

ปัจจัยทำนายภาวะการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลูปัส ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

พิพัฒน์ งามมีศรี¹, วิษณุช โลมะรัตน์¹, ภาวินี เหลืองรุ่งโรจน์,² วิริยา เชื้อสี,² ประพิศ เทพอารักษ์กุล,² ปริญญา ชำนาญ²

บทคัดย่อ

ที่มาของงานวิจัย: โรคลูปัส (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) เป็นโรคภูมิต้านทานตนเองที่พบได้บ่อย ทำให้เกิดอาการหลายอวัยวะ ระดับความรุนแรงโรคมิตั้งแต่จากน้อยไปจนถึงรุนแรงมาก จนอาจจะเป็นอันตรายต่อชีวิต การศึกษาหาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตและสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลูปัสในประเทศไทยก่อนหน้านี้เป็นการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ยังไม่เคยมีการรวบรวมข้อมูลในระดับโรงพยาบาลศูนย์มาก่อน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายภาวะการเสียชีวิต อัตราการรอดชีวิตโดยรวม และสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการรักษาในแผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

วิธีการศึกษา: งานวิจัยนี้เป็นการศึกษา Retrospective Cohort Study โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคลูปัส ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2555 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลการวินิจฉัยและระบบอวัยวะที่กำเริบของโรคลูปัส ความรุนแรงของโรคลูปัส ประเมินโดยใช้ SLEDAI-2K score การรักษาแรกวินิจฉัยกับระยะช่วงใกล้เสียชีวิต ข้อมูลผู้เสียชีวิตจากทะเบียนราษฎร์ และสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยการหาปัจจัยทำนายภาวะการเสียชีวิตใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี Cox proportional hazards regression analysis

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 249 ราย มีผู้ป่วยที่รอดชีวิต จำนวน 226 ราย (ร้อยละ 90.8) และผู้ป่วยที่เสียชีวิต จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 9.2) อัตราอุบัติการณ์การเสียชีวิต (Mortality rate) ของผู้ป่วยโรคลูปัสในการศึกษา นี้ มีค่าเท่ากับ 4.7 รายต่อ 100 คน-ปี (4.7 cases per 100 person-years) อัตราการรอดชีวิตของโรคลูปัสที่ปีที่ 4 มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 84 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะการเสียชีวิตของการศึกษานี้ คือ Autoimmune hemolytic anemia [HR = 6.83 (95% CI 1.46 – 31.96) ; P-value = 0.015] จำนวนครั้งต่อปีของการกำเริบของโรคลูปัส [HR = 4.55 (95% CI 2.45 – 8.45) ; P-value = < 0.001] และภาวะไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) [HR = 0.12 (95% CI 0.02 – 0.73) ; P-value = 0.022] สาเหตุการเสียชีวิต คือ การติดเชื้อเป็นสาเหตุหลักโดยพบปอดติดเชื้อ (Pneumonia) มากที่สุด (ร้อยละ 52)

สรุปผลการศึกษา:

ปัจจัยทำนายภาวะการเสียชีวิต คือ Autoimmune hemolytic anemia และจำนวนครั้งต่อปีของการกำเริบของโรคลูปัส

คำสำคัญ: โรคเอสแอลอี การเสียชีวิต ปัจจัยทำนาย

¹ อาจารย์หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

² อาจารย์กลุ่มงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

บทนำ

โรคแพ้ภูมิตนเอง (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่พบได้บ่อย ทำให้เกิดอาการหลายอวัยวะ ระดับความรุนแรงโรคมิติดั้งแต่จากน้อยไปจนถึงรุนแรงมากจนอาจจะเป็นอันตรายต่อชีวิตซึ่งมักเกิดจากความล้มเหลวของหลายระบบในร่างกาย ความชุกของโรคแพ้ภูมิตนเองขึ้นอยู่กับภูมิภาค เชื้อชาติ เพศ โดยทั่วไปประมาณร้อยละ 0.1 ของประชากร และในทวีปเอเชียพบประมาณ 0.9 – 3.1 รายต่อประชากร 100,000 คน/ปี⁽¹⁾ จากการศึกษาในประเทศไทยพบความชุกประมาณ 40 คนต่อประชากร 100,000 คนปี⁽²⁾ โรคนี้พบในคนผิวดำและผิวดำมากกว่าคนผิวขาว พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายถึง 9 เท่า อายุเฉลี่ยขณะเริ่มวินิจฉัย 15-64 ปี

พยาธิกำเนิดของโรคแพ้ภูมิตนเองยังไม่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน แต่เชื่อว่าสาเหตุของโรคแพ้ภูมิตนเองเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างพื้นฐานทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดโรค (Genetic predisposition) ร่วมกับมีปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม (Environment factors) ที่มากระตุ้นอย่างพอเหมาะพอดีทำให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เกิดมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อ

ตนเองทำให้เกิดการทำลายอวัยวะต่าง ๆ ส่งผลทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของร่างกาย⁽³⁾

อาการแสดงของโรคแพ้ภูมิตนเองที่พบได้บ่อย คือ ไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลด อาการแสดงตามระบบต่าง ๆ ที่เป็นอาการนำ เช่น ปวดข้อหรือข้ออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ ผื่นแพ้แดด ผื่น malar บวมทั้งตัว ปัสสาวะมีเม็ดโลหิตแดงหรือมีโปรตีนรั่ว ชีต เหนื่อยมากขึ้นจากมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มหัวใจ อาการแสดงทางระบบประสาทและจิตเวช ซึ่งอาการแสดงและความรุนแรงจะแตกต่างกันออกไปในแต่ละบุคคล

การวินิจฉัยโรคแพ้ภูมิตนเองอาศัยอาการทางคลินิกที่ได้จากการซักประวัติและตรวจร่างกายเป็นสำคัญ จากเดิมใช้เกณฑ์การวินิจฉัยปี 1997 ACR revised criteria พบว่ามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 83 และมีความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 96 ดังตารางที่ 1 ปัจจุบันใช้หลักเกณฑ์ criteria ตาม The 2012 Clinical and immunologic criteria SLICC classification system ซึ่งมีความไว (sensitivity) สูงถึงร้อยละ 97 และมีความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 84 ทำให้วินิจฉัยโรคแพ้ภูมิตนเองได้มากขึ้นจากหลักเกณฑ์เดิม⁽⁴⁾ ตามที่ได้แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปัส (Systemic lupus erythematosus)

The 1997 ACR, Revised Criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus
การวินิจฉัย SLE เมื่อมี criteria อย่างน้อย 4 ข้อ จาก 11 ข้อ

Criteria	Definition
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 occurs 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	Non-erosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterised 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 > 0.5 g per day or >3+ if quantitation is not performed or b. Cellular casts: may be red cell, haemoglobin, granular tubular, or mixed.
Neurological disorder	a. Seizures: in the absence of off ending drugs or known metabolic derangements (eg, uraemia, acidosis, or electrolyte imbalance) or b. Psychosis: in the absence of off ending drugs or known metabolic derangements (eg, uraemia, acidosis, or electrolyte imbalance)
Haematologic disorder	a. Haemolytic anaemia with reticulocytosis, or b. Leucopenia: < 4000/mm ³ , or c. Lymphopenia: < 1500/mm ³ , or d. Thrombocytopenia: < 100 000/mm ³ in the absence of off ending drug
Immunologic disorder	a. Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer, or b. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen, or c. Positive finding of antiphospholipid antibodies based on: (1) an abnormal serum concentration of IgG or Ig M anticardiolipin Ab, (2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or (3) a false positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilisation 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

ตารางที่ 2 The 2012 clinical and immunologic criteria SLICC classification system
การจำแนกผู้ป่วยว่าเข้าเกณฑ์โรค lupus อาศัยข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตที่เข้าได้กับภาวะไตอักเสบ lupus (lupus nephritis) โดยอ้างอิงตาม the International Society of nephrology/renal pathology society 2003 classification of lupus nephritis
ร่วมกับมีผลบวกของการตรวจทางอิมมูโนวิทยา ได้แก่ ANA หรือ anti-dsDNA
2. เข้าเกณฑ์อย่างน้อย 4 ข้อ โดยประกอบด้วยอย่างน้อย 1 ข้อจาก clinical criteria และ immunologic criteria

Clinical criteria	Immunological criteria
1. Acute cutaneous lupus	1. ANA level above laboratory reference range
2. Chronic cutaneous lupus	2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range (or 2-fold the reference range if tested by ELISA)
3. Oral ulcers : palate, buccal, tongue or nasal ulcers	3. Anti-Sm
4. Non-scarring alopecia (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs)	4. Anti-phospholipid antibody positivity (lupus anticoagulant or false-positive test result for rapid plasma regain or medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM), or anti-2-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
5. Synovitis involve 2 or more joints or tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness	5. low complement (low C3, low C4 ,lowCH50)
6. Serositis	6. direct Coombs' test in the absence of hemolytic anemia
7. Renal : UPCR > 500 mg/24 hr or RBC casts	
8. Neuro : seizure , psychosis, mononeuritis multiplex ,Peripheral or cranial neuropathy and myelitis	
9. hemolytic anemia	
10. leukopenia (< 4000/mm ³ at least once) or lymphopenia (<1000/mm ³ at least once)	
11. thrombocytopenia (<100,000/mm ³) at least once	

การดำเนินโรคของโรค lupus แบ่งได้ 3 ลักษณะ คือ อาการของโรคสงบเป็นเวลานาน (long quiescent disease) โรคกลับกำเริบเป็นๆ หายๆ (relapsing-remitting disease) และ โรคดำเนินเรื้อรัง (chronic active disease)⁽⁵⁾ จากการศึกษาในประเทศไทย พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าได้กับโรคสงบเพียงร้อยละ 2 เท่านั้น⁽⁶⁾

ปัจจุบันมีการประเมินระดับความรุนแรงของโรคด้วยหลายระบบเพื่อนำมาใช้ในการตัดสินใจในการรักษา สร้างเครื่องมือมาเป็นมาตรฐานเดียวกัน ตัวอย่างเช่น SLEDAI-2K (ภาพที่ 1) ที่ผู้วิจัยตัดสินใจนำมาใช้ในงานวิจัยนี้ เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่ใช้ง่าย มีการใช้แพร่หลายในงานวิจัย และมีให้คะแนนแต่ละอาการมีความสำคัญไม่เท่ากัน

**SLEDAI-2K (30 DAYS)
DATA COLLECTION SHEET**

Study No.: _____ Patient Name: _____ Visit Date: _____ d _____ m _____ yr

(Enter weight in SLEDAI-2K Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 30 days)

Weight	SCORE	Descriptor	Definition
8	☐	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infections, or drug causes.
8	☐	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	☐	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	☐	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	☐	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	☐	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	☐	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	☐	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	☐	Arthritis	≥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 gram/24 hours.
4	☐	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	☐	Rash	Inflammatory type rash.
2	☐	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	☐	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	☐	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening.
2	☐	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	☐	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	☐	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	☐	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	☐	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/x 10 ⁹ /L, exclude drug causes.
1	☐	Leukopenia	<3000 white blood cells/x 10 ⁹ /L, exclude drug causes.

ภาพที่ 1 Clinical assessment activity disease by SLE activity index 2000 (SLEDAI-2K)

Score interpretation : - The score range is 0–105 points

- A score of 6 is considered clinically important and affects decision to treat

การรักษาโรคตับมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ขึ้นกับลักษณะอาการทางคลินิกที่แสดงดังกล่าวย่างต้น จุดประสงค์หลักของการรักษา คือ การควบคุมโรคให้อยู่ในภาวะโรคสงบ ป้องกันการกำเริบลดการสูญเสียการทำงานของอวัยวะต่างๆ ให้มากที่สุด โดยที่การรักษาส่วนใหญ่ใช้ยาจำพวกกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoid) หรือ ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ซึ่งชนิดและขนาดยาขึ้นอยู่กับอวัยวะที่กำเริบและระดับความรุนแรงของโรค และยาต้านมาลาเรีย (anti-malarial drug)

การพยากรณ์โรคในปัจจุบันมีแนวโน้มที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับสมัยก่อน เนื่องจากมีการวินิจฉัยโรคตับที่เร็วขึ้น แพทย์มีความรู้ความสามารถมากขึ้น มีความก้าวหน้าและความแพร่หลายทางห้องปฏิบัติการ ประกอบกับการพัฒนาแนวทางการรักษาและยาที่มากขึ้น

จากงานวิจัยล่าสุดของ YH Lee และคณะ (2016)⁽¹⁵⁾ ซึ่งเป็นการศึกษา meta-analysis พบว่าผู้ป่วยโรคตับมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต 2.6 เท่าของประชากรทั่วไป และปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตคือ โรคไต โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และการติดเชื้อ ส่วนสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคตับจากการศึกษาของ Dr. Cesar E. Fors Nieves และ Dr. Peter M. Izmirly (2016)⁽¹¹⁾ คือ โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด, การติดเชื้อ และโรคตับกำเริบรุนแรง ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต คือ ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทและระบบไตกำเริบ

มีการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย คือ การศึกษาของ รศ.พญ. นันทนา กสิตานนท์ และคณะ(2002)⁽⁷⁾ พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีและ 10 ปี อยู่ที่ร้อยละ 84 และ ร้อยละ 74.9 ตามลำดับ โดยที่สาเหตุการเสียชีวิต คือ การติดเชื้อ และปัจจัยทำนายการเสียชีวิต คือ ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทและระบบไตกำเริบ ซึ่งสอดคล้องกับการ

ศึกษาของ ผศ.พญ. ชิงชิง พุเจริญ และคณะอาจารย์แผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น (2011)⁽⁸⁾ พบว่า อัตราการเสียชีวิต คือ 1.2 ต่อ 100 คน-ปี อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีและ 10 ปี คือ ร้อยละ 93 และร้อยละ 87 ตามลำดับ สาเหตุหลักการเสียชีวิต คือ การติดเชื้อฉวยโอกาสในระบบทางเดินหายใจ และอาการทางระบบประสาทกำเริบ โดยมีปัจจัยทำนายการเสียชีวิต คือ อวัยวะหลักมีการกำเริบมากกว่า 4 ครั้งต่อปี ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกที่อายุ 50 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่ได้รับระดับกลูโคคอร์ติคอยด์ และ/หรือ ยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงตั้งแต่แรกวินิจฉัยและภายในสองสัปดาห์ก่อนเสียชีวิต และผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วม

จากการติดตามการรักษาผู้ป่วยโรคตับในแผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ที่ใหญ่ที่สุดในเขตสุขภาพที่ 10 กระทรวงสาธารณสุข พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาโรคนี้ ในขณะที่เดียวกันการศึกษานี้กำลังทำนายการเสียชีวิตยังไม่เคยมีการรวบรวมข้อมูลในระดับโรงพยาบาลศูนย์มาก่อน ดังนั้นการวิจัยฉบับนี้จึงเป็นการรวบรวมข้อมูลที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคตับในแผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ซึ่งผลการศึกษานี้อาจจะถูกใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเพื่อนำมาใช้เป็นแนวทางการพิจารณาในการรักษาผู้ป่วยในอนาคตต่อไป

วัตถุประสงค์ของโครงการ

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายภาวะการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคตับที่ได้รับการวินิจฉัยในแผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาการรอดชีวิตโดยรวม ของผู้ป่วยโรคลูปัส
- เพื่อศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการรักษาในแผนกโรคข้อและรูมาติกชั้นกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

วิธีดำเนินการศึกษา

การรวบรวมข้อมูล

งานวิจัยนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลังแบบ retrospective cohort study โดยเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของผู้ป่วยโรคลูปัสที่มารับการตรวจรักษาในแผนกโรคข้อและรูมาติกชั้นกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี โดยเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 จากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อให้ได้ข้อมูลตามวัตถุประสงค์ดังกล่าวข้างต้น

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยในงานวิจัย มีดังต่อไปนี้ คือ

Inclusion criteria

- ผู้ป่วยโรคลูปัสที่เข้าหลักเกณฑ์การวินิจฉัยจาก the revised ACR criteria 1997⁽⁹⁾ และ the SLICC classification 2012⁽⁴⁾
- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ขึ้นไป
- ผู้ป่วยสัญชาติไทย
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยที่แผนกโรคข้อและรูมาติกชั้น (แผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน) กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2555 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559

Exclusion criteria

- ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีโรคที่มีอาการใกล้เคียงกัน

(Overlapping syndrome) เช่น

- โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) โรคหนังแข็ง (Systemic sclerosis)
- ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีโรคติดเชื้อเอชไอวีร่วม (HIV infection)
- ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีโรคมะเร็งร่วม (active cancer disease)

ขนาดตัวอย่างของงานวิจัย

จากการศึกษาก่อนหน้าของคณาจารย์แผนกโรคข้อและรูมาติกชั้น คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่⁽⁷⁾ พบว่า หนึ่งในปัจจัยทำนายการเสียชีวิตคือ ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มี CNS involvement มีค่า hazard ratio 2.69 (95% CI : 1.53 – 4.73) โดยมีค่า p-value < 0.001 เมื่อนำมาคำนวณขนาดตัวอย่าง ที่เหมาะสมโดยใช้ cohort study for binary data formula (without continuity correction)

$$n_{exposure} = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$p_1 = P(outcome|exposure), q_1 = 1 - p_1$$

$$p_2 = P(outcome|unexposure), q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{unexposure}}{n_{exposure}}$$

$$p_1 = p_2 RR$$

P₁ คือ อัตราส่วนระหว่างจำนวนผู้ป่วยลูปัสที่มี CNS involvement ที่เสียชีวิตต่อจำนวนผู้ป่วยลูปัสที่มี CNS involvement ทั้งหมด มีค่าเท่ากับ 0.2753

P₂ คือ อัตราส่วนระหว่างจำนวนผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มี CNS involvement ที่เสียชีวิตต่อจำนวนผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มี CNS involvement ทั้งหมด มีค่าเท่ากับ 0.1178

ratio คือ อัตราส่วนระหว่างจำนวนผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มี CNS involvement ทั้งหมดต่อจำนวนผู้ป่วยลูปัสที่มี CNS involvement ทั้งหมด มีค่าเท่ากับ 4.05

ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 และอำนาจการทดสอบอยู่ที่ 0.1 จะได้ขนาดตัวอย่าง เท่ากับ 434 คน แต่จากเก็บข้อมูลการศึกษานี้ มีข้อจำกัด เรื่องระบบการจัดเก็บข้อมูลเวชระเบียนในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ มีความสมบูรณ์เพียง 5 ปีย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ตรงตามจำนวนประชากรที่คำนวณไว้จากการศึกษาข้างต้นซึ่งมีระยะเวลาการศึกษาถึง 15 ปี

การเก็บข้อมูลกลุ่มประชากร

มีการเก็บข้อมูลในหัวข้อต่างๆ ดังนี้ คือ เพศ อายุ อวัยวะที่เกิดอาการ ระยะเวลาการติดตามการรักษา โรคร่วม (comorbidity) ผลตรวจห้องปฏิบัติการ เช่น ANA , anti-dsDNA , CBC เป็นต้น การประเมินความรุนแรงของโรค lupus โดยใช้ SLEDAI-2K⁽¹⁰⁾ จำนวนครั้งของการกำเริบอวัยวะหลัก (major organ flare) ต่อปี จำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษานในแผนผู้ป่วยในต่อปี ค่าเฉลี่ยระดับยา glucocorticoid การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน การใช้ยาต้านมาลาเรีย และสาเหตุการเสียชีวิตในโรงพยาบาล

คำจำกัดความ (Operational definition)

1. หลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรค lupus จาก revised ACR criteria 1997⁽⁹⁾ และ SLICC classification 2012⁽⁴⁾
2. โรคร่วม (co-morbidity) เช่น โรคเบาหวาน ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไตวายเรื้อรัง ภาวะตับแข็ง เป็นต้น
3. Clinical presentation คือ อวัยวะที่เกิดอาการตั้งแต่แรกวินิจฉัยตาม definition ของ the revised ACR criteria 1997⁽⁹⁾ และอาการทางระบบอื่นๆ เช่น

Gastrointestinal involvement : protein losing enteropathy, mesenteric vasculitis, hepatitis

Pulmonary involvement : pulmonary hypertension, interstitial lung disease, lupus pneumonitis

pulmonary hemorrhage due to small vessel vasculitis

Cardiac involvement : Libman-Sacks endocarditis, myocarditis, myocardial infraction

4. Major organ flare คือ การกำเริบอวัยวะหลักที่ต้องใช้ high-dose steroid (prednisolone >30 mg /day or equivalence) ในการรักษา ยกตัวอย่างเช่น Pulmonary hemorrhage, Internal organ vasculitis, Rapid progressive glomerulonephritis, Lupus nephritis flare, Severe myocarditis และ Active AIHA เป็นต้น

5. การประเมินความรุนแรงของโรค lupus โดยใช้ SLEDAI-2K⁽¹⁰⁾

6. การรักษาตั้งแต่แรกวินิจฉัย

- การได้ยาต้านมาลาเรีย (antimalarial drug) : เริ่มใช้ยาภายใน 6 เดือนหลังจากวินิจฉัย

- ยา glucocorticoid ที่ใช้: เริ่มใช้ยาภายใน 2 สัปดาห์ แบ่งขนาดยาออกเป็น

- Methyl prednisolone 500 – 1000 mg ให้ทางหลอดเลือดดำ

- Prednisolone or equivalence

- high dose : > 30 mg /day

- moderate dose : 15-30 mg/day

- low dose : < 15 mg/day

- การใช้ยา immunosuppressive drug : เริ่มใช้ยาภายใน 3 เดือนหลังจากวินิจฉัย

7. การรักษาในช่วงเสียชีวิต คือ การรักษาโดยใช้ยาต่างๆ เช่น ยาคลอโคดีคอยด์ (แบ่งระดับยาเช่นเดียวกับการใช้ในเรกวินิจฉัย) และ ยาคุมกำเนิดภายใน 2 สัปดาห์ก่อนเสียชีวิต

8. กลุ่มผู้ป่วยที่มีชีวิต (survivors) คือผู้ป่วยที่มีชีวิตในช่วงตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยจนจบช่วงทำการวิจัย กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิต (died) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและเสียชีวิตในช่วงทำการวิจัย โดยใช้ข้อมูลวันที่เสียชีวิตจากฐานข้อมูลทะเบียนราษฎรสำนักสถิติแห่งชาติ

9. สาเหตุการเสียชีวิต พิจารณาจากข้อมูลทางคลินิกในเวชระเบียนและการสรุปเวชระเบียนของแพทย์ ผู้ทำการรักษาหรือผลชันสูตรศพ

การวิเคราะห์ผลการวิจัย

1. คำนวณหา mortality rate , median survival time และสร้างกราฟอัตราการรอดชีวิตโดยใช้ Kaplan-Meier method

2. แบ่งคนไข้ที่ทำการศึกษเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มผู้ป่วยโรคตับที่มีชีวิต และกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิต

ในแต่ละกลุ่มจะวัดแนวโน้มเข้าสู่ส่วนกลางและวัดการกระจายด้วยสถิติพรรณนา (descriptive) เพื่ออธิบายลักษณะข้อมูลพื้นฐานด้วยการแสดงค่าความถี่ (Frequency,N) และร้อยละ (%) ในกรณีที่ข้อมูลเชิงข้อมูลเชิงปริมาณจะแสดงค่ากลางด้วยค่าเฉลี่ย หรือ ค่ามัธยฐาน ประกอบกับค่าการกระจายของข้อมูลด้วยเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) หรือ Interquartile Rang (IQR)

จากนั้นนำข้อมูลมาเปรียบเทียบเชิงปริมาณและข้อมูลเชิงกลุ่มโดยใช้ Chi-square และ non-parametric tests (Kruskal-Wallis tests) แล้วทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต โดยใช้ univariate logistic regression analysis วัดความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเป็นค่า p value น้อยกว่า 0.05 และแสดงค่า

hazard ratio, 95% confidence interval แล้วเลือกปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ทางสถิตินำมาเข้ากระบวนการวิเคราะห์ multivariate logistic regression analysis

ระยะเวลาที่ทำการวิจัย

ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2561

การดำเนินการระหว่างโครงการ

ระยะที่ 1 (วันที่ 1- 31 มกราคม พ.ศ. 2560)

- ทบทวนเอกสาร (Review Literature)
- กำหนดแบบแผนวิจัย (Design protocol)

ระยะที่ 2 (วันที่ 1- 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560)

- ขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (Ethic committee approval)

ระยะที่ 3 (วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2560 – 30 กันยายน พ.ศ. 2560)

- เก็บข้อมูลวิจัย (Data collection) และจัดเก็บข้อมูลลงในโปรแกรม

ระยะที่ 4 (วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 – 14 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561)

- วิเคราะห์ข้อมูลวิจัย ผ่านทางโปรแกรม IBM SPSS version 21 (Analyzed data)

ระยะที่ 5 (วันที่ 15 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 – 31 มีนาคม พ.ศ. 2561)

- สรุปรายงานการวิจัย (Prepare report)

สถานที่ทำการวิจัย

โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

อุปกรณ์ในการทำวิจัย

- แบบฟอร์มบันทึกข้อมูล
- เวชระเบียนและข้อมูลวันที่เสียชีวิตจาก

ทะเบียนราษฎร์

ผลการวิจัย

จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย พบว่ามีผู้ป่วยไทย อายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยโรคลูปัสโดยเข้าหลักเกณฑ์การวินิจฉัยจาก the revised ACR criteria 1997⁽⁹⁾ และ the SLICC classification 2012⁽⁴⁾ จากแผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2555 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 มีจำนวนทั้งหมด 249 ราย โดยพบผู้ป่วยที่รอดชีวิตในระยะเวลาที่ทำการศึกษามีจำนวน 226 ราย (ร้อยละ 90.8) และผู้ป่วยที่เสียชีวิต จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 9.2)

ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยต่าง ๆ จากผู้ป่วย 249 ราย (รายละเอียดในตารางที่ 3) มีดังนี้ คือ อายุผู้ป่วยตั้งแต่แรกวินิจฉัยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 38 ปี มีผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี ตั้งแต่แรกวินิจฉัย (Late onset SLE) จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 16.1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง คิดเป็นสัดส่วน เพศหญิง ต่อ เพศชาย เท่ากับ 12.8 ต่อ 1 โรคร่วมตั้งแต่แรกวินิจฉัยโรคลูปัส (comorbid disease) 3 อันดับแรกที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง 21 ราย (ร้อยละ 8.4) โรคเบาหวานจำนวน 19 ราย (ร้อยละ 7.6) และภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 5.2) ระบบอวัยวะหรือภาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคลูปัสตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยที่พบมากที่สุด คือ Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) จำนวนผู้ป่วย 141 ราย (ร้อยละ 56.6) รองลงมา คือ acute cutaneous lupus (ACLE) จำนวน 139 ราย (ร้อยละ 55.8)

lupus nephritis จำนวน 107 ราย (ร้อยละ 43) และ non-erosive arthritis จำนวน 105 ราย (ร้อยละ 42.2) ตามลำดับ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดตรวจพบผล ANA positive , titer $\geq 1 : 160$ และผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งตรวจพบ anti-dsDNA positive ความรุนแรงของโรคลูปัสแรกวินิจฉัยถูกประเมินด้วย SLEDAI-2K score มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 10 มีผู้ป่วยจำนวน 41 ราย (ร้อยละ 16.5) ที่พบภาวะการติดเชื้อร่วมตั้งแต่แรกวินิจฉัยโรคลูปัส โดยพบโรคปอดติดเชื้อ (Pneumonia) มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 43 ระยะเวลาการดำเนินโรคหรือช่วงเวลาติดตามการรักษาในการศึกษานี้ มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 20.5 เดือน จำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาระหว่างผู้ป่วยในต่อปีมีค่ามัธยฐาน เท่ากับ 0 ครั้งต่อปี โดยการวินิจฉัยหลักของการเข้ารับการรักษาระหว่างผู้ป่วยใน คือ ปอดติดเชื้อ เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60) และภาวะไตลูปัสอักเสบกำเริบ (ร้อยละ 35) เป็นสาเหตุรองลงมา

ประวัติการรักษาของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ (รายละเอียดในตารางที่ 3) พบว่า ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับยาต้านมาลาเรีย (antimalarial drug) ภายใน 6 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัย มีผู้ป่วยจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 8) ได้รับยา Methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับการวินิจฉัย มีผู้ป่วยจำนวนครึ่งหนึ่ง (141 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.6) ได้รับยาสเตียรอยด์แบบรับประทานขนาดสูง (Oral prednisolone > 30 mg/day) ประวัติการได้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ภายใน 3 เดือนหลังได้รับการวินิจฉัย 3 อันดับแรกที่พบมากที่สุด ได้แก่ Azathiopine จำนวน 96 ราย (ร้อยละ 36.9) Mycophenolate mofetil จำนวน 35 ราย (ร้อยละ 14.1) และ Cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 10.4) จำนวนครั้งของโรคกำเริบต่อปี มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 0 ครั้งต่อปี

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต และกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา โดยนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบทางสถิติเบื้องต้น โดยใช้ Chi-Square test หรือ non-parametric test กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ ระดับ 0.05 พบว่า (รายละเอียดในตารางที่ 3)

ข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิต มีอายุเฉลี่ยที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต (P -value = 0.027) ข้อมูลที่มีอัตราส่วนที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิต โดยมีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ คือ เพศชาย โรคร่วม เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และภาวะไขมันในเลือดสูง Lupus nephritis, Autoimmune hemolytic anemia จำนวนครั้งต่อปีของการเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยใน การได้รับได้รับยา

Methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ การได้รับยาสเตียรอยด์แบบรับประทานขนาดสูง (Oral prednisolone > 30 mg/day) การได้รับยา Cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ และจำนวนครั้งของโรคกำเริบต่อปี

ส่วนข้อมูลประวัติผื่นผิวหนังรูปแบบเฉียบพลัน (acute cutaneous lupus ; ACLE) หลอดเลือดอักเสบบริเวณผิวหนัง (Cutaneous vasculitis) และ non-erosive arthritis ของกลุ่มผู้ป่วยรอดชีวิต พบในอัตราส่วนที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยเสียชีวิตแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยต่าง ๆ ที่ทำการศึกษาของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่รอดชีวิต และผู้ป่วยที่เสียชีวิต

Data	Total patient N = 249 (%)	Survived patient n = 226 (90.8%)	Dead patient n = 23 (9.2%)	P-value
Age at diagnosis (Median (IQR))	38 (27 , 46.5)	37 (26 , 46)	45 (34 , 52)	0.027*
Late onset SLE (age at diagnosis > 50 years)	40 (16.1)	34 (15)	6 (26.1)	0.227
Sex				
- female	231 (92.8)	213 (94.2)	18 (78.3)	0.016*
- male	18 (7.2)	13 (5.8)	5 (21.7)	
Comorbid				
- Diabetes mellitus	19 (7.6)	14 (6.2)	5 (21.7)	0.021*
- Hypertension	21 (8.4)	15 (6.6)	6 (26.1)	0.007*
- Dyslipidemia	13 (5.2)	8 (3.5)	5 (21.7)	0.003*
- Coronary artery disease	6 (2.4)	5 (2.2)	1 (4.3)	0.444
- Chronic kidney disease	6 (2.4)	5 (2.2)	1 (4.3)	0.444
- Cirrhosis	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (4.3)	0.177
- Hyperthyroidism	12 (4.8)	12 (5.3)	0	0.610
Clinical presentation at onset diagnosis				
- Skin involvement				
- acute cutaneous lupus (ACLE)	139 (55.8)	133 (58.8)	6 (26.1)	0.003*
- chronic cutaneous lupus (CCLE)	97 (39)	90 (39.8)	7 (30.4)	0.379
- Cutaneous vasculitis	37 (14.9)	37 (16.4)	0	0.031*
- Non – scarring alopecia	62 (24.9)	59 (26.1)	3 (13)	0.168
- Oral or nasal ulcer	54 (21.7)	51 (22.6)	3 (13)	0.427
- Arthritis	105 (42.2)	100 (44.2)	5 (21.7)	0.037*
- Serositis	36 (14.5)	32 (14.2)	4 (17.4)	0.754
- Lupus nephritis	107 (43)	90 (39.8)	17 (73.9)	0.002*
- Neuropsychiatric lupus	23 (9.2)	21 (9.3)	2 (8.7)	0.233

* Statistically significant ($P < 0.05$)

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยต่าง ๆ ที่ทำการศึกษาของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่รอดชีวิต และผู้ป่วยที่เสียชีวิต (ต่อ)

Data	Total patient N = 249 (%)	Survived patient n = 226 (90.8%)	Dead patient n = 23 (9.2%)	P-value
Clinical presentation at onset diagnosis				
- Hematologic involvement				
- Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)	141 (56.6)	121 (53.5)	20 (87)	0.002*
- Leukopenia	69 (27.7)	65 (28.8)	4 (17.4)	0.246
- Thrombocytopenia	40 (16.1)	34 (15)	6 (26.1)	0.227
- Gastrointestinal involvement	4 (1.6)	3 (1.3)	1 (4.3)	0.323
- Pulmonary involvement	11 (4.4)	9 (4)	2 (8.7)	0.269
- cardiac involvement	3 (1.2)	2 (9)	1 (4.3)	0.253
Laboratory findings				
- ANA positive , titer $\geq$ 1:160	248 (99.6)	225 (99.6)	23 (100)	1.000
- anti-dsDNA positive	116 (46.6)	105 (46.5)	11 (47.8)	0.900
SLEDAI2K score at onset diagnosis (Median (IQR))	10 (7 , 14)	10 (7 , 14)	11 (7 , 13)	0.641
Infection at onset diagnosis of SLE	41 (16.5)	35 (15.5)	6 (26.1)	0.233
Duration of disease or follow up (months) (Median (IQR))	20.5 (11.5 , 33.4)	21.38 (12.7 , 34.3)	12.48 (2.7 , 20.9)	0.083
Admission during follow up				
- Number of admission per year (Median (IQR))	0 (0 , 0.4)	0 (0 , 0.27)	1.16 (0.55 , 4.66)	< 0.001*
Treatment of first diagnosis of SLE				
- Antimalarial drug used (within 6 month after diagnosis)	236 (94.8)	216 (95.6)	20 (87)	0.107
- Intravenous methyl prednisolone used (within 2 week after diagnosis)	20 (8)	14 (6.2)	6 (26.1)	0.005*
- oral steroid drug used (> 30 mg/day) (within 2 week after diagnosis)	141 (56.6)	122 (54)	19 (82.6)	0.008*
- immunosuppressive drug used (within 3 month after diagnosis)				
- Azathiopine	92 (36.9)	87 (38.5)	5 (21.7)	0.113
- Intravenous cyclophosphamide	26 (10.4)	19 (8.4)	7 (30.4)	0.005*
- Mycophenolate mofetil	35 (14.1)	29 (12.8)	6 (26.1)	0.109
- Methotrexate	5 (2)	5 (2.2)	0	1.000
- Oral cyclophosphamide	0	0	0	NA
Relapse disease of SLE				
- Number of relapse disease per year (Median (IQR))	0 (0 , 0.22)	0 (0 , 0)	1.59 (0.55 , 5.22)	< 0.001*

* Statistically significant ($P < 0.05$)

Note : Data in the table are presented as number (percentage) , mean (SD) and median (IQR) for categorical, normally distributed and non- normally distributed continuous variables respectively. Comparisons between groups were performed using Chi-square test, T-test and non-parametric tests (Kruskal-Wallis tests).

ส่วนปัจจัยทำนายภาวะการเสียชีวิตจากการวิเคราะห์ด้วย survival analysis แสดงผลด้วยค่า Hazard ratio (รายละเอียดในตารางที่ 4) แบ่งผลการวิเคราะห์ออกเป็น

ผลการวิเคราะห์ univariate analysis พบว่า อายุผู้ป่วย ผู้ป่วยเพศชาย ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และภาวะไขมันในเลือดสูง lupus nephritis, Autoimmune hemolytic

anemia จำนวนครั้งต่อปีของการเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยใน การได้รับยา Methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ การได้รับยาสเตียรอยด์แบบรับประทานขนาดสูง (Oral prednisolone > 30 mg/day) การได้รับยา Cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ และจำนวนครั้งต่อปีของโรคกำเริบ สัมพันธ์กับภาวะการเสียชีวิต ส่วนข้อมูลประวัติผื่นผิวหนัง ลูปัสแบบเฉียบพลัน (acute cutaneous lupus ; ACLE) และ non-erosive arthritis สัมพันธ์กับภาวะการรอดชีวิต

ผลการวิเคราะห์ Multivariate analysis พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะการเสียชีวิต คือ

1. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) ; ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มี AIHA จะมีความเสี่ยงต่อ

การเสียชีวิต 6.83 เท่าของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มี AIHA [HR = 6.83 (95% CI 1.46 – 31.96) ; P-value = 0.015]

2. จำนวนครั้งต่อปีของโรคกำเริบ : ในแต่ละครั้งของการกำเริบของอวัยวะหลักของโรคลูปัสต่อปี จะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 4.55 เท่า [HR = 4.55 (95% CI 2.45 – 8.45) ; P-value = < 0.001]

3. ภาวะไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia): ผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต 0.12 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว [HR = 0.12 (95% CI 0.02 – 0.73) ; P-value = 0.022]

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยต่าง ๆ ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่รอดชีวิต และผู้ป่วยที่เสียชีวิตโดยใช้การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis) และการวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate analysis)

Data	Crude Hazard ratio (95% CI)	P-value	Adjusted Hazard ratio (95% CI)	P-value
Age	1.04 (1.01 – 1.07)	0.018*	1.03 (0.99 – 1.07)	0.167
Late onset SLE (age at diagnosis > 50 years)	2.07 (0.82 – 5.27)	0.125		
Sex : male	3.68 (1.36 – 9.93)	0.010*	2.64 (0.77 – 9.1)	0.124
Comorbid				
- Diabetes mellitus	3.40 (1.26 – 9.17)	0.015*	2.44 (0.41 – 14.67)	0.329
- Hypertension	3.88 (1.53 – 9.85)	0.004*	1.21 (0.19 – 7.45)	0.835
- Dyslipidemia	5.12 (1.89 – 13.88)	0.001*	0.12 (0.02 – 0.73)	0.022*
- Coronary artery disease	1.57 (0.21 – 11.70)	0.658		
- Chronic kidney disease	2.36 (0.32 -17.67)	0.402		
- Cirrhosis	4.74 (0.64 – 25.41)	0.129		
- Hyperthyroidism	0.05 (0 – 343.29)	0.499		
Clinical presentation at onset diagnosis				
- Skin involvement				
- acute cutaneous lupus (ACLE)	0.21 (0.08 – 0.54)	0.001*	0.34 (0.11 – 1.11)	0.074
- chronic cutaneous lupus (CCLE)	0.57 (0.24 – 1.40)	0.220		
- Cutaneous vasculitis	0.04 (0.00 – 6.40)	0.213		
- Non – scarring alopecia	0.50 (0.15 – 1.67)	0.258		
- Oral or nasal ulcer	0.44 (0.12 – 1.47)	0.182		
- Arthritis	0.32 (0.19 – 0.87)	0.025*	1.12 (0.28 – 4.55)	0.881
- Serositis	1.36 (0.46 – 4.01)	0.577		
* Statistically significant (P < 0.05)	4.07 (1.60 – 10.36)	0.003*	1.48 (0.47 – 4.63)	0.503

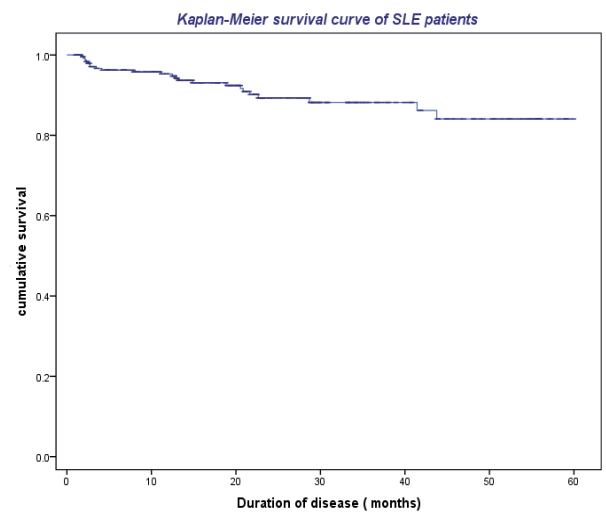
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยต่าง ๆ ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่รอดชีวิต และผู้ป่วยที่เสียชีวิตโดยใช้การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis) และการวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate analysis) (ต่อ)

Data	Crude Hazard ratio (95% CI)	P-value	Adjusted Hazard ratio (95% CI)	P-value
Clinical presentation at onset diagnosis				
- Neuropsychiatric lupus	0.04 (0.00 – 23.04)	0.326		
- Hematologic involvement				
- Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)	7.38 (2.16 -25.25)	0.001*	6.83 (1.46 – 31.96)	0.015*
- Leukopenia	0.54 (0.18 – 1.58)	0.259		
- Thrombocytopenia	1.99 (0.79 – 5.06)	0.146		
- Gastrointestinal involvement	2.91 (0.39 – 21.76)	0.298		
- Pulmonary involvement	2.65 (0.61 – 11.38)	0.191		
- cardiac involvement	4.92 (0.66 – 36.79)	0.121		
Laboratory findings				
- ANA positive , titer $\geq$ 1:160	20.23(0.00 -4.063E)	0.858		
- anti-dsDNA positive	0.99 (0.44 -2.24)	0.986		
SLEDAI2K score at onset diagnosis	1.03 (0.96 – 1.10)	0.405		
Infection at onset diagnosis of SLE	2.42 (0.94 – 6.20)	0.066		
Number of admission per year	1.59 (1.39 – 1.83)	< 0.001*	0.71 (0.5 – 1.01)	0.058
Treatment of first diagnosis of SLE				
- Antimalarial drug used (within 6 month after diagnosis)	0.51 (0.15 -1.73)	0.281		
- Intravenous methyl prednisolone used (within 2 week after diagnosis)	7.26 (2.77-19.04)	< 0.001*	4.59 (0.63 – 33.3)	0.132
- oral steroid drug used (> 30 mg/day) (within 2 week after diagnosis)	4.43 (1.49 – 13.14)	0.007*	1.12 (0.28 – 4.46)	0.877
- immunosuppressive drug used (within 3 month after diagnosis)				
- Azathiopine	0.72 (0.26 – 1.97)	0.520		
- Intravenous cyclophosphamide	7.28 (2.86 – 18.5)	< 0.001*	1.27 (0.16 – 9.86)	0.822
- Mycophenolate mofetil	2.45 (0.96 – 6.25)	0.061		
- Methotrexate	0.05 (0 – 116479)	0.686		
- Oral cyclophosphamide	NA	NA		
Number of relapse disease per year	2.44 (1.88 – 3.17)	< 0.001*	4.55 (2.45 – 8.45)	<0.001*

* Statistically significant ($P < 0.05$)

อัตราการอุบัติการณ์การเสียชีวิต (Mortality rate) ของผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ในการศึกษาครั้งนี้ มีค่าเท่ากับ 4.7 รายต่อ 100 คน-ปี (4.7 cases per 100 person-years)

อัตราการรอดชีวิตของโรคภูมิแพ้ที่ปีที่ 1, 2, 3 และ 4 มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 95, 89, 88 และ 84 ตามลำดับ (รายละเอียดในตารางที่ 5 และภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 Kaplan-Meier survival curve of SLE patients

ตารางที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่รอดชีวิต ผู้ป่วยเสียชีวิต และสัดส่วนการรอดชีวิตสะสมในแต่ละช่วงเวลาของโรคภูมิแพ้

Duration of disease (years)	Number of survived Patients	Number of dead patients	Cumulative proportion of Surviving at end of interval
0	249	-	1.00
1	238	11	0.95
2	229	9	0.89
3	228	1	0.88
4	226	2	0.84
4 – 5*	226	0	-

*ไม่มีผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการดำเนินโรคหรือช่วงเวลาติดตามการรักษาจนครบ 5 ปี

สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคภูมิแพ้จากการศึกษาครั้งนี้จำนวน 23 ราย พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 12 ราย มีโรคภูมิแพ้กำเริบร่วมกับภาวะการติดเชื้อ, ผู้ป่วย

จำนวน 11 ราย มีภาวะการติดเชื้ออย่างเดียว และไม่มีผู้ป่วยคนใดที่มีโรคภูมิแพ้กำเริบอย่างเดียวเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต ดังแสดงข้อมูลในภาพที่ 3

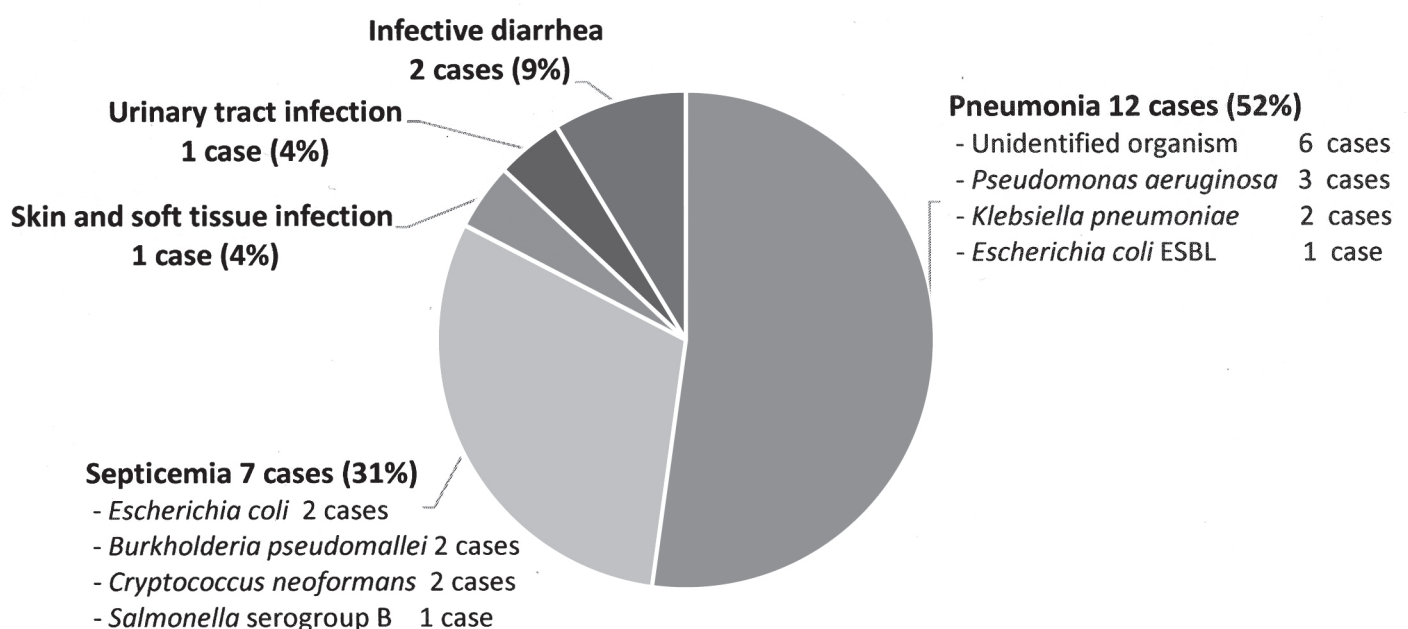
ภาพที่ 3 แผนภูมิรูปภาพแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 23 ราย แยกตามสาเหตุของการเสียชีวิต (Causes of death)



การติดเชื้อที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต จากการเก็บข้อมูลพบว่า ผู้ป่วยจำนวนครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 52) เกิดจากปอดติดเชื้อ (Pneumonia) โดยไม่ทราบเชื้อก่อโรค จำนวน 6 ราย ติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* จำนวน 3 ราย ติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* จำนวน 2 ราย และติดเชื้อ *Escherichia coli* ESBL จำนวน 1 ราย ส่วนการติดเชื้อในกระแสเลือด

พบรองลงมา (ร้อยละ 31) โดยจากผลเพาะเชื้อในเลือด พบ *Escherichia coli* จำนวน 2 ราย *Burkholderia Pseudomallei* จำนวน 2 ราย *Cryptococcus neoformans* จำนวน 2 ราย และ *Salmonella* serogroup B จำนวน 1 ราย ดังแสดงในภาพที่ 4

ภาพที่ 4 แผนภูมิวงกลมแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ 23 ราย จำแนกตามตำแหน่งที่ติดเชื้อต่าง ๆ



ส่วนสาเหตุของการเสียชีวิตที่เกิดจากระบบอวัยวะที่กำเริบของโรค lupus ทั้งหมดจำนวน 12 ราย พบว่า โรคไต lupus กำเริบและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้อง (active lupus nephritis and complication) จำนวน 9 ราย Autoimmune hemolytic anemia จำนวน 7 ราย Neuropsychiatric lupus จำนวน 2 ราย และภาวะเลือดออกในปอดจากภาวะหลอดเลือดขนาดเล็กในปอดอักเสบ (pulmonary hemorrhage due to vasculitis) จำนวน 1 ราย ความรุนแรงของโรค lupus ของผู้ป่วย 12 รายประเมินโดยใช้ SLEDAI-2K score มีค่าเท่ากับ 15.58 ± 6.9 (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด : 6 – 31) ประวัติการรักษารูปแบบในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนการเสียชีวิตจากผู้ป่วย 22 ราย (มีผู้ป่วยเสียชีวิตขาดการติดตามการรักษาจำนวน 1 ราย) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับขนาดยา prednisolone รับประทานตั้งแต่ 15 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป (17 ราย คิดเป็นร้อยละ 77) มีผู้ป่วยที่ได้รับยา methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำจำนวน 2 ราย ผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (15 ราย คิดเป็นร้อยละ 68) และมีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่ได้รับยา Cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนการเสียชีวิต

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้ พบว่า อัตราการเสียชีวิต (Mortality rate) ของผู้ป่วยโรค lupus ในการศึกษาครั้งนี้ มีค่าเท่ากับ 4.7 รายต่อ 100 คน-ปี (4.7 cases per 100 person-years) อัตราการรอดชีวิตของโรค lupus ปีที่ 4 มีค่าเท่ากับร้อยละ 84 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์พอกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{(7),(8),(11),(14)} ระยะเวลาของโรค lupus ในช่วง 2 ปีแรกของการวินิจฉัย เป็นช่วงที่พบอัตราการเสียชีวิตมากที่สุด ดังนั้นการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดในช่วงปีแรกๆ ของโรค lupus จึงมีความสำคัญ

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของการศึกษานี้ คือ

(1) Autoimmune hemolytic anemia ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้^{(7),(8)} ที่พบว่า lupus nephritis, Neuropsychiatric lupus เนื่องจากผู้ป่วยที่มี hematologic involvement โดยเฉพาะ AIHA มีสัดส่วนที่มากกว่าการศึกษาอื่นๆ และเมื่อศึกษาข้อมูลเชิงลึก พบว่า ผู้ป่วยโรค lupus ทั้งหมดจำนวน 53 ราย มี AIHA เป็น major organ เพียงระบบเดียวร่วมกับ minor organ อื่นๆ โดยที่เป็นผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 6 ราย ขณะเดียวกัน ผู้ป่วยที่มี Lupus nephritis และ Neuropsychiatric lupus จะมี AIHA ร่วมด้วยเป็นส่วนใหญ่ เมื่อนำมาวิเคราะห์ multivariate analysis ทำให้ AIHA เป็นตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และอีกสมมุติฐานหนึ่ง คือ AIHA เป็นระบบที่กำเริบได้บ่อยในโรค lupus ทำให้มีการใช้กลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดสูงเป็นครั้ง ๆ อาจจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากขึ้น จากผลข้างเคียงของยาดังกล่าว ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาหาความสัมพันธ์ดังกล่าวต่อไปในอนาคต

(2) จำนวนครั้งต่อปีของการกำเริบของอวัยวะหลักของโรค lupus ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ ผศ.พญ. ชิงชิง พูเจริญ และคณะอาจารย์แผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น (2011)⁽⁸⁾ ที่พบว่า อวัยวะหลักมีการกำเริบมากกว่า 4 ครั้งต่อปี เป็นหนึ่งในปัจจัยทำนายการเสียชีวิต กล่าวคือ การมีอวัยวะหลักของโรค lupus กำเริบบ่อยครั้ง ส่งผลทำให้ระบบอวัยวะมีการทำงานที่ถดถอยจนอาจทำให้เกิดอวัยวะล้มเหลวซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

(3) ภาวะไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) จากการวิเคราะห์ Univariate analysis พบว่า ผู้ป่วยโรค lupus ที่มีภาวะ dyslipidemia มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 5.12 เท่า [HR = 5.12 (1.89 – 13.88); P-value = 0.001] แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ต่อยอดด้วย

Multivariate analysis พบว่า dyslipidemia มีค่า $HR = 0.12$ (95% CI 0.02 – 0.73) ; $P\text{-value} = 0.022$ แปลความว่า dyslipidemia เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรอดชีวิต ซึ่งยังไม่มีผลการศึกษาจากงานวิจัยก่อนหน้านี้มาก่อน และยังไม่มีความอธิบายทางกลไกและพยาธิสรีรวิทยาที่แน่ชัด หรือ dyslipidemia อาจจะมีหรือไม่มีความสัมพันธ์กับเสียชีวิต เนื่องจากการศึกษานี้อาจจะไม่ครอบคลุมปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อภาวะ dyslipidemia

สาเหตุของการเสียชีวิต (Cause of death) จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อร่วมกับการกำเริบของโรค lupus ตามระบบต่าง ๆ เป็นสาเหตุหลัก ถ้ามองภาพรวมทั้งหมดจากผู้ป่วยที่เสียชีวิต 23 ราย พบว่าการติดเชื้อเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งที่สอดคล้องกับการศึกษา Meta-analysis ของ Dr. Cesar E. Fors Nieves และ Dr. Peter M. Izmirly (2016)⁽¹¹⁾ ที่พบสาเหตุของการเสียชีวิต คือ โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด การติดเชื้อ และโรค lupus กำเริบรุนแรง การศึกษาพบว่าไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เนื่องจากโรค lupus เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวก่อนวัยอันควร (Premature atherosclerosis)⁽¹²⁾ ซึ่งส่งผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) และโรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease and stroke) โดยปกติระยะเวลาของโรค lupus จะทำให้เกิดความเสี่ยงภาวะหลอดเลือดแข็งตัวก่อนวัยอันควรใช้ระยะเวลาสิบปีขึ้นไป แต่จากการศึกษาเก็บข้อมูลในระยะเวลา 5 ปี ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยยังไม่มีความเสี่ยงภาวะหลอดเลือดแข็งตัวจากความเสี่ยงโรค lupus ทำให้ไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองจากการศึกษา

สาเหตุการเสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อ โดยพบปอดติดเชื้อมากที่สุดเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้⁽⁸⁾ ซึ่งอาจจะเกิดจากการการได้รับยากดภูมิคุ้มกันและยาสเตียรอยด์

ส่วนสาเหตุการเสียชีวิตที่เกิดจากโรค lupus กำเริบ โดยพบว่า โรคไต lupus และภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะน้ำเกิน ภาวะค่าอิเล็กโทรไลต์ผิดปกติ พบมากที่สุด ซึ่งตรงกับการศึกษาที่ผ่านมาว่า โรคไต lupus เป็นสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย ส่วนประวัติการรักษาในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิต พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่ได้รับยา Mycophenolate mofetil ซึ่งผู้ป่วยเหล่านั้นได้รับยา oral prednisolone ขนาดสูง (> 30 mg/day) รวมด้วยถึงจำนวนครึ่งหนึ่ง (8 รายใน 15 ราย) อธิบายจากการศึกษาได้ว่า ไม่สามารถสรุปได้ว่าการได้รับ Mycophenolate mofetil เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตได้ เนื่องจากมีปัจจัยจากการได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงเป็นปัจจัยร่วมด้วยซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น อีกประการหนึ่งของการศึกษานี้ พบว่าโรค lupus กำเริบเกิดร่วมกับการติดเชื้อ อธิบายได้จากการติดเชื้ออาจจะเป็นปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดโรคกำเริบได้ จึงพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อร่วมกับมีโรค lupus กำเริบ และไม่มีผู้ป่วยคนใดเสียชีวิตจากโรค lupus กำเริบอย่างเดียว เนื่องจากปัจจุบันมียา Immunosuppressive drug หลายตัวมากขึ้นที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรค lupus ในทศวรรษที่ผ่านมา ทำให้สามารถควบคุมตัวโรคได้ แต่ผลจากการใช้ immunosuppressive drug ก็อาจจะส่งผลทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้นหรือไม่ ยังต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคต

ดังนั้น การที่จะเพิ่มโอกาสการรอดชีวิต จะต้องควบคุมการติดเชื้อ และควบคุมตัวโรคให้สงบให้นานที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ โดยการวินิจฉัยภาวะติด

เชื้อหรือโรคกำเริบให้เร็ว การให้ยาฆ่าเชื้อ ยากดภูมิคุ้มกัน หรือให้การรักษาควบคู่กัน รวมถึงการป้องกันการติดเชื้อ การควบคุมปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้โรคกำเริบและส่งเสริมการดูแลตัวเองของผู้ป่วย

การศึกษานี้มีข้อดี คือ มีการเก็บข้อมูลที่มีความครอบคลุมหลายด้านมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยเฉพาะตัวแปรอาการแสดงตามระบบของโรค lupus การรักษา จำนวนครั้งของการนอนโรงพยาบาลและจำนวนครั้งของโรคกำเริบ และเป็นการศึกษาแรก ๆ ของกลุ่มประชากรโรค lupus ที่รักษาในโรงพยาบาลศูนย์ ซึ่งอาจจะมีบริบทที่แตกต่างกับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย แต่อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการศึกษานี้มีด้วยกันหลายประการ คือ เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบ retrospective cohort study ทำให้มีข้อมูลบางอย่างที่อาจจะมีผลต่อปัจจัยการทำนายโรคไม่ครบถ้วน สาเหตุของการเสียชีวิตพิจารณาจากข้อมูลทางคลินิกในเวชระเบียนและการสรุปเวชระเบียนของแพทย์ผู้ทำการรักษา ไม่ได้ทำการชันสูตรศพ (autopsy) และระยะเวลาในช่วงของการศึกษานี้น้อยเกินไปทำให้ข้อมูลอัตราการรอดชีวิตอาจไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีพอเนื่องจากมีข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลเวชระเบียนของโรงพยาบาล

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ปัจจัยที่ทำนายภาวะการเสียชีวิตของการศึกษานี้ คือ Autoimmune hemolytic anemia และจำนวนครั้งต่อปีของการกำเริบของโรค lupus ดังนั้นการรักษาโรค lupus ต้องให้ความสำคัญตั้งแต่แรกวินิจฉัย comorbid disease ภาวะหลักของโรค lupus ที่เกิดอาการ (Major organ event) โดยเฉพาะ AIHA และให้การรักษาและควบคุมตัวโรคให้สงบให้เร็วที่สุด เพื่อลดการกำเริบของระบบต่างๆ ขณะเดียวกันการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อก็เป็นสิ่งสำคัญที่ส่งผลทำให้ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

ส่วนภาวะไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) จะเป็นปัจจัยที่จะสัมพันธ์กับโรคชีวิตหรือไม่ อาจจะต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคตที่ดูผลในระยะยาวและศึกษาปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

1. Jakes RW, Bae S-C, Louthrenoo W, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res* 2012;64:159-68.
2. Chaiamnuay P, Darmawan J, Muirden KD, et al. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study. *Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. J Rheumatol* 1998;25:1382-7.
3. นันทนา กสิตานนท์. โรค lupus (Systemic Lupus Erythematosus) ใน: พงศ์ธร ณรงค์ ฤกษ์นาวิน, ไพจิตร อัครธนบดี, ปวีณา เชื้อวชาญวิศวกิจ, และคณะ. *Pitfalls in Diagnosis and Management of Common Rheumatic Disease*. กรุงเทพฯ: ชิต์พรีนซ์ จำกัด; 2559. 267-333.
4. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
5. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2682-8.

6. Kasitanon N, Intaniwet T, Wangkaew S, et al. The clinically quiescent phase in early-diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatol Oxf Engl* 2015;54:868–75.
7. Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, et al. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:85–91.
8. Foocharoen C, Nanagara R, Suwannaroj S, et al. Survival rate among Thai systemic lupus erythematosus patients in the era of aggressive treatment. *Int J Rheum Dis* 2011;14:353–60.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
10. Uribe AG, Vilá LM, McGwn G, et al. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:1934–40.
11. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:21.
12. Agarwal S, Elliott JR, Manzi S. Atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:241–7.
13. Harzallah A, Kaaroud H, Hajji M, et al. Predictive factors of mortality in a tunisian cohort with systemic lupus erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab* 2017;28:792–8.
14. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, et al. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res* 2014;66:608–16.
15. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus* 2016;25:727–34.

Predictive factors of mortality in thai systemic lupus erythematosus patients at Sunpasitthiprasong Hospital, Ubonratchathani

*Pipat Ngammisri¹, Wiyanoote Lomarat², Pawinee Luengroongroj², Wiriya Chuealee²,
Prapit Teparrukkul², Parinya Chamnan³*

ABSTRACT

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that involves multiple organs. The effect of the disease ranges from mild to life-threatening severity. The previous study of prognostic factors of mortality in Thailand is collected in university hospital. However, there has been no studies at a regional medical center level.

Objective: To identify the predictive factors of mortality, overall survival rate, and causes of death of Thai SLE patients at Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital.

Method: We designed a retrospective cohort study and collected data from medical records of the patients who were diagnosed as SLE from January 1st, 2012 to December 31st, 2016. Basic data, diagnostic data and organ involvement, treatment data at first diagnosis and prior to death, and causes of death were collected. SLEDAI-2K score was employed to determine severity of the disease. Cox proportional hazards regression analysis was used to determine predictive factors of mortality.

Results: Of 249 patients, 226 (90.8%) were alive and 23 (9.2%) were dead. The mortality rate of SLE patients was 4.7 cases per 100 person-years. Survival rate at the fourth year of SLE was 84%. Factors associated with mortality included Autoimmune hemolytic anemia [HR = 6.83 (95% CI 1.46 – 31.96) ; P-value = 0.015] , Number of relapse disease per year [HR = 4.55 (95% CI 2.45 – 8.45) ; P-value = < 0.001] and Dyslipidemia [HR = 0.12 (95% CI 0.02 – 0.73) ; P-value = 0.022]. Main cause of death was infection, especially pneumonia (52%).

Conclusion: Predictive factors of mortality are autoimmune hemolytic anemia and number of relapse disease per year.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, predictive factor, cause of death, mortality

¹ General Medicine resident. Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital

² Division of Rheumatology. Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital

³ Department of Social Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital