของผู้ป่วยไปตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เช่น ตรวจหาซีพีจีเอส, เอ็ดส์ โดยที่ผู้ป่วยไม่ทราบ นอกเหนือจากการตรวจหาร่องรอยไวรัสตับอักเสบบีเท่านั้น

3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการเจาะเลือดตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

3.1 ทราบว่าตนเองมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยหรือไม่

3.2 ถ้าทราบว่าตนเองมีผลบวกของการตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยในการเฝ้าและติดตามการรักษาในอนาคตได้

3.3 เมื่อทราบว่าตนเองมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจริง จะมีประโยชน์ในการวางแผนในการรักษาต่อไป

#### 4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

เนื่องจากการเจาะเลือดครั้งนี้ จะนำไปใช้ในงานวิจัยเพื่อศึกษาถึงความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับของหน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ดังนั้นผู้ป่วยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด นอกจากนี้ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะปฏิเสธการเจาะเลือดครั้งนี้ โดยยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ได้ตามปกติ

#### 5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า..... ได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดี ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

วันที่ .....

ลงชื่อ ..... (ผู้ยินยอม)

(.....)

..... (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

..... (พยาน)

(.....)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลงานวิจัยเรื่องความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีในผู้

ป่วย SLE

ชื่อผู้ป่วย.....นามสกุล.....อายุ.....เพศ.....

HN.....เชื้อชาติ.....สถานภาพ.....อาชีพ.....

การศึกษา.....วันเดือนปีเกิด.....

ที่อยู่ปัจจุบัน.....

Date at onset.....Age at onset.....Age at first visit.....Age at diagnosis.....

Duration of disease(mo).....Duration of follow up (mo).....

Socioeconomicstatus.....Good.....Fair.....Poor      Income..... Bath/mo

Smoking.....pack year, alcohol drink.....Gm/d Previous illness.....

Comorbid disease..... Medication use.....Pregnancy.....

Previous abortion.....Contraceptive use..... FHx of autoim. dis.....

Criteria for the Classification of SLE

- Malar rash
- Discoid rash
- Photosensitivity
- Oral ulcers
- Arthritis
- Serositis
- Renal disorder
- Neurologic disorder
- Hematologic disorder
- Antinuclear antibody
- Immunologic disorder  
(Anti DNA, anti Sm antiphospholipid antibody)

### Abnormality at diagnosis

#### 1. Constitutional symptom

- Fever
- Fatigue
- Malaise
- Anorexia
- Weight loss

#### 2. Mucocutaneous involvement

- Malar rash
- MP rash
- SCLE
- Discoid rash
- Oral ulcer
- Photosense
- Alopecia
- Cutaneous vasculitis
- Panniculitis
- Livedoreticularis
- Nonspecific rash

#### 3. Musculoskeletal involvement

- Polyarthralgia
- Polyarthritis
- Erosive arthritis
- Myalgia
- Muscle weakness
- Myositis

#### 4. Raynaud's phenomenon

- Yes
- No

## 5. Ophthalmic involvement

- Sicca
- Scleritis
- Uveitis
- Retinal change.....

## 6. RES involvement

- LN enlarge
- Hemolytic anemia
- Coombs'test
- Anemia (cause.....)
- Leukopenia
- Lymphopenia
- Thrombocytopenia

## 7. Renal involvement

- Proteinuria
- Hematuria
- Pyuria
- Urinary cast
- Azotemia
- Edema
- Hypertension.....
- Perform renal biopsy

(.....)

## 8. Neuropsychiatric involvement

- Seizure
- Psychosis
- Lupus headache
- Stroke
- Organic brain
- depression

- Cranial neuropathy
- Mononeuritis multiplex
- Other.....
- CT or MRI result  
(.....  
.....  
.....)
- Small or large bowel involve  
(.....)
- Autoimmune hepatitis
- Lupus serositis
- Mesenteric vasculitis
- Splenomegaly
- Pancreatitis

#### 9. Cardiovascular involvement

- Hypertension
- Cardiac arrhythmia
- Pericarditis
- Myocarditis
- Endocarditis
- Heart failure
- CAD
- Pulmonary HT

#### 10. Pulmonary involvement

- Pleuritis/Pleural effusion
- Lupus pneumonitis
- ILD
- PF

#### 11. Gastrointestinal involvement

- Dysphagia

- ❑ Esophageal dysmotility
- ❑ Reflux esophagitis

#### Complication of SLE

- ❑ Steroid induces osteoporosis
- ❑ Accelerated atherosclerosis
- ❑ Avascular necrosis
- ❑ Secondary APS
- ❑ Infection(.....)
- ❑ Cataract

#### Laboratory finding at diagnosis

1. CBC : Hb.....Hct.....WBC.....N.....L.....E.....B.....M..... PLT.....

2. Renal function

U/A : Colour.....Sp.gr.....pH.....Protein.....Sugar.....

RBC.....WBC.....Epithlium..... Cast.....

Urine protein 24 hrs.....Gram Urine protein/Cr index.....

Creatinine clearance.....ml/min

BUN.....mg/dL                      Creatinine.....mg/dL

Electrolyte.....

3. Liver function

Albumin.....g/dL

Globulin.....mg/dL                      Cholesterol.....mg/dL

SGOT.....U/L                      SGPT.....U/L                      Alk phosph.....mg/dL

Bilirubin(DB/TB).....mg/dL                      GGT.....mg/dL

PT.....sec                      PTT.....sec                      INR.....

U/S abdomen

(.....)



Liver biopsy

(.....)

#### 4. Autoantibody profile

ANA.....Pattern..... Titer.....

Anti DNA..... Anti Sm.....

aCL : IgM..... : IgG.....LA.....VDRL.....

Anti ENA.....(Ro....., La....., RNP.....)

#### 5. Complement level

C3..... C4..... CH50.....

### Treatment

#### 1. Antimalaria agent

- CQ
- HCQ
- Dose.....mg/day

#### 2. Corticosteroid

- Pulse methylprednisolone  
Duration D/C before study.....
- Oral prednisolone  
When.....  
Present dose.....mg/day  
Duration D/C before study.....

#### 3. Immunosuppressive

#### Oral cyclophosphamide

- Dose.....mg/d
- Duration D/C before study.....
- IV pulse cyclophosphamide  
Dose.....mg/mo  
Duration D/C before study.....

Azathioprine

Dose.....mg/day

Duration D/C before study.....

Other immunosuppressive

(.....)

Information HCV infection

1. Risk factor for HBV and HCV infection

- FHx of viral hepatitis
- Illegal injection drug use
- Previous health care procedure
  - Hemodialysis
  - Blood transfusion
  - Surgery
  - minor.....
  - major.....
- Health care worker
- Sexual activity
  - Multiple partners
  - Previous STDs
  - Contact prostitute

2. Clinical of HBV and HCV infection

- Asymptomatic
- Constitutional symptom
- Jaundice
- RUQ abdominal pain
- Hepatomegaly

3. Clinical of cirrhosis

- Hx previous variceal bleeding
- Cutaneous sign of cirrhosis

(spider nevi, palmar erythema, chelitis)

- ❑ Parotid or lacrimal gland enlarge
- ❑ Muscle wasting
- ❑ Superficial vein dilate
- ❑ Ascites
- ❑ Pedal edema
- ❑ Gynecomastia
- ❑ Testicular atrophy

Abnormality at entry study

1. Constitutional symptom

- ❑ Fever
- ❑ Fatigue
- ❑ Malaise
- ❑ Anorexia
- ❑ Weight loss

2. Mucocutaneous involvement

- ❑ Malar rash
- ❑ MP rash
- ❑ SCLE
- ❑ Discoid rash
- ❑ Oral ulcer
- ❑ Photosense
- ❑ Alopecia
- ❑ Cutaneous vasculitis
- ❑ Panniculitis
- ❑ Livedoreticularis
- ❑ Nonspecific rash

3. Musculoskeletal involvement

- Polyarthralgia
- Polyarthritis
- Erosive arthritis
- Myalgia
- Muscle weakness
- Myositis

4. Raynaud's phenomenon

- Yes
- No

5. Ophthalmic involvement

- Sicca
- Scleritis
- Uveitis
- Retinal change.....

6. RES involvement

- LN enlarge
- Hemolytic anemia
- Coombs'test
- Anemia (cause.....)
- Leukopenia
- Lymphopenia
- Thrombocytopenia

7. Renal involvement

- Proteinuria
- Hematuria
- Pyuria
- Urinary cast
- Azotemia
- Edema
- Hypertension.....

## 8. Neuropsychiatric involvement

- Seizure
- Psychosis
- Lupus headache
- Stroke
- Organic brain
- depression
- Cranial neuropathy
- Mononeuritis multiplex
- Other.....

## 9. Cardiovascular involvement

- Hypertension
- Cardiac arrhythmia
- Pericarditis
- Myocarditis
- Endocarditis
- Heart failure
- CAD
- Pulmonary HT

## 10. Pulmonary involvement

- Pleuritis/Pleural effusion
- Lupus pneumonitis
- ILD
- PF

## 11. Gastrointestinal involvement

- Dysphagia
- Esophageal dysmotility
- Reflux esophagitis
- Small or large bowel involve (.....)
- Autoimmune hepatitis

- ❑ Lupus serositis
- ❑ Mesenteric vasculitis
- ❑ Splenomegaly
- ❑ pancreatitis

Laboratory finding at entry study

1. CBC : Hb.....Hct.....WBC.....N.....L.....E.....B.....M..... PLT.....

2. Renal function

U/A : Colour.....Sp.gr.....pH.....Protein.....Sugar.....

RBC..... WBC.....Epithlium..... Cast.....

Urine protein 24 hrs.....Gram

Creatinine clearance.....ml/min

Urine protein/Cr index.....

BUN.....mg/dL                      Creatinine.....mg/dL

Electrolyte.....

3. Liver function

Albumin.....g/dL

Globulin.....mg/dL                      Cholesterol.....mg/dL

SGOT.....U/L                      SGPT.....U/L                      Alk phosph.....mg/dL

Bilirubin(DB/TB).....mg/dL                      GGT.....mg/dL

PT.....sec                      PTT.....sec                      INR.....

U/S abdomen

(.....)

Liver biopsy

(.....)

4. Autoantibody profile

ANA.....                      Pattern.....

Titer.....

Anti DNA..... Anti Sm.....                      aCL.....LA.....

VDRL.....



Anti ENA.....(Ro....., La....., RNP.....)

5. Complement level

C3.....

C4.....

CH50.....

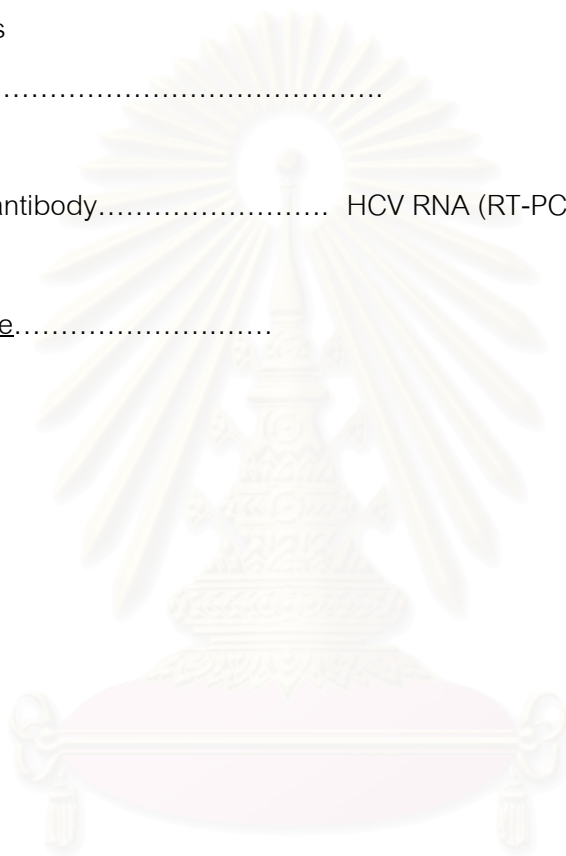
6. Hepatitis B virus

HBsAg.....

Hepatitis C virus

Anti HCV antibody..... HCV RNA (RT-PCR).....

Total SLEDAI score.....



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นายแพทย์ สุทัศน์ เรืองจติโพธิ์พาน
การศึกษา	
ปี 2541	แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ปี 2541-2545	แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
ปี 2546-ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และนิสิตปริญญาโทหลักสูตร วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย