


ความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคถุงปัสที่มีอาการกำเริบของ
อวัยวะสำคัญและได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นางสาว พรเพ็ญ อัครวัชรางกูร

ศูนย์วิทยพัชการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE OF PREMATURE OVARIAN FAILURE IN SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITH MAJOR ORGAN INVOLVEMENT
TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS IN
KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Miss Phonpen Akarawatcharangura



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคถุงปัสที่มี
อาการกำเริบของอวัยวะสำคัญและได้รับการรักษาด้วยยา
กดภูมิต้านทานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โดย

นางสาว พรเพ็ญ อัครวัชรางกูร

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง มนาธิป ไชศิริ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ นิमित เตชไกรชนะ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้แก่นักวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง มนาธิป ไชศิริ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ นิमित เตชไกรชนะ)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุพจน์ ศรีมหาโชคตะ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(นายแพทย์ วิรัตน์ ภิญญไพพรพานิช)

พรเพ็ญ อัครวัชรางกูร : ความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มี
อาการกำเริบของอวัยวะสำคัญและได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานใน
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. (PREVALENCE OF PREMATURE OVARIAN FAILURE
IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITH MAJOR ORGAN
INVOLVEMENT TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS IN KING
CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ. ที่ปริกษาวชิยานิพนธ์หลัก :
รศ. พญ. มนาธิป โอศิริ, อ. ที่ปริกษาวชิยานิพนธ์ร่วม : ศ. นพ. นิमित เตชะไกรชนะ.
81 หน้า.

ที่มา โรคลูปัส (systemic lupus erythematosus) เป็นโรคที่เกิดจากภูมิต่อต้านตนเอง มักจะเกิด
กับผู้หญิงในวัยเจริญพันธุ์ การรักษาอาการกำเริบของอวัยวะสำคัญด้วยยากดภูมิต้านทาน โดยเฉพาะยา
กลุ่ม alkylating ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นแต่มีผลข้างเคียงต่อภาวะเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย

วิธีการศึกษา ศึกษาแบบภาคตัดขวาง ในผู้ป่วยโรคลูปัสอายุ 18 - 40 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วย
ยากดภูมิต้านทานที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง มีนาคม
พ.ศ. 2554 เพื่อศึกษาความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

ผลการศึกษา จากการศึกษาผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 92 ราย อายุเฉลี่ย 30 ± 6.9 ปี ระยะเวลาที่เป็น
โรคเฉลี่ย 103 ± 67.5 เดือน มีความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดร้อยละ 12 (11 ราย) ผู้ป่วยที่มี
ภาวะหมดระดูก่อนกำหนดมีอายุขณะที่ทำการศึกษามากกว่า ระยะเวลาที่เป็นโรคนานกว่า ค่าการทำงาน
ของไตน้อยกว่า การสูญเสียการทำงานของอวัยวะจากการประเมินด้วย SLICC/ACR damage index
(SDI) มากกว่าและปริมาณยา cyclophosphamide สะสมโดยเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะหมดระดู
ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดได้แก่ ขนาดยา cyclophosphamide สะสม
มากกว่า 10 กรัม

สรุปผลการศึกษา ภาวะหมดระดูก่อนกำหนดพบได้ร้อยละ 12 ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีอาการกำเริบ
ของอวัยวะสำคัญ และมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มีอายุมาก ระยะเวลาที่เป็นโรคนาน และได้รับการรักษา
ด้วยยา cyclophosphamide ขนาดสูง

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต..... พกณิ, อภิรทกร
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวชิยานิพนธ์หลัก.....
ปีการศึกษา	2553	ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวชิยานิพนธ์ร่วม.....

5274786430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS / PREMATURE OVARIAN FAILURE

PHONPEN AKARAWATCHARANGURA : PREVALENCE OF PREMATURE OVARIAN FAILURE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) PATIENTS WITH MAJOR ORGAN INVOLVEMENT TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR : ASSOC. PROF. MANATHIP OSIRI, M.D., CO-ADVISOR : PROF. NIMIT TAECHAKRAICHANA, M.D., 81 pp.

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, which mostly affects women in the reproductive ages. Immunosuppressive therapy of major organ involvement, especially with alkylating agents has shown to improve the patient survival in those with major organ involvement but may affect their fertility.

Methods: We evaluated female patients aged 18 - 40 years with current or previous therapy with immunosuppressive agents seen at King Chulalongkorn Memorial Hospital between January 2010 and March 2011. We determine the prevalence and risk factors of premature ovarian failure (POF) in Thai population with SLE. Patients who treated with cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil or methotrexate more than 6 months were included. POF was defined as sustained amenorrhea more than 6 months with hypoestrogenemia and high FSH level before the age of 40 years.

Results: Ninety – two patients with SLE were included in this study. The patients' mean age at enrollment was 30 ± 6.9 years, and mean duration of treatment was 103 ± 67.5 months and mean damage, defined by SLICC/ACR damage index (SDI) was 1.7 ± 1.7. Eleven patients (12%) had POF. Patients with POF were significantly older, had longer duration of disease, had lower creatinine clearance, had higher SDI and had received more cumulative dose of cyclophosphamide than those without ovarian failure. Azathioprine and mycophenolate mofetil did not result in amenorrhea. In binary logistic regression model, cyclophosphamide cumulative dose more than 10 grams was defined as independent risk factor for POF.

Conclusions: POF is common among SLE with major organ involvement. Factors associated with increased risk include older age, longer disease duration and more cyclophosphamide cumulative dose.

Department : Medicine
Field of Study : Medicine
Academic Year : 2010

Student's Signature *Phonpen Akarawatcharangura*
Advisor's Signature *Manathip Osiri*
Co-advisor's Signature *Nimit Taechakraichana*

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมให้โครงการวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงตามจุดประสงค์

ขอขอบพระคุณ

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง มนาธิป ไชยศิริ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

กรุณาให้คำแนะนำ และเชื้อเพื่อผู้ช่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ นิमित เตชไกรชนะ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

อาจารย์ นายแพทย์ วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช

กรุณาให้คำแนะนำ

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อุทิศ ดีสมโชค

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พรชัย กิ่งวัฒนกุล

อาจารย์ นายแพทย์ อธิพงศ์ สุวีระเสริฐ

แพทย์หญิง จินตาทรา มังคละ

กรุณาเชื้อเพื่อผู้ช่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย

คุณกรุณา คัลัยมุข

คุณจริยา ผ่องใสโสภณ

คุณจีรภา ปรีชาเลิศประเสริฐ

คุณน้ำดี ทิพย์ปัทมาศ

เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการกลาง

เจ้าหน้าที่พยาบาลประจำคลินิกโรคไต

เจ้าหน้าที่พยาบาลประจำคลินิกโรคไตเด็ก

เจ้าหน้าที่พยาบาลคลินิกอายุรกรรม

ช่วยอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

ขอบคุณผู้ป่วยโรคไตทุกท่านที่สละเวลาเข้าร่วมโครงการวิจัย

ขอบคุณครอบครัวผู้ให้การสนับสนุนในทุกทาง

การศึกษานี้ได้ทุนอุดหนุนการวิจัยสำหรับแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรค

ข้อและรุมมาติสซั่ม จากสมาคมรุมมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ฉ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.8 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.9 วิธีดำเนินการวิจัย.....	10
1.10 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	11
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	12
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	39
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	39
3.2 ประชากร.....	39
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	40
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	42
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	42
3.6 ปัญหาทางจริยธรรม.....	43

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	44
4.1 ผลการวิเคราะห์.....	44
4.2 ผลการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดกระดูก ก่อนกำหนด.....	52
4.3 ผลการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด เลือดดำและไม่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดเลือดดำ.....	62
4.4 การวิเคราะห์สหสัมพันธ์และความถดถอยเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัส.....	66
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา.....	67
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ.....	70
รายการอ้างอิง.....	72
ประวัติผู้เขียน.....	81

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ตารางแสดงค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานอวัยวะในผู้ป่วยโรคลูปัสตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for SLE.....	9
ตารางที่ 2 ตารางแสดงความชุกของโรคลูปัสในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางผิวหนังชนิดจำเพาะกับโรค (Lupus erythematosus specific lesion).....	16
ตารางที่ 3 ตารางแสดงเกณฑ์การจำแนกโรคลูปัสที่ได้รับการทบทวนของ American College of Rheumatism (ACR) ปี ค.ศ. 1997.....	20
ตารางที่ 4 ตารางแสดงดัชนีบ่งชี้การกำเริบของโรค (SLE Disease Activity Index, SLEDAI).....	23
ตารางที่ 5 ตารางแสดงการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคลูปัสจำแนกตามสภาวะเศรษฐกิจสังคมและประเทศ.....	27
ตารางที่ 6 ตารางแสดงรายงานการศึกษาค้นคว้าความชุกของภาวะหมดระดูก่อนวัยในผู้ป่วยโรคลูปัส.....	32
ตารางที่ 7 ตารางแสดงอัตราการเกิดภาวะหมดระดู (sustained amenorrhea) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงแบ่งตามอายุของผู้ป่วยและระยะเวลาในการรักษา.....	34
ตารางที่ 8 ตารางแสดงรายละเอียดผู้ป่วยที่ไม่ครบตามเกณฑ์ที่ได้รับการทบทวนสำหรับจำแนกโรคลูปัส ปี ค.ศ. 1997 ของ American college of Rheumatology...	46
ตารางที่ 9 ตารางแสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย.....	49
ตารางที่ 10 ตารางแสดงผลการตรวจฮอร์โมนในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดระดู	51
ตารางที่ 11 ตารางเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด.....	54
ตารางที่ 12 ตารางเปรียบเทียบการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด.....	58

	หน้า
ตารางที่ 13 ตารางแสดงข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานเปรียบเทียบระหว่าง ผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด....	60
ตารางที่ 14 ตารางเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำและไม่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ.....	65
ตารางที่ 15 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์สหสัมพันธ์และความถดถอย (binary logistic regression).....	66



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 รูปแสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
รูปที่ 2 รูปภาพแสดงการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคลูปัส เมื่อประเมินด้วย patient global assessment (PGA).....	25
รูปที่ 3 แผนภาพแสดงผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	44
รูปที่ 4 แผนภาพแสดงจำนวนผู้ป่วยตามจำนวนเกณฑ์ที่ได้รับการทบทวนสำหรับจำแนกโรคลูปัสปี ค.ศ. 1997 ของ American college of Rheumatology.....	45
รูปที่ 5 แผนภาพแสดงอาการแสดงของผู้ป่วยโรคลูปัสในการศึกษา.....	47
รูปที่ 6 แผนภูมิแสดงความความชุกของภาวะระดูผิดปกติในผู้ป่วยโรคลูปัส.....	50
รูปที่ 7 แผนภาพแสดงค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคลูปัสตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index for SLE (SLICC/ACR) damage index เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด.....	55
รูปที่ 8 แผนภาพแสดงชนิดของยากดภูมิต้านทานในผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด.....	59
รูปที่ 9 แผนภาพแสดงข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด.....	61
รูปที่ 10 แผนภาพแสดงค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคลูปัสตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index for SLE (SLICC/ACR) damage index เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และไม่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ.....	63

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคโลหิตจาง (systemic lupus erythematosus, SLE) เป็นโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง ทำให้เกิดการอักเสบและการสูญเสียการทำงานของอวัยวะ อันเนื่องมาจากการสะสมของอิมมูนคอมเพล็กซ์บริเวณเนื้อเยื่อ (immune complex deposition) และมีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement activation)

อาการของโรคเกิดได้กับทุกอวัยวะ สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายปัจจัย เช่น มีกรรมพันธุ์ที่มีแนวโน้มต่อการเกิดโรค ร่วมกับมีปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม เช่น ยา แสงแดด การติดเชื้อ และฮอร์โมนเพศหญิง ทำให้มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เป็นผลให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง และก่อให้เกิดอาการกำเริบในอวัยวะสำคัญ อย่างเช่น ภาวะไตอักเสบ (glomerulonephritis) อาการทางระบบโลหิตวิทยา ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากภูมิคุ้มกัน (immune induced hemolytic anemia) ภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (immune induced thrombocytopenia) ความผิดปกติของระบบประสาท (neuropsychiatric lupus erythematosus) ภาวะหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ทำให้มีการสูญเสียการทำงานของอวัยวะสำคัญนั้น และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต (1)

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคด้วยยากดภูมิคุ้มกันและยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพ และการรักษาประคับประคองที่ดีขึ้น ทั้งการรักษาทดแทนไต การรักษาภาวะติดเชื้อ เป็นผลให้ผู้ป่วยโรคโลหิตจางมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างมากในช่วงระยะเวลา 50 ปีที่ผ่านมา อัตราการรอดชีวิตในระยะเวลา 5 ปี (5-year survival) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 50 เป็นมากกว่าร้อยละ 95 ในปัจจุบัน (2-5) การรักษาโรคโลหิตจางที่กำเริบที่อวัยวะสำคัญโดยเฉพาะภาวะไตอักเสบ จำเป็นต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งยา cyclophosphamide เป็นยามาตรฐานในการรักษาการกำเริบในอวัยวะเหล่านี้ ยา cyclophosphamide ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างสารพันธุกรรมชนิด DNA ทำให้มีผลข้างเคียงต่ออวัยวะที่มีการแบ่งตัวของเซลล์เร็ว โดยเฉพาะไขกระดูกและรังไข่ (6-9)

พบว่าผู้ป่วยโรคโลหิตจางมีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด (premature ovarian failure, POF) มากกว่าในคนปกติ ความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่เป็นโรคโลหิตจางเท่ากับร้อยละ 12 - 83 (7) ขึ้นกับชนิดของการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ และความรุนแรงของโรค

ภาวะหมดระดูก่อนกำหนดเป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยโรคลูปัส ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหญิงในวัยเจริญพันธุ์ ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถในการเจริญพันธุ์ และมีอาการของอาการขาดฮอร์โมนเพศหญิง และเพิ่มความเสี่ยงต่อสุขภาพ เช่น ภาวะกระดูกพรุน ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

ผู้วิจัยสนใจศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนด เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานและนำไปใช้พัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลูปัส

คำถามของการวิจัย (Research Questions)

1. คำถามหลัก
 - 1.1. ความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีอาการกำเริบของอวัยวะสำคัญและได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีมากน้อยเพียงใด
2. คำถามรอง
 - 2.1. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัสมีอะไรบ้าง
 - 2.2. ชนิดและขนาดยากดภูมิต้านทานมีความสัมพันธ์กับภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัสหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

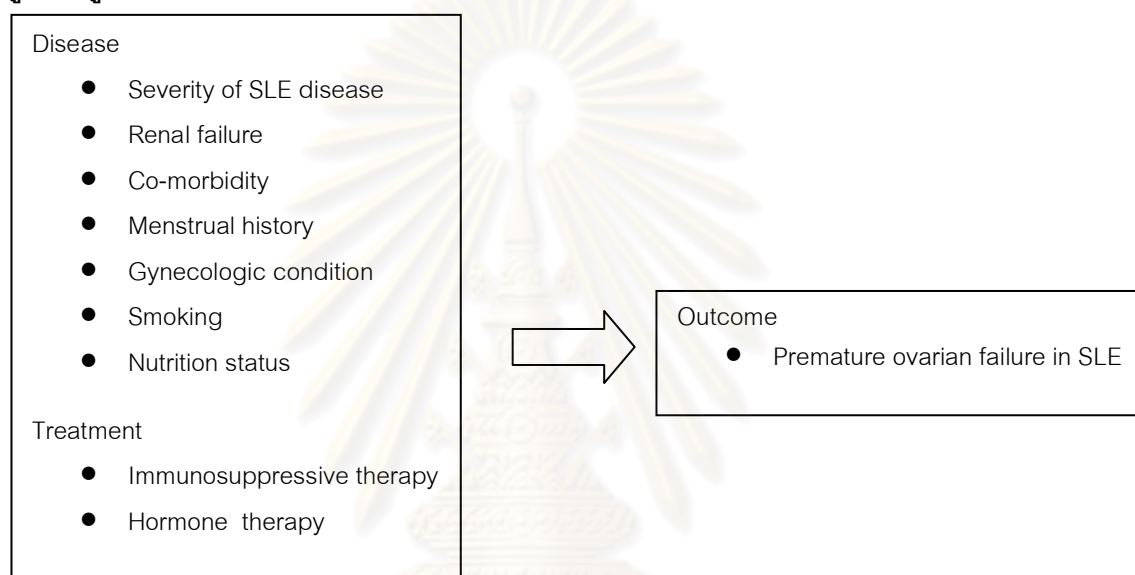
1. วัตถุประสงค์หลัก
 - 1.1. ศึกษาความชุกของการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับยากดภูมิต้านทาน
2. วัตถุประสงค์รอง
 - 2.1. ศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัส
 - 2.2. ศึกษาความสัมพันธ์ของชนิดและขนาดยากดภูมิต้านทาน กับภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัส

ขอบเขตของการวิจัย

ผู้ป่วยโรค lupus ทุพพลภาพที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์และได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันตามทฤษฎีที่นิยมใช้เข้าร่วมโครงการ หลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2553 ถึง มีนาคม พ.ศ.2554

กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปที่ 1 รูปแสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



ข้อตกลงเบื้องต้น

- การศึกษานี้รวมผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันตามทฤษฎีที่นิยมใช้หลายชนิด และผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาจากที่อื่น ทั้งที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันก่อนหน้าที่จะมารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อย 1 ครั้ง

ข้อจำกัดของการวิจัย

- ระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี
- รายชื่อผู้ป่วยได้จากการสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยโรคอุปสุ จากฝ่ายเวชระเบียนของโรงพยาบาลตามรหัส ICD 10 และจากรายชื่อผู้ป่วยคลินิกโรคข้อ คลินิกโรคไต และคลินิกโรคไตเด็ก ไม่ครอบคลุมผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในรายชื่อดังกล่าว
- เนื่องด้วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติการได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือยากดภูมิต้านทานก่อนที่จะมารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ประวัติระดูได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนเนื่องจากการถามประวัติย้อนหลัง

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ภาวะหมดระดูก่อนกำหนด หมายถึง ภาวะที่รังไข่หมดหน้าที่ทางด้านการเจริญพันธุ์ก่อนอายุ 40 ปี มีลักษณะที่สำคัญ 3 ประการ
 - 1.1. ขาดระดู
 - 1.2. มีระดับฮอร์โมนโกนาโดโทรปินสูง
 - 1.3. มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำ (estradiol, E2)

โดยการวินิจฉัยจะต้องตรวจพบระดับฮอร์โมน follicle stimulating hormone (FSH) ในกระแสเลือดสูงเกินกว่า 30-40 ยูนิต/ลิตร ร่วมกับมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำ (ต่ำกว่า 30 พิโคกรัม/มล. หรือ 108 พิโคโมล/ลิตร) ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งโดยมีช่วงห่างระหว่างการตรวจแต่ละครั้งอย่างน้อย 1 เดือน (10, 11)
2. ภาวะระดูปกติ (normal menstruation) หมายถึง การมีเลือดระดูออก 2-6 วัน มีช่วงห่างระหว่างรอบ 21-35 วัน และมีปริมาณเลือดออก 20-60 มิลลิลิตร (12)
3. ภาวะขาดระดูชั่วคราว (transient amenorrhea) หมายถึง ภาวะขาดระดูเป็นระยะเวลาติดต่อกันมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนโดยที่ไม่มีภาวะตั้งครรภ์ และมีระดูกลับมาเป็นปกติ
4. ภาวะระดูไม่สม่ำเสมอ (irregular menstruation) หมายถึง
 - 4.1. ภาวะที่ขาดระดูมากกว่า 2 เดือนแต่ไม่ถึง 6 เดือน
 - 4.2. มีระดู โดยที่
 - 4.2.1. ช่วงระยะเวลาห่างระดู (interval) น้อยกว่า 21 วันหรือมากกว่า 35 วัน
 - 4.2.2. จำนวนวันที่มีเลือดระดูออก (duration) มากกว่า 7 วัน

5. มีข้อบ่งชี้ในการให้ยากดภูมิต้านทาน ตามข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้
 - 5.1. มีภาวะไตอักเสบลูปัสที่มีข้อบ่งชี้ต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันโดยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดปานกลางถึงขนาดสูง ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน โดยตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - 5.1.1. ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) มากกว่า 500 มก./วัน
 - 5.1.2. ตรวจพบ cast ที่มีส่วนประกอบของเซลล์เม็ดเลือดแดงและฮีโมโกลบิน หรือ granular cast ในปัสสาวะ
 - 5.1.3. การตรวจโปรตีนในปัสสาวะด้วยแถบตรวจปัสสาวะ แสดงผล 3+ หรือ 4+
 - 5.1.4. ตรวจพบเซลล์เม็ดเลือดแดงจากการตรวจปัสสาวะมากกว่า 5 ตัว/พื้นที่ในกล้องจุลทรรศน์ เมื่อดูด้วยกำลังขยาย 10x40 (high power field, hpf) โดยที่ไม่มีภาวะนิวการติดเชื้อหรืออธิบายได้จากสาเหตุอื่น
 - 5.1.5. เซลล์เม็ดเลือดขาวจากการตรวจปัสสาวะมากกว่า 5 ตัว/hpf โดยที่ไม่มีภาวะติดเชื้อ
 - 5.1.6. มีผลตรวจชิ้นเนื้อไต เข้าได้กับภาวะโรคไตอักเสบลูปัส ชนิดที่ 3, 4, 5 ตามเกณฑ์การจำแนกภาวะไตอักเสบลูปัสขององค์การอนามัยโลก (WHO classification of lupus nephritis) (13)
 - 5.2. มีการอักเสบของอวัยวะในระบบอื่นที่มีข้อบ่งชี้ต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันโดยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดปานกลางถึงขนาดสูง ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน อันได้แก่
 - 5.2.1. อาการทางระบบประสาทและอาการทางจิตเวชที่เข้าได้กับภาวะ neuropsychiatric lupus erythematosus (NPLE)
 - 5.2.2. ภาวะหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะสำคัญ
 - 5.2.3. ภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากภูมิต้านทาน (immune induced thrombocytopenia)
 - 5.2.4. ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเนื่องจากภูมิต้านทาน (immune induced hemolytic anemia)
 - 5.2.5. มีภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ (inflammatory myositis)
 - 5.3. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันโดยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์
 - 5.4. มีภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันโดยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ อย่างเช่น มีความดันโลหิตสูง มีน้ำตาลในเลือดสูง อ้วน โรคหลอดเลือดแดงแข็ง ภาวะกระดูกพรุน กล้ามเนื้ออ่อนแรง ต้อกระจก ความดันในลูกตาสูง (14)

6. ภาวะโรคกำเริบ ดัดแปลงจากเกณฑ์การกำเริบของโรคของ The Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)/ the SLE Disease Activity Index (SLEDAI) definition of flare (15, 16)

6.1. ภาวะโรคกำเริบไม่รุนแรง (minor flare)

6.1.1. มีการกำเริบของอาการทางผิวหนัง ได้แก่ ผื่นดิสคอยด์ ผื่นแพ้แสง ผื่นอันเนื่องมาจากภาวะหลอดเลือดอักเสบที่ผิวหนัง ผื่นตุ่มน้ำใสอันเนื่องมาจากโรคตุ่มแผลในช่องปากและโพรงจมูก เยื่อหุ้มปอดอักเสบ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ข้ออักเสบ ไข้ อันเนื่องมาจากโรค

6.1.2. มีการเปลี่ยนแปลงการรักษา

6.1.2.1. มีการเพิ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่ไม่เกิน 0.5 มก./กก./วัน

6.1.2.2. มีการเพิ่มยาลดอาการอักเสบที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) หรือยาต้านมาลาเรีย เพื่อควบคุมโรค

6.2. ภาวะโรคกำเริบรุนแรง (major flare)

6.2.1. มีการกำเริบของอาการทางระบบประสาทและอาการทางจิตเวชที่เข้าได้กับภาวะ NPLE มีภาวะหลอดเลือดอักเสบ ไตอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำเนื่องจากภูมิต้านทาน ต่ำกว่า 60,000/ไมโครลิตร หรือมีภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกอันเนื่องมาจากภูมิต้านทาน โดยที่ค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัม/ดล. หรือมีค่าฮีโมโกลบินเปลี่ยนแปลงมากกว่า 3 กรัม/ดล. ในระยะเวลา 1 วัน

6.2.2. มีการเปลี่ยนแปลงการรักษา

6.2.2.1. มีการเพิ่มขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็น 2 เท่า หรือได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มากกว่า 0.5 มก./กก./วัน

6.2.2.2. มีการเพิ่มยากดภูมิต้านทาน อันได้แก่ยา cyclophosphamide azathioprine mycophenolate mofetil หรือ methotrexate เพื่อควบคุมภาวะโรคกำเริบ

6.2.3. เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล อันเนื่องมาจากโรคตุ่มกำเริบ

7. ค่าการทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate, GFR) หมายถึง อัตราการกรองของครีอะตินิน (creatinine clearance) เมื่อคำนวณตามสูตรของ Cockcroft และ Gault (17)

$$CCr = \{[140 - \text{age (years)}] \times BW / (72 \times Cr)\} \times 0.85 \text{ (female)}$$

CCr = creatinine clearance (mL/min)

BW = body weight (kilograms)

Cr = serum creatinine (mg/dL)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อนำไปใช้วางแผนทางการรักษาผู้ป่วยของคลินิกโรคข้อ

การสังเกตและการวัด

— ตัวแปรอิสระ

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย การรักษา ประวัติระดู
2. ค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคลูปัส ตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for SLE (SDI) (18)

— ตัวแปรตาม ภาวะหมดระดูก่อนกำหนด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำดัชนีบ่งชี้การสูญเสียหน้าที่ของอวัยวะในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง ตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for SLE (SDI)

ค่า SDI เป็นดัชนีชี้วัดความสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง โดยไม่คำนึงถึงสาเหตุและความรุนแรงของการสูญเสียการทำงานของอวัยวะ เพื่อแสดงถึงการสูญเสียการทำงานของอวัยวะอย่างถาวร จึงกำหนดให้อาการต่าง ๆ ต้องเป็นมาอย่างน้อย 6 เดือน และมีการแบ่งกลุ่มของการสูญเสียการทำงานของอวัยวะตามอวัยวะเป็น 12 ระบบ คือ อาการทางตา อาการทางระบบประสาทและอาการทางจิตเวช ไต ปอดและระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด หลอดเลือดส่วนปลาย ระบบทางเดินอาหาร ระบบกระดูกกล้ามเนื้อ ผิวหนัง ภาวะหมดประจำเดือน การเกิดเบาหวาน และมะเร็ง (18)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 ตารางแสดงค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานอวัยวะในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตนเอง
Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology
(SLICC/ACR) Damage Index for SLE (18)

SLICC/ACR index for SLE	
Ocular	Cataract
	Retinal change or optic atrophy
Neuropsychiatric	Cognitive impairment or major psychosis
	Seizures requiring therapy for 6 months
	Cerebrovascular accident ever (score 2 if > 1)
	Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)
	Transverse myelitis
Renal	Estimated or measured glomerular filtration rate < 50 %
	Proteinuria \geq 3.5 grams/day
	End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)
Pulmonary	Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)
	Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)
	Shrinking lung (radiograph)
	Pleural fibrosis (radiograph)
	Pulmonary infarction (radiograph)
Cardiovascular	Angina or coronary artery bypass
	Myocardial infarction ever (score 2 if > 1)
	Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)
	Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur > 3/6)
	Pericarditis for 6 months, or pericardiectomy
Peripheral vascular	Claudication for 6 months
	Minor tissue loss (pulp space)
	Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb) (score 2 if > 1 site)
Gastrointestinal	Venous thrombosis with swelling, ulceration, or venous stasis
	Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if > 1 site)
	Mesenteric insufficiency
	Chronic peritonitis
	Stricture or upper gastrointestinal tract surgery ever

ตารางที่ 1 (ต่อ) ตารางแสดงค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตัวเองตามเกณฑ์
ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of
Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for SLE (18)

SLICC/ACR index for SLE	
Musculoskeletal	Muscle atrophy or weakness
	Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)
	Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)
	Avascular necrosis (score 2 if > 1)
	Osteomyelitis
Skin	Scarring chronic alopecia
	Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space
	Skin ulceration (excluding thrombosis) for > 6 months
Others	Premature ovarian failure
	Diabetes (regardless of treatment)
	Malignancy (excluding dysplasia) (score 2 if > 1 site)

วิธีดำเนินการวิจัย

- ชักประวัติผู้ป่วยและสืบค้นข้อมูลจากบัตรตรวจโรคผู้ป่วยนอก ถึงอาการของผู้ป่วย โรคร่วม โรคประจำตัวเดิม การรักษาที่ได้รับ และบันทึกข้อมูลลงแบบเก็บข้อมูล (patient record form)
- ตรวจร่างกาย
- น้ำหนัก ส่วนสูง วัดโดยใช้เครื่องชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูงมาตรฐาน
- เจาะตรวจเลือดเพื่อส่งตรวจระดับฮอร์โมน FSH และฮอร์โมนเอสโตรเจนในผู้ป่วยมีภาวะขาด
คู่นานมากกว่า 6 เดือน เป็นจำนวน 2 ครั้งในระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน เพื่อยืนยัน
การวินิจฉัยภาวะหมดระดู

ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

- รายงานผลข้อมูลเชิงปริมาณ โดยใช้ค่าเฉลี่ย และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) ข้อมูลเชิงคุณภาพโดยใช้คำร้อยละ
- การเปรียบเทียบความแตกต่างของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด ด้วย unpaired t-test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง และ Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าสัดส่วน
- การเปรียบเทียบความแตกต่างของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ยา cyclophosphamide และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ ยา cyclophosphamide ด้วย unpaired t-test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง และ Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าสัดส่วน
- การวิเคราะห์สหสัมพันธ์และความถดถอยเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรค lupus



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

โรคลูปัสเป็นโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีการสร้างภูมิต่อต้านตนเอง ทำให้เกิดการอักเสบและการสูญเสียการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ อันเนื่องมาจากการสะสมของอิมมูนคอมเพล็กซ์บริเวณเนื้อเยื่อและมีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ และสามารถเกิดได้กับทุกอวัยวะทั่วร่างกาย

อุบัติการณ์ของ SLE แตกต่างไปตามกลุ่มอายุและเพศ ในผู้ใหญ่พบว่ามีอุบัติการณ์ตั้งแต่ 1.9 ถึง 50.8 คนต่อประชากรทั่วไป 100,000 คน มักจะเกิดกับผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยเฉพาะในช่วง อายุ 20-40 ปี (19, 20)

สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีปัจจัยที่เกี่ยวข้องของหลายปัจจัย ได้แก่ มีกรรมพันธุ์ที่มีแนวโน้มต่อการเกิดโรค (21-23) ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม เช่น ยา แสงแดด การติดเชื้อ และฮอร์โมนเพศหญิง (1, 24) ทำให้มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันด้านทานของร่างกาย เป็นผลให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองที่มีความสามารถในการก่อโรค และก่อให้เกิดอาการในอวัยวะต่าง ๆ

อาการแสดงแบบไม่จำเพาะ

อาการไข้ ไม่อยากอาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว พบได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ เป็นผลอันเนื่องมาจากการกระตุ้นไซโตคายน์ก่อการอักเสบซึ่งมีฤทธิ์ก่อไข้ ภาวะไข้ในผู้ป่วยโรคลูปัสต้องแยกโรคจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งให้อาการคล้ายคลึงกันและเป็นปัจจัยกระตุ้นการกำเริบของโรคและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วย (25)

อาการทางระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

อาการปวดข้อและข้ออักเสบพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 53 ถึงร้อยละ 95 เกิดได้กับทุกข้อในส่วนแขนขา (peripheral joints) ของร่างกาย ผู้ป่วยบางรายอาจจะมีอาการปวดข้อแต่ตรวจไม่พบการอักเสบของข้อ ข้อ proximal interphalangeal joint (PIP) และ metacarpophalangeal joint (MCP) เป็นข้อที่เกิดอาการอักเสบได้บ่อย ข้อผิดรูปในผู้ป่วยโรคลูปัสพบได้บ้าง บางรายจะมีลักษณะพิเศษสามารถดัดให้เข้าที่กลับมาเป็นปกติได้ (reducible deformity) เรียกความผิดปกตินี้ว่า Jaccoud arthropathy

อาการปวดกล้ามเนื้อร่วมกับอาการกดเจ็บตามกล้ามเนื้อพบได้ร้อยละ 40 - 80 ของผู้ป่วย ในขณะที่มีอาการกำเริบของโรค บางรายมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal muscle weakness) ในผู้ป่วยโรคลูปัสเกิดอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นได้จากหลายสาเหตุ ภาวะกล้ามเนื้ออักเสบพบได้ร้อยละ 5 - 11 การวินิจฉัยต้องแยกกับผลจากยา เช่น ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยาต้านมาลาเรีย

ภาวะไตอักเสบจากโรคลูปัส

ภาวะไตอักเสบจากโรคลูปัสพบได้ร้อยละ 20-70 มีความแตกต่างตามเชื้อชาติและสภาวะทางเศรษฐกิจสังคม (26) ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการแต่ตรวจพบเฉพาะความผิดปกติของปัสสาวะ พบเม็ดเลือดแดง หรือเม็ดเลือดขาว ตรวจพบโปรตีนไข่ขาวในปัสสาวะ และ cast ของเม็ดเลือดแดง หรือผู้ป่วยอาจจะมาด้วยอาการอื่นเนื่องจากการทำงานของไตแย่งและมีการคั่งของน้ำและเกลือ มีอาการบวม และความดันโลหิตสูง โรคไตอักเสบลูปัสเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดความทุพพลภาพและเสียชีวิตอันเนื่องมาจากภาวะไตวาย การรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันช่วยทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น การวินิจฉัยต้องแยกจากภาวะหลอดเลือดดำของไตอุดตันเนื่องจาก antiphospholipid syndrome และภาวะไตวายจากสาเหตุอื่น ๆ

ตามรายงานของ Kanjanabuch et al. ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคหน่วยไต (glomerular disease) จำนวน 506 ราย ที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ พบว่าโรคไตลูปัสเป็นสาเหตุของโรคหน่วยไตในผู้ป่วยอายุ 15-35 ปี ร้อยละ 9.3 (27)

อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดพบได้มากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วยโรคลูปัส และเกิดได้กับทุกส่วนของหัวใจ เยื่อหุ้มหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจ ลิ้นหัวใจ เส้นเลือดโคโรนารี และระบบการนำกระแสประสาท (conduction system) (28)

เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบมักจะเกิดเมื่อแรกวินิจฉัย หรือพบขณะที่มีอาการกำเริบของโรคร่วมกับอวัยวะอื่น มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคลูปัสมีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบแต่จะไม่แสดงอาการ ส่วนภาวะ cardiac tamponade และภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบพบได้น้อย (28)

ความผิดปกติของลิ้นหัวใจพบได้ร้อยละ 15-75 ในผู้ป่วยโรคลูปัส เป็นลักษณะตั้งเนื้อหรือตุ่มบริเวณลิ้นหัวใจโดยที่ไม่มีการติดเชื้อ เรียกความผิดปกติของลิ้นหัวใจว่า Libman-Sacks endocarditis มักจะเกิดบริเวณลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติก สาเหตุเกิดจากการสะสม

ของภูมิคุ้มกันคอมเพล็กซ์บริเวณเยื่อผนังหลอดเลือด ร่วมกับ antiphospholipid antibody ทำให้มีการอักเสบเรื้อรังและเกิดความผิดปกติของลิ้นหัวใจ (28)

การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติในผู้ป่วยโรค lupus อาจเกิดจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ การติดเชื้อไวรัส เส้นเลือดโคโรนารีตีบเนื่องจากหลอดเลือดแดงแข็งก่อนวัย (premature atherosclerosis) หรือเป็นผลแทรกซ้อนจากความผิดปกติของลิ้นหัวใจหรือจากยาบางชนิด เช่น ยาต้านมาลาเรีย

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบพบได้ร้อยละ 7-10 การวินิจฉัยต้องแยกจากโรคอื่นที่ให้อาการคล้ายคลึงกัน อาการแสดงของผู้ป่วยมีรุนแรงต่างกัน ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมาด้วยการทำงานของหัวใจล้มเหลว ทำให้ยากต่อการวินิจฉัย ต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติม อย่างเช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การตรวจเอ็กซเรย์ที่มีความจำเพาะกับกล้ามเนื้อหัวใจ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) การตรวจ scintigraphy โดยใช้สารกัมมันตภาพชนิด gallium citrate 67 หรือ indium 111 อย่างไรก็ตามผลการตรวจอาจจะไม่จำเพาะ การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา มีความจำเพาะสูงแต่เพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยจากการทำหัตถการ ปัจจุบันจึงมีการนำเอาการถ่ายภาพรังสีโดยใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance imaging, cardiac MRI) เข้ามาช่วยในการวินิจฉัย และนำไปสู่การรักษาด้วยยากออร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงและยากดภูมิคุ้มกัน (28)

อาการทางปอด

อาการทางปอดในผู้ป่วยโรค lupus เกิดได้กับทุกส่วนของระบบทางเดินหายใจ ทั้งเยื่อหุ้มปอด เนื้อปอด เนื้อเยื่อ interstitium หลอดเลือดปอด และความผิดปกติของสมรรถภาพปอด

เยื่อหุ้มปอดอักเสบเป็นอาการทางปอดที่พบได้บ่อยที่สุดร้อยละ 35 มักจะเกิดกับเยื่อหุ้มปอดทั้งสองข้างและมีปริมาณไม่มาก และมักจะเจอร่วมกับอาการกำเริบของอวัยวะอื่น

พบการอักเสบของเนื้อเยื่อปอดชนิด interstitium (interstitial pneumonitis) จากโรค lupus ชนิด nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP) และ usual interstitial pneumonitis (UIP) ผู้ป่วยมักจะมีอาการค่อยเป็นค่อยไป ในระยะแรกอาจจะไม่มีอาการ หรือมาด้วยอาการไอแห้งเหนื่อยเวลาออกแรง ทำให้ยากต่อการวินิจฉัย

ภาวะเลือดออกในถุงลมปอด (diffuse alveolar hemorrhage) พบได้ร้อยละ 1-5 ของผู้ป่วย ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยจับพ่น ซีดลงและมีเอกซเรย์ปอดเป็นลักษณะฝ้าขาว (ground glass appearance) โดยที่อาจมีอาการไอออกเลือดหรือไม่ก็ได้ และอาจจะมีอาการอักเสบของไตร่วมด้วย (29)

ความผิดปกติของสมรรถภาพปอดพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะพบค่า diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) ลดลง โดยที่อาจมี restrictive pattern ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ (29)

Pulmonary arterial hypertension พบได้ร้อยละ 6-14 ของผู้ป่วยและพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคมานานมากกว่า 5 ปี ภาวะ pulmonary arterial hypertension มักจะมีความสัมพันธ์กับการเกิด Raynaud's phenomenon การสะสมของอิมมูโนคอมเพล็กซ์บริเวณผนังหลอดเลือด และ antiphospholipid antibodies และมักจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาขยายหลอดเลือด (29)

อาการทางระบบทางเดินหายใจโดยเฉพาะการอักเสบของเนื้อเยื่อ interstitium และเนื้อเยื่อปอดมีอาการคล้ายคลึงกับการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจและจำเป็นต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยแยกโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันซึ่งพบการติดเชื้อของโรกระบบทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น (29)

อาการทางระบบผิวหนัง

อาการทางระบบผิวหนังและเยื่อเมือกเป็นอาการที่พบได้บ่อยและมักจะไปด้วยกันกับการกำเริบของโรคโลหิตจาง ผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะมีอาการแสดงทางผิวหนังได้หลายแบบทั้งผื่นแบบไม่จำเพาะโรคอย่างเช่น ผื่นแพ้แสง (photosensitivity) ผื่นหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ผื่นลักษณะคล้ายลมพิษจากหลอดเลือดอักเสบ (urticaria vasculitis) หรือผื่นแบบจำเพาะโรค อาการผื่นมักจะเป็นอาการนำของผู้ป่วยโรคโลหิตจาง ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรกพบผื่นผื่นสีเหลือง ผื่นแพ้แสง และผื่นดิสคอยด์ ได้ร้อยละ 30, 29 และ 14 ตามลำดับ (4, 25)

อาการแสดงทางผิวหนังแบบจำเพาะโรค

การตรวจพบผื่นที่มีความจำเพาะต่อโรคโลหิตจางช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค ผื่นที่มักจะขึ้นในตำแหน่งที่โดนแสงแดด และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่จำเพาะ มักจะพบความผิดปกติของ basal cell ทั้งการเกิด basal cell degeneration และการเกิด basal cell vacuolization การตรวจทางพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunofluorescence จะพบอิมมูโนคอมเพล็กซ์ตรงบริเวณรอยต่อของหนังกำพร้าและหนังแท้ (dermoepidermal junction)

อาการแสดงแบบจำเพาะโรค จำแนกผื่นเป็น 3 กลุ่มตามระยะเวลาของผื่น

1. Acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE) ได้แก่ ผื่นรูปผีเสื้อซึ่งมีลักษณะแดงนูน บวม ขึ้นตามตำแหน่งที่โดนแสงแดด โดยเฉพาะบริเวณโหนกแก้ม (malar rash) เว้าตำแหน่งร่องแก้ม (nasolabial fold) และข้อนิ้ว ผื่นชนิด generalized morbilliform rash พบได้น้อยกว่า

2. Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) ได้แก่ ผื่น papulosquamous or annular - polycyclic plaques พบบริเวณหลังด้านบน ไหล่ คอด้านหน้า และด้านนอกของแขน โดยผื่นจะไม่มีลักษณะ follicular plugging และสะเก็ดเหมือนในผื่นดิสคอยด์ ในบางรายอาจจะมีลักษณะเป็นถุงน้ำใสบริเวณผื่นได้ (bullous LE)
3. Chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) เป็นผื่นเรื้อรัง กินระยะเวลาเป็นเดือนหรือปี ได้แก่ ผื่นดิสคอยด์ (discoid lupus erythematosus; DLE) ซึ่งมีลักษณะเฉพาะเป็นผื่นนูน สะเก็ดหนา รูขุมขนกว้างขึ้นและมีสารเคราตินไปสะสมบริเวณรูขุมขน (follicular plugging) ผื่นมักจะเกิดตรงตำแหน่งที่โดนแสงแดด เมื่อผื่นหายจะกลายเป็นแผลเป็น ถ้าเป็นที่ศีรษะจะไม่มีผมขึ้นใหม่ตรงบริเวณที่เป็นผื่น สีผิวตรงกลางผื่นซีดลง ผิวหนังบางลง (atrophy) ผื่นอาจจะเป็นเฉพาะที่ บริเวณศีรษะและใบหน้า หรือเป็นไปทั่ว (generalized discoid LE) ที่ผื่นอยู่บริเวณต่ำกว่าคอ ลักษณะผื่นเรื้อรังชนิดอื่นที่พบได้คือ ผื่น hypertrophic discoid LE, mucosal LE, lichenoid LE และ lupus panniculitis เป็นต้น (30)

อาการของ Acute cutaneous lupus erythematosus มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคตุ่มและ การกำเริบของโรคตุ่มมากที่สุด ในขณะที่ Chronic cutaneous lupus erythematosus มีความสัมพันธ์กับโรคน้อยที่สุด ผู้ป่วยที่เป็นผื่น CCLE ที่เป็นเฉพาะบริเวณใบหน้า (localized discoid LE) มีความชุกของโรคตุ่มร้อยละ 6 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีผื่น CCLE ที่ตำแหน่งต่ำกว่า ลำคอมีความชุกของโรคตุ่มร้อยละ 15 - 20 (30)

ตารางที่ 2 ตารางแสดงความชุกของโรคตุ่มในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางผิวหนังชนิดจำเพาะกับโรค (Lupus erythematosus specific lesion) (30)

อาการแสดงทางผิวหนังชนิดจำเพาะกับโรค	ความชุกของโรคตุ่ม (%)
Acute cutaneous lupus erythematosus	72
Subacute cutaneous lupus erythematosus	58
Chronic cutaneous lupus erythematosus	28
Localized discoid LE	6

อาการทางระบบโลหิตวิทยา

อาการต่อมน้ำเหลืองโตมักจะเป็นต่อมเดี่ยว (discrete) ไม่มีอาการกดเจ็บ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 3-4 ซม. ต่อมน้ำเหลืองส่วนคอและรักแร้เป็นส่วนที่พบบ่อยที่สุด ต่อมน้ำเหลืองโตอาจจะเป็นทั่วร่างกาย (generalized lymphadenopathy) หรือเป็นเฉพาะที่ (regional lymphadenopathy) (25)

พบปริมาณของเม็ดเลือดต่ำลงในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง (cytopenia) ได้บ่อย ทั้งจากภาวะโรคกำเริบ หรือจากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะซีดจากอาการเจ็บป่วยเรื้อรัง (anemia of chronic disease, ACD) การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน และภาวะติดเชื้อ

ปริมาณเม็ดเลือดที่ต่ำลงจากภาวะภูมิคุ้มกันต่ำเป็นผลจากการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเซลล์เม็ดเลือด การสร้างภูมิคุ้มกันต่อเม็ดเลือดแดง ทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงโดยม้ามทำให้ผู้ป่วยมีภาวะซีดที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก การตรวจลักษณะของเม็ดเลือดแดงบนแผ่นกระจกพบเซลล์ทรงกลมขนาดเล็ก (microspherocyte) และพบเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ร่วมกับการตรวจพบผลบวกจากการตรวจ Coomb's test

มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ต่ำกว่า 4500/มล.) โดยไม่ทราบสาเหตุ โดยเฉพาะภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำพบได้ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยเมื่อแรกวินิจฉัย หรืออาจพบภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันต่ำ ซึ่งพบเป็นอาการนำในผู้ป่วยร้อยละ 3 - 15

นอกจากนั้นในผู้ป่วยบางรายมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเม็ดเลือดตัวอ่อนในไขกระดูกยับยั้งการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและ เกร็ดเลือดเป็นผลให้มีเม็ดเลือดทุกชนิดและเกร็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) ซึ่งต้องการการตรวจไขกระดูกในการวินิจฉัยโรค

อาการของระบบประสาทและอาการจิตเวชอันเนื่องมาจากโรคลูปัส (neuropsychiatric lupus erythematosus)

พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วย มักจะเกิดในช่วง 2 ปีแรกของการวินิจฉัยโรคลูปัส มีความหลากหลาย หมายรวมถึงอาการทางระบบประสาทและอาการทางจิตประสาทในผู้ป่วยโรคลูปัส ซึ่งอาจจะเกิดจากโรคหรือไม่ได้เกิดจากโรคก็ได้ การวินิจฉัยจำเป็นที่จะต้องแยกจากโรคอื่นที่มีอาการคล้ายคลึงกันและให้การรักษาดตามสาเหตุ (31, 32)

กลุ่มอาการทางระบบประสาทและจิตเวชอันเนื่องมาจากโรคลูปัส แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง

1. เยื่อหุ้มสมองอักเสบ
2. ความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง
3. Demyelinating syndrome
4. อาการปวดศีรษะ
5. กลุ่มอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ (movement disorder)
6. ความผิดปกติของไขสันหลัง (myelopathy)
7. อาการชัก และโรคลมชัก
8. อาการสับสนฉับพลัน
9. กลุ่มอาการวิตกกังวล (anxiety disorder)
10. กลุ่มอาการความผิดปกติของสมองชั้นสูง (cognitive dysfunction)
11. กลุ่มอาการความผิดปกติของอารมณ์ (mood disorder)
12. อาการจิตเภท (psychosis)

ความผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลาย

1. Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy (Gullain-Barre syndrome)
2. ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic disorder)
3. Mononeuropathy (single, multiplex)
4. Myasthenia gravis
5. Cranial neuropathy
6. Plexopathy
7. Polyneuropathy

โดยสรุปอาการของโรคลูปัสเกิดได้กับอวัยวะในทุกระบบ ส่วนใหญ่มีอาการไม่จำเพาะ และอาการบางอย่างคล้ายคลึงกับการติดเชื้อ หรือผลแทรกซ้อนจากยา การวินิจฉัยโรคลูปัสประกอบด้วยอาการอันเนื่องมาจากภูมิคุ้มกันผิดปกติของในหลายอวัยวะ โดยที่ไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายได้ ร่วมกับการตรวจพบภูมิต้านทานต่อตัวเอง (autoantibodies) โดยเฉพาะภูมิต้านทานชนิด anti-dsDNA และ anti-Sm ที่มีความจำเพาะกับโรคลูปัสสูง การตรวจพบลักษณะจำเพาะต่อโรค เช่น ผื่นดิสคอยด์ หรือผื่นผีเสื้อเป็นข้อสนับสนุนในการวินิจฉัยโรคลูปัส

เนื่องจากความหลากหลายของโรคลูปัส จึงได้มีการจัดทำเกณฑ์สำหรับการจำแนกโรคลูปัส (classification criteria) เพื่อเป็นเครื่องมือในการคัดกรองผู้ป่วยสำหรับการศึกษาวิจัย เป็นเครื่องมือในการให้ความรู้ และอาจจะเป็นแนวทางในการปฏิบัติเบื้องต้นโดย American College of Rheumatology (ACR) ในปี ค.ศ. 1982 และมีการปรับปรุงในปี ค.ศ. 1997 แต่ไม่ได้ใช้เกณฑ์เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยผู้ป่วย (diagnostic criteria) (33)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 ตารางแสดงเกณฑ์การจำแนกโรคภูมิคุ้มกันตัวเองที่ได้รับการทบทวนของ American College of Rheumatism (ACR) ปี ค.ศ. 1997 (33, 34)

Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus	
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
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
Renal disorder	(A) Persistent proteinuria greater than 0.5 g per day or greater than 3+ if quantitation not performed
or	(B) Cellular casts may be red blood cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
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)
Hematologic disorder	(A) Hemolytic anemia : with reticulocytosis
or	(B) Leukopenia : < 4000/mm ³ total on ³ 2 occasions
or	(C) Lymphopenia : < 1500/mm ³ on ³ 2 occasions
or	(D) Thrombocytopenia : < 100,000/mm ³ in the absence of offending drugs

ตารางที่ 3 (ต่อ) ตารางแสดงเกณฑ์การจำแนกโรคลูปัสที่ได้รับการทบทวนของ American College of Rheumatism (ACR) ปี ค.ศ. 1997 (33, 34)

Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus	
Immunologic disorder	(A) Anti-DNA : antibody to native DNA in abnormal titer
	(B) Anti-Sm : presence of antibody to Sm nuclear antigen
	(C) Positive finding of antiphospholipid antibodies
	(D) False positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by T pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
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

การประเมินผลการรักษา

โรคลูปัสเป็นโรคที่มีความหลากหลายทั้งในแง่อาการแสดง ความรุนแรงของโรค และการดำเนินโรค การตรวจติดตามผู้ป่วย และการศึกษาทางคลินิก จึงต้องอาศัยการประเมินผลการรักษาอย่างเป็นระบบและในหลายมิติ ปัจจุบันมีแนวทางในการประเมินผลการรักษา ดังนี้

1. การกำเริบของโรค (disease activity) และการกำเริบซ้ำของโรค (flare)
2. ภาวะทุพพลภาพของผู้ป่วย ประเมินการสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคลูปัส ตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) (SLICC/ACR Damage Index, SDI)
3. ภาวะสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย (Health related quality of life, HRQoL) เครื่องมือที่ใช้ ยกตัวอย่างเช่น short form – 36 (SF-36)
4. ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย
5. ผลกระทบทางเศรษฐกิจ

การประเมินการกำเริบของโรค(15)

มีการประเมินการกำเริบด้วยดัชนีหลายชนิด ทั้งการประเมินการกำเริบตามอวัยวะ การประเมินสภาวะผู้ป่วยโดยรวม และการประเมินตามการเปลี่ยนแปลงการรักษาโดยแพทย์ ดัชนีชี้วัดการกำเริบของโรคที่ใช้กันอย่างแพร่หลายได้แก่

1. SLE Disease Activity Index (SLEDAI) เป็นการประเมินการกำเริบของโรค ด้วยคำถามมี/ไม่มี จำนวน 24 ข้อและให้คะแนนมากน้อยตามความสำคัญของอวัยวะนั้น ๆ (weighted index)
2. Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)
3. British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index (BILAG-2004) for patients with systemic lupus erythematosus เป็นการประเมินการกำเริบของโรค โดยประเมินจากการตัดสินใจเปลี่ยนแปลงการรักษาของแพทย์ แบ่งการกำเริบของโรคเป็น 5 ระดับ (35)
 - Grade A very active
 - Grade B moderate activity
 - Grade C mild activity
 - Grade D no activity but previously affected
 - Grade E no current or previous disease activity

สำหรับ BILAG-2004 มีรายละเอียดการประเมินการกำเริบของไตเพิ่มเติม คือ

1. ยินยอมให้ใช้การตรวจปัสสาวะด้วยแถบตรวจสำเร็จรูปแทนเมื่อไม่สามารถทำการตรวจโปรตีนไข่ขาวในปัสสาวะด้วยวิธีอื่น อย่างเช่น การตรวจปัสสาวะเพื่อดูค่าสัดส่วนของโปรตีนไข่ขาวและครีอะตินิน หรือการตรวจปริมาณโปรตีนไข่ขาวจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
2. อาการทางไตดีขึ้น หมายถึง การมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงมากกว่าร้อยละ 25-50
3. อาการกำเริบทางไต หมายถึง การมีปริมาณโปรตีนไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่า 0.5 กรัมต่อวัน และไม่ดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 (35)

ตารางที่ 4 ตารางแสดงดัชนีบ่งชี้การกำเริบของโรค (SLE Disease Activity Index, SLEDAI)

Weighted	Descriptor	Definition
8	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infection or drug cause
8	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Included hallucination, incoherence, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Excluded uremia and drug causes.
8	Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two 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, serious exudate or hemorrhages in the choroids, 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 non-responsive to narcotic analgesia.
8	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude atherosclerosis.
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.

ตารางที่ 4 (ต่อ) ตารางแสดงดัชนีบ่งชี้การกำเริบของโรค (SLE Disease Activity Index, SLEDAI)

Weighted	Descriptor	Definition
2	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram 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 cell/mm ³ . Exclude drug causes.

การกำเริบซ้ำของโรค (disease flare)

ประเมินจาก

1. การเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีชี้วัดการกำเริบของโรค ยกตัวอย่างเช่น
 - a. ค่า SLEDAI เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 3
 - b. ค่า SLAM เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 3
 - c. ค่า global BILAG เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4
2. การประเมินโดยใช้ตัวชี้วัดรวม (composit endpoint)

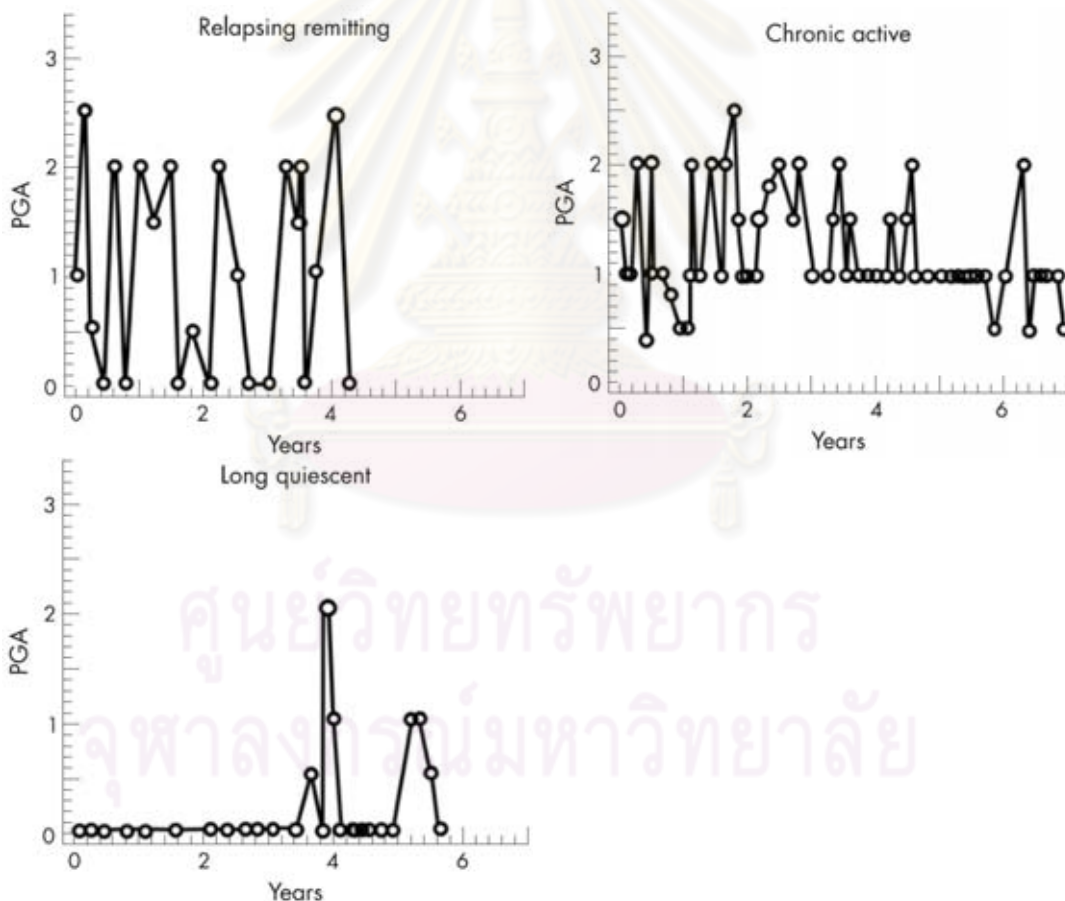
การประเมินการกำเริบของโรคตามเกณฑ์การกำเริบของโรคของ The Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)/ the SLE Disease Activity Index (SLEDAI) (SELENA/SLEDAI definition of flare) (15, 16) เป็นการประเมินโดยใช้ตัวชี้วัดหลายตัว ประกอบด้วย การประเมินความเปลี่ยนแปลงของอาการแสดงของผู้ป่วย การเปลี่ยนแปลงการรักษา ได้แก่ การปรับเพิ่มขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ การเพิ่มยาลดอาการอักเสบที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ยาต้านมาลาเรียและยากดภูมิคุ้มกัน การเปลี่ยนแปลงของค่า SLEDAI และการประเมินของแพทย์โดยรวม (physician's global assessment, PGA)

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

โรคลูปัสมีการดำเนินโรค 3 แบบ ร้อยละ 26 มีอาการกำเริบสลับกับอาการสงบ ร้อยละ 58 มีอาการกำเริบเรื้อรัง และร้อยละ 16 มีอาการของโรคสงบเป็นระยะเวลายาวนาน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคแบบมีอาการกำเริบเรื้อรัง ในการติดตามผู้ป่วยระยะยาวพบว่า ร้อยละ 69 ของผู้ป่วยจะมีอาการกำเริบอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยที่ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย (ร้อยละ 54) มีอาการกำเริบของอวัยวะมากกว่า 1 ระบบในแต่ละครั้ง (36) ผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคแบบอาการกำเริบสลับกับอาการสงบมักจะมีอาการไม่รุนแรง ทั้งนี้ยังไม่มีเครื่องมือเพียงชนิดใดชนิดหนึ่งที่สามารถใช้ประเมินผู้ป่วยโรคลูปัสได้อย่างครบวงจร เนื่องจากโรคลูปัสเป็นโรคที่มีอาการและความรุนแรงของโรคหลากหลาย ทำให้ยากต่อการประเมิน และการศึกษาวิจัยทางคลินิก (36)

รูปที่ 2 รูปภาพแสดงการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคลูปัส เมื่อประเมินด้วย patient global assessment (PGA) (15)



การพยากรณ์โรคและสาเหตุการตาย

สาเหตุการตายของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีในช่วง 5 ปีแรกของการรักษา มักจะเกิดเนื่องจากการกำเริบของอวัยวะสำคัญจากโรค lupus รองลงมาได้แก่การติดเชื้อ การเกิดเส้นเลือดอุดตัน และมะเร็ง หลังจาก 5 ปีแรกหลังจากการวินิจฉัยพบการติดเชื้อเพิ่มขึ้นและเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต (4) การติดเชื้อเป็นสาเหตุการตายมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรค lupus ในประเทศไทย (37)

นอกเหนือจากปัจจัยด้านเพศ อายุ(38) เชื้อชาติ การดำเนินโรค อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ยังมีความสัมพันธ์กับสถานะทางเศรษฐกิจ สังคมของผู้ป่วย พบว่าในประเทศที่มีรายได้มวลรวมประชาชาติ (gross domestic product; GDP) สูงมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรค lupus สูงกว่าในประเทศกำลังพัฒนา (26)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 ตารางแสดงการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคลูปัสจำแนกตามสภาวะเศรษฐกิจสังคมและประเทศ ดัดแปลงจากการศึกษาของ Vasudevan และคณะ (26)

	GDPต่อคน ในปี 2008 (US dollars)	สัดส่วนของ รายจ่าย ด้านสุขภาพ	จำนวนแพทย์ ต่อประชากร 10,000 คน	อัตราการ รอดชีวิต ที่ 5 ปี	อัตราการ รอดชีวิต ที่ 10 ปี	ความชุกของ ภาวะไตอักเสบ ลูปัส
ประเทศพัฒนาแล้ว						
สหรัฐอเมริกา	43,156.00	19.30%	26	97%	93%	28-38%
ญี่ปุ่น	34,855.00	17.90%	21	94%	92%	NA
เยอรมนี	36,248.00	17.90%	34	96.60%	89.90%	42%
ข้อมูลจากการศึกษา						
EuroLupus	31,595.71	14.20%	30	NA	92%	28%
เกาหลีใต้	19,716.00	6%	33	93%	NA	37%
สวีเดน	42,192.00	13.80%	33	93%	83%	NA
กรีซ	22,561.00	11.60%	50	96.20%	87.40%	20%
สิงคโปร์	30,394.00	6.70%	15	70%	60%	64%
สหรัฐอเมริกาหรับเอมิเรต	34,207.00	8.70%	17	94%	NA	51%
คูเวต	32,121.00	4.90%	7	99%	NA	37%
ไอซ์แลนด์	54,642.00	18%	38	84%	78%	20%
มอลต้า	15,450.00	14.70%	39	NA	NA	30%
ประเทศอุตสาหกรรมใหม่						
จีน	2,342.00	9.90%	14	93%	NA	45-70%
บราซิล	5,736.00	7.20%	12	NA	NA	NA
อินเดีย	850.00	3.40%	6	70%	50%	57%
เม็กซิโก	7,657.00	11.80%	20	95%	NA	NA
แอฟริกาใต้	5,183.00	9.10%	8	57-72%	NA	44%
ไทย	3,236.00	11.30%	4	84%	75%	NA
มาเลเซีย	6,283.00	7%	7	82%	70%	74%
ฟิลิปปินส์	1,281.00	6.10%	12	75%	NA	47%
รัสเซีย	6,919.00	10.80%	43	NA	NA	NA
ประเทศกำลังพัฒนา						
ซาอุดีอาระเบีย	12,369.00	8.70%	14	98%	97%	47.50%
อิหร่าน	3,456.00	11.50%	9	95.60%	NA	48%
ปากีสถาน	793.00	1.30%	8	80%	70%	38%
ตูนิเซีย	5,289.00	6.70%	13	86%	NA	43%
ศรีลังกา	1,315.00	8.30%	6	93.4%*		69%
ติมบาบเว	29.00	8.90%	2	71%		71%

GDP, gross domestic product

โรค lupus กับภาวะเจริญพันธุ์

ภาวะระดูผิดปกติพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรค lupus ถึงร้อยละ 12-83(7) เป็นผลจากทั้งโรคและการรักษา การศึกษาภาวะระดูในผู้ป่วยโรค lupus ที่ไม่เคยได้รับยากดภูมิต้านทานพบว่ามีความผิดปกติของระดูร้อยละ 53-63 (39-41)

จากงานวิจัยของ Pasato และคณะที่ศึกษาความสัมพันธ์ของโรคและการรักษากับการเกิดภาวะระดูผิดปกติ ในผู้ป่วยโรค lupus จำนวน 36 รายที่ไม่เคยได้ยา alkylating agents อายุระหว่าง 18-39 ปี พบว่ามีความผิดปกติของรอบระดูร้อยละ 53 มีทั้งความผิดปกติของปริมาณของระดูและรอบระดู เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคที่ไม่มีภาวะระดูผิดปกติ พบว่าในกลุ่มที่มีระดูผิดปกติมีอาการกำเริบของโรคมากกว่า ในขณะที่ปัจจัยอื่น ๆ ทั้งอายุ เชื้อชาติ ระยะเวลาที่เป็นโรค ผลการตรวจฮอร์โมน ขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และ ยา azathioprine ที่ได้รับ มีความใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่พบภาวะหมดระดูก่อนวัยในผู้ป่วยที่ทำการรักษา (39)

ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Medeiros และคณะ ที่ศึกษาภาวะระดูในผู้ป่วยโรค lupus เทียบกับผู้หญิงปกติที่มีอายุเท่ากัน (age-matched control group) กลุ่มละ 30 ราย พบว่าร้อยละ 63 ของผู้ป่วยมีภาวะระดูผิดปกติ มีทั้งความผิดปกติของปริมาณของระดูและรอบระดูเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 10 ในคนปกติ เมื่อตรวจระดับฮอร์โมนเพศในกลุ่มที่มีความผิดปกติของระดู พบว่าค่าฮอร์โมน FSH มีค่าสูงกว่าคนปกติและฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนมีค่าต่ำกว่าในคนปกติ แสดงถึง ovarian reserve ที่ลดลง (40)

เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะระดูผิดปกติและกลุ่มที่มีระดูปกติ พบว่าในกลุ่มที่มีระดูผิดปกติมีแนวโน้มของการกำเริบของโรคมากกว่าในกลุ่มที่มีระดูปกติ จากการประเมินโดยใช้ SLEDAI ฉบับปรับปรุง (SLEDAI-2K)(40) ในการศึกษาผู้วิจัยได้เสนอว่าความผิดปกติของระดูในผู้ป่วยโรค lupus เป็นผลเนื่องมาจากการทำงานของต่อมใต้สมองผิดปกติ ยังผลทำให้มีการสร้างฮอร์โมนเพศที่ผิดปกติ กัดการทำงานของ HPA axis

Silva และคณะได้ทำศึกษาในผู้ป่วยโรค lupus ที่มีอายุน้อยที่มีประวัติขาดระดู หรือกำลังมีภาวะขาดระดู จำนวน 35 รายเพื่อศึกษากลไกการเกิดภาวะระดูผิดปกติในผู้ป่วยโรค lupus พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 22 มีฮอร์โมน FSH, LH (luteinizing hormone) และฮอร์โมนโปรแลกตินต่ำกว่าปกติ และในกลุ่มที่มีฮอร์โมน FSH ต่ำมีค่า SLEDAI และ SDI มากกว่า

กลุ่มที่มีระดับฮอร์โมน FSH ต่ำได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดที่สูงกว่า ขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เฉลี่ย 60 มก.ต่อวันเมื่อเทียบกับ 10 มก.ต่อวันในกลุ่มที่มีระดับฮอร์โมน FSH ปกติ (p-value = 0.0001) จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าภาวะระดูผิดปกติในผู้ป่วยโรคลูปัสเป็นผลจากการสร้างฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองผิดปกติ มีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค และการรักษา โดยเฉพาะการได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงทำให้มีผลลดการทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis (41)

จากการศึกษาที่กล่าวมา พบว่าความผิดปกติของระดูในผู้ป่วยโรคลูปัสเป็นผลเนื่องจากการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง (11, 39-41) ซึ่งมีผลต่อการทำงานของ hypothalamic – pituitary - adrenal (HPA) axis (41) นอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับการกำเริบและความรุนแรงของโรคลูปัส ทำให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อรังไข่ (anti-ovarian antibodies) เพิ่มขึ้น เกิดภาวะรังไข่อักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อตัวเอง (autoimmune oophoritis) ร่วมกับการสร้างภูมิคุ้มกันต่อคอร์ปัสลูเทียม (anti-corpora lutea antibodies) และเนื้อเยื่อโพรงมดลูก (anti-endometrial antibodies) มีผลต่อระดับฮอร์โมนโปรแลกตินและฮอร์โมน FSH (11)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลจากการรักษาต่อการทำงานของรังไข่

การรักษาด้วย alkylating agents โดยเฉพาะยา cyclophosphamide เป็นการรักษามาตรฐานในการรักษาโรคลูปัสที่มีการกำเริบของอวัยวะที่สำคัญที่ได้ผลดี แต่ในขณะเดียวกันก็มีผลข้างเคียงต่อไขกระดูกและรังไข่ ทำให้มีเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะเนื่องจากการอักเสบ (hemorrhagic cystitis) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและมะเร็ง(42)

ยา cyclophosphamide เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยการทำงานของเอนไซม์ CYP450 เป็นสารอนุพันธ์ (active metabolite) หลายชนิด ออกฤทธิ์ลดการอักเสบโดยยับยั้งการเพิ่มจำนวนของสารพันธุกรรมชนิด deoxyribonucleotide ซึ่งมีความสำคัญต่อการซ่อมแซมส่วนประกอบของเซลล์ (cell repairing process) ทำให้เกิดการตายของเซลล์ (cell death) มีผลต่อเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว ทำให้มีผลข้างเคียงต่อเซลล์ที่มีหน้าที่สร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก เซลล์เยื่อบุและเซลล์สืบพันธุ์ (7)

การสูญเสียการทำงานของรังไข่เป็นผลข้างเคียงของยาที่สำคัญและมีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย (7, 11) โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคลูปัสซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหญิงในวัยเจริญพันธุ์ ความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide อยู่ระหว่างร้อยละ 17.5 ถึง 60 (6, 9, 43)

กลไกของยา cyclophosphamide ที่ทำให้เกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเป็นผลของยาที่มีต่อ granulosa cell ทำให้ฮอร์โมนเพศที่มีความสำคัญต่อการเจริญของ follicle และ oocyte มีปริมาณลดลง และเป็นผลของยาโดยตรงต่อ oocyte ในระยะการแบ่งตัว meiosis I

เมื่อยา cyclophosphamide เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารที่ออกฤทธิ์ที่ตับด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 จากปัจจัยต่างๆ เช่น พันธุกรรม ปฏิกริยาของยาร่วมกับยาอื่น (drug interaction) ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาและผลข้างเคียงของยา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์กับการเกิดพิษจากยา cyclophosphamide

Takada และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคโลหิตจางที่มีภาวะไตอักเสบรุนแรงที่ได้รับยา cyclophosphamide เพื่อศึกษาผลของ cytochrome P450 polymorphism ต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและผลการตอบสนองต่อไต โดยศึกษาเอนไซม์ของ cytochrome P450 ชนิด CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด cyclophosphamide 4-hydroxylation ขั้นแรกของการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ(44) พบว่าผู้ป่วยที่มีสารพันธุกรรมของ cytochromeP450 ชนิด *CYP2C19*2* ไม่ว่าจะเป็ชนิด heterozygous หรือ homozygous ทำให้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนด และพบว่าผู้ป่วยที่มี homozygous *CYP2B6*5* และ *CYP2C19*2* มีผลการรักษาต่อไตแยกว่า เนื่องจากในผู้ป่วยที่มี *CYP2B6*5* และ *CYP2C19*2* polymorphism ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตราการทำงานของเอนไซม์ cytochromeP450 เปลี่ยนแปลงไป

Ngamjanyaporn ได้ทำการศึกษาผลของ cytochrome P450 polymorphism ต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนวัยในผู้ป่วยโรคโลหิตจางชาวไทยที่ได้รับยา cyclophosphamide ศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยโรคโลหิตจางที่ได้รับยา cyclophosphamide เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 24 สัปดาห์ จำนวน 71 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ตามภาวะ ovarian toxicity กลุ่มที่มีภาวะ ovarian toxicity หมายถึง ผู้ป่วยที่ขาดระดูมากกว่า 12 เดือน หรือขาดระดูเป็นระยะเวลายาวนานกว่า 4 เดือนในขณะที่ได้รับยา cyclophosphamide

ร้อยละ 59.7 (36 ราย) ของผู้ป่วยมีภาวะหมดระดู พบว่าในผู้ป่วยที่มี *CYP2C19* polymorphism ชนิด *CYP2C19*1/*1* genotype และได้รับยา cyclophosphamide ขนาดสะสมมากกว่า 23.75 กรัมเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูมากกว่าผู้ป่วยที่มี *CYP2C19*1/*2* หรือ *CYP2C19*2/*2* genotype ที่ได้รับยา cyclophosphamide น้อยกว่า 23.75 กรัม(45)

ผลการศึกษาของ Takada(44) และ Ngamjanyaporn(45) แสดงให้เห็นว่า cytochrome P450 polymorphism มีความสำคัญต่อการตอบสนองของยาและการเกิดผลข้างเคียงจากยา การตรวจ genotype ของ cytochrome P450 อาจจะช่วยประเมินผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลข้างเคียงของยา

ตารางที่ 6 ตารางแสดงรายงานการศึกษาความชุกของภาวะหมดระดูก่อนวัยในผู้ป่วยโรคลูปัส

ผู้วิจัยชื่อแรก	ปี ค.ศ. ที่พิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ความชุก
Boumpas(46)	1993	39 United States	11/39(28%) sustained amenorrhea
Mcdermott(47)	1996	35 United Kingdom	11/27(41%) premature ovarian failure in cyclophosphamide treated patients
Mok(48)	1999	54 Chinese	14/54(25.9%) premature ovarian failure
Pasato(39)	2002	36 Brazilian	19/36(53%) irregular menstruation
Soares(49)	2003	105 Brazilian	9/105(8.6%) gonadal failure
Brunner(9)	2006	77 Caucasian, African American, Asian	4/13(31%) decreased ovarian reserve in cyclophosphamide treated patients
Manger(50)	2006	- German	14% premature ovarian failure 34% in cyclophosphamide treated patients
Silva(41)	2007	298 Brazilian	35/298(11.7%) amenorrhea
González(51)	2007	469 Hispanic, African American, Caucasian	104/469(22.2%) premature ovarian failure
Fatnoon(52)	2008	61 Malay, Chinese, Siamese	30/61(49.2%) menstrual disorder 18/61(29.5%) sustained amenorrhea
Appenzeller(6)	2008	107 Brazilian	Group A (0.75 gm/BSA) 10/57(17.5%) sustained amenorrhea 7/57(12.3%) transient amenorrhea Group B (0.5 gm/BSA) 0/50(0%) sustained amenorrhea 10/50(20%) transient amenorrhea
Medeiros(40)	2009	30 Brazilian	19/30(63%) menstrual abnormality 5/30(17%) amenorrhea

BSA, body surface area

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหมดประจำเดือนจากยา cyclophosphamide

1. วิธีการบริหารยา (drug administration)

การให้ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูง (pulse intravenous cyclophosphamide, pulse IVC) มีอัตราการเกิดภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนดต่ำกว่าการให้ยาชนิดรับประทาน และการให้ยา IVC ขนาดสูง (0.75-1.0 กรัม/พื้นที่ผิว(ตร.ม.)/ครั้ง) เกิดภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนดมากกว่าเมื่อเทียบกับขนาดต่ำกว่า (0.5 กรัม/พื้นที่ผิว(ตร.ม.)/ครั้ง) (6)
2. ขนาดของยาสะสม (cumulative doses)(6, 11)
3. จำนวนครั้งที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ
4. ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยา alkylating agents(11)
5. อายุของผู้ป่วยขณะที่เริ่มการรักษา(6, 11)
6. ค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคลูปัส ตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR Damage Index for SLE)(9, 18, 39)
7. ประวัติการรักษาด้วยรังสีรักษาบริเวณรังไข่

อายุของผู้ป่วยเมื่อเริ่มรักษาและจำนวนครั้งที่ได้รับยา cyclophosphamide เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการเกิดภาวะขาดประจำเดือน ดังจะเห็นได้จากการศึกษาของ Boumpas และคณะ ในผู้ป่วยลูปัสที่มีอาการกำเริบของอวัยวะสำคัญ เพื่อศึกษาผลของยา cyclophosphamide ต่อการเกิดภาวะขาดประจำเดือน (amenorrhea) และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีภาวะไตอักเสบชนิดรุนแรงและเข้าร่วมการศึกษาวัยจัยทางคลินิกที่ 2 โครงการที่ดำเนินการระหว่างปี ค.ศ. 1973-1990 (46)

โครงการแรก ศึกษาในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีภาวะไตอักเสบรุนแรง (severe proliferative nephritis) โดย National Institute of Health ซึ่งแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการรักษาด้วยยา IVC ระยะสั้น (Short course IVC) ได้รับยา cyclophosphamide ขนาด 0.5-1.0 กรัม/พื้นที่ผิว(ตร.ม.)/เดือน ติดต่อกันเป็นจำนวน 7 เดือน กลุ่มที่สองได้รับยา IVC ระยะยาว (long course IVC) ได้รับยาขนาด 0.5-1.0 กรัม/พื้นที่ผิว(ตร.ม.) ทุก 1-3 เดือน เป็นจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ครั้ง และกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาด้วยยา methylprednisolone ขนาดสูง 1 กรัม/พื้นที่ผิว(ตร.ม.)/เดือน เป็นเวลา 9 เดือน

นอกจากนั้นผู้วิจัยได้รวมข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตประสาทและสมองเนื่องจากโรคจิตประสาท (neuropsychiatric lupus erythematosus) และได้รับการรักษาด้วยยา IVC ระยะสั้นจำนวน 3 รายเข้าร่วมในการศึกษาด้วย รวมจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 39 รายและได้ติดตามเป็นระยะเวลา 4 ปี พบภาวะขาดประจำเดือน 28 (11 ราย) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา IVC เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา long course IVC กับผู้ป่วยที่ได้รับ short course IVC พบว่ากลุ่มที่ได้รับ long course IVC มีแนวโน้มจะเกิดภาวะขาดประจำเดือน (sustained amenorrhea) มากกว่า ในขณะที่ในกลุ่มควบคุมไม่เกิดภาวะขาดประจำเดือนเลย ผู้ป่วยที่อายุมากกว่ามีแนวโน้มจะเกิดภาวะขาดประจำเดือนก่อนผู้ป่วยที่มีอายุน้อย (ตารางที่ 2) 3 รายในกลุ่มที่ได้รับ short course IVC มีภาวะขาดประจำเดือนชั่วคราว

ตารางที่ 7 อัตราการเกิดภาวะหมดประจำเดือน (sustained amenorrhea) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงแบ่งตามอายุของผู้ป่วยและระยะเวลาในการรักษา (N = 39)(46)

อายุ (ปี)	ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้ IVC	ผู้ป่วยที่ได้ Short-course IVC	ผู้ป่วยที่ได้ Long-course
< 25	2/16 (12%)	0/4 (0%)	2/12 (17%)
26-30	4/15 (27%)	1/8 (12%)	3/7 (43%)
>31	5/8 (62%)	1/4 (25%)	4/4 (100%)
All ages	11/39 (28%)	2/16 (12%)	9/23 (39%)

แสดงผลในรูป จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะหมดประจำเดือน/จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด(ร้อยละ%)

IVC, intravenous cyclophosphamide

พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนดเพิ่มตามอายุเมื่อเริ่มรักษาด้วยยา cyclophosphamide ที่เพิ่มขึ้น(6, 7, 40, 41, 48, 50, 52) ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคจิตประสาทและได้รับการรักษาด้วย alkylating agents พบความชุกของภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนดต่ำ(40) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาก่อนเข้าสู่วัยแรกรุ่น (prepubertal period) ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนด

Soares และคณะได้เก็บข้อมูลค่า SDI ในผู้ป่วยโรคจิตประสาท จำนวน 105 ราย ผู้ป่วยในการศึกษาร้อยละ 49.5 (52 ราย) เป็นชนผิวขาว ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคจิตประสาทมานาน ระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 127 เดือน (17.6-345.9 เดือน) และมีการสูญเสียการทำงานของอวัยวะจากโรคจิตประสาท ดังจะเห็นได้จากร้อยละ 81.9 (86 ราย) ของผู้ป่วยมีค่า SDI มากกว่า 0 ร้อยละ 31.4 (33 ราย)ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูง(49)

พบภาวะหมดระดูก่อนวัยร้อยละ 8.6 (9 ราย)ของผู้ป่วยทั้งหมด เมื่อวิเคราะห์สหสัมพันธ์ (multivariate logistic analysis) เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่า SDI จำแนกตามแต่ละระบบ พบว่าการได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูง (IVC) อายุที่เพิ่มขึ้น และภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยอิสระที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนด (49)

Mcdermott และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide เทียบกับกลุ่มควบคุมสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับยา azathioprine และผู้หญิงปกติที่มีอายุใกล้เคียงกัน พบความชุกของภาวะขาดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ยา cyclophosphamide ร้อยละ 41 (11 ราย) ในขณะที่ไม่เกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา azathioprine และในคนปกติ ในการศึกษาพบว่ามีความชุกของภาวะหมดระดูสูง เป็นผลเนื่องจากขนาดยา cyclophosphamide ที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษานี้มากกว่าในการศึกษาอื่น โดยผู้ป่วยจะได้รับยา cyclophosphamide ขนาด 1 กรัมทุก 1 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ จนครบและได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ต่อเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ต่อด้วยทุก 1 เดือนเป็นระยะเวลา 3 เดือน นอกจากนี้การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุ (logistic regression) พบว่าการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดขึ้นกับอายุและระยะเวลาที่ได้รับการรักษา (47)

Appenzeller และคณะได้ทำการศึกษาผลของยา cyclophosphamide ต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนวัยในผู้ป่วยโรคลูปัสเพศหญิง โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงและสิ้นสุดการรักษาก่อนอายุ 40 ปี เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาขนาด 0.75 กรัมต่อพื้นที่ผิวของร่างกายเป็นตารางเมตรต่อครั้ง (กลุ่ม A) 0.5 กรัมต่อพื้นที่ผิวของร่างกายเป็นตารางเมตรต่อครั้ง (กลุ่ม B) และผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่เคยได้รับยา cyclophosphamide เป็นกลุ่มควบคุม (กลุ่ม C) ในกลุ่ม A พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 17.5 (10 ราย) มีภาวะขาดระดู (sustained amenorrhea) โดยที่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระยะเวลาที่ได้รับยา ปริมาณยา cyclophosphamide สะสม อายุของผู้ป่วยเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ผู้ป่วยร้อยละ 12.3 (7 ราย) รายงานการเกิดภาวะขาดระดูชั่วคราว ส่วนในผู้ป่วยกลุ่ม B ไม่มีภาวะขาดระดู แต่พบภาวะขาดระดูชั่วคราวร้อยละ 20 (50 ราย) ของผู้ป่วย

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะหมดระดูในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย IVC ขึ้นกับปริมาณยาที่ได้รับในแต่ละครั้ง ความถี่ของการให้ยา จำนวนครั้งของการรักษาด้วย IVC และระยะเวลาที่ได้รับยา การให้ยาขนาดที่สูงกว่ามีโอกาสการเกิดภาวะหมดระดูมากกว่าการให้ยาขนาดต่ำ (0.75-1 เทียบกับ 0.5 กรัม/พื้นที่ผิว(ตร.ม.)(6) ระยะเวลาในการรักษาสั้นมีลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนวัยเมื่อเทียบกับการให้ยาระยะยาว (6, 47)

ความแตกต่างของภาวะระดูตามเชื้อชาติ

อาการแสดงและความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยโรคโลหิตจางมีความแตกต่างด้านเชื้อชาติ พบว่าในผู้ป่วยชนผิวดำ (53) มีความรุนแรงของโรคและการพยากรณ์โรคแย่กว่าผู้ป่วยชนชาติอื่น และพบว่าเชื้อชาติมีผลกับการเกิดภาวะหมดระดูในประชากรทั่วไป

Luborsky และคณะได้ทำการสำรวจความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้หญิงจำนวน 11,652 คน พบภาวะหมดระดูร้อยละ 1.1 (126 ราย) และพบว่าผู้หญิงชนผิวดำและฮิสปานิก มีความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดมากกว่า Caucasian ส่วนผู้หญิงชาวเอเชียมีความชุกของภาวะหมดระดูก่อนกำหนดน้อยที่สุด แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีชาวเอเชีย (จีนและญี่ปุ่น) เพียงร้อยละ 3.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด(54) นอกจากนี้ยังพบว่าการสูบบุหรี่ และดัชนีมวลกายที่มากกว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนด(54) อย่างไรก็ตามข้อมูลความชุกของภาวะหมดระดู และการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคโลหิตจางส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในประชากรที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย

Fatnoon และคณะได้ทำการศึกษาภาวะระดูในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเชื้อสายมาเลย์ (ร้อยละ 90) เชื้อสายจีน และเชื้อสายไทย จำนวน 61 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมจำนวน 120 คน ผู้ป่วยโรคโลหิตจางร้อยละ 75.4 มีอาการโรคกำเริบรุนแรงในครั้งแรกที่มารักษา ซึ่งส่วนใหญ่มีภาวะไตอักเสบ (ร้อยละ 65.6) ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide พบภาวะระดูผิดปกติในผู้ป่วยโรคโลหิตจางร้อยละ 49.2 (30 ราย) เมื่อเทียบกับร้อยละ 16.7 (20 ราย)ในกลุ่มควบคุม ร้อยละ 29.5 (18 ราย) ของผู้ป่วยโรคโลหิตจางมีภาวะหมดระดู ผู้ป่วย 15 รายเกิดภาวะหมดระดูก่อนอายุ 45 ปี ผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูมีประวัติการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ร้อยละ 56 (14/25 ราย) (52)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Azathioprine

เป็นยากดภูมิต้านทานที่มีประวัติการใช้มายาวนาน พบว่าการได้รับการรักษาด้วยยา azathioprine เพียงอย่างเดียวไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมตระดูก่อนกำหนด(11, 47) ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบจากโรคลูปัส (proliferative lupus nephritis) การใช้ยา azathioprine ในช่วงที่ควบคุมไม่ให้เกิดการกำเริบของโรคซ้ำ (maintenance therapy) ตามหลังการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำระยะสั้น (short course IVC) พบว่ามีอัตราการเกิดภาวะหมตระดูก่อนกำหนดน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำระยะยาว (long course IVC) โดยที่ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน(11)

Mycophenolate mofetil

การรักษาในช่วงแรก (induction phase) และในช่วงที่ควบคุมไม่ให้เกิดการกำเริบของโรคซ้ำ (maintenance therapy) ด้วยยา mycophenolate mofetil เพื่อรักษาภาวะไตอักเสบจากโรคลูปัส (proliferative lupus nephritis) พบว่าให้ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสไม่ต่างจากการรักษาช่วงแรกด้วยยา cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำขนาดสูงและควบคุมไม่ให้เกิดการกำเริบของโรคซ้ำด้วยยา azathioprine ตามแนวทางการให้ยาของ National Institute of Health (NIH) regimen แต่มีผลข้างเคียงทั้งการเกิดภาวะหมตระดูก่อนกำหนดและผมร่วงน้อยกว่า(55-59)

ผลของภาวะหมตระดูก่อนกำหนดต่อสภาวะสุขภาพ

ภาวะหมตระดูก่อนกำหนดเป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยโรคลูปัส ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหญิงในวัยเจริญพันธุ์ ภาวะหมตระดูก่อนกำหนดทำให้ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถในการเจริญพันธุ์ และมีผลต่อสุขภาพอันเนื่องมาจากการขาดฮอร์โมนเพศหญิง ทำให้มีอาการของวัยหมดระดูและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และเพิ่มความเสี่ยงต่อสุขภาพจากภาวะกระดูกพรุนและโรคหลอดเลือดแดงแข็ง และยังเพิ่มความเสี่ยงเมื่อผู้ป่วยสูบบุหรี่ และเป็นโรคเรื้อรัง (54, 60)

ภาวะหมดระดูก่อนกำหนดกับการกำเริบของโรค

Mok และคณะ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคลูโปสชาวจีนที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานเป็นระยะเวลาไม่เกิน 12 เดือนจำนวน 54 ราย ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide เฉลี่ย 8 เดือน ปริมาณยา cyclophosphamide สะสม 20.4 กรัมในกลุ่ม POF และ 17.9 กรัมในกลุ่มที่ไม่มี POF พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 25.9 (14/54 ราย) เกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำ เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่าหลังเกิดภาวะหมดระดูมีการกำเริบของโรคน้อยลง (48)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาเชิงวิเคราะห์ ณ จุดหนึ่งของเวลา

Cross-sectional analytic study

คำสำคัญ (key words)

Systemic Lupus Erythematosus

Premature Ovarian Failure

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย(Target population)

ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์และได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents)

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา(Study population)

ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์และได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) ทุกรายที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันทีผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2553 ถึง มีนาคม พ.ศ.2554

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. เพศหญิง
2. อายุ 18 – 40 ปี
3. มีอาการทางคลินิกเข้าได้กับโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ตามเกณฑ์ที่ได้รับการทบทวนสำหรับการจำแนกโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องของ American College of Rheumatology (ACR) (33, 34)
4. ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) เนื่องจากมีการกำเริบของอวัยวะสำคัญ หรือ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (steroid resistance) หรือ มีภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (steroid sparing)

5. ได้รับยากดภูมิต้านทานอย่างน้อย 1 ชนิด (cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, chlorambucil) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน(47)
6. ขาดกระดูกเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน(18)
7. ไม่มีภาวะหมดกระดูกก่อนได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะตั้งครรภ์ ให้นมบุตร
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าใจคำถาม และตอบคำถามได้
3. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา แม้ได้อธิบายแล้ว
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะหมดกระดูกจากการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ (surgical menopause)
5. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฮอร์โมนในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (one-sample population)

จากสูตร	$n = Z_{\alpha}^2 PQ / d^2$
Expected result	ความชุกของการเกิดภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัสเท่ากับร้อยละ 22
Variability of primary endpoint	-
Confidence level	ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
Power of the test(1-β)	ร้อยละ 80
Alternate hypothesis	แบบสองหาง (two-tailed)
ค่าความคลาดเคลื่อน	d = 8%
จำนวนผู้ป่วยอย่างน้อย	100 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- แบบเก็บข้อมูล
- การตรวจระดับฮอร์โมน follicle stimulating hormone (FSH) และฮอร์โมนเอสโตรเจน (estradiol, E2)

ระดับฮอร์โมน follicle stimulating hormone (FSH) และฮอร์โมน estradiol (E2)

ดึงส่งตรวจ Clotted blood 5 cc. ปั่นแยกซีรัมและนำส่งที่อุณหภูมิห้อง (25 °c) และเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -20 °c ที่ห้องปฏิบัติการมาตรฐาน ก่อนนำมาตรวจวิเคราะห์

Follicle stimulating hormone (FSH)

ตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Elecsys 2010 โดยใช้วิธีการตรวจ electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. 1st incubation ใช้จำนวนตัวอย่าง 40 μL ทำปฏิกิริยากับ monoclonal FSH-specific antibody ที่ทำเครื่องหมายด้วย ruthenium complex จับเป็นโครงสร้าง sandwich complex
2. 2nd incubation เติม streptavidin-coated microparticles ทำให้ complex อยู่ในรูป solid
3. สารที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาดังกล่าวผ่านกระบวนการตรวจวัด โดยอาศัยคุณสมบัติบนสนามแม่เหล็กของ particle ซึ่งการใส่ประจุไฟฟ้าเหนี่ยวนำให้เกิดขบวนการ chemiluminescence emission ทำให้มีการจับกับผิว electrode และตรวจวัดด้วยขบวนการ photomultiplier ส่วนที่ไม่ได้จับ (unbound substances) จะถูกกำจัดออกด้วย ProCell
4. การรายงานผลโดยใช้ calibration curve จากการวิเคราะห์ของเครื่อง

Estradiol (E2)

ตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Elecsys 2010 โดยใช้วิธีการตรวจ electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) โดยใช้หลักการแย่งจับ (competition principle)

1. 1st incubation ใช้จำนวนตัวอย่าง 35 μL ทำปฏิกิริยากับ estradiol-specific biotinylated antibody และจับกันเป็น immune complex
2. 2nd incubation หลังจากเติม streptavidin-coated microparticles และสารประกอบเชิงซ้อนของ อนุพันธ์ estradiol ซึ่งทำเครื่องหมายด้วย ruthenium complex สารประกอบเชิงซ้อนนี้จะจับกับส่วนประกอบที่เป็นของแข็ง ผ่านปฏิกิริยาของ biotin และ streptavidin

3. สารที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาดังกล่าวผ่านกระบวนการตรวจวัด โดยอาศัยคุณสมบัติบนสนามแม่เหล็กของ particle ซึ่งการใส่ประจุไฟฟ้าเหนี่ยวนำให้เกิดขบวนการ chemiluminescence emission ทำให้มีการจับกับผิว electrode และตรวจวัดด้วยขบวนการ photomultiplier ส่วนที่ไม่ได้จับ(unbound substances)จะถูกกำจัดออกด้วย ProCell
4. การรายงานผลโดยใช้ calibration curve จากกราฟวิเคราะห์ของเครื่อง

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ การตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล (patient record form) โดยผู้วิจัย

- แบบเก็บข้อมูล โดยผู้วิจัย
- น้าหนัก ส่วนสูง วัดโดยใช้เครื่องชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูงมาตรฐาน

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. รายงานผลข้อมูลเชิงปริมาณ โดยใช้ค่าเฉลี่ย และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) ข้อมูลเชิงคุณภาพโดยใช้ค่าร้อยละ
2. การเปรียบเทียบความแตกต่างของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด ด้วย unpaired t-test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง และ Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าสัดส่วน
3. การเปรียบเทียบความแตกต่างของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ยา cyclophosphamide และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ ยา cyclophosphamide ด้วย unpaired t-test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง และ Chi-square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าสัดส่วน
4. การวิเคราะห์สหสัมพันธ์และความถดถอย (binary logistic regression) เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคลูปัส

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยโรคถุงพืดหึ่งที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์และได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานที่มีภาวะขาดระดับ ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับฮอร์โมน เพื่อการวินิจฉัย การเจาะตรวจเลือดอาจจะมีผลแทรกซ้อนเฉพาะที่ ได้แก่ เลือดออก ไข้ ซึ่งผู้ป่วยทุกรายจะได้รับคำแนะนำเพื่อลดผลแทรกซ้อนและแสดงยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรก่อนการเจาะตรวจเลือด ทั้งนี้เมื่อได้ผลการตรวจจะลงบันทึกในเวชระเบียน และแจ้งผู้ป่วยเพื่อประโยชน์ในการรักษาต่อไป
2. มีการขออนุมัติผ่านคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อขอความเห็นชอบก่อนดำเนินการ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกราย ต้องได้รับคำอธิบาย และได้แสดงว่ายินยอมด้วยการลงลายมือชื่อไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

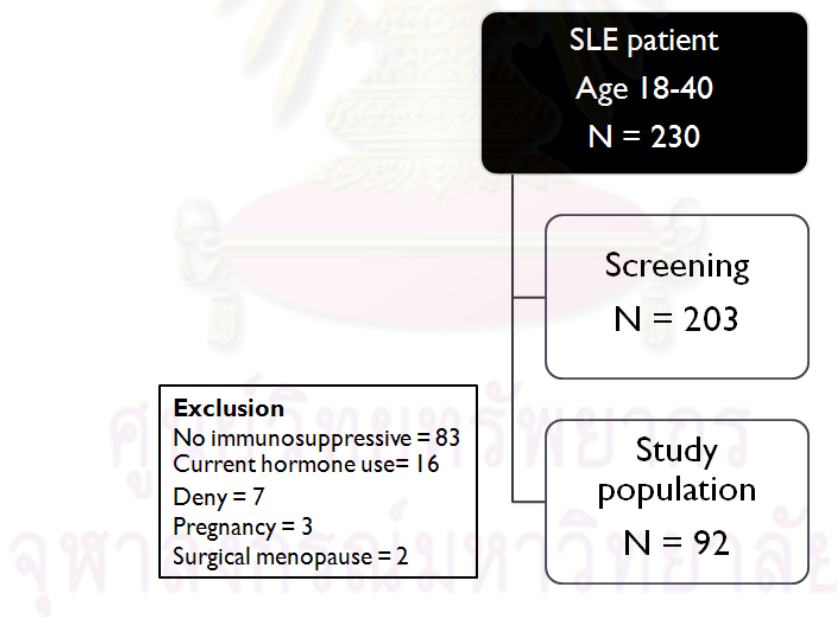
บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์

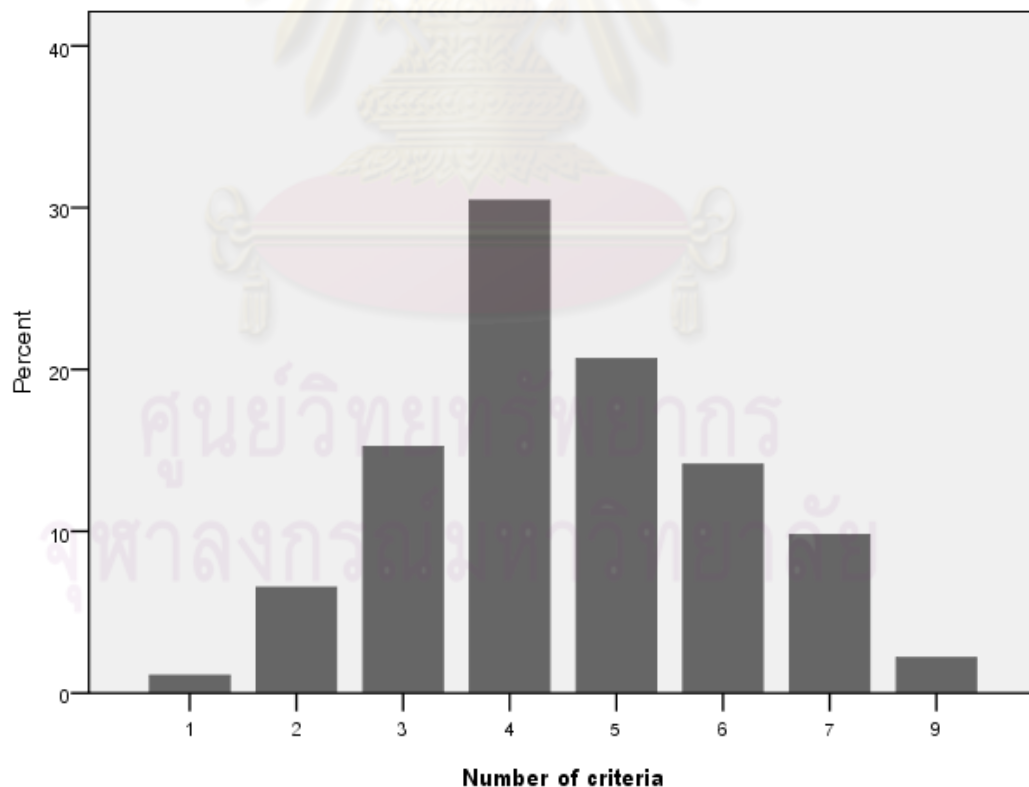
ผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรค lupus จากคลินิกโรคข้อ คลินิกโรคไต และคลินิกโรคไตเด็กที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ทั้งแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2553 กับ มีนาคม พ.ศ.2554 มีผู้ป่วยโรค lupus เพศหญิงที่อายุระหว่าง 18 ถึง 40 ปีจำนวน 230 ราย และมีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาจำนวน 92 ราย มีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษา 111 ราย เนื่องจากไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน 83 ราย ได้รับยาฮอร์โมนเพศเพื่อการคุมกำเนิดภายในช่วงระยะเวลา 3 เดือนจำนวน 16 ราย ปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษา 7 ราย ตั้งครรภ์ 3 ราย และมีภาวะหมดระดูเนื่องจากการผ่าตัด (surgical menopause) 2 ราย

รูปที่ 3 แผนภาพแสดงผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา



ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 30.4 ± 6.9 ปี (18-40 ปี) อายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรค lupus โดยเฉลี่ย 21.8 ± 6.8 ปี (9-38 ปี) ระยะเวลาที่เป็นโรคโดยเฉลี่ย 103.2 ± 67.5 เดือน (6.9-314.3 เดือน) เป็นผู้ป่วยโรค lupus อากาการทางคลินิกเข้ากับเกณฑ์ที่ได้รับการทบทวนสำหรับการจำแนกผู้ป่วยโรค lupus ของ American College of Rheumatology (ACR) อย่างน้อย 4 ข้อ จำนวน 75 ราย (ร้อยละ 82) ในจำนวนผู้ป่วย 17 รายที่มีเกณฑ์การวินิจฉัยไม่ครบเป็นผู้ป่วยโรค lupus ที่มีภาวะไตอักเสบและมีผลการตรวจชิ้นเนื้อไตยืนยันการวินิจฉัยจำนวน 14 ราย มีผู้ป่วย 3 รายได้รับการวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกโดยแพทย์เฉพาะทาง 1 รายมีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบหลายเส้น (mononeuritis multiplex) ฝุ่นดิสคอยด์และตรวจพบ ANA ในขนาดสูงและภูมิต้านทานต่อ anti-dsDNA 1 รายมีโปรตีนไข่ขาวรั่วทางไตร่วมกับการตรวจพบ ANA และภูมิต้านทานต่อ anticardiolipin ชนิด IgG และ 1 รายมีผื่นรูปผีเสื้อและ Raynaud's phenomenon ร่วมกับการตรวจพบเม็ดเลือดขาวต่ำ และ ANA

รูปที่ 4 แผนภาพแสดงจำนวนผู้ป่วยตามจำนวนเกณฑ์ที่ได้รับการทบทวนสำหรับจำแนกโรค lupus ปี ค.ศ. 1997 ของ American college of Rheumatology (N=92)

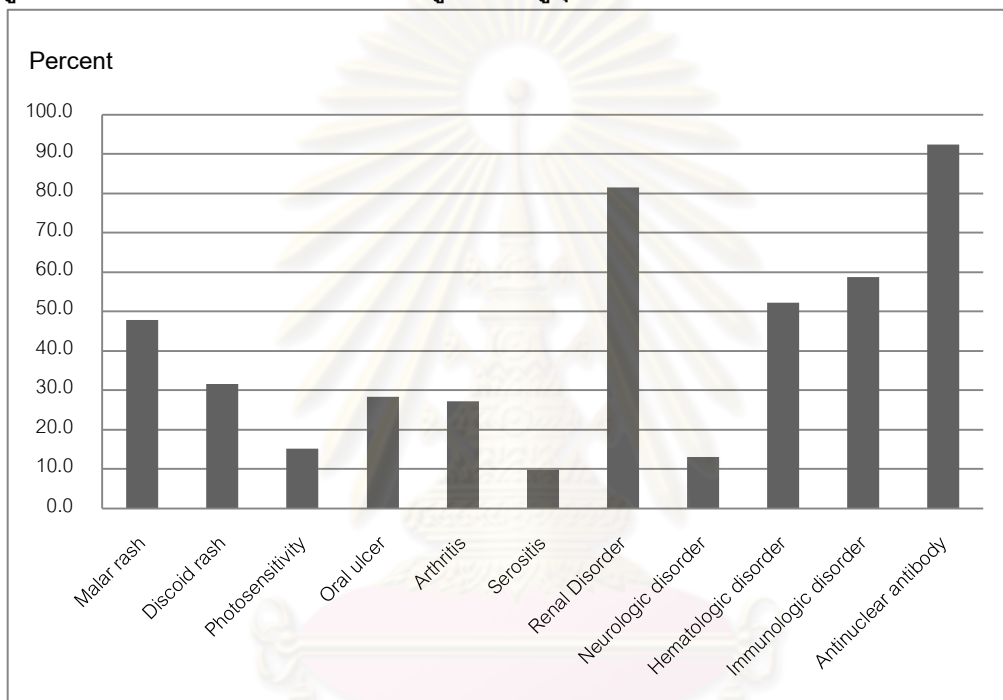


ตารางที่ 8 ตารางแสดงรายละเอียดผู้ป่วยที่ไม่ครบตามเกณฑ์ที่ได้รับการทบทวนสำหรับจำแนกโรค
 ลูปัส ปี ค.ศ. 1997 ของ American college of Rheumatology (N=17)

ผู้ป่วย	จำนวน	Weighted	
	เกณฑ์	criteria	
1	3	2.8	Biopsy-proven lupus nephritis
2	3	4.5	Biopsy-proven lupus nephritis
3	3	2.8	Mononeuritis multiplex, discoid rash, ANA and anti - dsDNA positivity
4	3	2.9	Biopsy-proven lupus nephritis
5	3	4	Lupus band test and biopsy-proven lupus nephritis
6	3	3.8	Biopsy-proven lupus nephritis
7	3	3.9	Biopsy-proven lupus nephritis
8	3	2.3	Proteinuria, ANA and anti cardiolipin IgG positivity
9	2	4	Biopsy-proven lupus nephritis
10	2	4	Biopsy-proven lupus nephritis
11	2	3.5	Biopsy-proven lupus nephritis
12	2	3.5	Biopsy-proven lupus nephritis
13	2	3	Biopsy-proven lupus nephritis
14	2	3	Biopsy-proven lupus nephritis
15	1	2.5	Biopsy-proven lupus nephritis
16	3	3.9	Biopsy-proven lupus nephritis
17	3	3	Malar rash, lymphopenia, Raynaud's phenomenon and ANA positivity

ร้อยละ 79 (73 ราย) ของผู้ป่วยมีอาการแสดงทางไต อาการในระบบอื่น ๆ ที่พบได้ รองลงมา ได้แก่ อาการทางโลหิตวิทยาพบร้อยละ 52 (48 ราย) ผื่นรูปผีเสื้อ (malar rash) ร้อยละ 48 (44 ราย) ผื่นดิสคอยด์ร้อยละ 30 (28 ราย) อาการข้ออักเสบร้อยละ 27 (25 ราย) อาการทางระบบประสาทร้อยละ 12 (11 ราย) กลุ่มอาการเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (serositis) ร้อยละ 10 (9 ราย) มีผู้ป่วยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตจำนวน 46 ราย (ร้อยละ 50) ซึ่งในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยไตอักเสบชนิด diffuse proliferative lupus nephritis 27 ราย (ร้อยละ 29)

รูปที่ 5 แผนภาพแสดงอาการแสดงของผู้ป่วยโรคลูปัสในการศึกษา (N=92)



ค่าดัชนีมวลกายโดยเฉลี่ยของผู้ป่วย 22.0 ± 4.3 (15.9-35.7) ก.ก./ตร.ม ค่าฮีโมโกลบินเฉลี่ย 11.9 ± 1.7 (7.5-15.5) กรัม/ดล. ค่าครีอะตินินเฉลี่ย 0.82 ± 0.43 (0.35-3.07) มก./ดล. ค่า GFR โดยเฉลี่ยเท่ากับ 100.3 ± 38.7 (23.7-231.2) มล./นาที มีผู้ป่วย 3 รายที่มีค่าการทำงานของไตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 มล./นาที ผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่มีการสูญเสียการทำงานของอวัยวะต่างๆ จากโรคไต มีค่า SDI เท่ากับ 1.7 ± 1.7 (0-8) มีการใช้ยาต้านมาลาเรียในผู้ป่วยร้อยละ 59 (54 ราย)

ขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขณะที่ทำการศึกษาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 9.8 ± 11.9 (0-60) มก./วัน ร้อยละ 64 (59 ราย) ของผู้ป่วยได้รับยากดภูมิต้านทานมากกว่า 1 ชนิด เมื่อจำแนกตามชนิดของยากดภูมิต้านทาน ยา cyclophosphamide (CY) เป็นยาที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 70 (64 ราย) ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous cyclophosphamide, IVC) ร้อยละ 54 (50 ราย) และยา cyclophosphamide ชนิดรับประทาน (oral CY) ร้อยละ 24 (22 ราย) ยาที่มีการใช้เป็นอันดับรองลงมาได้แก่ ยา azathioprine ร้อยละ 67 (62 ราย) ยา mycophenolate mofetil ร้อยละ 37 (34 ราย) ร้อยละ 77 (26 ราย) ของผู้ป่วยที่ได้ยา mycophenolate mofetil มีประวัติได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานมากกว่า 1 ชนิด มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา methylprednisolone ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูง (pulse methylprednisolone) รวมด้วยร้อยละ 24 (22 ราย)

พบความผิดปกติของรังไข่ในผู้ป่วยร้อยละ 38 (35 ราย) ร้อยละ 12 (11 ราย) มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด (premature ovarian failure, POF) ร้อยละ 13 (12 ราย) มีรอบระดูไม่สม่ำเสมอ ร้อยละ 11 (10 ราย) มีภาวะขาดระดูชั่วคราว ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ POF มีผลการตรวจฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำ และฮอร์โมน FSH สูงเข้าได้กับการวินิจฉัย มีผู้ป่วย 2 รายที่มีภาวะขาดระดูเป็นเวลา 48 และ 15 เดือน (sustained amenorrhea) แต่มีผลการตรวจฮอร์โมนเข้าได้กับภาวะหมดระดูระยะเริ่มแรก (early menopause) ไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหมดระดู

แม้ว่าจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนวัย (54) มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่สูบบุหรี่ จึงไม่ได้รวมการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยที่ทำการศึกษา

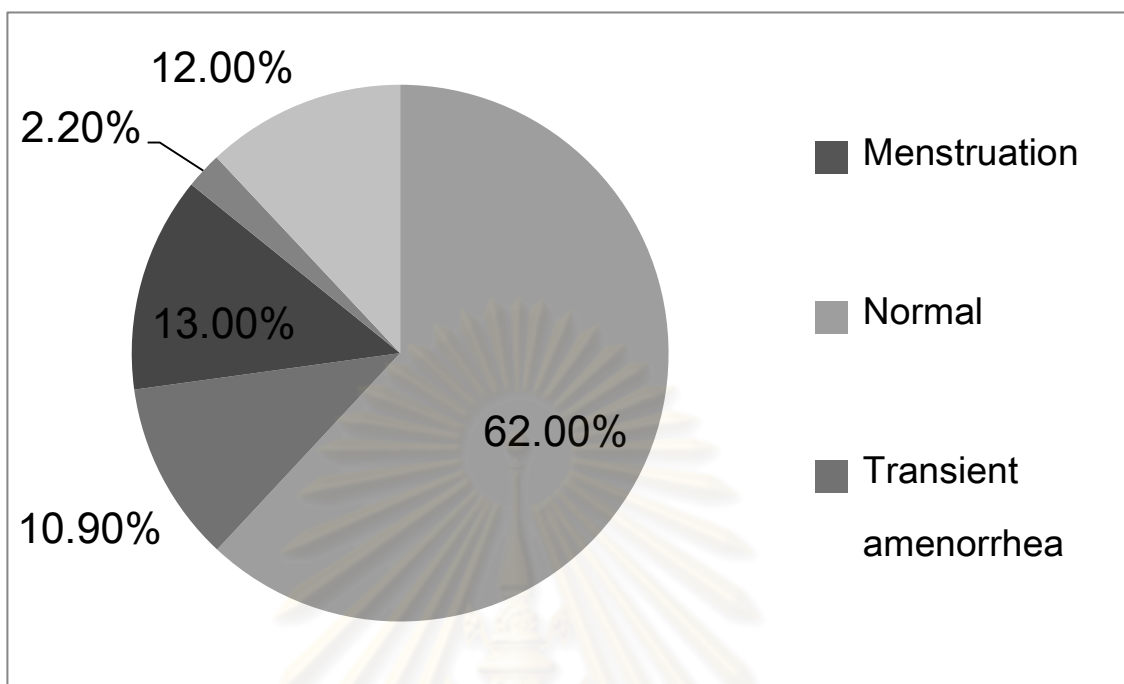
ตารางที่ 9 ตารางแสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 92)

Baseline characteristics	All patients (N=92)	Patients who meet inclusion criteria (N=75)
Age at enrollment (years)	30.4 ± 6.9 (18-40)	30.6 ± 6.8 (18-40)
Age at SLE diagnosis (years)	21.8 ± 6.8 (9-38)	21.7 ± 6.9 (9.3-38.2)
Disease duration (months)	103.2 ± 67.5 (6.9-314.3)	106.6 ± 68.6 (6.9-314.3)
Clinical manifestation		
Malar rash	44 (47.8%)	43 (57.3%)
Discoid rash	28 (30.4%)	28 (37.3%)
Arthritis	25 (27.2%)	25 (33.3%)
Serositis	9 (9.8%)	9 (12.0%)
Renal involvement	73 (79.3%)	60 (80.0%)
Biopsy proven lupus nephritis	46 (50.0%)	33 (44.0%)
WHO class 4 lupus nephritis	27 (29.3%)	17 (22.7%)
Neurological disorder	11 (12.0%)	11 (14.7%)
Hematological disorder	48 (52.2%)	47 (62.7%)
Body mass index (kg/m ²)	22.0 ± 4.3 (15.9-35.7)	21.9 ± 4.0 (16.0-34.6)
Hemoglobin (g/dL)	11.9 ± 1.7 (7.5-15.5)	11.9 ± 1.7 (7.5-15.5)
Serum creatinine (mg/dL)	0.82 ± 0.43 (0.35-3.07)	0.81 ± 0.5 (0.35-3.07)
Estimated glomerular filtration	100.3 ± 38.7 (23.7-231.2)	98.8 ± 38.8 (23.7-231.1)
SLICC/ACR damage index	1.7 ± 1.7 (0-8)	1.8 ± 1.7 (0-8)
Antimalarial treatment	54 (59.3%)	49 (66.2%)
Treatment		
Current dosage of steroid (mg/d)	9.7 ± 11.9 (0-60)	10.5 ± 12.6 (0-60)
Intravenous cyclophosphamide	50 (54.3%)	40 (53.3%)
Oral cyclophosphamide	22 (23.9%)	16 (21.3%)
Azathioprine	62 (67.4%)	52 (69.3%)
Mycophenolate mofetil	34 (37.0%)	27 (36.0%)
Menstrual pattern		
Normal	57 (62.0%)	46 (61.3%)
Transient amenorrhea	10 (10.9%)	9 (12.0%)
Irregular menstruation	12 (13.0%)	10 (13.3%)
Sustained amenorrhea	2 (2.2%)	2 (2.7%)
Premature ovarian failure	11 (12.0%)	8 (10.7%)

Mean ± standard deviation (range) or number (%)

WHO, World Health Organization; SLICC/ACR damage index, Systemic Lupus International Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE (18)

รูปที่ 6 แผนภูมิแสดงถึงความความชุกของภาวะระดูผิดปกติในผู้ป่วยโรคลูปัส (N = 92)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 ตารางแสดงผลการตรวจฮอร์โมนในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดระดับ (N=13)

ผู้ป่วย	ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2		ระยะเวลาที่มีภาวะขาดระดับ (เดือน)
	E2	FSH	E2	FSH	
1	< 18.35	> 200	36.9	>200	50
2	53.55	171.7	67.4	170.6	98
3	94.68	57.04	<18.35	73.87	62
4	64.71	194.7	36	>200	25
5	59.44	103.5	49.21	77.72	74
6	57.19	111.7	48.48	117.6	62
7	41	105.6	32.09	102.9	12
8	254.5	3.93	1401	6.82	15
9	49.24	127.3	51.27	127.7	87
10	1135	18.55	-	-	48
11	38.29	133.9	-	-	36
12	30.81	93.46	52.94	63.05	53
13	87.02	77.49	19.99	60.92	8

E2, estradiol; FSH, follicle stimulating hormone

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนด

อายุเมื่อวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนของผู้ป่วยกลุ่ม POF และกลุ่มที่ไม่มี POF ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22.5 ± 8.1 เทียบกับ 21.7 ± 6.6 ปี, p - value = 0.697, 95% CI (-5.2, 3.5)) แต่พบว่ากลุ่ม POF มีอายุมากกว่า อายุเฉลี่ยขณะที่ทำการศึกษา 35.8 ± 4.0 เทียบกับ 29.7 ± 6.9 ปีในกลุ่มเปรียบเทียบ (p - value < 0.001, 95% CI (-9.1,-3.2)) และมีระยะเวลาที่เป็นโรคนานกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ 159.0 ± 71.9 เทียบกับ 95.7 ± 63.7 เดือน (p - value = 0.003, 95% CI (-104.6,-22.1)) ส่วนค่าดัชนีมวลกายและค่าฮีมोगلوبินมีค่าใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

การทำงานของไตโดยวิเคราะห์จากค่าครีอะตินินและค่า GFR ในผู้ป่วยกลุ่ม POF ต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่มี POF ทั้งค่าครีอะตินินมากกว่า (1.1 ± 0.6 เทียบกับ 0.8 ± 0.4 มก./ดล, p - value = 0.046, 95% CI (-0.6,-0.005)) และค่า GFR น้อยกว่า (77.0 ± 32.5 เทียบกับ 104.0 ± 38.5 มล./นาที, p - value = 0.010, 95% CI (8.3,58.4)) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สัดส่วนการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดชนิดเม็ดรวมของผู้ป่วยกลุ่ม POF ร้อยละ 45.5 (5 ราย) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี POF ร้อยละ 13.6 (11 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p - value = 0.021) ในขณะที่ประวัติการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ร้อยละ 9.1 (1 ราย) ในกลุ่ม POF และ ร้อยละ 17.3 (14 ราย) ในกลุ่มที่ไม่มี POF (p - value = 0.685)

มีแนวโน้มว่าในกลุ่ม POF จะมีจำนวนครั้งการทำเรีบของโรคมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี POF ทั้งการทำเรีบโดยรวม การทำเรีบไม่รุนแรง และการทำเรีบรุนแรง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่ม POF มีจำนวนการทำเรีบโดยรวม 6.2 ± 4.8 เทียบกับ 4.2 ± 2.6 ครั้งในกลุ่มที่ไม่มี POF (p - value = 0.197, 95% CI (-5.2,1.2)) การทำเรีบไม่รุนแรง 1.6 ± 1.6 ครั้งในกลุ่ม POF เทียบกับ 1.2 ± 1.4 ครั้งในกลุ่มที่ไม่มี POF (p - value = 0.359, 95% CI (-1.3,0.5)) และการทำเรีบรุนแรง 4.6 ± 3.9 ครั้งในกลุ่ม POF เทียบกับ 2.9 ± 1.8 ครั้งในกลุ่มที่ไม่มี POF (p - value = 0.183, 95% CI (-4.3,0.9)) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่า SDI ในกลุ่ม POF มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี POF (2.6 ± 1.1 เทียบกับ 1.7 ± 1.7 , p - value = 0.102, 95% CI (-2.0,0.2)) อย่างไรก็ตามไม่มีความสำคัญทางสถิติ เมื่อแยกวิเคราะห์ตามแต่ละระบบ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี POF เมื่อเทียบกับกลุ่ม POF มีค่า SDI ของระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า (0.2 ± 0.4 เทียบกับ 0, p - value < 0.001, 95% CI (0.1, 0.3)) และค่า SDI ของหลอดเลือดส่วนปลายมากกว่า (0.1 ± 0.3 เทียบกับ 0, p - value = 0.002, 95% CI (0.04, 0.2)) ค่า SDI ของอวัยวะอื่นมีค่าใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ทั้งตา (p - value = 0.105) ระบบประสาทและจิตเวช (p - value = 0.376) ไต (p - value = 0.251) ระบบหายใจ (p - value = 0.443) ระบบกระดูกกล้ามเนื้อ (p - value = 0.087) และระบบผิวหนัง (p - value = 0.097) มีผู้ป่วยเป็นเบาหวาน 2 รายในกลุ่มที่ไม่มีภาวะ POF (p - value = 0.603) ทั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยใดในการศึกษาที่มีความผิดปกติของทางเดินอาหารเรื้อรังหรือเป็นมะเร็ง

สัดส่วนของผู้ป่วยสองกลุ่มที่ได้รับยาต้านมาลาเรียมีค่าใกล้เคียงกัน ร้อยละ 46 (5 ราย) ในกลุ่ม POF และร้อยละ 61 (49 ราย) ในกลุ่มที่ไม่มี POF (p - value = 0.334)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

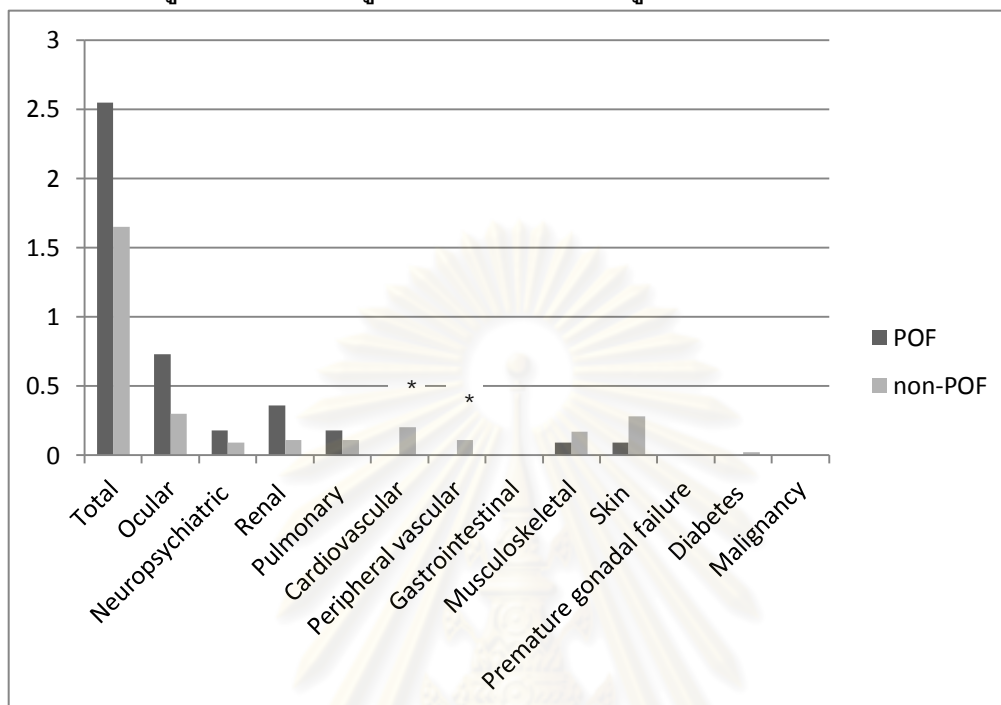
ตารางที่ 11 ตารางเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด (N=92)

	POF n=11	no POF n=81	p-value	95% CI
Age at enrollment (years)	35.8 ± 4.0	29.7 ± 6.9	<0.001	(-9.1,-3.2)
Age at diagnosis (years)	22.5 ± 8.1	21.7 ± 6.6	0.697	(-5.2,3.5)
Duration of disease (months)	159.0 ± 71.9	95.7 ± 63.7	0.003	(-104.6,-22.1)
Body mass index (kg/m ²)	21.1 ± 1.8	22.1 ± 4.5	0.190	(-0.5,2.5)
Hemoglobin (g/dL)	11.7 ± 1.8	11.9 ± 1.7	0.772	(-1.0,1.3)
Serum creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.6	0.8 ± 0.4	0.046	(-0.6,-0.005)
Estimated glomerular filtration (mL/min)	71.0 ± 31.4	104.3 ± 38.0	0.01	(8.3,58.4)
History of hormonal use				
Oral contraceptive pill	5 (45.5%)	11 (13.6%)	0.021	
Progesterone	1 (9.1%)	14 (17.3%)	0.685	
Flare	6.2 ± 4.8	4.2 ± 2.6	0.197	(-5.2,1.2)
Minor flare	1.6 ± 1.6	1.2 ± 1.4	0.359	(-1.3,0.5)
Major flare	4.6 ± 3.9	2.9 ± 1.8	0.183	(-4.3,0.9)
SLICC/ACR damage index	2.6 ± 1.1	1.7 ± 1.7	0.102	(-2.0,0.2)
Ocular	0.7 ± 0.8	0.3 ± 0.5	0.105	(-1.0,0.1)
Neuropsychiatric	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.376	(-0.3,0.1)
Renal	0.4 ± 0.7	0.1 ± 0.4	0.251	(-0.7,0.2)
Pulmonary	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.4	0.443	(-0.2,0.5)
Cardiovascular	0	0.2 ± 0.4	<0.001	(0.1,0.3)
Peripheral vascular	0	0.1 ± 0.3	0.002	(0.04,0.2)
Gastrointestinal	0	0		
Musculoskeletal	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.087	(-0.2,0.4)
Skin	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.6	0.097	(-0.04,0.4)
Diabetes	0	0.02 ± 0.16	0.603	(-0.07, 0.1)
Malignancy	0	0		
Antimalarial treatment	5 (45.5%)	49 (61.2%)	0.334	

Mean ± S.D. (range) and number (%)

POF, premature ovarian failure; 95%CI, 95% confidence interval; SLICC/ACR damage index, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE(18)

รูปที่ 7 แผนภาพแสดงค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคลูปัส ตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE (SLICC/ACR) damage index เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด (N=92)



*, p-value < 0.05

ขนาดของยาคอรีติโคสเตียรอยด์เฉลี่ยที่ได้รับในปัจจุบันไม่ต่างกันในผู้ป่วยโรคไตที่มี POF และผู้ป่วยที่ไม่มี POF (7.9 ± 9.0 เทียบกับ 9.9 ± 12.3 มก./วัน, p - value = 0.606, 95% CI (-5.6, 9.6)) เมื่อวิเคราะห์จำแนกตามชนิดของยากดภูมิต้านทาน พบว่ายา cyclophosphamide เป็นยาที่มีการใช้มากที่สุด สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide รวมทั้งชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำและชนิดรับประทาน พบว่าร้อยละ 91 (10 ราย) ของผู้ป่วยในกลุ่ม POF และร้อยละ 67 (54 ราย) ในกลุ่มที่ไม่มี POF ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide (p -value = 0.163)

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยในกลุ่ม POF และกลุ่มที่ไม่มี POF พบว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา IVC ใกล้เคียงกัน ร้อยละ 55 (6 ราย) เทียบกับร้อยละ 54 (42 ราย) (p - value = 0.989) ในขณะที่จำนวนครั้งที่ได้รับยา IVC มากกว่า (13.5 ± 7.8 เทียบกับ 9.4 ± 6.5 ครั้ง, p - value = 0.162, 95% CI (-9.4, 6.5)) ปริมาณยา IVC สะสมมากกว่า (12.0 ± 4.5 เทียบกับ 8.4 ± 6.2 กรัม, p - value = 0.217, 95% CI (-9.4, 2.2)) และระยะเวลาที่ได้รับยา IVC นานกว่า (35.7 ± 32.3 เทียบกับ 15.0 ± 24.6 เดือน, p - value = 0.680 (-43.0, 1.6)) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ร้อยละ 46 (5 ราย) ของผู้ป่วยในกลุ่ม POF และร้อยละ 21 (17 ราย) ในกลุ่มที่ไม่มี POF ได้รับการรักษาด้วยยา oral CY และไม่มี ความแตกต่างกันในผู้ป่วยสองกลุ่ม (p - value = 0.125) แต่พบว่าได้รับปริมาณยาสะสมโดยเฉลี่ยมากกว่า (60.3 ± 26.3 เทียบกับ 13.8 ± 13.6 กรัม, p - value = 0.015, 95% CI (-78.6, -14.3)) และระยะเวลาที่ได้รับยา oral CY โดยเฉลี่ยนานกว่า (47.4 ± 24.8 เทียบกับ 7.5 ± 10.2 เดือน, p - value = 0.021, 95% CI (-70.4,-9.5)) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม POF เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี POF

เมื่อจำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามปริมาณยา cyclophosphamide สะสม กลุ่มแรกได้รับปริมาณยาสะสมน้อยกว่า 5 กรัม กลุ่มที่สองได้รับปริมาณยาสะสม 5 – 10 กรัม และกลุ่มสุดท้ายได้รับปริมาณยาสะสมมากกว่า 10 กรัม พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ POF ร้อยละ 90 (9 ราย) ได้รับปริมาณยาสะสมมากกว่า 10 กรัม และร้อยละ 10 (1 ราย) ได้รับปริมาณยาสะสม 5 – 10 กรัม ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มี POF ร้อยละ 30 (16 ราย) ได้รับปริมาณยาสะสมไม่เกิน 5 กรัม และมีผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณยาสะสม 5 – 10 กรัมและมากกว่า 10 กรัมในสัดส่วนที่เท่ากัน ร้อยละ 35 (19 ราย)

ร้อยละ 72.8 (59 ราย) ในกลุ่มที่ไม่มี POF ได้รับการรักษาด้วยยา azathioprine มากกว่า ร้อยละ 27.3 (2 ราย) ในกลุ่ม POF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p – value = 0.005) และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil ในสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ร้อยละ 55 (6 ราย) ในผู้ป่วยโรคไตที่มี POF และร้อยละ 35 (28 ราย) ในผู้ป่วยที่ไม่มี POF (p – value = 0.318)

ในผู้ป่วยจำนวน 18 รายที่ได้รับยา cyclophosphamide ปริมาณสะสมไม่เกิน 6000 มก. ไม่พบภาวะ POF มีผู้ป่วยจำนวน 8 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา IVC และ oral CY 2 รายในกลุ่ม POF และ 6 รายในกลุ่มที่ไม่มี POF



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 ตารางเปรียบเทียบการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด (N=92)

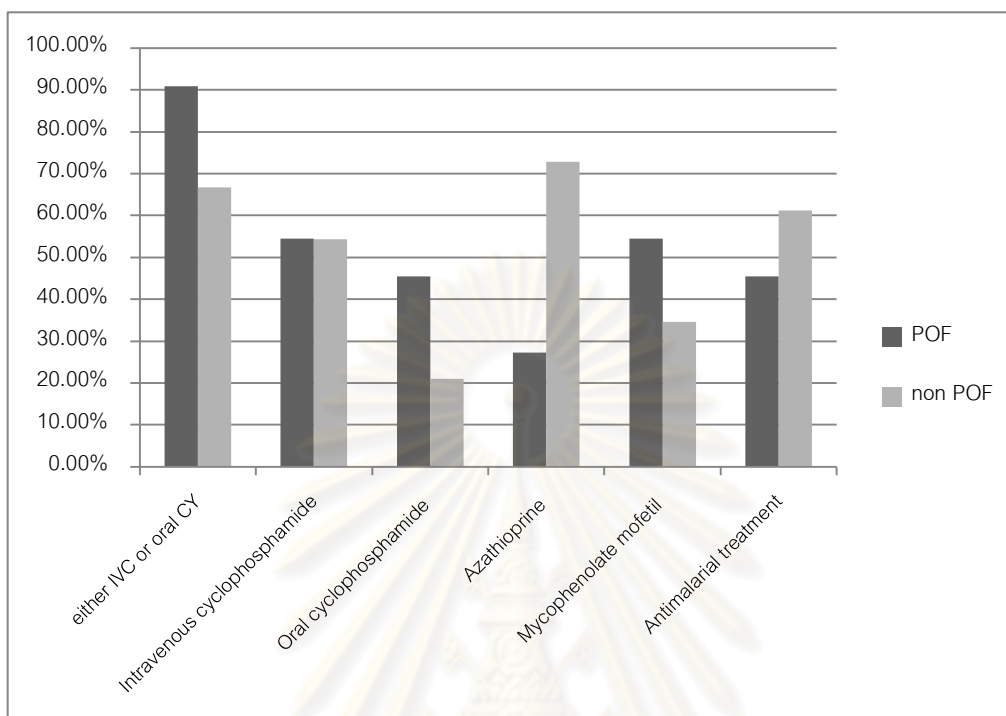
Medication	POF n=11	no POF n=81	p-value	95% CI
Current dosage of steroid (mg/d)	7.9 ± 9.0	9.9 ± 12.3	0.606	(-5.6,9.6)
Intravenous cyclophosphamide	6 (54.5%)	42 (54.3%)	0.989	
Number of pulse IVC	13.5 ± 7.8	9.4 ± 6.5	0.162	(-9.9,1.7)
Cumulative dose (grams)	12.0 ± 4.5	8.4 ± 6.2	0.217	(-9.4,2.2)
Duration of treatment (months)	35.7 ± 32.3	15.0 ± 24.6	0.680	(-43.0,1.6)
Oral cyclophosphamide	5 (45.5%)	17 (21.0%)	0.125	
Cumulative dose (grams)	60.3 ± 26.3	13.8 ± 13.6	0.015	(-78.6, -14.3)
Duration of treatment (months)	47.4 ± 24.8	7.5 ± 10.2	0.021	(-70.4,-9.5)
either IVC or oral CY	10 (90.9%)	54 (66.7%)	0.163	
Total CY cumulative dose (grams)	34.9 ± 33.1	6.8 ± 9.3	0.018	(-50.5, -5.8)
Cyclophosphamide cumulative dose				
<5 grams	0 (0%)	16 (29.6%)		
5-10 grams	1 (10%)	19 (35.2%)		
>10 grams	9 (90%)	19 (35.2%)		
Azathioprine	2 (27.3%)	59 (72.8%)	0.005	
Mycophenolate mofetil	6 (54.5%)	28 (34.6%)	0.318	

Mean ± S.D. (range) and number (%)

POF, premature ovarian failure; 95%CI, 95% confidence interval; SLICC/ACR damage index, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE(18)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 8 แผนภาพแสดงชนิดของยากดภูมิต้านทานในผู้ป่วยที่มีภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนด (N=92)



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พบว่าภาวะไตอักเสบจากโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นข้อบ่งชี้หลักของการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่ สำคัญของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ร้อยละ 64 (7 ราย) ในกลุ่ม POF และร้อยละ 77 (62 ราย) ในกลุ่มที่ไม่มี POF ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยสองกลุ่ม (p - value = 0.458) ข้อบ่งชี้อื่นในการให้ยากดภูมิคุ้มกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม POF และกลุ่มที่ไม่มี POF พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งภาวะหลอดเลือดอักเสบ ร้อยละ 18 (2 ราย) เทียบกับร้อยละ 7 (6 ราย) (p - value = 0.244) ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเนื่องจากภูมิคุ้มกัน ร้อยละ 18 (2 ราย) เทียบกับ ร้อยละ 6 (5 ราย) (p - value = 0.169) และภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน ร้อยละ 9 (1 ราย) เทียบกับ ร้อยละ 4 (3 ราย) (p - value = 0.405)

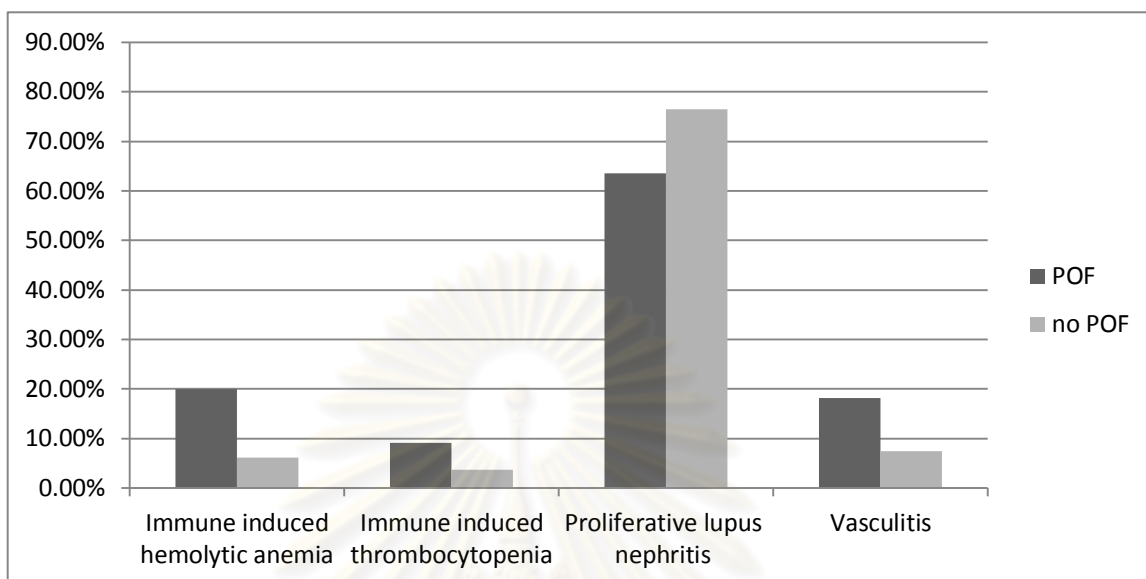
ตารางที่ 13 ตารางแสดงข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะ หมดระดูก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดระดูก่อนกำหนด (N=92)

Indication	POF	no POF	p-value
	N=11	N=81	
Immune induced hemolytic anemia	2 (20.0%)	5 (6.2%)	0.169
Immune induced thrombocytopenia	1 (9.1%)	3 (3.7%)	0.405
Proliferative lupus nephritis	7 (63.6%)	62 (76.5%)	0.458
Vasculitis	2 (18.2%)	6 (7.4%)	0.244

Number (%)

POF, premature ovarian failure

รูปที่ 9 แผนภาพแสดงข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะ
หมดกระดูกก่อนกำหนดและไม่มีภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนด (N=92)



ผลการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ ไม่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา IVC และกลุ่มที่ไม่ได้รับ IVC มีอายุเฉลี่ยในขณะที่ทำการศึกษาใกล้เคียงกัน (30.6 ± 7.0 เทียบกับ 30.2 ± 9.6 ปี, p -value = 0.800, 95% CI (-3.3,2.5)) และได้รับการวินิจฉัยโรคไตเมื่ออายุใกล้เคียงกัน (21.2 ± 6.5 เมื่อเทียบกับ 22.5 ± 7.1 ปี, p -value = 0.340, 95% CI (-1.5,4.2)) ระยะเวลาที่เป็นโรคเฉลี่ยใกล้เคียงกัน (112.7 ± 65.2 เมื่อเทียบกับ 91.9 ± 69.27 เดือน, p -value = 0.142, 95% CI (-48.7,7.1)) พบว่าดัชนีมวลกายของผู้ป่วยในกลุ่ม IVC มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ IVC (22.9 ± 4.2 เทียบกับ 21.0 ± 4.3 กก./พื้นที่ผิว (ตร.ม.), p -value = 0.032, 95% CI (-3.7,-0.2))

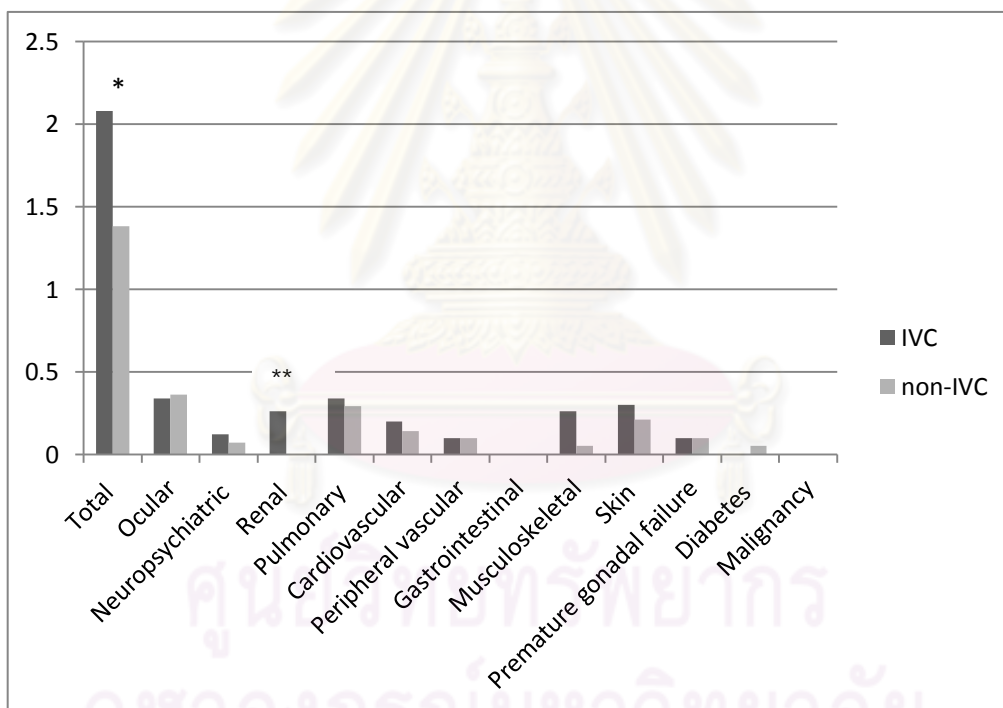
เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ IVC และไม่ได้ IVC พบว่าค่าฮีโมโกลบินไม่มีความแตกต่างกัน (11.7 ± 1.6 เทียบกับ 12.0 ± 1.9 กรัม/ดล., p -value = 0.361, 95% CI (-0.4,1.1)) การทำงานของไตในกลุ่ม IVC ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ IVC ในกลุ่ม IVC มีค่าครีอะตินินมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ IVC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.94 ± 0.5 เทียบกับ 0.68 ± 0.2 มก./ดล., p -value = 0.004, 95% CI (-0.4,-0.8)) และค่า GFR ในกลุ่ม IVC ต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับ IVC (97.3 ± 44.7 เทียบกับ 103.8 ± 30.2 มล./นาที, p -value = 0.434, 95% CI (-10.0,23.0)) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยในกลุ่ม IVC มีค่า SDI มากกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (2.1 ± 1.9 เมื่อเทียบกับ 1.4 ± 1.3 , p -value = 0.041, 95% CI (-1.4,-0.03)) เมื่อจำแนกตามอวัยวะ พบว่าค่า SDI ของไตในกลุ่ม IVC มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ IVC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.3 ± 0.6 เทียบกับ 0, p -value = 0.004, 95% CI (-0.4,-0.09)) ค่า SDI ตามอวัยวะอื่นในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ทั้งตา (0.34 ± 0.6 เทียบกับ 0.4 ± 0.6 , p -value = 0.889, 95% CI (-0.2,0.3)) ระบบประสาทและอาการทางจิตเวช (0.1 ± 0.4 เทียบกับ 0.07 ± 0.3 , p -value = 0.490, 95% CI (-0.2,0.01)) ระบบหายใจ (0.3 ± 0.7 เทียบกับ 0.3 ± 0.5 , p -value = 0.673, 95% CI (-0.3,0.2)) หัวใจและหลอดเลือด (0.2 ± 0.5 เทียบกับ 0.1 ± 0.4 , p -value = 0.507, 95% CI (-0.2,0.1)) หลอดเลือดส่วนปลาย (0.1 ± 0.3 เทียบกับ 0.1 ± 0.3 , p -value = 0.940, 95% CI (-0.1,0.1)) กระดูกและกล้ามเนื้อ (0.3 ± 0.6 เทียบกับ 0.05 ± 0.2 , p -value = 0.067, 95% CI (-0.4,0.04)) ระบบผิวหนัง (0.3 ± 0.5 เทียบกับ 0.2 ± 0.6 , p -value = 0.461, 95% CI (-0.3,0.1)) ต่อมเพศ (0.1 ± 0.3 เทียบกับ 0.1 ± 0.3 , p -value = 0.989, 95% CI (-0.1,0.1)) มีผู้ป่วยเป็นเบาหวาน 2 รายเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ได้ IVC (0 เทียบกับ 0.05 ± 0.2 , p -value = 0.160, 95% CI (-0.02,0.1)) ทั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยในการศึกษาที่มี

ความผิดปกติของทางเดินอาหารเรื้อรังหรือเป็นมะเร็ง ความชุกของภาวะหมดระดูมีค่าใกล้เคียงกัน (p-value = 0.989) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ร้อยละ 12 (6 ราย) ในกลุ่ม IVC เมื่อเทียบกับร้อยละ 12 (5 ราย) ในกลุ่มที่ไม่ได้ IVC

ร้อยละ 51 (25 ราย) ในกลุ่ม IVC และร้อยละ 69 (29 ราย) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ IVC ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมาลาเรีย (p-value = 0.081)

รูปที่ 10 แผนภาพแสดงค่าดัชนีบ่งชี้การสูญเสียการทำงานของอวัยวะในผู้ป่วยโรคลูปัส ตามเกณฑ์ของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE (SLICC/ACR) damage index เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และไม่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ



*, p-value < 0.05; **, p-value < 0.01

ขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เฉลี่ยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม IVC และกลุ่มที่ไม่ได้ IVC มีค่าใกล้เคียง (11.1 ± 14.6 เทียบกับ 8.0 ± 7.4 มก./วัน, p - value = 0.201, 95% CI (-7.8,1.7)) ไม่มีความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย oral CY ร้อยละ 16 (8 ราย) ในกลุ่ม IVC และร้อยละ 33.3 (14 ราย) ในกลุ่มที่ไม่ได้ IVC (p - value = 0.052) และเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้ IVC และไม่ได้ IVC พบว่าปริมาณยา oral CY สะสมไม่แตกต่างกัน (18.9 ± 30.6 เทียบกับ 27.5 ± 23.5 กรัม, p - value = 0.470, 95% CI (-15.7,32.8)) และระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยา oral CY ไม่แตกต่างกัน (17.8 ± 23.0 เทียบกับ 15.8 ± 22.5 เดือน, p - value = 0.845, 95% CI (-22.9,19.0))

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางที่ได้รับการรักษาด้วยยา IVC และไม่ได้ IVC ได้รับยา azathioprine ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 74 (37 ราย) เทียบกับร้อยละ 60 (25 ราย), p - value = 0.140) และได้รับยา mycophenolate mofetil ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 36 (18 ราย) เทียบกับร้อยละ 38 (16 ราย), p -value = 0.836)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14 ตารางเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีด
เข้าหลอดเลือดดำและไม่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (N=92)

	IVC N=50	no IVC N=42	p-value	95% CI
Age at enrollment (years)	30.6 ± 7.0	30.2 ± 6.9	0.800	(-3.3,2.5)
Age at diagnosis (years)	21.2 ± 6.5	22.5 ± 7.1	0.340	(-1.5,4.2)
Duration of disease (months)	112.7 ± 65.2	91.9 ± 69.2	0.142	(-48.7,7.1)
Body mass index (kg/m ²)	22.9 ± 4.2	21.0 ± 4.3	0.032	(-3.7,-0.2)
Hemoglobin (g/dL)	11.7 ± 1.6	12.0 ± 1.9	0.361	(-0.4,1.1)
Serum creatinine (mg/dL)	0.94 ± 0.5	0.68 ± 0.2	0.004	(-0.4,-0.8)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min)	97.3 ± 44.7	103.8 ± 30.2	0.434	(-10.0,23.0)
SLICC/ACR damage index	2.1 ± 1.9	1.4 ± 1.3	0.041	(-1.4,-0.03)
Ocular	0.34 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.889	(-0.2,0.3)
Neuropsychiatric	0.1 ± 0.4	0.07 ± 0.3	0.490	(-0.2,0.01)
Renal	0.3 ± 0.6	0	0.004	(-0.4,-0.09)
Pulmonary	0.3 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.673	(-0.3,0.2)
Cardiovascular	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.4	0.507	(-0.2,0.1)
Peripheral vascular	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.940	(-0.1,0.1)
Gastrointestinal	0	0		
Musculoskeletal	0.3 ± 0.6	0.05 ± 0.2	0.067	(-0.4,-0.04)
Skin	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.461	(-0.3,0.1)
Premature gonadal failure	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.989	(-0.1, 0.1)
Diabetes	0	0.05 ± 0.2	0.160	(-0.02, 0.1)
Malignancy	0	0		
Premature ovarian failure	6 (12.0%)	5 (11.9%)	0.989	
Antimalarial treatment	25 (51.0%)	29 (69.0%)	0.081	
Medication				
Current dosage of corticosteroid (mg/d)	11.1 ± 14.6	8.0 ± 7.4	0.201	(-7.8,1.7)
Oral cyclophosphamide	8 (16.0%)	14 (33.3%)	0.052	
Cumulative dose (grams)	18.9 ± 30.6	27.5 ± 23.5	0.470	(-15.7,32.8)
Duration of treatment (months)	17.8 ± 23.0	15.8 ± 22.5	0.845	(-22.9,19.0)
Azathioprine	37 (74.0%)	25 (59.5%)	0.140	
Mycophenolate mofetil	18 (36.0%)	16 (38.1%)	0.836	

Mean ± S.D. (range) and number (%)

IVC, intravenous cyclophosphamide; 95%CI, 95% confidence interval; SLICC/ACR damage index, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Index for SLE(18)

การวิเคราะห์สหสัมพันธ์และความถดถอยเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนดในผู้ป่วยโรคไต

จากการวิเคราะห์สหสัมพันธ์และความถดถอยโดยใช้ binary logistic regression เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของตัวแปรมากกว่า 2 ตัวที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะหมดกระดูกก่อนวัย โดยศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ อายุเมื่อวินิจฉัยมากกว่า 25 ปี อายุในขณะที่ทำการศึกษามากกว่า 30 ปี ค่า SDI ที่มากกว่า 2 การกำเริบของโรคมากกว่า 8 ครั้ง ค่า GFR ที่มากกว่า 30 มล./นาที และปริมาณยา cyclophosphamide สะสมมากกว่า 10 กรัม พบว่าปริมาณยา cyclophosphamide สะสมมากกว่า 10 กรัมเป็นตัวแปรอิสระ (independent risk factor) เพียงปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับภาวะหมดกระดูก โดยมีค่า Hazard ratio = 17.0 (p - value = 0.010, 95%CI (1.96, 147.72))

ตารางที่ 10 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์สหสัมพันธ์และความถดถอย (binary logistic regression)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1	CY>10 grams	2.833	1.103	6.596	1	0.010	17.000	1.956	147.721
	Constant	-3.526	1.015	12.080	1	0.001	0.029		
Step 2	GFR>30 mL/min	-21.203	6996.698	<0.001	1	0.998	0.000	<0.001	
	CY>10 grams	20.510	6996.698	<0.001	1	0.998	807737437.045	<0.001	
	Constant	<0.001	1.414	<0.001	1	1.000	1.000		
Step 3	GFR>30 mL/min	-1.812	1.465	1.531	1	0.216	0.163	0.009	2.882
	Constant	<0.001	1.414	<0.001	1	1.000	1.000		

a. Variable(s) entered on step 1: Cyclophosphamide cumulative dose > 10 grams

b. Variable(s) entered on step 2: Glomerular filtration rate > 30 mL/min

c. Stepwise procedure stopped because removing the least significant variable result in a previously fitted model.

df, degree of freedom; 95%CI, 95% confidence interval; SLICC/ACR Damage Index, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology for SLE(18); GFR, Estimated glomerular filtration rate

บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

มีผู้ป่วยร้อยละ 24 ได้รับการรักษาด้วย pulse methylprednisolone ร่วมกับยากดภูมิ ต้านทาน ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา IVC การรักษาด้วย pulse methylprednisolone ร่วมกับยา IVC มีข้อมูลว่าช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โดยที่ไม่เพิ่มภาวะแทรกซ้อน (43)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา azathioprine ในกลุ่มที่ไม่มี POF มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี POF แสดงว่าการได้รับการรักษาด้วย azathioprine ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด POF เหมือนกับในผลการศึกษา ของ Mcdermott และ mycophenolate mofetil ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนดคล้ายคลึงกับในการศึกษาของ Chan และ Ginzler (11, 47, 57, 58)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มี POF มีอายุมากกว่า ระยะเวลาที่เป็นโรคนานกว่า ค่า GFR ต่ำกว่า ผู้ป่วยที่ไม่มี POF มีแนวโน้มของการเกิดโรคกำเริบโรคบ่อยกว่าและค่า SDI มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหมดระดู

การได้รับยา cyclophosphamide เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดภาวะหมดระดูในผู้ป่วยโรคไต (6, 7, 9, 11, 43-45, 51, 61) ผู้ป่วยที่มีภาวะ POF มากกว่าร้อยละ 90 ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ไม่ว่าจะชนิดรับประทาน หรือชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แม้ว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา CY จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่พบว่าในผู้ป่วยที่มี POF มีจำนวนครั้งที่ได้รับยา IVC ระยะเวลาที่ได้รับยา และปริมาณยาสะสมมากกว่า

ในการศึกษานี้พบว่า ไม่เกิด POF ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ที่มีปริมาณยาสะสมไม่เกิน 6000 มก. และพบว่าปริมาณยา cyclophosphamide สะสมมากกว่า 10 กรัมเป็นปัจจัยอิสระที่ทำให้เกิดภาวะหมดระดูก่อนวัย คล้ายคลึงกับในการศึกษาของ Gonzalez และคณะ พบว่าระยะเวลาที่เป็นโรคนานกว่า 6.42 ปีและจำนวนครั้งของการได้รับยา IVC มากกว่า 6 ครั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด POF (51) และการศึกษาของ Soares และคณะ พบว่าจำนวนครั้งของการได้รับยา IVC มากกว่า 12 ครั้งและปริมาณยา cyclophosphamide สะสมมากกว่า 9.3 กรัมเป็นปัจจัยอิสระที่เพิ่ม POF (49) ในการศึกษานี้ไม่สามารถแสดงความ

แตกต่างของการเกิดภาวะ POF ในผู้ป่วยที่ได้รับยา IVC และไม่ได้รับยา IVC อาจจะเป็นผลจากหนึ่งในสามของกลุ่มที่ไม่ได้รับยา IVC ได้รับยา oral CY

ความชุกของภาวะขาดระดับก่อนกำหนดเท่ากับร้อยละ 12 ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (6, 41, 48, 51) แต่เมื่อเทียบกับในชาวเอเชีย แต่พบว่าความชุกของการเกิดภาวะหมดระดับก่อนวัยในการศึกษานี้น้อยกว่าการศึกษาอื่นในผู้ป่วยชาวเอเชีย จากการศึกษาของ Mok และของ Fatnoon พบความชุกของภาวะหมดระดับก่อนวัยร้อยละ 26 – 30 อาจจะเป็นผลเนื่องจากความหลากหลายของอาการแสดง การรักษา และการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคลูปัสในแต่ละการศึกษา (62) จากการศึกษาที่พบว่ามีปัจจัยด้านเชื้อชาติ กรรมพันธุ์ (22) สภาวะเศรษฐกิจ สังคม (26) และสิ่งแวดล้อมมีผลต่อความชุกของโรคและการดำเนินโรค (1) และอาจจะมี ความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยชาวเอเชียและผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น การศึกษาของผู้ป่วยโรคลูปัสชาวเอเชียในระยะยาวเพื่อศึกษาการพยากรณ์โรคนั้นยังมีน้อย และอาจจะเป็นโอกาสในการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

โรคทางหลอดเลือดและหัวใจพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็นโรคลูปัส มากกว่าประชากรทั่วไป 3 เท่า และมากกว่าประชากรปกติเพศหญิงที่มีอายุใกล้เคียงกัน 50 เท่า เป็นผลอันเนื่องมาจากโรคลูปัสที่มีการหลังซัยไตโคเนกการการอักเสบที่มีฤทธิ์ส่งเสริมการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเพิ่มขึ้น (63) ผลจากการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์ และโรคววม ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งก่อนกำหนด (premature atherosclerosis) โดยที่ไม่ขึ้นกับชนิดของยากดภูมิต้านทานและการเกิด POF

ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มี POF มีการกำเริบของโรคมากกว่า จากการศึกษาที่พบว่า การกำเริบของโรคมีผลกับการทำงานของรังไข่ทั้งโดยตรงจากการสร้างภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อรังไข่และคอร์ปัสลูเตียม ทำให้เกิดการอักเสบของรังไข่ (11) และผลโดยอ้อมทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง (11, 39-41) ซึ่งรบกวน hypopituitary-adrenal axis ลดการหลั่งฮอร์โมน FSH ทำให้มีระดับผิดปกติ จากการศึกษาของ Pasato และคณะในผู้ป่วยโรคลูปัสเพศหญิง อายุตั้งแต่ 18 – 39 ปีที่ไม่ได้รับยากลุ่ม alkylating agent พบว่าผู้ป่วยมีภาวะระดับผิดปกติร้อยละ 53 ค่า SLEDAI เฉลี่ยและสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า SLEDAI มากกว่าหรือเท่ากับ 8 ในกลุ่มที่มีภาวะระดับผิดปกติมากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะระดับผิดปกติ แสดงว่าการกำเริบของโรคมีความสัมพันธ์กับภาวะระดับผิดปกติในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา cyclophosphamide และไม่พบภาวะหมดระดับก่อนวัยในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา cyclophosphamide (39)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามต่อเนื่องในคลินิกโรคเฉพาะทาง ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากและมีอัตราการรอดชีวิตต่ำไม่ได้รวมอยู่ในการศึกษา สังเกตได้จากผู้ป่วยในการศึกษามีค่า SDI น้อย มีผู้ป่วยเพียง 5 รายที่มีค่าครีอะตินินมากกว่า 1.5 มก./ดล. และไม่มีผู้ป่วยใดเลยที่ได้รับการรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy) หรือได้รับการปลูกถ่ายไต (renal transplant)

ไม่มีข้อมูลของระยะเวลาที่แน่นอนของการเกิดภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนด เนื่องจากประวัติระดูของผู้ป่วยได้จากการสอบถามไม่ใช่จากการจดบันทึกของผู้ป่วย ทำให้มีแม่นยำของข้อมูลลดลง นอกจากนี้การศึกษานี้ทำในคลินิกโรคเฉพาะทางในโรงเรียนแพทย์ ผู้ป่วยมักจะได้รับการรักษามาก่อน การรักษาในอดีตทั้งการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิต้านทานอาจจะมีอิทธิพลต่อผลการศึกษานี้

เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษามีจำนวนน้อย ในการศึกษานี้จึงได้รวมผู้ป่วยที่มีอาการไม่ครบตามเกณฑ์ที่ได้รับการทบทวนสำหรับการจำแนกโรคกระดูกของ ACR ผู้ป่วยที่มีอาการไม่ครบตามเกณฑ์ส่วนใหญ่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อไตเข้ากับภาวะไตอักเสบเรื้อรัง ผู้ป่วย 3 รายได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ การคัดผู้ป่วยที่ไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยทำให้น้ำหนักความน่าเชื่อถือของงานวิจัยลดลงและมีอคติในการเลือกผู้ป่วย (selection bias) อย่างไรก็ตามผลการศึกษาก่อนหน้านี้บ่งว่าลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีอาการไม่ครบตามเกณฑ์มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่ากลุ่มที่มีอาการครบตามเกณฑ์ (64)

ภาวะ POF เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของการรักษาอาการกำเริบของอวัยวะสำคัญด้วยยา alkylating agent โดยเฉพาะยา cyclophosphamide ซึ่งมีการใช้การอย่างแพร่หลาย ความตื่นตัวของแพทย์ผู้รักษาต่อการเกิด POF ทำให้มีการใช้ยาอื่นทดแทนการใช้ยา cyclophosphamide อย่างไรก็ตามการป้องกันการเกิด POF ด้วยการหลีกเลี่ยงการใช้ยา cyclophosphamide ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคกระดูกอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการกำเริบของโรค และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยเพิ่มขึ้น (65)

บทที่ 6

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการศึกษา

มีผู้ป่วยโรค lupus เพศหญิง อายุ 18-40 ปี และมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 92 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 30.4 ± 6.9 ปี และมีระยะเวลาที่เป็นโรคเฉลี่ย 103.2 ± 67.5 เดือน อาการไตอักเสบจากโรค lupus พบได้ร้อยละ 80 และเป็นข้อบ่งชี้สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมากกว่า 1 ชนิด

ผู้ป่วยโรค lupus ที่มีอาการกำเริบของอวัยวะสำคัญและได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ร้อยละ 12 มีภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะหมดกระดูกพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนดมีอายุมากกว่า ระยะเวลาที่เป็นโรคนานกว่า มีแนวโน้มเกิดโรคกำเริบบ่อยกว่าและมีค่า SDI มากกว่า

จากการวิเคราะห์สหสัมพันธ์และความสอดคล้องพบว่าปริมาณยา cyclophosphamide สะสมมากกว่า 10 กรัม เป็นปัจจัยอิสระที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดกระดูกก่อนกำหนดเมื่อวิเคราะห์ด้วยตัวแปรหลายปัจจัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อเสนอแนะ

1. ภาวะหมดระดูก่อนกำหนดเป็นผลแทรกซ้อนจากการรักษาที่สำคัญในผู้ป่วยโรคลูปัส ส่งผลกระทบต่อสถานะสุขภาพ คุณภาพชีวิต และภาวะเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย
2. ความแตกต่างด้านเชื้อชาติมีผลต่อความรุนแรงของโรค การตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรค ข้อมูลการศึกษาการดำเนินโรคของผู้ป่วยชาวเอเชียมีจำกัด น่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติม
3. ผลของยา cyclophosphamide ต่อรังไข่ ขึ้นกับวิธีการให้ยา ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา และขนาดยา cyclophosphamide สะสม ในการศึกษานี้ไม่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ในปริมาณสะสมไม่เกิน 6000 มก.เกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนด
4. การรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงระยะสั้น และปริมาณยา cyclophosphamide สะสมขนาดยาไม่เกิน 10 กรัมในช่วง induction ร่วมกับการให้ยา azathioprine หรือยา mycophenolate mofetil ในช่วง maintenance มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีการกำเริบของอวัยวะสำคัญและมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนวัยน้อย (66)
5. การกำเริบของโรคอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนด การรักษาโรคลูปัสจึงควรควบคุมโรคให้ได้ตั้งแต่วัยแรก และให้การป้องกันการกำเริบของโรคอย่างเหมาะสม
6. ในภาวะหมดระดูก่อนกำหนด การป้องกันมีความสำคัญมากกว่าการรักษา เนื่องจากแม้ว่าจะมีความก้าวหน้าในปัจจุบันมากขึ้น แต่การรักษาภาวะมีบุตรยากอาจจะเพิ่มผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย มีราคาสูง และมีประสิทธิภาพต่ำ

รายการอ้างอิง

- [1] Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*2008 ; 358(9):929-39.
- [2] Uramoto KM, Michet CJ, Jr., Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*1999 ;42(1):46-50.
- [3] Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus*1997 ;6(3):248-53.
- [4] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*2003 ;82(5):299-308.
- [5] Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis*1955 ;1(1):12-32.
- [6] Appenzeller S, Bлаты PF, Costallat LT. Ovarian failure in SLE patients using pulse cyclophosphamide: comparison of different regimes. *Rheumatol Int*2008 ;28(6):567-71.
- [7] Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*2004 ;13(9):673-8.
- [8] Gonzalez LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin G, Jr., Roseman J, Reveille JD, et al. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus*2009 ;18(2):184-6.

- [9] Brunner HI, Bishnoi A, Barron AC, Houk LJ, Ware A, Farhey Y, et al. Disease outcomes and ovarian function of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*2006 ;15(4):198-206.
- [10] เตชไกรชนะ น. การใช้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีที่หมดระดูก่อนกำหนด. In: เตชไกรชนะ น, บรรณานิการ. **ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู**. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ปิยะอนต์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2000. p. 389-98.
- [11] Silva CA, Brunner HI. Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*2007 ;16(8):593-9.
- [12] DL O, SF P. Reproductive physiology. In: JS B, editor. **Berek & Novak's Gynecology**. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 161-84
- [13] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*2004 ;15(2):241-50.
- [14] Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgerit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*2010 ;69(11):1913-9.
- [15] Petri M. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? *Ann Rheum Dis*2007 ;66 Suppl 3:iii61-4.
- [16] Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus*1999 ;8(8):685-91.
- [17] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*1976 ;16(1):31-41.

- [18] Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*1996 ;39(3):363-9.
- [19] Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*2007 ;33(3):471-98.
- [20] Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*1990 ;16(3):617-39.
- [21] Kariuki SN, Niewold TB. Genetic regulation of serum cytokines in systemic lupus erythematosus. *Transl Res Mar*2010 ;155(3):109-17.
- [22] Rhodes B, Vyse TJ. The genetics of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology (Oxford)*2008 ;47(11):1603-11.
- [23] Sebastiani GD, Galeazzi M. Immunogenetic studies on systemic lupus erythematosus. *Lupus*2009 ;18(10):878-83.
- [24] Strickland FM, Richardson BC. Epigenetics in human autoimmunity. Epigenetics in autoimmunity - DNA methylation in systemic lupus erythematosus and beyond. *Autoimmunity*2008 ;41(4):278-86.
- [25] Petri MA. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Aspects. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis & Allied Conditions*. 15th ed. Alabama: Lippincott Williams & Wilkins. p. 1473-97.
- [26] Vasudevan A, Krishnamurthy AN. Changing worldwide epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*2010 ;36(1):1-13.
- [27] Kanjanabuch T, Kittikovit W, Lewsuwan S, Leelahavanichkul A, Avihingsanon Y, Praditpornsilpa K, et al. Etiologies of glomerular diseases in Thailand: a renal biopsy study of 506 cases. *J Med Assoc Thai*2005 ;88 Suppl 4:S305-11.

- [28] Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. **Lupus**2005 ;14(9):683-6.
- [29] Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. **Chest**2008 ;133(1):271-80.
- [30] Klein RS, Morganroth PA, Werth VP. Cutaneous lupus and the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index instrument. **Rheum Dis Clin North Am**2010 ;36(1):33-51.
- [31] Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. **Best Pract Res Clin Rheumatol**2005 ;19(5):799-821.
- [32] Bertias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. **Nat Rev Rheumatol**2010 ;6(6):358-67.
- [33] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**1997 ;40(9):1725.
- [34] 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(11):1271-7.
- [35] Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. **Rheumatology (Oxford)**2009 ;48(6):691-5.
- [36] Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**1999 ;42(12):2682-8.

- [37] Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. **Asian Pac J Allergy Immunol**2002 ;20(2):85-91.
- [38] Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. **Medicine (Baltimore)**2005 ;84(4):218-24.
- [39] Pasoto SG, Mendonca BB, Bonfa E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: clinical, hormonal and therapeutic associations. **Lupus**2002 ;11(3):175-80.
- [40] Medeiros PB, Febrônio MV, Bonfa E, Borba EF, Takiuti AD, Silva CA. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. **Lupus**2009 ;18(1):38-43.
- [41] Silva CA, Deen ME, Febrônio MV, Oliveira SK, Terreri MT, Sacchetti SB, et al. Hormone profile in juvenile systemic lupus erythematosus with previous or current amenorrhea. **Rheumatol Int**2010 ;DOI 10.1007/s00296-010-1389-2.
- [42] Sawitzke AD, Cannon GW. Immunomodulatory Agents (Cyclosporine Tacrolimus Azathioprine Cyclophosphamide Mycophenolate Mofetil and Chlorambucil). In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. **Arthritis & Allied Conditions**. 15th ed. Alabama: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 885-914.
- [43] Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. **Ann Intern Med**2001 ;135(4): 248-57.

- [44] Takada K, Arefayene M, Desta Z, Yarboro CH, Boumpas DT, Balow JE, et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. **Arthritis Rheum**2004 ;50(7):2202-10.
- [45] Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A, Verasertniyom O, Chatchaipun P, Vanichapuntu M, Nantiruj K, et al. Pharmacogenetics of cyclophosphamide and CYP2C19 polymorphism in Thai systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**2010 ;DOI 10.1007/s00296-010-1420-7.
- [46] Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. **Ann Intern Med**1993 ;119(5):366-9.
- [47] McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. **Ann Rheum Dis**1996 ;55(4):224-9.
- [48] Mok CC, Wong RW, Lau CS. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**1999 ;42(6):1274-80.
- [49] Soares M, Reis L, Papi JA, Cardoso CR. Rate, pattern and factors related to damage in Brazilian systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**2003 ;12(10):788-94.
- [50] Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO-Study. **Autoimmun Rev**2006 ;5(4):269-72.

- [51] Gonzalez LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin G, Jr., Roseman J, Reveille JD, et al. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus*2009 ;18(2):184-6.
- [52] Fatnoon NN, Azarisman SM, Zainal D. Prevalence and risk factors for menstrual disorders among systemic lupus erythematosus patients. *Singapore Med J*2008 ;49(5):413-8.
- [53] Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int*1997 ;51(4):1188-95.
- [54] Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod*2003 ;18(1):199-206.
- [55] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*2004;350(10):971-80.
- [56] Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*2011 ;38(1):69-78.
- [57] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*2005 ;353(21):2219-28.
- [58] Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*2005 ;16(4):1076-84.

- [59] Laskari K, Mavragani CP, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for proliferative lupus nephritis: a long-term observational prospective study. **Arthritis Res Ther**2010 ;12(6):R208.
- [60] Lund KJ. Menopause and the menopausal transition. **Med Clin North Am**2008 ; 92(5):1253-71, xii.
- [61] Mersereau J, Dooley MA. Gonadal failure with cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: advances in fertility preservation. **Rheum Dis Clin North Am**2010 ;36(1):99-108.
- [62] Dall'Era M, Wofsy D. Clinical trial design in systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol**2006 ;18(5):476-80.
- [63] McMahon M, Hahn BH. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: mechanistic basis of the association. **Curr Opin Immunol**2007 ; 19(6):633-9.
- [64] Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. **Lupus**1999 ;8(8):586-95.
- [65] Tse KC, Tang CS, Lam MF, Yap DY, Chan TM. Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis. **J Rheumatol**2009 ;36(1):76-81.
- [66] Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. **N Engl J Med**1986 ;314(10):614-9.
- [67] Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. **Rheumatology (Oxford)**2008 ;47 Suppl 3:iii38-41.

- [68] Sinha R, Dionne JM. Should gonadotropin releasing hormone analogue be administered to prevent premature ovarian failure in young women with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide therapy? *Arch Dis Child* 2008 ;93(5):444-5.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ นางสาว พรเพ็ญ อัครวัชรางกูร

วันเดือนปีเกิด 16 ตุลาคม พ.ศ. 2523 จังหวัด กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	พ.ศ. 2539 – 2545
แพทย์ใช้ทุนและแพทย์ประจำบ้านสาขาเวชศาสตร์ครอบครัว	พ.ศ. 2545 - 2548
โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา	
แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์	พ.ศ. 2548 – 2551
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
แพทย์ประจำโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา	พ.ศ. 2551 - 2552
แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคข้อ	พ.ศ. 2552 – ปัจจุบัน
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	พ.ศ. 2545
วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สาขาเวชศาสตร์ครอบครัว แพทยสภา	พ.ศ. 2548
วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สาขาอายุรศาสตร์	พ.ศ. 2551

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกแพทยสภา
- สมาชิกราชวิทยาลัยแพทย์เวชศาสตร์ครอบครัวแห่งประเทศไทย
- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย