

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ชิตีพริ้นท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	xiii
กลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของ Glucocorticoid (Molecular mechanism of action of glucocorticoid)	121
Gastrointestinal manifestation in systemic lupus erythematosus	135

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อประจำเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2556 ฉบับนี้ มีบทความวิชาการของแพทย์ประจำบ้านต่อยอดจำนวน 2 เรื่อง ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของ Glucocorticoid โดย นายแพทย์สิทธิชัย เนตรวิจิตรพันธ์ จาก มหาวิทยาลัยขอนแก่น และ Gastrointestinal manifestation in systemic lupus erythematosus โดยแพทย์หญิงณิรวัลย์ กระแจะจันทร์ จาก โรงพยาบาลราชวิถี

ในส่วนของกิจกรรมทางวิชาการของสมาคมฯ สำหรับสมาชิกแพทย์ในครั้งปีหลังนี้คือ การประชุมวิชาการ “Rheumatology for non-rheumatologists” ซึ่งจะจัดขึ้นในวันที่ 9 - 11 ตุลาคม 2556 นี้ ณ ห้องพิธีการ ชั้น 10 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยปีนี้จะจัดรูปแบบเป็นชั่วโมงบรรยายเนื้อหาทางวิชาการ (lecture) ในช่วงเช้า ส่วนในช่วงบ่ายจะนำเสนอผู้ป่วยจริงพร้อมกับถกอภิปรายกัน (case discussion) โดยคณะอาจารย์แพทย์ซึ่งเป็นอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม รับรองว่าการประชุมครั้งนี้จะสนุก น่าติดตาม และไม่น่าเบื่อ ผู้เข้าร่วมประชุมจะได้ความรู้อย่างเต็มอ้อมอย่างแน่นอน

การสอบแพทย์ประจำบ้านต่อยอดของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยซึ่งเสร็จสิ้นไปแล้วในเดือนพฤษภาคม 2556 คณะบรรณาธิการวารสารโรคข้อขอแสดงความยินดีกับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดของสมาคมฯ ทุกท่านที่ประสบความสำเร็จเดินมาถึงเส้นชัยเป็นอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มอย่างเต็มภาคภูมิโดยสอบผ่านกันยกชั้น ขอต้อนรับเข้าสู่ครอบครัวสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยซึ่งนับวันจะเติบโตใหญ่มากขึ้น เพื่อเข้ามาร่วมมือร่วมพลังกันพัฒนาสมาคมฯ ของเราให้แข็งแรงและเจริญก้าวหน้ายิ่งๆ ขึ้นไป

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี

กลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของ Glucocorticoid (Molecular mechanism of action of glucocorticoid)

สิทธิชัย เนตรวิจิตรพันธ์ *

รัตนาดี ณ นคร **

บทนำ

Glucocorticoid (GC) เป็นยาที่ใช้รักษาโรคทางรูมาตีดหลายชนิด ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ.1936 ในรูปแบบของ adrenal hormone ที่มีชื่อว่า cortisol ผลิตผ่านการควบคุมการทำงานของ hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA axis) และเป็นสารสำคัญที่นำมาใช้ในการรักษา Addison's disease ในปี ค.ศ.1950 นายแพทย์ Philip Showalter Hench ได้นำ cortisone ซึ่งแต่เดิมเรียกว่า compound E มาใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งพบว่าได้ผลดีมาก อย่างไรก็ตามกลับพบว่ามีผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์มากเป็นผลจากฤทธิ์ของ mineralocorticoid ที่มีอยู่ใน cortisone⁽¹⁾

ในช่วง 10 ปีต่อมา เป็นช่วงของการสังเคราะห์สารที่เทียบเท่ากับ cortisone ได้แก่ prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone และ betamethasone เป็นต้น เพื่อนำมาใช้เป็นยาด้านการอักเสบโดยมีฤทธิ์ของ mineralocorticoid น้อยกว่า cortisone ยาสองตัวหลังนี้เป็น fluorinated GC ที่ถูกกำจัดโดยเอนไซม์ 11-β hydroxy steroid dehydrogenase น้อยกว่าตัวอื่น ๆ ส่งผลทำให้ยาสามารถผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้⁽²⁾

ปัจจุบันมีการนำ GC มาใช้ในหลายรูปแบบ ทั้งแบบกิน ฉีดเข้าหลอดเลือด ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเฉพาะที่ รวมทั้งแบบทาภายนอก ซึ่งออกฤทธิ์ด้านการอักเสบได้เป็นอย่างดี แต่สิ่งที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้คือผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ด้วยเหตุผลนี้ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาจึงมีความพยายามที่จะคิดค้นและผลิต GC หรือสารที่ออกฤทธิ์ด้านการอักเสบได้ดี แต่มีผลข้างเคียงน้อยลงหรือแทบจะไม่มี โดยอาศัยกลไกออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของ glucocorticoid ซึ่งได้มีการศึกษามากขึ้นทั้งกลไก genomic และ non-genomic อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลยังคงเป็นเรื่องที่ซับซ้อนมาก ไม่สามารถอธิบายได้เพียงกลไกเดียว รวมถึงการค้นพบบางอย่างยังคงเป็นเรื่องที่ใหม่และต้องรอผลการศึกษาวิจัยสนับสนุนมากขึ้น

ตัวรับ glucocorticoid (glucocorticoid receptor)

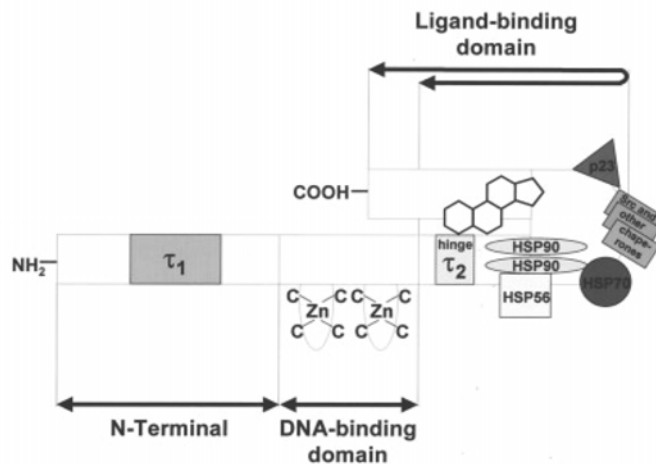
Glucocorticoid receptor (GR) จัดอยู่ในกลุ่ม nuclear receptor subfamily 3 มีขนาด 94 kD และยีนที่ทำหน้าที่สร้าง GR ชื่อว่า NR3C1 ตั้งอยู่บนโครโมโซม 5q31-32 โดย GR จะอยู่ภายใน

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ไซโตพลาสซึมและจับอยู่กับโปรตีนที่เรียกว่า chaperone ยกตัวอย่างเช่น heat shock protein (Hsp) 90/70/56/40/23, immunophilins, FK506 binding protein (FKBPs), cyclophilin (CyP)-40, p23 และ Src เป็นต้น⁽³⁻⁶⁾ เพื่อรวมกันเป็นโปรตีนเชิงซ้อนที่มีความเสถียรเพียงพอที่จะอยู่ในไซโตพลาสซึม โครงสร้างของ GR จะแบ่งเป็น 3 ส่วนคือ^(7,8) (รูปที่ 1)

- N-terminal domain (NTD) เป็นส่วนสำคัญที่ใช้เริ่มกระบวนการ gene transcription
- DNA-binding domain (DBD) เป็นส่วนที่ประกอบด้วยวงของกรดอะมิโน cysteine สองวงที่ล้อมรอบสังกะสีอยู่ภายใน (cysteine-rich zinc finger motifs) เป็นบริเวณที่จะทำให้เกิดกระบวนการ gene transcription ได้เป็น mRNA เพื่อใช้ในการสร้างสายโปรตีน
- Ligand-binding domain (LBD) เป็นส่วนที่ใช้ในการจับกับ GC แล้วเกิดสัญญาณขับเคลื่อน GR เข้าสู่นิวเคลียส



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของ glucocorticoid receptor⁽⁷⁾

ปัจจุบันมีการค้นพบ GR isoform ต่างๆ มากมาย ซึ่งมีส่วนประกอบย่อย หน้าที่ รวมทั้งตำแหน่งที่อยู่ต่างกันดังนี้ (รูปที่ 2)

- GR- α เป็น GR ที่อยู่ในไซโตพลาสซึมที่มีการกล่าวถึงมากที่สุด เนื่องจากเป็น GR ที่มีหน้าที่จับกับ GC โดยตรง ประกอบด้วยกรดอะมิโน 777 ตัว โดยตำแหน่งที่ 9 ของ exon ที่ใช้ในการสร้างสายโปรตีนของ GR จะเป็น exon 9- α ซึ่งพบได้ในเซลล์ของมนุษย์เกือบทุกชนิด GR- α ยังมีการแบ่งย่อยออกเป็น 8 sub-isoforms⁽⁹⁾ คือ sub-isoform A, B, C1, C2, C3, D1, D2 และ D3

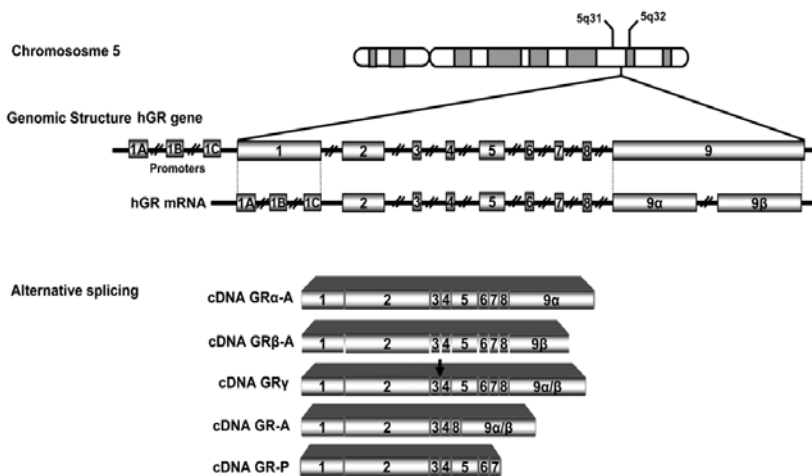
- GR- β เป็น splicing variant ของ GR โดยตำแหน่งที่ 9 ของ exon จะเป็น exon 9- β ทำให้สร้างสายกรดอะมิโนได้น้อยกว่าเพียง 742 ตัว GR- β มักจะพบอยู่ในนิวเคลียส ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ GR- α และอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะคือ GC (glucocorticoid resistance) จากการศึกษาพบว่าการสร้าง GR- β เพิ่มขึ้นในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลูปัส โรคหอบหืด และ inflammatory bowel disease^(3,10) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา GC

- GR- γ มีโครงสร้างที่แตกต่างจาก GC ชนิดอื่นคือส่วนของ DBD จะมี arginine แทรกกลางระหว่างวงสังกะสี 2 วงที่กล่าวไว้ข้างต้น มีผลทำให้เกิด gene transcription น้อยลงประมาณ

ร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับ GR- α เนื่องจากพบ GR- γ ในผู้ป่วยเด็ก acute lymphoblastic leukemia ที่กลับเป็นซ้ำและไม่ตอบสนองต่อยา GC^(11,12) จึงเชื่อว่าระดับของ GR- γ อาจเป็นตัวบ่งชี้การตอบสนองที่ไม่ดีต่อยา GC ของเซลล์มะเร็ง

- GR-A เป็น GR ที่เกิดจากการขาดหายไปของ exon ที่ 5,6 และ 7 ทำให้ไม่สามารถสร้างส่วนของ LBD ได้สมบูรณ์⁽³⁾ มีผลต่อการเคลื่อนที่เข้าสู่นิวเคลียสจึงไม่สามารถเกิดกระบวนการ gene transcription ได้

- GR-P เกิดจากการขาดหายไปของ exon ที่ 8 และ 9 ผลที่เกิดขึ้นนั้นเหมือนกับ GR-A มีการศึกษาใน glucocorticoid-resistant myeloma⁽¹³⁾ สามารถตรวจพบ GR-A และ GR-P ได้ในระดับสูง



รูปที่ 2 แสดง glucocorticoid receptor isoform⁽³⁾

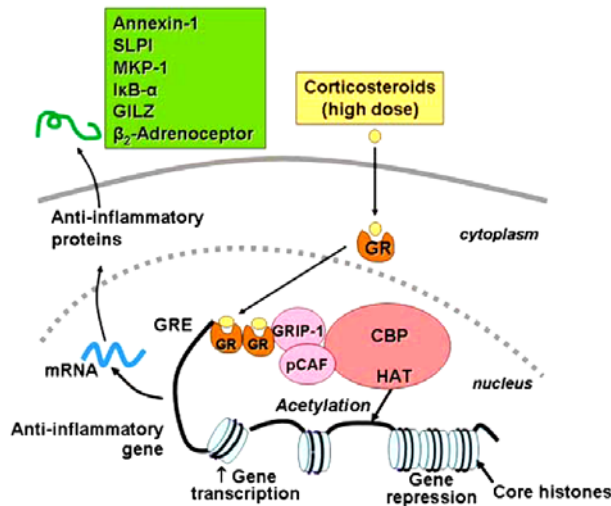
กลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของ glucocorticoid

การออกฤทธิ์ของ GC มีกลไกที่ซับซ้อนมาก สามารถแบ่งกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลไกที่เกี่ยวข้องกับ gene transcription โดยตรง (genomic mechanism) และกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับ gene transcription (non-genomic mechanism)

กลไก genomic (genomic mechanism)

เป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ gene transcription โดยตรงซึ่งอาจเป็นการเพิ่มหรือลดการเกิด gene transcription ก็ได้ เริ่มจากการที่ GC ซึ่งมีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ (hydrophobic) สามารถผ่านผนังเซลล์ได้โดยไม่ต้องอาศัยโปรตีนขนส่ง⁽¹⁴⁾ เมื่อ GC ผ่านเข้ามาในไซโตพลาสซึมจะเข้าจับกับ ligand binding domain ของ GR (LBD) ทำให้ปลดปล่อยโปรตีน chaperone ที่เกาะอยู่กับ GR ออกไป และมีการปรับเปลี่ยนรูปร่างบริเวณ LBD ทำให้จับกับ GC ได้แน่นขึ้น เกิดเป็น GC/GR complex หลังจากนั้นจะมีการส่งสัญญาณทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ GC/GR complex เข้าสู่นิวเคลียส⁽¹⁵⁾

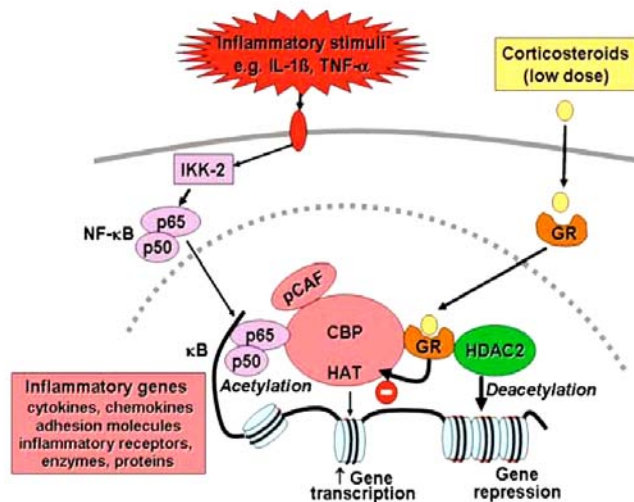
เมื่อ GC/GR complex เคลื่อนเข้ามาสู่นิวเคลียสแล้ว GC/GR complex 2 ตัวจะผนึก รวมกันเป็น homodimer GR ซึ่งถือว่าเป็นกระบวนการสำคัญของกลไกนี้ ต่อจากนี้กระบวนการ gene transcription จะเริ่มขึ้นโดย NTD ของ GR จะเข้าจับกับยีนที่มีความจำเพาะต่อ GC เรียกว่า glucocorticoid responsive element (GRE) ผลของการกระตุ้นที่ยีนนี้อาจทำให้เพิ่มการผลิตสาย โปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบหรือลดการผลิตสายโปรตีนที่มีฤทธิ์ก่อการอักเสบก็ได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ ยีนที่ NTD ไปจับว่าเป็นยีนชนิดใด (positive หรือ negative GRE) ถ้า NTD จับกับ positive GRE จะเรียกว่า transactivation แต่ถ้าจับกับ negative GRE จะเรียกว่า cisrepression⁽¹⁶⁾ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงกลไก transactivation⁽¹⁶⁾

ในระดับโมเลกุลจะพบว่า homodimer GR จะจับกับ co-activator เช่น CBP, pCAF, SRC-1, GRIP-1 เป็นต้น⁽¹⁶⁾ ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่ในนิวเคลียสมีหน้าที่ส่งเสริมกระบวนการ gene transcription โดยกระตุ้นเอ็นไซม์ histone acetyltransferase (HAT)^(17,18) ให้คลายเกลียวสาย DNA ออกจากโปรตีน histone กระบวนการนี้เรียกว่า acetylation หลังจากนั้นจึงเริ่มกระบวนการ gene transcription เพื่อสร้างสายโปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบต่อไป

อนึ่ง กระบวนการกระตุ้นการอักเสบไม่ว่าจะเป็นจากสาเหตุใดก็จะมีเอ็นไซม์ HAT ได้ในลักษณะเดียวกันเพื่อใช้ในการสร้าง pro-inflammatory cytokine แต่พบว่ามีเอ็นไซม์อีกตัวหนึ่งที่ทำหน้าที่ตรงกันข้ามกับเอ็นไซม์ HAT นั่นคือเอ็นไซม์ histone deacetylase complex (HDAC) ทำหน้าที่ยับยั้งการคลายเกลียวของสาย DNA (deacetylation) พบว่า GC สามารถกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ HDAC ได้เช่นกันโดยเฉพาะ HDAC 2^(4,16) แต่ถ้ากระตุ้นให้เอ็นไซม์ HDAC ทำงานมากเกินไปจะไม่สามารถผลิตโปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ (รูปที่ 4) ดังนั้น ทั้งกระบวนการ acetylation และกระบวนการ deacetylation จะต้องดำเนินไปอย่างเหมาะสมเพื่อให้ได้ผลสุดท้ายคือฤทธิ์ต้านการอักเสบ



รูปที่ 4 แสดงกระบวนการ acetylation และกระบวนการ deacetylation⁽¹⁶⁾

หลังจากที่มีการคลายเกลียวของ DNA ที่จับกับโปรตีน histone โดยกระบวนการ acetylation แล้ว NTD จะจับกับยีนส่งเสริม (promoter gene) ที่ตำแหน่ง TATA box โดยอาศัย TATA box binding protein ทำให้มีการกระตุ้นเอ็นไซม์ RNA polymerase II เพื่อสร้างสาย mRNA⁽¹⁶⁾ และนำไปใช้ในการผลิตสายโปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบต่อไป

กระบวนการ gene transcription ที่เกิดจากการกระตุ้นของ GC/GR complex ทำให้เกิดผลสองประการ ประการแรกเป็นผลที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของร่างกาย เช่น ผลต่อ glutamine synthetase, tyrosine aminotransferase (TAT), glucose-6-phosphatase (G-6-P) และ phosphoenol pyruvate carboxylase (PEPCK)^(1,4) เอ็นไซม์ดังกล่าวทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ muscle catabolism, amino acid catabolism และ gluconeogenesis ส่งผลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแอและเกิดภาวะน้ำตาลสูง ซึ่งเป็นผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ GC

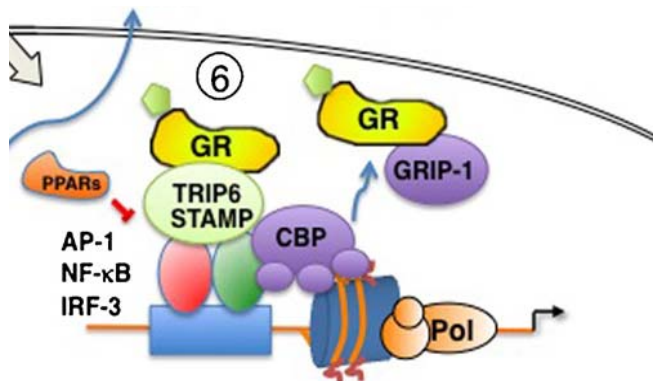
ประการที่สองทำให้มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ จากการเข้ายับยั้งการผลิตสารก่อการอักเสบ หรือเพิ่มการผลิตสารต้านการอักเสบ โดยผ่าน transcriptional factor หรือสารตัวกลางอื่นๆ รวมถึงสารชัยโตคายน์ ตัวที่มีการศึกษาไว้ได้แก่⁽⁴⁾

- Nuclear factor kappa-B (NF-κB)
- cAMP response element-binding protein (CREB)
- Interferon regulatory factor -3 (IRF3)
- Nuclear factor of activated T cell (NFAT)
- Signal transducer and activator of transcription (STAT)
- T-box expressed in T cells (T-Bet)
- GATA-3
- Activating protein (AP)-1

- Interleukin (IL)-1 β , 2, 4, 5, 6, 8, 12, 18
- Cyclooxygenase (COX)-2
- E-selectin
- Inducible NO synthase (iNOS)
- Interferon (IFN) gamma
- Tumor necrosis factor (TNF) α
- Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1
- Intercellular adhesion molecule (ICAM)
- Vascular cell adhesion molecule (VCAM)

นอกเหนือจากกลไก transactivation และกลไก cisrepression ที่ต้องอาศัย homodimer ของ GC/GR complex แล้ว ยังมีกลไกที่ไม่จำเป็นต้องอาศัย homodimer GR โดยอ้างอิงจากการศึกษาเปรียบเทียบในหนูที่ไม่มี homodimer GR (GR^{dim} mice) กับหนูที่มี homodimer GR เมื่อมีการให้ GC การต้านการอักเสบยังคงสามารถดำเนินต่อไปได้ไม่แตกต่างกันในหนูทั้งสองกลุ่ม^(19,20) ผลการศึกษา นี้เชื่อว่าเป็นผลมาจากกลไกที่มีชื่อว่า transrepression

กลไก transrepression เริ่มภายหลังจาก GC/GR complex เคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียส จะเข้าจับกับ pro-inflammatory transcriptional factor (TF) เช่น AP-1, NF- κ B, IRF-3, STAT, CREB, NFAT, T-Bet และ GATA-3^(4,21,22) โดยทำงานร่วมกับ co-integrator (TRIP-6 และ STAMP)^(23,24) และ co-repressor ที่มีชื่อว่า TIF2/GRIP1⁽²⁵⁾ การจับกันทั้งหมดของ GC/GR complex, TF, co-integrator และ co-repressor มีผลทำให้ pro-inflammatory transcriptional factor ที่กล่าวข้างต้น ไม่สามารถกระตุ้นกระบวนการ gene transcription ในการสร้างสายโปรตีนที่ก่อให้เกิดการอักเสบได้ (รูปที่ 5) กลไก transrepression นี้จะไม่ส่งผลเสียต่อกระบวนการเมตาบอลิซึม เนื่องจากไม่มีการกระตุ้นกลไก transactivation ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีความพยายามที่จะคัดค้านและผลิต GC หรือสารที่สามารถกระตุ้นกลไก transrepression ได้เพียงอย่างเดียวโดยไม่ผ่านกลไก transactivation การกระทำดังกล่าวเรียกว่า dissociation⁽²⁶⁾



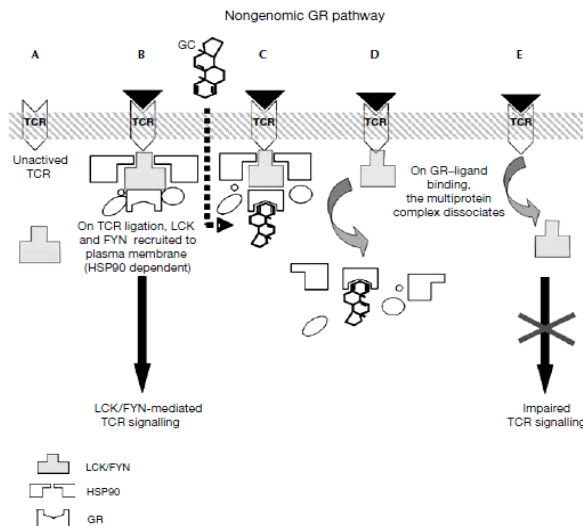
รูปที่ 5 แสดงกลไก transrepression⁽²³⁾

กลไก non-genomic (non-genomic mechanism)

กลไก genomic เป็นกลไกที่มีความจำเป็นต้องอาศัยระยะเวลาหลายชั่วโมงหรือเป็นวัน เพื่อให้เกิดการสร้างสายโปรตีนใหม่โดยผ่านกระบวนการ gene transcription แต่ในทางคลินิกพบว่าฤทธิ์ต้านการอักเสบนั้นเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว การออกฤทธิ์ดังกล่าวน่าจะผ่านทางกลไก non-genomic⁽²⁷⁾ โดยไม่จำเป็นต้องอาศัยกระบวนการ gene transcription

การทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวไม่ว่าจะเป็นการผลิตและหลั่งสารชัยโตคัยน์ การเคลื่อนที่ (migration) การกิน (phagocytosis) และการนำเสนอแอนติเจน (antigen processing and presentation) ล้วนแล้วแต่จำเป็นต้องใช้พลังงาน ATP ด้วยกันทั้งสิ้น GC จะมีการแทรกตัวระหว่างผนังเซลล์และผนังของไมโทคอนเดรีย ทำให้การขนส่ง cation ภายในเซลล์ผิดปกติและเกิดการรั่วไหลของโปรตอน (proton leak) ออกจากไมโทคอนเดรีย กระบวนการทั้งหมดที่เกิดขึ้นนี้ทำให้เซลล์ขาด ATP ไม่สามารถทำงานข้างต้นได้ และผลที่เกิดตามมาคือฤทธิ์ต้านการอักเสบ^(7,28)

กลไก non-genomic ที่กล่าวถึงเป็นกลไกที่สอง คือ การยับยั้งสัญญาณของ lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (LCK) และ FYN oncogene related SRC, FGR, YES (FYN)⁽²⁹⁾ โปรตีนทั้งสองจัดเป็น tyrosine kinase ที่มีความสำคัญต่อการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ T cell receptor (TCR signaling) เพื่อทำให้เกิดกระบวนการแบ่งเซลล์และสร้างสารชัยโตคัยน์ของ T cell ในปัจจุบันพบว่านอกเหนือจาก GR ที่อยู่ในส่วนของไซโตพลาสซึมที่ได้กล่าวถึงข้างต้นแล้วยังตรวจพบ GR ที่เกาะอยู่บนผนังเซลล์ (membrane-bound GR; mGR)^(30,31) บนเซลล์โมโนไซต์ของผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรค lupus ซึ่งจับกลุ่มรวมกันกับ TCR, LCK/FYN และ Hsp 90 เป็นโปรตีนเชิงซ้อน การทำงานของ LCK/FYN จำเป็นต้องอาศัย Hsp 90 ดังนั้น GC ซึ่งทำให้เกิดการปลดปล่อยของ Hsp 90 จึงมีผลต่อ TCR signaling⁽³²⁾ มีผลยับยั้งการแบ่งตัวและสร้างสารชัยโตคัยน์ของ T cell (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 แสดงกลไก non-genomic ผ่านการทำงานของ membrane-bound glucocorticoid receptor และ LCK/FYN⁽³²⁾

อีกการศึกษาหนึ่งที่กล่าวถึงฤทธิ์ต้านการอักเสบของ GC ผ่านกลไก non-genomic โดยพบว่า GC ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ผ่านการกระตุ้น phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) และ protein kinase Akt มีผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ growth factor receptor-bound protein 2 (Grb2)⁽³³⁾ ยับยั้งระบบ tyrosine kinase ทำให้มีการลดลงของ cPLA2

โปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยผ่านกระบวนการกระตุ้นจาก glucocorticoid

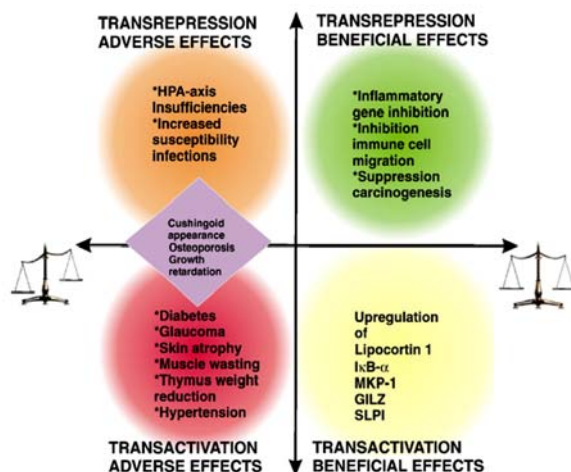
ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า การอักเสบไม่ว่าจะเกิดจากสิ่งกระตุ้นใดๆ ก็ตาม มักจะเป็นผลมาจากการทำงานของ NF-κB และ AP-1 ที่มากขึ้น ดังนั้นถ้าต้องการฤทธิ์ต้านการอักเสบก็จะต้องลดการทำงานของโปรตีนดังกล่าว นอกเหนือจาก NF-κB และ AP-1 แล้วยังคงมีโปรตีนอีกหลายชนิดที่ได้จากการกระตุ้นผ่านกลไก genomic และกลไก non-genomic และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ตัวอย่างเช่น

- Inhibitor of NF-κB α (IκB α) โดยปกติ NF-κB จะอยู่ในภาวะ inactive เนื่องจากเกาะอยู่กับ IκB ทำให้ NF-κB ไม่สามารถเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสเพื่อกระตุ้นกระบวนการ gene transcription และสร้าง pro-inflammatory cytokine พบว่า GC สามารถยับยั้งการสลาย IκB และการเคลื่อนที่ของ NF-κB ตรงตำแหน่ง p65 subunit⁽³⁴⁾
- Dual specificity phosphatase 1 (DUSP1) หรือ MAPK phosphatase 1 (MKP1) เป็นเอนไซม์ที่กำจัด phosphate ออกจาก serine threonine หรือ tyrosine ซึ่งโดยปกติกระบวนการอักเสบจะดำเนินผ่าน c-Jun N-terminal kinase (JNK) และ p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) ทำให้เกิด gene transcription โดยการเติมหมู่ phosphate ให้กับ transcriptional factor และ RNA binding protein⁽³⁵⁾ ผลสุดท้ายคือได้ pro-inflammatory cytokine ดังนั้นการยับยั้งการเติมหมู่ phosphate ดังกล่าวจะช่วยต้านการอักเสบได้
- Glucocorticoid inducible leucine zipper (GLIZ) เป็นโปรตีนที่ไปแย่งจับกับ NF-κB ลดการทำงานของ AP-1 และยับยั้งการส่งสัญญาณให้แก่ ERK (extracellular signal-regulated kinase)/ MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathway จึงมีผลยับยั้งกระบวนการ gene transcription ของ pro-inflammatory cytokine เช่นการผลิต IL-2 จาก T helper 2 และการผลิต IL-8 หรือ CXCL8 จาก endothelial cell^(36,37) เป็นต้น นอกเหนือจากฤทธิ์ต้านการอักเสบดังกล่าว GLIZ ยังเพิ่ม ENaC-α ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นด้วย⁽³⁸⁾
- Annexin A1 (AnxA1) หรือ Lipocortin 1 เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ยับยั้งการสร้าง prostaglandins (PGs) โดยผ่านการยับยั้งการทำงานของ cytosolic phospholipase A ที่เปลี่ยน phospholipids เป็น arachidonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ PG รวมทั้งสามารถยับยั้งการทำงานของ iNOS และ COX-2 โดยตรงได้ด้วย⁽³⁹⁾ ทั้งนี้มีการศึกษาที่กล่าวว่า AnxA1 อาจจะมีส่วนทำให้เกิดภาวะ adrenal insufficiency⁽⁴⁰⁾ ที่เกิดจากการใช้ GC ได้

- Tristetrapolin (TTP) เป็นโปรตีนที่ทำให้ mRNA เกิดความไม่เสถียร (destabilization) จากการเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ exonuclease จากการศึกษาในหนูที่ผลิต TTP ไม่ได้ (TTP knockout mice) พบว่าเกิดข้ออักเสบจากการที่มี TNF-mRNA และ TNF เพิ่มขึ้น ดังนั้นหากทำให้ TTP เพิ่มขึ้นจะช่วยลดการอักเสบได้โดยผ่านกระบวนการดังกล่าว^(41,42) กระบวนการที่ส่งผลต่อ mRNA โดยเข้ายับยั้ง RNA polymerase II หรือทำให้ mRNA เกิดความไม่เสถียรเรียกว่า post-translational mechanism
- TANK binding kinase 1 (TBK1) เนื่องจาก TNF receptor-associated factor family member-associated NF- κ B activator (TANK) เป็นโปรตีนที่สามารถกระตุ้นให้ NF- κ B เปลี่ยนจาก inactive เป็น active form โดยผ่านกระบวนการ phosphorylation รวมทั้ง TBK1 ยังสามารถที่จะกระตุ้นการทำงานของ toll-like receptor (TLR) 3 และ 4 ได้โดยผ่านการควบคุมการทำงานของ IRF3^(43,44) ดังนั้นการยับยั้งการทำงานดังกล่าวจะช่วยต้านการอักเสบอีกทางหนึ่ง

Selective Glucocorticoid Receptor Modulator (SGRM)

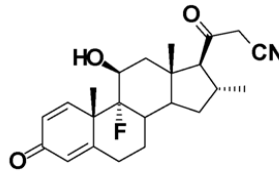
เนื่องจากผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของการใช้ GC (รูปที่ 7) เป็นกลไกที่ออกฤทธิ์ผ่านทาง transactivation จึงมีความพยายามที่จะคิดค้นสารที่ออกฤทธิ์กระตุ้นกลไก transrepression อย่างเดียว โดยไม่ผ่านกลไก transactivation ที่เรียกว่า dissociation^(45,46) และเรียกสารที่ทำให้เกิด dissociation ว่า dissociated glucocorticoid receptor ligand โดยพบว่ามีสารบางตัวที่ยังคงมีโครงสร้างของ GC แต่ออกฤทธิ์ได้เฉพาะเจาะจงกับกลไก transrepression มากขึ้น (dissociated glucocorticoid) และมีสารบางตัวที่ไม่มีโครงสร้างของ GC (non-steroidal GR modulator) แต่สามารถออกฤทธิ์ต่อกลไก transrepression ได้



รูปที่ 7 แสดงผลดีและผลเสียของกลไก transactivation และกลไก transrepression⁽⁴⁶⁾

Dissociated glucocorticoid

- มีการศึกษาพบว่าสารเคมีในรหัส RU 24782, RU 24858 และ RU 40066 สามารถออกฤทธิ์ dissociation ในหลอดทดลอง (*in vitro*) แต่เฉพาะ RU 24858 เท่านั้นที่ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ได้ โดยอ้างอิงจากการศึกษาในหนูที่กระตุ้นการอักเสบโดยการฉีด croton oil เข้าไปที่ใบหูพบว่า RU 24858 ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ดีกว่า prednisolone ถึงสองเท่า ส่วน RU 24782 มีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้แค่ครึ่งหนึ่งของ prednisolone ในขณะที่ RU 40066 ไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบเลย⁽⁴⁷⁾ อย่างไรก็ตามการใช้ RU 24858 ยังพบว่ามีผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์คือ osteoporosis ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากการที่มีโครงสร้างหรือสารอนุพันธ์ที่ยังคล้ายคลึงกับ GC อยู่⁽⁴⁸⁾ (รูปที่ 8)



RU 24858

รูปที่ 8 แสดงโครงสร้างของ RU 24858 ที่มีความคล้ายคลึงกับ GC⁽⁴⁵⁾

Non-steroidal glucocorticoid receptor modulators

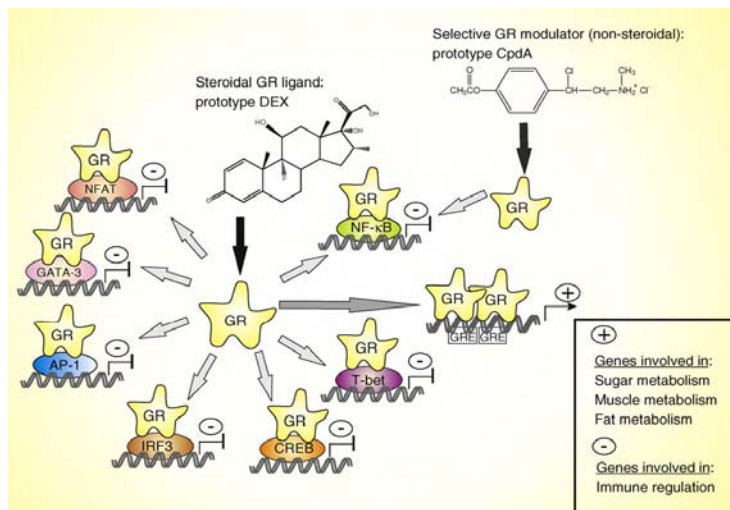
- AL 438 เป็นสารตัวแรกของกลุ่มนี้ที่ถูกค้นพบ เป็นอนุพันธ์ของ benzopyrano[3, 4-f]quinoline มีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยลด IL-6 และ E-selectin จากการศึกษาในหนูที่เป็นหอบหืดพบว่าสามารถต้านการอักเสบได้โดยไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลสูง อธิบายเหตุผลจากกลไก transrepression ผ่านการจับกับ co-activator ที่มีชื่อว่า glucocorticoid receptor interacting protein 1 (GRIP1) โดยที่ไม่ผ่านการจับกับ PPAR γ -coactivator1 (PGC-1)⁽⁴⁹⁾ และมีผลกระทบต่อเซลล์ chondrocyte น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ dexamethasone และ prednisolone⁽⁵⁰⁾

- LGD 5552 ชื่อเต็มคือ (5Z)-5-[(2-fluoro-3-methylphenyl)methylene]-2,5-dihydro-10-methoxy-2,2,4-trimethyl-1H-[1]benzopyrano[3,4-f]quinolin-9-ol พบว่าออกฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยลด IL-6, E-selectin, MCP-1 และ COX-2 โดยอ้างอิงจากการศึกษาในหนูที่ทำให้เกิดข้ออักเสบ (adjuvant-induced arthritis) และยังสามารถกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ IL-10 ซึ่งถือว่าเป็นสารช่วยโตคายนต์ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้อีกทางหนึ่ง⁽⁵¹⁾

- ZK 216348 หรือ pentanoic acid 4-methyl-1-oxo-1H-2,3-benzoxazinamide จากการศึกษาในหนู croton oil-induced ear inflammation สามารถต้านการอักเสบโดยลด TNF- α , IL-8 และ IL-12p70 และไม่ผ่านการกระตุ้นเอ็นไซม์ tyrosine aminotransferase (TAT) จึงไม่เกิดภาวะน้ำตาลสูง รวมถึงการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ก็พบว่าไม่มีผลข้างเคียงต่อเซลล์ osteoblast⁽²⁶⁾

- ZK 245186 มีการศึกษาในหนู irritant-induced contact dermatitis ถึงฤทธิ์ต้านการอักเสบใช้โดยสารดังกล่าวในรูปแบบทาภายนอก (topical) พบว่าสามารถลด IFN γ และ IL-12p40 ได้ และปัจจุบันได้มีการศึกษาที่ยังคงดำเนินการอยู่ใน atopic dermatitis⁽⁵²⁾

- Compound A (CpdA) เป็นสารที่เหมือนกับ hydroxyphenyl aziridine ซึ่งพบในพืชที่มีชื่อว่า *Salsola tuberculatifomis* Botschantzev⁽⁵³⁾ (รูปที่ 9) มีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยลดการสร้าง IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, E-selectin, TNF α , ICAM, IFN γ , MCP-1, IP-10 และ MIP1- α จากการศึกษาดังฤทธิ์ต้านการอักเสบของ CpdA เปรียบเทียบกับ dexamethasone ใน synovial fibroblast ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าเฉพาะ CpdA สามารถลด p65 subunit ของ NF- κ B ที่ผ่านกระบวนการกระตุ้นโดย TNF (TNF-induced nuclear phenotype of the p65 subunit of NF- κ B) และยังสามารถยับยั้งการสลายตัวของ I κ B ได้⁽⁵⁴⁾ การศึกษาในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ซึ่งประกอบด้วย zymosan-induced inflamed mouse paw, collagen-induced arthritis (CIA), experimental autoimmune neuritis (EAN) และ experimental autoimmune encephalitis (EAE) พบว่าฤทธิ์ต้านการอักเสบขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ โดยไม่ทำให้ระดับน้ำตาลและอินซูลินสูงขึ้น⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾



รูปที่ 9 แสดงหลักการทำงานของ SGRM ตัวอย่างคือ Compound A⁽⁵⁷⁾

Glucocorticoid ในรูปแบบอื่น

ดังที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่ามี selective GR modulator หลายตัวที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ดี โดยผ่านกลไก transrepression มากกว่ากลไก transactivation อย่างไรก็ตามมี GC บางชนิดที่ได้รับการดัดแปลงรูปร่างเพื่อหวังผลในฤทธิ์ต้านการอักเสบได้มากขึ้น และโครงสร้างส่วนใหญ่ยังคงเป็น GC แต่ไม่ได้ออกฤทธิ์เหมือนใน selective GR modulator ตัวอย่างเช่น ยากลุ่ม nitrosteroid ที่อาศัยฤทธิ์ต้านการอักเสบของ nitric oxide (NO) เชื่อมต่อกับ GC และเริ่มมีการศึกษาในผู้ป่วย seborrheic dermatitis พบว่าผลเป็นที่น่าพอใจ ยาที่ใช้ในการศึกษาคือ NCX-1015, NCX-1022 และ NCX-1004^(58,59) ถัดมาคือ long circulating liposomal GC เป็นการนำ GC เข้าไปใส่ไว้ใน liposome (liposome-encapsulated) เพื่อป้องกันการทำลายจากเซลล์โมโนไซต์ที่อยู่ในม้ามและตับ พบว่า liposomal GC สามารถออกฤทธิ์ในตำแหน่งที่มีการอักเสบได้ยาวนานมากกว่าเดิม⁽⁶⁰⁾ ตัวที่สามคือ lazarooids ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง lipid peroxidase activity ซึ่งยังมีข้อมูลต้านการอักเสบไม่มากนัก แต่

พบว่าสามารถยับยั้ง lipid peroxidase ที่เกิดจาก ultraviolet A ในเซลล์ fibroblast จากผิวหนังมนุษย์ได้⁽⁶¹⁾ ตัวสุดท้ายที่เพิ่งมีการศึกษาคือการใช้ GC คู่กับการใช้ peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonist โดยพบว่า PPAR α / γ agonist สามารถออกฤทธิ์ต้านการอักเสบผ่าน GR ในการลด NF- κ B ได้⁽⁶²⁾ ซึ่งยังคงต้องรอการศึกษายืนยันเพิ่มเติมต่อไป

บทสรุป

Glucocorticoid ยาที่มีการใช้มานานกว่าครึ่งศตวรรษ และเป็นที่ยอมรับกันว่าฤทธิ์การต้านอักเสบนั้นค่อนข้างแน่นอนและแปรผันตามขนาดที่ใช้ แต่สิ่งที่พบมายาวนานพอกันคือภาวะแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ที่ดูเหมือนจะพบได้เกือบทุกระบบของร่างกาย วิทยาการทางด้านชีวโมเลกุลเผยให้เห็นกลไกการออกฤทธิ์ของ GC ว่ามีหลายกลไก ซึ่งแบ่งเป็นกลไกหลักที่ต้องผ่านกระบวนการ gene transcription หรือเรียกว่ากลไก genomic ซึ่งสามารถแบ่งย่อยได้เป็นสองกลไกคือ กลไก transactivation ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบควบคุมคู่ไปกับผลเสียที่ทำให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึม และกลไกย่อยที่สองคือ transrepression ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบเพียงอย่างเดียว กลไกหลักที่สองคือกลไก non-genomic ซึ่งเป็นกลไกที่ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วยับยั้งกระบวนการขนส่งสารพลังงานภายในเซลล์เม็ดเลือดขาว ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงได้มีความพยายามที่จะคิดค้นยาที่มีเฉพาะฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยอาศัยหลักการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของ GC ที่จะกระตุ้นเฉพาะกลไก transrepression อย่างเดียวที่เรียกว่า dissociation และเรียกยาที่มีฤทธิ์ dissociation ว่า selective GR modulator

ปัจจุบันได้มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับยา selective GR modulator หลายขนาน ซึ่งส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาเบื้องต้นและยังไม่ทราบถึงผลเสียจากการใช้ยาในระยะยาว ดังนั้นถึงแม้จะทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์อย่างละเอียดและลึกซึ้งมากมายเพียงใดก็ตาม แต่สิ่งที่จะต้องคำนึงถึงเสมอในการใช้ยาทุกชนิดไม่ใช่แค่เฉพาะ GC เท่านั้นนั่นก็คือ การใช้ยาเมื่อมีข้อบ่งชี้และใช้ยาเท่าที่จำเป็น จึงจะเรียกได้ว่าเป็นการใช้ยาอย่างชาญฉลาดและไม่ล่าช้าไม่ว่าเวลาจะผ่านไปนานเพียงใดก็ตาม

เอกสารอ้างอิง

1. Clark AR. Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007; 275(1-2):79-97.
2. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007; 275(1-2):71-78.
3. Duma D, Jewell CM, Cidlowski JA. Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of post-translational modification. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2006; 102(1-5):11-21.
4. De Bosscher K, Haegeman G. Minireview: Latest perspectives on anti-inflammatory actions of glucocorticoids. *Mol Endocrinol*. 2009; 23(3):281-291.
5. Pratt WB, Toft DO. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp. Biol. Med*. 2003; 228(2):111-133.
6. Bertorelli G, Bocchino V, Olivieri D. Heat shock protein interactions with the glucocorticoid receptor. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 1998 Feb; 11(1):7-12.
7. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester G-R. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 50(11):3408-3417.
8. Carlstedt-Duke J, Gustafsson J-A. Functional probing of glucocorticoid receptor structure. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1988 Oct; 31(4):593-597.
9. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009; 300(1-2):7-16.

10. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1711-1723.
11. Beger C, Gerdes K, Lauten M, Tissing WJE, Fernandez-Munoz I, Schrappe M, et al. Expression and structural analysis of glucocorticoid receptor isoform gamma in human leukaemia cells using an isoform-specific real-time polymerase chain reaction approach. *British Journal of Haematology*. 2003 Jul 1; 122(2):245-252.
12. Haarmann EG, Kaspers GJL, Pieters R, Rottier MMA, Veerman AJP. Glucocorticoid receptor alpha, beta and gamma expression vs. in vitro glucocorticoid resistance in childhood leukemia. *Leukemia*. 2004 Jan 15; 18(3):530-537.
13. Moalli PA, Pillay S, Krett NL, Rosen ST. Alternatively spliced glucocorticoid receptor messenger RNAs in glucocorticoid-resistant human multiple myeloma cells. *Cancer Research*. 1993; 53(17):3877 -3879.
14. Wu B, Li P, Liu Y, Lou Z, Ding Y, Shu C, et al. 3D structure of human FK506-binding protein 52: Implications for the assembly of the glucocorticoid receptor/Hsp90/immunophilin heterocomplex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101(22):8348-8353.
15. Buttgerit F, Burmester G-R, Straub RH, Seibel MJ, Zhou H. Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 63(1):1-9.
16. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles prize lecture 2005. *British Journal of Pharmacology*. 2006; 148(3):245-254.
17. Roth SY, Denu JM, Allis CD. Histone acetyltransferases. *Annual Review of Biochemistry*. 2001; 70(1):81-120.
18. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005; 44(1).
19. Reichardt HM, Kaestner KH, Tuckermann J, Kretz O, Wessely O, Bock R, et al. DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell*. 1998 May 15; 93(4):531-541.
20. Reichardt HM, Tuckermann JP, Gottlicher M, Vujic M, Weih F, Angel P, et al. Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor. *EMBO J*. 2001 Dec 17; 20(24):7168-7173.
21. Kassel O, Herrlich P. Crosstalk between the glucocorticoid receptor and other transcription factors: Molecular aspects. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007; 275(1-2):13-29.
22. Liberman AC, Druker J, Refojo D, Holsboer F, Arzt E. Glucocorticoids inhibit GATA-3 phosphorylation and activity in T cells. *The FASEB Journal*. 2009; 23(5):1558-1571.
23. Baschant U, Tuckermann J. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010 May 31; 120(2-3):69-75.
24. Kassel O, Schneider S, Heilbock C, Litfin M, Göttlicher M, Herrlich P. A nuclear isoform of the focal adhesion LIM-domain protein Trip6 integrates activating and repressing signals at AP-1- and NF- κ B-regulated promoters. *Genes & Development*. 2004 Oct 15; 18(20):2518 -2528.
25. Reily MM, Pantoja C, Hu X, Chinenov Y, Rogatsky I. The GRIP1:IRF3 interaction as a target for glucocorticoid receptor-mediated immunosuppression. *EMBO J*. 2006; 25(1):108-117.
26. Schäcke H, Schottelius A, Döcke W-D, Strehlke P, Jaroch S, Schmees N, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 Jan 6; 101(1):227 -232.
27. Buttgerit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids*. 2002; 67(6):529-534.
28. Song I-H, Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006; 246(1-2):142-146.
29. Löwenberg M, Verhaar AP, Bilderbeek J, van Marle J, Buttgerit F, Peppelenbosch MP, et al. Glucocorticoids cause rapid dissociation of a T-cell-receptor-associated protein complex containing LCK and FYN. *EMBO Rep*. 2006; 7(10):1023-1029.
30. Gametchua B, Chen F, Sackey F, Powell C, Watson CS. Plasma membrane-resident glucocorticoid receptors in rodent lymphoma and human leukemia models. *Steroids*. 1999;64(1-2):107-119.
31. Bartholome B, Spies CM, Gaber T, Schuchmann S, Berki T, Kunkel D, et al. Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *The FASEB Journal*. 2004 Jan 1; 18(1):70 -80.
32. Löwenberg M, Tuyenman J, Bilderbeek J, Gaber T, Buttgerit F, van Deventer S, et al. Rapid immunosuppressive effects of glucocorticoids mediated through Lck and Fyn. *Blood*. 2005; 106(5):1703 -1710.
33. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signaling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *British Journal of Pharmacology*. 2000; 130(2):289-298.
34. De Bosscher K, Schmitz ML, Vanden Berghe W, Plaisance S, Fiers W, Haegeman G. Glucocorticoid-mediated repression of nuclear factor- κ B dependent transcription involves direct interference with transactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997 Dec 9; 94(25):13504 -13509.
35. Abraham SM, Lawrence T, Kleiman A, Warden P, Medghalchi M, Tuckermann J, et al. Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006; 203(8):1883 -1889.
36. Ayroldi E, Zollo O, Macchiarulo A, Di Marco B, Marchetti C, Riccardi C. Glucocorticoid-induced leucine zipper inhibits the Raf-extracellular signal-regulated kinase pathway by binding to Raf-1. *Mol. Cell. Biol*. 2002 Nov 15; 22(22):7929-7941.
37. Mittelstadt PR, Ashwell JD. Inhibition of AP-1 by the glucocorticoid-inducible protein GILZ. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276(31):29603 -29610.

38. Stokes JB, Sigmund RD. Regulation of rENaC mRNA by dietary NaCl and steroids: organ, tissue, and steroid heterogeneity. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 1998 Jun 1; 274(6):C1699 -C1707.
39. Parente L, Solito E. Annexin 1: more than an anti-phospholipase protein. *Inflammation Research*. 2004 Mar; 53(4):125-132.
40. Buckingham JC, John CD, Solito E, Tierney T, Flower RJ, Christine H, et al. Annexin 1, Glucocorticoids, and the neuroendocrine-immune interface. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 Nov 1; 1088(1):396-409.
41. Carrick DM, Lai WS, Blakeshear PJ. The tandem CCCH zinc finger protein tristetraprolin and its relevance to cytokine mRNA turnover and arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6(6):248-264.
42. Anderson P, Phillips K, Stoecklin G, Kedersha N. Post-transcriptional regulation of proinflammatory proteins. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004; 76(1):42-47.
43. McCoy CE, Carpenter S, Palsson-McDermott EM, Gearing LJ, O'Neill LAJ. Glucocorticoids inhibit IRF3 phosphorylation in response to toll-like receptor-3 and -4 by targeting TBK1 activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2008 May 23; 283(21):14277 -14285.
44. Ogawa S, Lozach J, Benner C, Pascual G, Tangirala RK, Westin S, et al. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and toll-like receptors. *Cell*. 2005; 122(5):707-721.
45. Schäcke H, Berger M, Rehwinkel H, Asadullah K. Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): Novel ligands with an improved therapeutic index. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007 Sep 15; 275(1-2):109-117.
46. De Bosscher K, Van Craenenbroeck K, Meijer OC, Haegeman G. Selective transrepression versus transactivation mechanisms by glucocorticoid receptor modulators in stress and immune systems. *European Journal of Pharmacology*. 2008; 583(2-3):290-302.
47. Vayssiere BM, Dupont S, Choquart A, Petit F, Garcia T, Marchandeu C, et al. Synthetic Glucocorticoids that dissociate transactivation and AP-1 transrepression exhibit anti-inflammatory activity in vivo. *Mol Endocrinol*. 1997 Aug 1; 11(9):1245-1255.
48. Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH, Bottoms SEW, Redford JE, Woodman P, et al. Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid and the relevance of in vitro separation of transrepression from transactivation activity. *The Journal of Immunology*. 2001 Feb 1; 166(3):1975 -1982.
49. Coghlan MJ, Jacobson PB, Lane B, Nakane M, Lin CW, Elmore SW, et al. A Novel antiinflammatory maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. *Mol Endocrinol*. 2003 May 1; 17(5):860-869.
50. Owen HC, Miner JN, Ahmed SF, Farquharson C. The growth plate sparing effects of the selective glucocorticoid receptor modulator, AL-438. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007 Jan 29; 264(1-2):164-170.
51. Lopez FJ, Ardecky RJ, Bebo B, Benbatoul K, De Grandpre L, Liu S, et al. LGD-5552, an antiinflammatory glucocorticoid receptor ligand with reduced side effects, in Vivo. *Endocrinology*. 2008 May 1; 149(5):2080-2089.
52. Schäcke H, Zollner TM, Döcke WD, Rehwinkel H, Jaroch S, Skuballa W, et al. Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases. *British Journal of Pharmacology*. 2009 Oct 1; 158(4):1088-1103.
53. De Bosscher K, Berghe WV, Beck IME, Van Molle W, Hennuyer N, Hapgood J, et al. A fully dissociated compound of plant origin for inflammatory gene repression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005 Nov 1; 102(44):15827 -15832.
54. Dewint P, Gossye V, De Bosscher K, Vanden Berghe W, Van Beneden K, Deforce D, et al. A plant-derived ligand favoring monomeric glucocorticoid receptor conformation with impaired transactivation potential attenuates collagen-induced arthritis. *The Journal of Immunology*. 2008 Feb 15; 180(4):2608 -2615.
55. Zhang Z, Zhang Z-Y, Schluesener HJ. Compound A, a plant origin ligand of glucocorticoid receptors, increases regulatory T cells and M2 macrophages to attenuate experimental autoimmune neuritis with reduced side effects. *The Journal of Immunology*. 2009; 183(5):3081 -3091.
56. van Loo G, Sze M, Bougarne N, Praet J, Mc Guire C, Ullrich A, et al. Antiinflammatory Properties of a Plant-Derived Nonsteroidal, Dissociated Glucocorticoid Receptor Modulator in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Mol Endocrinol*. 2010 Feb 1; 24(2):310-322.
57. De Bosscher K, Haegeman G, Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010 Aug; 10(4):497-504.
58. Paul-Clark MJ, Mancini L, Del Soldato P, Flower RJ, Perretti M. Potent antiarthritic properties of a glucocorticoid derivative, NCX-1015, in an experimental model of arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 Feb 5; 99(3):1677 -1682.
59. Paul-Clark MJ, Roviezzo F, Flower RJ, Cirino G, Soldato PD, Adcock IM, et al. Glucocorticoid receptor nitration leads to enhanced anti-inflammatory effects of novel steroid ligands. *The Journal of Immunology*. 2003; 171(6):3245-3252.
60. Metselaar JM, Wauben MHM, Wagenaar-Hilbers JPA, Boerman OC, Storm G. Complete remission of experimental arthritis by joint targeting of glucocorticoids with long-circulating liposomes. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 Jul 1; 48(7):2059-2066.
61. Dissemmond J, Schneider LA, Wlaschek M, Brauns TC, Goos M, Scharffetter-Kochanek K. The lazaroïd tirilazad is a new inhibitor of direct and indirect UVA-induced lipid peroxidation in human dermal fibroblasts. *Archives of Dermatological Research*. 2003 Dec; 295(7):287-292.
62. Bougarne N, Paumelle R, Caron S, Hennuyer N, Mansouri R, Gervois P, et al. PPAR α blocks glucocorticoid receptor α -mediated transactivation but cooperates with the activated glucocorticoid receptor α for transrepression on NF- κ B. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 May 5; 106(18):7397 -7402.

Gastrointestinal manifestation in systemic lupus erythematosus

ณิรวลัย กระแจะจันทร์ *

ทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์ **

สูงชัย อังธารารักษ์ **

กิตติวรรณ สุเมธกุล **

โรคลูปัส (systemic lupus erythematosus) เป็นโรคที่ร่างกายสร้างระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อของตนเอง (autoantibodies) ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังต่อเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ หลายแห่งทั่วร่างกาย ส่งผลให้มีอาการแสดงของโรคได้หลายระบบและแสดงอาการในแต่ละระบบได้หลายแบบ ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แท้จริง โดยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคในเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ช่วงอายุ 15 - 45 ปีได้ประมาณร้อยละ 90

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปัสใช้ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology อย่างน้อย 4 ใน 11 ข้อดังแสดงในตารางที่ 1

การเกิดโรคลูปัสเชื่อว่าเกิดจากมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายอย่างควบคุมไม่ได้ ทำให้มี inflammatory cell มาอยู่รวมกันกระตุ้นระบบ complement และมีการสะสมของ immune complex ที่บริเวณหลอดเลือดเกิดการอักเสบของหลอดเลือดและขาดเลือดของเนื้อเยื่อส่งผลให้มีการอักเสบในหลายระบบของร่างกาย ทำให้อวัยวะต่างๆ ของร่างกายทำงานผิดปกติ ซึ่งทฤษฎีทั่วไปอธิบายกลไกการเกิดโรคลูปัสจากการเกิด auto-antibodies ที่มีผลต่อนิวเคลียสของเซลล์ โดยอาจมีปัจจัยร่วมอย่างอื่นที่ทำให้เกิดโรคเช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรม, ปัจจัยสิ่งแวดล้อมที่ส่งเสริม, ความผิดปกติในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันทั้งแบบ innate และ humoral

เนื่องจากโรคลูปัสมีอาการแสดงได้หลายแบบขึ้นกับอวัยวะที่มีการอักเสบซึ่งอาการแสดงในบางอวัยวะอาจทำให้แพทย์ผู้ดูแลมีความสับสนกับภาวะอื่น เช่น การติดเชื้ออาจทำให้โรคลูปัสมีอาการกำเริบมากขึ้นหรือมีอาการแสดงคล้ายอาการของโรคลูปัสเป็นผลให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคและได้รับการรักษาเฉพาะที่ล่าช้าก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตแก่ผู้ป่วยตามมา ซึ่งอาการแสดงทางระบบทางเดินทางอาหารเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยลูปัส โดยพบความผิดปกติได้ตั้งแต่ในช่องปากจนถึงทวาร มีหลายการศึกษา⁽¹⁻⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยลูปัสมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนได้ประมาณร้อยละ 50 ซึ่งอาจเกิดจากโรคลูปัสเอง หรือเกิดจากภาวะอื่น เช่น ภาวะของเสียคั่ง

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

** พ.บ. อาจารย์ หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

(uremia), ผลข้างเคียงจากการใช้ยา, การติดเชื้อ เป็นต้น โดยอาการแสดงของโรคภูมิแพ้ในแต่ละอวัยวะของระบบทางเดินอาหารก็อาจมีอาการแสดงที่คล้ายกันหรือแตกต่างกันไปในแต่ละอวัยวะ ซึ่งบทความนี้จะกล่าวถึงอาการแสดงของโรคภูมิแพ้ในระบบทางเดินอาหารเป็นสำคัญ โดยจะแบ่งเป็นอาการแสดงในแต่ละอวัยวะดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1 The 1997 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus

Criteria	Definition
1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised over the malar eminence, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcer	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling or effusion
6. Serositis	a) Pleuritis-convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion OR b) Pericarditis-documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	a) Persistent proteinuria greater than 0.5 gm/day or greater than 3+ if quantitation not performed OR b) Cellular casts-may be RBC, hemoglobin, granular, tubular or mixed
8. Neurologic disorder	a) Seizures-in the absence of offending drugs or known metabolic derangements e.g., uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance OR b) Psychosis-in the absence of offending drugs or known metabolic derangements e.g., uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	a) Hemolytic anemia-with reticulocytosis b) Leukopenia-less than 4,000/mm ³ total on 2 or more occasions OR c) Lymphopenia-less than 1,500/mm ³ on 2 or more occasions OR d) Thrombocytopenia-less than 100,000/mm ³ in the absence of offending drugs
10. 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)abnormal serum concentration of IgG or IgManticardiolipin antibodies,(2)positive test result for lupus anticoagulant using a standard method or (3>false positive serologic test foe syphilis known to be positive for at least 6 mo and confirmed by <i>Treponemapallidum</i> immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. Antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescent or an equivalent assays at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "drugs-induced lupus" syndrome

ช่องปาก (Oral cavity)

Bazin พบพยาธิสภาพในช่องปากของผู้ป่วยลูปัสครั้งแรกในปี ค.ศ.1861 และมีรายงานอย่างต่อเนื่องกระทั่ง American College of Rheumatology (ACR) ได้กำหนดอาการแผลในปาก (oral ulceration) เป็นข้อหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปัส โดยพบอุบัติการณ์การเกิดแผลในช่องปากร้อยละ 7 - 52 ของผู้ป่วยลูปัส^(1,2,4,5,7-15) ลักษณะของพยาธิสภาพมีทั้งแบบเจ็บและไม่เจ็บ การศึกษาของ Jonsson และคณะ⁽⁶⁾ พบแผลในปากที่มีอาการเจ็บร้อยละ 57 ขณะที่การศึกษาของ Urman และคณะ พบแผลในปากที่ไม่เจ็บร้อยละ 82 ซึ่งพบว่าการที่มีอุบัติการณ์ของอาการแสดงที่แตกต่างกันเนื่องจากลักษณะชนิดของแผลที่พบมีความแตกต่างกัน โดยพบว่าแผลที่มีลักษณะเป็น

ปื้นแดง (erythematous) มักจะไม่เจ็บ ส่วนแผลที่มีลักษณะ discoid lesion มักจะมีอาการเจ็บ สามารถแบ่งลักษณะแผลในช่องปากได้ 3 แบบ ดังนี้

- Discoid lesion ลักษณะตรงกลางเป็นสีแดง พบมีลักษณะของ telangiectasias และขอบแผลซีด
- Erythematous lesion ลักษณะเป็นปื้นสีแดง พบมี telangiectasias ได้ ขอบเขตไม่ชัด ไม่เจ็บ
- Ulcerative lesion ลักษณะเป็นแผลตื้น อยู่เป็นกลุ่ม ขนาดประมาณ 1 - 2 มิลลิเมตร

ตำแหน่งของรอยโรคที่มีลักษณะเฉพาะมักพบบริเวณเพดานแข็งของช่องปาก (hard palate) โดยพบได้ร้อยละ 89 ส่วนตำแหน่งอื่นที่พบได้คือบริเวณกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa), vermilion border, pharynx เนื่องจากลักษณะรอยโรคและตำแหน่งพบได้หลายแบบทำให้บางครั้งอาจแยกรอยโรคได้ยากจากบางภาวะเช่นแผลร้อนใน (aphthous ulcer) แผลที่เกิดจากการติดเชื้อ แผลที่เกิดจากการใช้ยา หรือ lichen planus และ oral leukoplakia

รายงานของ Sanchez พบว่าลักษณะทางพยาธิสภาพของแผลในปากแบบ discoid lesion ในผู้ป่วยลูปัส พบมีการอยู่รวมกันเป็นจำนวนมากของ T-cell ที่บริเวณ lamina propia, submucosa และ epithelium ซึ่งลักษณะดังกล่าวสามารถพบได้ในแผลอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากภาวะอื่น (chronic inflammation) เช่น lichen planus โดย รายงานของ Karjalainen และ Tomich ได้แยกลักษณะเฉพาะของแผลในปากจากโรคลูปัสเพื่อช่วยใช้ในการแยกจาก lichen planus ดังนี้

- Vacuolization of keratinocytes
- Patchy periodic-acid Schiff (PAS)-positive deposits subepithelially
- Edema in the upper lamina propia
- PAS-positive thickening of blood vessels
- Severe deep/perivascular infiltrate

นอกจากนี้ยาที่ใช้ในการรักษาโรคลูปัสสามารถทำให้เกิดพยาธิสภาพในช่องปากของผู้ป่วยได้ ยกตัวอย่างเช่น corticosteroid มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิด root canal calcification และเป็นสาเหตุการเกิด delayed primary and permanent tooth eruption, twisted root formation ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น⁽¹⁶⁾ รวมถึงมีความสัมพันธ์กับการเกิด acute necrotizing gingivitis ในผู้ป่วยลูปัส⁽¹⁷⁾ มีรายงานการพบ hydralazine สามารถทำให้เกิดแผลถลอก (erosive) หรือการหนาตัวของเยื่อ (keratotic lesion) ที่บริเวณกระพุ้งแก้มได้⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้การใช้ cyclosporine A, nifedipine สามารถทำให้เกิด gingival hyperplasia และการใช้ methotrexate สามารถทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อช่องปาก (mucositis) ได้ จึงควรใช้ร่วมกับ folic acid เพื่อลดผลข้างเคียงจากยา

มีหลายการศึกษาการพบแผลในปาก เป็นอาการแสดงถึงภาวะโรคกำเริบ หรือ พยากรณ์การกำเริบของโรค^(4,9,35) แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่อธิบายกลไกที่ชัดเจนของการเกิดภาวะดังกล่าว และในบางรายที่โรคสงบอาจพบแผลในปากได้เช่นเดียวกัน ดังนั้นจึงยังไม่ได้ข้อสรุปว่าการเกิดแผลในปากสามารถบอกถึงการกำเริบของโรคได้ทั้งหมด⁽⁶⁾

การรักษาประกอบไปด้วยการใช้ยาเฉพาะที่เช่น oral lidocain, anesthetic mouthwash ในรายที่มีอาการเจ็บร่วมด้วยหรือในรายที่เป็น discoid หรือ ulcerative lesion การใช้ น้ำยาเกล็ดคอก ที่มีส่วนผสมของ hydrogen peroxide, buttermilk หรือ steroid เพื่อลดการอักเสบ⁽¹⁹⁾ มีรายงานการรักษาด้วย hydroxychloroquine, azathioprine และ dapsone ได้ผลร้อยละ 85, 59 และ 41 ตามลำดับ⁽¹⁵⁾ ส่วนในรายที่เป็นไม่ตอบสนอง (refractory case) อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย thalidomide, ยาสเตียรอยด์ขนาดสูงและ cyclosporine ซึ่งจากการศึกษาพบว่าทำให้การรักษาอาการทาง systemic อื่นๆ ซึ่งมีอาการรุนแรงกว่าสามารถรักษาแผลในปากได้นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการดูแลรักษาความสะอาดภายในช่องปากอย่างถูกวิธี โดยแพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาให้ chlorhexidine mouthwash เพื่อช่วยในรายที่มีปัญหาเกี่ยวกับฟันได้

กล่าวโดยสรุปแผลในปาก (oral ulcer) สามารถเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยและพยากรณ์การกำเริบของโรคลูปัสได้ โดยแพทย์ผู้ดูแลจะต้องใช้ความระมัดระวังในการให้การวินิจฉัยเนื่องจากแผลที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากสาเหตุอื่นโดยไม่ใช่ลักษณะจำเพาะที่เกิดจากโรคลูปัส จึงมีความจำเป็นต้องตรวจลักษณะแผลที่เกิดขึ้นให้ชัดเจน

หลอดอาหาร (Esophagus)

มีรายงานพบอาการทางหลอดอาหารในผู้ป่วยลูปัสได้หลายแบบ โดยพบอาการกลืนลำบาก (dysphagia) ร้อยละ 1 - 13^(1,2,4,5) อาการแสบร้อนใต้ลิ้นปี่ (heartburn) ร้อยละ 11 - 50^(8,20) อาการหลอดอาหารอักเสบและเป็นแผลร้อยละ 3 - 5^(4,8,21) และพบหลอดอาหารทะลุ (esophageal perforation) ได้สาเหตุจากการมีความผิดปกติในการบีบตัวของหลอดอาหาร (esophageal motility) ที่ผิดปกติจากการรายงานของ Castrucci⁽²⁰⁾ พบมีการบีบตัวของหลอดอาหารลดลง (hypoperistalsis) และไม่บีบตัว (aperistalsis) ร้อยละ 72 ในผู้ป่วยลูปัส Ramirez และคณะได้ทำการศึกษาผู้ป่วยลูปัส 50 ราย พบหลอดอาหารบีบตัวผิดปกติ 16 ราย โดยส่วนใหญ่อยู่บริเวณ 1 ใน 3 ของหลอดอาหารส่วนต้นคือหลอดอาหารไม่บีบตัวหรือบีบตัวน้อยเช่นเดียวกับรายงานของ Castrucci และคณะ ที่ศึกษา esophageal manometry ในผู้ป่วยลูปัส 18 รายพบมีร้อยละ 72 ที่มี hypokinetic esophageal dysfunction ผลจากการศึกษาพบว่าอาจสัมพันธ์กับการมีหลอดเลือดอักเสบบริเวณกล้ามเนื้อเรียบและเส้นประสาทของ Auerbach plexus

นอกจากนี้ยังมีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของหลอดอาหารและ Raynaud's phenomenon^(23,24,25) โดย Gutierrez และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยลูปัส 14 ราย และผู้ป่วย mixed connective tissue disease หรือ undifferentiated connective tissue disease 17 รายพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติเกี่ยวกับหลอดอาหารสัมพันธ์ของการตรวจพบ Raynaud's phenomenon และการไม่บีบตัวของหลอดอาหารในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ในขณะที่การศึกษาของ Lapadula และคณะ⁽²²⁾ พบความสัมพันธ์ของการเกิด Raynaud's phenomenon และ esophageal motor disorder เพียงเล็กน้อยและไม่ได้พบเฉพาะในผู้ป่วยโรคลูปัสเท่านั้นแต่ยังสามารถพบได้ใน autoimmune rheumatic disease อื่นได้เช่นกัน เช่น Systemic sclerosis จากการศึกษานี้ทำให้สามารถอธิบายได้ว่าการเกิด

esophageal dysfunction และ Raynaud's phenomenon อาจมีกลไกการเกิดที่ต่างกัน และสามารถพบร่วมกันได้ในผู้ป่วยโรค autoimmune rheumatic disease อื่นร่วมด้วย

มีรายงานพบการเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease, GERD) ได้ร้อยละ 11 - 50 ซึ่งเป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการกลืนลำบาก โดยอาการกรดไหลย้อนอาจมีสาเหตุจากการให้การรักษาผู้ยา NAISDs อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน หรือเป็นผลจากภาวะปากแห้ง (sicca symptom) ที่เกิดจาก secondary Sjogren syndrome ทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้ายภาวะกลืนลำบากที่พบร่วมได้บ่อยมีรายงานการพบการบีบเกร็งตัวของหลอดอาหาร (esophageal spasm) เป็นสาเหตุการเกิดอาการกลืนลำบากและอาการเจ็บบริเวณใต้⁽³⁸⁾ ผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบากในเบื้องต้นจะได้รับการตรวจ barium swallow เป็นส่วนใหญ่ แต่การตรวจด้วยวิธี manometry ถือเป็น การตรวจมาตรฐานที่สามารถใช้ในการวินิจฉัย peristaltic dysfunction หรือ abnormal sphincter pressure นั้นพบน้อยและอาจพิจารณาส่งตรวจ endoscopy ร่วมกับการตรวจ H.pylori ในรายที่สงสัยแผลในกระเพาะอาหารและ GERD ร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อช่วยในการวินิจฉัยการเกิดหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ได้

การรักษาอาการกลืนลำบากเริ่มจากการปรับพฤติกรรมในการทานอาหาร และหลีกเลี่ยงอาหารบางประเภท เช่น การแบ่งอาหารเป็นมื้อเล็กๆ แต่บ่อยครั้ง หลีกเลี่ยงการนอนทันทีหลังทานอาหาร การงดสูบบุหรี่และดื่มเหล้า หลีกเลี่ยงอาหารประเภทที่มีไขมันสูง ช็อกโกแลต เปปเปอร์มินท์ ชาคาแฟ และเครื่องดื่มอัดลม ร่วมกับการให้การรักษาด้วยยา H2-Blocker เช่น omeprazole, ranitidine ซึ่งมีการศึกษา Astronaut trial ที่ให้การรักษาด้วย H2-Blocker เพียงอย่างเดียว (monotherapy) พบว่าการให้ omeprazole สามารถลดการหลังกรดของกระเพาะอาหารได้ดีกว่าการให้การรักษาด้วย ranitidine⁽³⁹⁾ ส่วนในผู้ป่วยมีตรวจพบการหดเกร็งตัวของหลอดอาหารสามารถให้การรักษาด้วย nitrate และ calcium channel blocker ได้

กระเพาะอาหาร (Stomach)

อาการแสดงของกระเพาะอาหารที่พบบ่อยในผู้ป่วยลูปัสคือ กระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) และแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) โดยพบอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 4 - 21^(8,26,37) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม anti-inflammatory drug เช่น NSAID อย่างชัดเจน โดยการยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดิน ซึ่งในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการรักษาด้วย NSAID ควบคู่กับ corticosteroid ซึ่งยาทั้งสองชนิดออกฤทธิ์เสริมซึ่งกันและกันในการก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร (synergistic of ulcerogenic effect) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือเกิดเป็นกระเพาะอาหารทะลุ (peptic perforation) เนื่องจากการได้รับ corticosteroid อาจบดบังอาการปวดท้องในผู้ป่วย นอกจากนี้จากตัวโรคลูปัสเองสามารถเกิด gastritis และ peptic ulcer เองได้จากการศึกษาของ Russian⁽⁴⁰⁾ ได้ทำ gastric biopsy ในผู้ป่วยโรคลูปัส 27 รายเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรค chronic gastroduodenitis 12 ราย พบว่าในผู้ป่วยโรคลูปัสมีลักษณะ inflammation change ที่บริเวณ mucosa โดยพบมี fibroblast และ small vessel IgG immune complex deposition มากในช่วงที่มีการกำเริบของโรค

ในผู้ป่วยลูปัสที่ต้องได้รับยา NSAID เป็นระยะเวลานานมีความจำเป็นต้องให้ gastroprotective agent เช่น proton pump inhibitor, H2 blocker หรือ Bisoprostol ซึ่งได้มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของ gastroprotective agent ในผู้ป่วยที่ได้รับ NSAID เป็นระยะเวลานานพบว่า omeprazole สามารถรักษาแผลในกระเพาะอาหารและป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ดีกว่า ranitidine⁽⁵⁴⁾ และ omeprazole สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของแผลในกระเพาะอาหารได้นอกจากนี้ผู้ป่วยยังสามารถทนต่อการรักษาได้ดีกว่า misoprostol⁽⁵⁵⁾ หรือแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยอาจพิจารณาการใช้ากลุ่ม specific COX-2 inhibitor แทนการใช้ conventional NSAID ซึ่งสามารถช่วยลดการเกิด gastric side effect ได้ในผู้ป่วยลูปัส

นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์กันของโรคลูปัส และโรค pernicious anemia โดยเชื่อว่าเกิดจากการมี anti-intrinsic factor antibodies และมีรายงานการพบ B-12 deficiency ในผู้ป่วยลูปัส ซึ่งสัมพันธ์กับการมี anti-intrinsic factor antibodies⁽⁴¹⁾

ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ (Small and large intestine)

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและอันตรายของระบบทางเดินอาหารคือ การมีหลอดเลือดอักเสบ ซึ่งอาจเป็นผลให้เกิดภาวะลำไส้ขาดเลือดเลือดออกในทางเดินอาหารและเกิดเยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis) ตามมา ซึ่งผู้ป่วยสามารถมีอาการแสดงได้หลายแบบ ดังนี้

ภาวะลำไส้บีบตัวผิดปกติ (Motility disorder)

ภาวะ chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) คือภาวะที่มีความผิดปกติของการบีบตัวของลำไส้ทำให้มีการเคลื่อนตัวน้อยกว่าปกติ มีรายงานพบภาวะนี้ครั้งแรกในปี ค.ศ.1993 โดย Cacoub และคณะ ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการปวดท้อง ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องผูก ลักษณะคล้าย mechanical bowel obstruction ที่ตรวจวิเคราะห์แล้วไม่พบพยาธิสภาพการอุดตันของลำไส้ และมีรายงานการพบผู้ป่วยในเอเชีย 13 ราย^(44,80-85) ถึงแม้ว่ามีรายงานการพบ intestinal pseudo-obstruction ได้ไม่บ่อย แต่ก็พบว่าสามารถเป็นอาการนำในผู้ป่วยลูปัสได้ โดยพบว่าจากรายงานดังกล่าวข้างต้นพบมีผู้ป่วย 9 รายใน 13 รายที่มีอาการของ intestinal pseudo-obstruction เป็นอาการนำของโรค และเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคลูปัสล่าช้า มีรายงานในฮ่องกงพบผู้ป่วย 2 รายมีอาการของ intestinal pseudo-obstruction นำมาก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงอื่นของโรคลูปัส⁽⁴⁴⁾ โดยผู้ป่วยที่มี intestinal pseudo-obstruction มักมาด้วย subacute abdominal pain คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลวหรือท้องผูกตรวจร่างกายพบมี abdominal distention and tender without rebound or rigidity, absent bowel sound และอาจมีอาการแสดงอื่นๆ ของโรคลูปัสที่กำเริบร่วมด้วย และสัมพันธ์กับการเกิดกระเพาะปัสสาวะอักเสบ (cystitis) และการบวมของท่อหน้าปัสสาวะ (ureteral dilatation) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะแสบขัด (dysuria) และปัสสาวะบ่อย (frequency) ตามมา และเมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อของกระเพาะปัสสาวะส่งตรวจพบลักษณะของ chronic interstitial cystitis^(43,44) ซึ่งเกิดจากการมี immune complex สะสมอยู่ที่บริเวณผนังหลอดเลือดของกระเพาะปัสสาวะที่เข้าได้กับการเกิดหลอดเลือดอักเสบและเนื่องจากยังไม่ทราบกลไกการเกิดของ intestinal pseudo-obstruction

ในผู้ป่วยอย่างแน่ชัด โดยอาจมีสาเหตุจากการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (myopathy), ความผิดปกติของระบบประสาท (neuropathy), การเกิดหลอดเลือดอักเสบหรือจากการมีแอนติบอดีต่อกล้ามเนื้อเรียบบริเวณลำไส้เนื่องจากพบความสัมพันธ์กันของการเกิด intestinal pseudo-obstruction และ interstitial cystitis ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคลูปัส จึงสันนิษฐานว่าภาวะ intestinal pseudo-obstruction น่าจะมีสาเหตุจากการเกิดหลอดเลือดอักเสบ ซึ่งจากรายงานของ Mok ช่วยสนับสนุนความสัมพันธ์ดังกล่าวที่พบความผิดปกติของ smooth muscle และ neurogenic (enteric และ autonomic) ร่วมด้วยนอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Perlemuter⁽⁴⁵⁾ ที่ใช้ esophageal และ intestinal manometry ตรวจผู้ป่วยลูปัสที่มีภาวะ CIPO ร่วมด้วย 5 รายพบผู้ป่วย 4 รายที่พบมีการเคลื่อนไหวตัวของลำไส้ลดลง (intestinal hypomotility) และมีผู้ป่วย 3 รายที่พบมีการบีบตัวผิดปกติของหลอดอาหาร และในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 4 รายที่ตรวจพบมีกระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติ (bladder dysfunction) และมีการบวมของท่อปัสสาวะ เมื่อตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจพบมีพังผืดของชั้น muscularis layer ที่บริเวณลำไส้ เอ็กซเรย์จะพบลักษณะ bowel loop dilatation, air fluid level⁽⁴²⁾

การวินิจฉัยภาวะ intestinal pseudo-obstruction ทำได้โดยใช้การวินิจฉัยร่วมกันทั้งจากอาการของผู้ป่วย เอกซเรย์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทางช่องท้อง และการตรวจ manometry โดยจากภาพเอกซเรย์ทางช่องท้องอาจพบลักษณะของ multiple air-fluid levels, dilated small bowel loop และอาจพบลักษณะของ bowel wall thickened ร่วมด้วยได้ เมื่อตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ อาจพบลักษณะ mild ascites, circumferential thickening of bowel without mechanical obstruction, ureterohydronephrosis and small bladder with thickened bladder wall ได้ เมื่อตรวจด้วย antroduodenal manometry motility อาจพบการไม่บีบตัวของหลอดอาหาร (esophageal aperistalsis) และลำไส้บีบตัวลดลง (intestinal hypomotility)

มีรายงานการรักษาด้วยการให้ยาสเตรอยด์ขนาดสูงร่วมกับการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) เช่น azathioprine, cyclosporine A และ cyclophosphamide ร่วมกับการให้ยาที่ช่วยการบีบตัวของลำไส้ (prokinetic drug) เช่น metoclopramide, erythromycin, octreotide หรือ somatostatin analogue, การให้ยาฆ่าเชื้อทางหลอดเลือดและ rest bowel พบว่าได้ผลทั้งอาการทางระบบทางเดินอาหารและอาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ^(44,45)

ภาวะสูญเสียโปรตีนทางลำไส้ (Protein losing enteropathy)

ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำในผู้ป่วยลูปัสสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการสูญเสียโปรตีนทางไต หรือในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ nephrotic syndrome หรืออาจเกิดจากการที่ร่างกายสร้างโปรตีนได้น้อยลง ทั้งจากการทานโปรตีนได้น้อย โรคตับ รวมถึงการสูญเสียโปรตีนทางระบบทางเดินอาหาร (protein losing enteropathy) และ constrictive pericarditis ซึ่ง 2 สาเหตุหลังเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยลูปัส

Protein losing enteropathy คือภาวะที่มีการสูญเสียโปรตีนทางระบบทางเดินอาหาร ส่งผลให้มีอัลบูมินในเลือดต่ำ มีการลดลงของ oncotic pressure และทำให้เกิดภาวะบวมหน้าผู้ป่วย อาจมาด้วยอาการถ่ายเหลวเรื้อรังรุนแรงร่วมกับตรวจพบระดับอัลบูมินในเลือดต่ำมากโดยตรวจไม่พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ การวินิจฉัยโรคต้องแยกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ

ดังกล่าวข้างต้นผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำมักมีอาการบวมตามตัว ตรวจพบน้ำในช่องท้อง (ascites) น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) และน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) ความรุนแรงขึ้นกับค่าอัลบูมินในเลือด และพบมีอาการถ่ายเหลวร้อยละ 37^(86,87) และตรวจพบมีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งถือเป็นลักษณะสำคัญที่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะ protein losing enteropathy⁽⁸⁸⁾ การตรวจทาง serology ในผู้ป่วยพบมี ANA ในระดับสูงแบบ speckle pattern ตรวจพบ anti-RNP ให้ผลบวกและระดับ complement ต่ำกว่าปกติ^(28,29,56) ร่วมกับตรวจพบ anti-Ro (anti-SSA) ให้ผลบวกเมื่อส่งตรวจเอ็กซเรย์กลืนสารรังสีอาจพบมีลักษณะ prominent mucosal pattern, speculation, fragmentation and clumping of barium ลักษณะทางพยาธิพบ villous atrophy ร่วมกับมี inflammatory cell เป็นจำนวนมากและมีการบวมของชั้น submucosal โดยไม่พบลักษณะการอักเสบของหลอดเลือดแดง

มีรายงานการตรวจโดยใช้ technetium-99m labelled albumin scintigraphy (Tc-99m HAS) เป็นการตรวจที่มีประสิทธิภาพสามารถใช้ในการตรวจวินิจฉัยและติดตามการรักษา⁽⁸⁹⁾ นอกจากนี้ยังมีการตรวจแบบใหม่ที่ตรวจหาปริมาณ α 1-antitrypsin ในอุจจาระ 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็น glycoprotein ที่สร้างจากตับมีขนาดโมเลกุลเท่ากับอัลบูมินและถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ protease ในลำไส้เพียงเล็กน้อยเมื่อตรวจวัดปริมาณของ α 1-antitrypsin ที่ได้ในอุจจาระจึงเทียบเท่าปริมาณของอัลบูมินที่สูญเสียทางลำไส้^(27,50-52) แต่ข้อด้อยของการตรวจด้วยวิธีการนี้คือไม่สามารถบอกตำแหน่งของรอยโรคได้⁽⁹⁰⁾ ส่วนการตรวจด้วยวิธี upper and lower GI endoscopy, barium studies และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทางช่องท้องอาจช่วยในการแปลผลในการวินิจฉัยโรคได้น้อยเนื่องจากผลการตรวจส่วนใหญ่มักพบลักษณะ mucosal edema, non-specific bowel inflammation หรือ bowel wall thickening และลักษณะทางพยาธิมักปกติหรือ non-specific inflammatory change ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Endoscopic examinations and biopsy finding in SLE-related protein-losing gastroenteropathy

Publication	Upper endoscopy (n)	Colonoscopy (n)	Histology (n)
Mok <i>et al.</i> (2006)	Normal (16)	Normal (9), mild mucosal oedema (2)	Normal (5)
Zheng <i>et al.</i> (2007)	Normal (1), mucosa oedema (2), chronic superficial gastritis (2)	Mucosa oedema (3), chronic non-specific inflammation (2)	Chronic inflammation (5)
Kim <i>et al.</i> (2008)	No specific findings (7)	No specific findings (7)	No specific findings (6), weak staining of IgM, C3, and C4 in jejunum biopsy (1)
Tsutsumi <i>et al.</i> (1991)	NR	NR	Oedema, mononuclear cell infiltration, and mild dilatation of the lymphatic vessels in small intestinal biopsy (1)
Chung <i>et al.</i> (1992)	Small duodenal ulcer (1)	Non-specific colitis (1)	Paneth cell metaplasia in colonic biopsy (1)
Nakajima <i>et al.</i> (2000)	Mucosa oedema and gastric folds, moderately prominent (1)	Mucosa oedema (1)	Interstitial oedema and mild inflammatory cell infiltration in stomach, duodenum, ileum, and colon
Yoshida <i>et al.</i> (2001)	Mucosa wall oedema (1)	NR	Oedema of the lamina propria and partial lymphangiectasia in biopsy of stomach
Chen <i>et al.</i> (2009)	No specific finding (1)	No specific finding (1)	NR
Wu <i>et al.</i> (2004)	NR	NR	NR
Oh <i>et al.</i> (2006)	No specific finding (1)	Erythematous mucosa (1)	Mild chronic inflammatory infiltrates in duodenal and gastric lamina propria with foveolar hyperplasia and Brunner's gland hyperplasia in duodenum. Non-specific inflammation in colon biopsy
Wang <i>et al.</i> (2008)	Not done	Not done	Atrophic mucosa, oedematous change to the lamina propria and submucosa, some dilated capillaries and lymphatic ducts in histology of resected colon

กลไกการเกิดโรคอาจเกิดจากการมี bowel infarction, intestinal neoplasia, chronic inflammatory bowel disease, intestinal lymphangiectasia หรือเกิดจากสาเหตุอื่นที่ทำให้มีการอุดตันของท่อน้ำเหลือง (lymphatic obstruction) และเกิดแผลที่บริเวณเยื่อลำไส้ นอกจากนี้ได้มีรายงานการพบ intestinal vasculitis และ capillary hyper-permeability ที่เกิดจากการสะสมของ immune complex หรือ lymphangiectasia โดยทฤษฎีการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability ในผู้ป่วยลูปัสที่มี protein losing enteropathy นี้ได้มีรายงานสนับสนุนจากการพบมี hypercholesterolemia ในผู้ป่วยหลายราย^(88,91)

การรักษาจากการศึกษาของ Mok และคณะ พบว่าเมื่อให้การรักษาด้วย prednisolone 0.8 - 1 mg/kg/day เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ แล้วจึงค่อยลดขนาดของ prednisolone ลงจนเหลือน้อยกว่า 10 mg/day ร่วมกับการให้ azathioprine เป็นระยะเวลา 6 เดือน สามารถตอบสนองต่อการรักษาได้ดีในผู้ป่วย 14 รายจากทั้งหมด 16 ราย⁽⁴⁹⁾ และพบมีรายงานในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาสามารถให้การรักษาด้วย cyclophosphamide⁽⁵³⁾ ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น การให้อัลบูมินและยาขับปัสสาวะ octreotide หรือ somatostatin analogue สามารถรักษาภาวะ protein losing enteropathy ได้ เนื่องจากยาดังกล่าวข้างต้นช่วยลด intestinal blood flow และมีผล immunomodulatory effect โดยการแย่งจับกับ somatostatin receptor SSTR2A ที่พบอยู่บริเวณผิวของ inflammatory cell ต่างๆ เช่น macrophage, T-cell, B-cell และที่บริเวณ GI lymphatic follicles⁽⁹²⁾

ภาวะลำไส้อักเสบ (Inflammatory bowel disorder)

การเกิด inflammatory bowel disorder ในผู้ป่วยลูปัสสามารถเกิดได้ตั้งแต่ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) จนถึงทวารหนัก (rectum)

:: *Lupus enteritis*

Lupus enteritis คือ การอักเสบของลำไส้เล็กซึ่งกล่าวรวมถึงการมี mesenteric arteritis หรือ vasculitis, intestinal vasculitis, acute gastrointestinal distress syndrome และภาวะ reversible acute gastrointestinal syndrome อาการแสดงมักเป็นแบบไม่เฉพาะเจาะจง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียนและถ่ายเหลวมีเลือดปน พบมีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.2 - 6.4^(14,35,94,95) ในทวีปยุโรป ส่วนในแถบทวีปเอเชียพบมีอุบัติการณ์ร้อยละ 3.4 - 5.8^(96,97) ตรวจร่างกายพบอาการ ท้องอืด กดเจ็บหน้าท้อง และมักตรวจพบอาการแสดงในระบบอื่นของโรคลูปัสที่กำเริบร่วมด้วย ตรวจเอกซเรย์ทางช่องท้องพบมีลักษณะ ileus ในช่วงแรก ส่วนในรายที่เป็นรุนแรงพบมีลักษณะ intraperitoneal free air, pneumatocystoidesintestinalis, bowel wall edema with edematous haustra, vulvulaeconnivents และ thumbprinting⁽³⁵⁾, ตรวจอัลตราซาวด์พบลักษณะ bowel wall edema หรือ accordion-like appearance การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทางช่องท้องถือเป็นการตรวจมาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัย และสามารถช่วยในการแยกโรคอื่นที่มีอาการแสดงคล้ายกันได้ โดยพบลักษณะ focal or diffuse bowel wall thickening, abnormal bowel wall enhancement (target sign)^(47,98), comb sign ซึ่งเป็นลักษณะของ comb-like arrangement ของ mesenteric vessels บริเวณที่มี bowel loop dilated ซึ่งการพบลักษณะ comb sign สามารถพบได้

ในระยะเริ่มต้นและสามารถรักษาให้หายได้โดยการให้ยาสเตียรอยด์ตำแหน่งของลำไส้ที่พบได้บ่อยคือบริเวณที่ถูกเลี้ยงด้วย superior mesenteric artery (jejunum และ ileum)^(97,99,100) ส่วนการตรวจ Gastroscopy และ colonoscopy อาจพบลักษณะของ ischemia และ ulceration หรือ punched out area ของ mucosa⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾ เมื่อตรวจทาง immunohistochemistry ของ arteries พบว่าที่บริเวณชั้น adventitia และ media มีการสะสม immune complexes, C3 complement และ fibrinogen เกิดมี fibrinoid necrosis และ thrombosis ของ vessels นอกจากนี้ยัง lymphocyte, plasma cell, histiocytes และ neutrophil infiltrate ร่วมด้วย⁽¹⁰¹⁾ โดยกลไกการเกิดโรคนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการมี immune complex mediated vasculitis ทำให้เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงของลำไส้และเกิดการบวมของเยื่อลำไส้ (mucosal edema) ตามมา^(35,104) ร่วมกับมีการกระตุ้นระบบอย่างมาก (excessive complement activation) จนกระทั่งทำให้ endothelial cell สามารถ induce neutrophil-endothelial cell adhesion จนเกิด leuco-occlusive vasculopathy⁽¹⁰⁵⁾ นอกจากนี้การกระตุ้นระบบ complement ที่เกิดขึ้นยังเพิ่มการเกิด microvascular injury และเพิ่ม vascular permeability ตามมา⁽¹⁰⁶⁾ ซึ่งจากอาการและลักษณะที่ตรวจพบดังกล่าวข้างต้นทำให้พบมีความสัมพันธ์กับการมี small vessel vasculitis⁽⁴⁷⁾ และ capillary leak syndrome⁽⁴⁸⁾

การศึกษาของ Lee ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีอาการ lupus enteritis กับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของ serologic test ทั้ง inflammatory marker และ antibody pattern⁽⁴⁶⁾ แต่สามารถแยกภาวะ lupus enteritis ได้จากอาการแสดงคือมีลักษณะอาการแบบ rapid onset ซึ่ง Kishimoto ได้เรียกลักษณะอาการแบบรุนแรง อาการปวดท้องกลับเป็นซ้ำ และการตรวจ CT scan พบ small bowel edema ว่า acute gastrointestinal distress syndrome (AGDS) โดยการอักเสบที่เกิดขึ้นตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย pulse corticosteroid

การรักษาหลักของ lupus enteritis คือ การให้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูงทางหลอดเลือด ร่วมกับการ rest bowel และการให้สารน้ำทางหลอดเลือด^(44,96,97,100) นอกจากนี้มีรายงานการให้การรักษาด้วย pulse methylprednisolone 500 mg เป็นเวลา 3 วันสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อในผู้ป่วย⁽¹⁰⁷⁾ และมีรายงานการใช้ cyclophosphamide ร่วมกับการให้ corticosteroid ได้ผล^(93,104) และช่วยลดโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรค⁽⁹⁶⁾ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่สนับสนุนบทบาทของ immunosuppressive agent

:: *Ulcerative colitis*

Ulcerative colitis คือ การอักเสบของลำไส้ใหญ่ พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วย lupus อับัติการณ์ การเกิดโรคร้อยละ 0.4 แต่กลับพบอุบัติการณ์การเกิดโรคลูปัสในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ulcerative colitis มากกว่า⁽³⁰⁻³²⁾ จากรายงานของ Alarcon-Segovia และคณะ พบอุบัติการณ์การพบโรคลูปัส ร้อยละ 3 ในผู้ป่วย ulcerative colitis โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา sulfasalazine ที่สามารถทำให้มีแสดงอาการคล้ายโรคลูปัส (drug induce lupus) ซึ่งเมื่อหยุดยาอาการแสดงต่างๆ สามารถหายกลับเป็นปกติได้ จากการศึกษาของ Gunnarsson และคณะ⁽³²⁾ พบมีผู้ป่วย 4 ใน 11 รายที่ได้รับการวินิจฉัย sulfasalazine-induced lupus พบที่มีอาการแสดงของโรคลูปัสและตรวจพบ anti-dsDNA ให้ผลบวกหลังหยุดยา sulfasalazine แล้ว 3 ปี โดยยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด

แต่จากรายงานของ Gunnarsson เชื่อว่าอาจเกิดจากผู้ป่วยมีภาวะ acetylator ที่เข้าร่วมกับการมี HLA haplotype เข้ามาเกี่ยวข้อง

ผู้ป่วยมักมีอาการท้องเสียเรื้อรังอาจมีถ่ายอุจจาระมีเลือดปน ปวดท้อง ซึ่งอาการดังกล่าวไม่สามารถแยกได้ว่าเกิดจาก ulcerative colitis เอง หรือเกิดจากภาวะหลอดเลือดอักเสบจากโรคลูปัส หรือเกิดจากภาวะ sulfasalazine-induced lupus Steven และคณะจึงแนะนำให้ส่งตรวจ inflammatory marker เช่น ระดับ complement และ autoantibodies ต่างๆ เช่น SSA, SSB, anti-phospholipid ซึ่งใน ulcerative colitis ค่า inflammatory marker ดังกล่าวให้ผลที่ปกติ และมีรายงานการตรวจพบ HLA DR3 ได้ในผู้ป่วยลูปัสในขณะที่การตรวจพบ HLA DR4 พบได้ในผู้ป่วย Drug-induced lupus ซึ่งอาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค⁽³³⁾

:: *Collagenous colitis*

Collagenous colitis คือภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการเหลวเป็นน้ำ (watery diarrhea) พบมีความสัมพันธ์กับการหนาตัวของชั้น subepithelial collagen ที่บริเวณลำไส้ใหญ่ พบได้ไม่บ่อยในโรค autoimmune rheumatic disease โดยพบเพียงแค่งานการพบผู้ป่วย collagenous colitis ในผู้ป่วยลูปัสเพศหญิงอายุ 47 ปี มีอาการท้องเสียเรื้อรังร่วมกับมี myositis และ interstitial lung disease ตรวจพบมีค่า C3, C4 ในระดับต่ำ เมื่อตัดชิ้นเนื้อที่ทวารหนักส่งตรวจพบลักษณะ thickened subepithelial collagenous band และตอบสนองดีเมื่อให้การรักษาด้วย prednisolone ขนาดต่ำ⁽³⁴⁾

ตับ (Liver)

มีรายงานพบการทำงานของตับผิดปกติได้ในผู้ป่วยลูปัสโดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 21 - 55⁽⁶⁶⁾ และพบมีตับโตร่วมด้วยร้อยละ 10 - 35^(67,68) ซึ่งความผิดปกติส่วนใหญ่เกิดจากการมี liver congestion หรือมีไขมันเกาะที่ตับ (fatty liver)⁽⁶⁷⁾ โดยความผิดปกติดังกล่าวสามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น disease related hepatitis, drug toxicities, การเกิด thrombosis, การติดเชื้อและ associated other auto-immune condition เป็นต้น และพบมีรายงานปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะตับผิดปกติในผู้ป่วยลูปัส เช่น oral ulcer, cytopenia, thyroid disease, และการตรวจพบของ anti-dsDNA⁽⁶⁹⁾

การตรวจพบการทำงานของตับผิดปกติ เป็นภาวะที่สามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยลูปัส โดยเฉพาะการตรวจพบเอ็นไซม์ตับสูงขึ้นซึ่งอาจเป็นผลจากยาที่ใช้ในการรักษาโรค ดังแสดงในตารางที่ 3 เช่น corticosteroid, methotrexate, NSAID, azathioprine, aspirin⁽⁷⁰⁾ หรือเป็นผลจากโรคลูปัสที่อาจก่อให้เกิดภาวะ passive hepatic congestion, cholestasis, fatty infiltration, related autoimmune disease of primary hepatic origin⁽⁶⁶⁾, thrombotic and thromboembolic disorder, hypercoagulable state (veno-occlusive disease and Budd-Chiari syndrome) ซึ่งในผู้ป่วยบางรายที่ตรวจพบมีเอ็นไซม์ตับสูงขึ้นบางครั้งอาจวินิจฉัยแยกได้ยากว่าเกิดจากยาที่ใช้รักษาโรค หรือเกิดจาก lupus-induced hepatic disease อาจจำเป็นต้องส่งตรวจค่าการทำงานของตับ, amylase, lipase, GGT และส่งตรวจหาการติดเชื้อที่ตับ, ตรวจหาภาวะ anti-phospholipid syndrome รวมถึงการส่งตรวจหาโรค autoimmune hepatitis, ร่วมกับการส่งตรวจทางรังสี (ultrasound, MRI) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ส่วนในรายที่สงสัย lupus-induced hepatic disease จำเป็นที่จะต้อง

ประเมิน lupus activity ของโรคความคุ้มกันไปด้วย ซึ่งรายงานของ Hallequa พบว่าในรายที่เป็น lupus-induced hepatic disease สัมพันธ์กับการตรวจพบ anti-dsDNA ที่สูงขึ้น และการตรวจพบ anti-ribosomal P antibodies ในเลือด⁽⁶⁶⁾ ซึ่งการตรวจพบ anti-dsDNA ในระดับสูง, การตรวจพบ LE cell และ anti-ribosomal P antibodies พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการพัฒนาของโรคเป็นตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis)^(71,73,74)

Autoimmune hepatitis (AIH)

Autoimmune hepatitis คือภาวะที่มี chronic necrotic inflammatory disorder ของตับ ร่วมกับการตรวจพบ autoantibodies และมีการทำลายของเซลล์ตับ สามารถแบ่งได้เป็น 3 แบบ ดังนี้

- Type 1 : การตรวจพบมี anti-smooth muscle antibodies (ASMA)
- Type 2 : การตรวจพบมี anti-liver kidney mouse (LKM) antibodies
- Type 3 : การตรวจพบมี anti-soluble liver antigen (SLA)

ซึ่งสามารถให้การวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัย AIH scoring system 1999 ดังตารางที่ 4 และ 5 ผู้ป่วยมักมีอาการแสดงอื่นนอกจากอาการแสดงทางตับร่วมด้วย ซึ่งสามารถพบร่วมกับ connective tissue disease อื่นได้ ผู้ป่วยอาจมีไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ปวดท้อง , constitutional symptom, ปวดตามข้อ ตรวจพบระดับของ immunoglobulin สูงขึ้นและตรวจพบ ANA ให้ผลบวก⁽⁷²⁾ ลักษณะทางพยาธิพบ interface hepatitis, periportal cellular inflammation and necrosis, dense lymphoid infiltration and resetting of hepatic cell^(66,75,76) สามารถพบผู้ป่วยโรคลูปัสและ AIH ร่วมกันได้ โดยพบในผู้ป่วยหญิงอายุน้อย ร่วมกันมีอาการกำเริบของโรคลูปัสและพบมีการทำงานของตับผิดปกติอย่างเรื้อรัง (chronic liver dysfunction) ตรวจพบ ANA ให้ผลบวกและตรวจพบ anti-dsDNA ในระดับสูง^(66,77,78)

Nodular regenerative hyperplasia (NRH)

คือภาวะที่มีลักษณะ diffuse nodular ของตับโดยที่ลักษณะโดยรวมของตับและการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อตรวจทางพยาธิพบลักษณะ non-cirrhotic architecture with hyperplasia of hepatocytes which form the nodules และมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ anti-phospholipid antibodies ในผู้ป่วยลูปัสโดยเฉพาะ anti-cardiolipin antibody โดย nodule ที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อตับที่เกิดจากการขาดเลือดไปเลี้ยงจากภาวะ hypercoagulable state^(72,79)

ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะ portal hypertension เกิดมี varices และมีเลือดออกในทางเดินอาหารได้⁽⁷²⁾ ดังนั้นการรักษาจึงเน้นที่การรักษาภาวะ portal hypertension

ตารางที่ 3 แสดงยาที่เป็นสาเหตุของอาการแสดงทางระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยลูปัส

Drug	Manifestation
Azathioprine	Hepatitis
Cyclophosphamide	Mucositis
Corticosteroids	Pancreatitis, fatty liver, dyspepsia
Hydroxychloroquine	Nausea, vomiting, abdominal pain, hepatitis
Mycophenolatemofetil	Abdominal pain, diarrhea
Minocycline	Autoimmune hepatitis
Nonsteroid anti-inflammatory drugs	Peptic ulceration, renal dysfunction, hepatitis

ตารางที่ 4 แสดง Diagnosis criteria for AIH

Requisites	Diagnostic Criteria	
	Definite	Probable
No genetic liver disease	- Normal α 1 antitrypsin phenotype - Normal serum ceruloplasmin, iron and ferritin levels	- Partial α 1 antitrypsin deficiency - Nonspecific serum copper, ceruloplasmin, iron, and/or ferritin abnormalities
No active viral infection	- No markers of current infection with hepatitis A, B, and C viruses	- No markers of current infection with hepatitis A, B, and C viruses
No toxic or alcohol injury	- Daily alcohol < 25 g/d and no recent use of hepatotoxic drugs	- Daily alcohol < 50 g/d and no recent use of hepatotoxic drugs
Laboratory features	- Predominant serum aminotransferase abnormality - Globulin, γ -globulin or immunoglobulin G level \geq 1.5 times normal	- Predominant serum aminotransferase abnormality - Hypergammaglobulinemia of any degree
Autoantibodies	- ANA, SMA, or anti-LKM1 \geq 1:80 in adults and \geq 1:20 in children; no AMA	- ANA, SMA, or anti-LKM1 \geq 1:40 in adults or other autoantibodies*
Histologic findings	- Interface hepatitis - No biliary lesions, granulomas, or prominent changes suggestive of another disease	- Interface hepatitis - No biliary lesions, granulomas, or prominent changes suggestive of another disease

Abbreviation: AMA, antimitochondrial antibodies.

* Includes perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and the not generally available antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas, actin, liver cytosol type 1, and asialoglycoprotein receptor.

Based on recommendations of the International Autoimmune Hepatitis Group (*J Hepatol* 1999;31:929-938)

ตารางที่ 5 แสดง Diagnosis scoring system for Atypical AIH

Category	Factor	Score	Category	Factor	Score
Gender	Female	+2	Concurrent immune disease	Any nonhepatic disease of an immune nature	+2
Alk Phos:AST (or ALT) ratio	>3	-2	Other autoantibodies*	Anti-SLA/LP, actin, LC1, pANCA	+2
	<1.5	+2			
γ -globulin or IgG (times above upper limit of normal)	>2.0	+3	Histologic features	Interface hepatitis	+3
	1.5-2.0	+2		Plasma cells	+1
	1.0-1.5	+1		Rosettes	+1
	<1.0	0		None of above	-5
			Biliary changes [†]	-3	
			Atypical features [‡]	-3	
ANA, SMA, or anti-LKM1 titers	>1:80	+3	HLA	DR3 or DR4	+1
	1:80	+2			
	1:40	+1			
	<1:40	0			
AMA	Positive	-4	Treatment response	Remission alone	+2
	Negative	+3		Remission with relapse	+3
Viral markers of active infection	Positive	-3			
	Negative	+3			
Hepatotoxic drugs	Yes	-4	Pretreatment score		>15
	No	+1		Definite diagnosis	10-15
				Probable diagnosis	
Alcohol	<25 g/d	+2	Posttreatment score		>17
	>60 g/d	-2		Definite diagnosis	12-17
				Probable diagnosis	

Abbreviations: Alk phos, serum alkaline phosphatase level; AST, serum aspartate aminotransferase level; ALT serum alanine aminotransferase level; IgG, serum immunoglobulin G level; AMA, antimitochondrial antibodies; HLA, human leukocyte antigen.

* Unconventional or generally unavailable antibodies associated with liver disease include perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) and antibodies to actin, soluble liver antigen/liver pancreas (anti-SLA/LP), asialoglycoprotein receptor (ASGPR), and liver cytosol type 1 (LC1).

[†] Includes destructive cholangitis, nondestructive cholangitis, or ductopenia.

[‡] Includes steatosis, iron overload consistent with genetic hemochromatosis, alcohol-induced hepatitis, viral features (ground-glass hepatocytes), or inclusions (cytomegalovirus, herpes simplex).

Based on recommendation of the International Autoimmune Hepatitis Group (*J Hepatol* 1999;31:929-938).

เยื่อพุงช่องท้อง (Peritoneum)

Peritonitis คือการเกิด serositis อีกแบบหนึ่งในผู้ป่วยลูปัส (lupus serositis) อาจตรวจพบน้ำในช่องท้อง (ascites) โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการปวดท้อง (asymptomatic ascites) หรือมีอาการปวดท้องเป็นครั้งคราว (intermittent abdominal pain) มีรายงานพบอุบัติการณ์น้ำในช่องท้องในผู้ป่วยร้อยละ 8 - 11⁽⁵⁷⁾ โดยอาจมีหลายสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีน้ำในช่องท้องเกิดขึ้นได้ เช่น nephrotic syndrome, infection, pancreatitis, congestive heart failure, liver disease เป็นต้น จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกภาวะดังกล่าวข้างต้นออกก่อน lupus serositis คือการเกิดมีการอักเสบของเยื่อช่องท้องเกิดมี exudative ascites ขึ้นได้ และเนื่องจากมีหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดมีน้ำในช่องท้อง ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำเจาะตรวจทางช่องท้อง (abdominal paracentesis) ในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้อง และส่ง cell count and differential, LE cell เพื่อช่วยในการวินิจฉัย สามารถตรวจพบ immune complexes, antibodies และระดับ complement ต่ำในน้ำ ascites ได้ เมื่อตรวจทางรังสี small bowel series อาจพบลักษณะ tethering, angulation and obstruction⁽⁵⁵⁾, เอกซเรย์คอมพิวเตอร์อาจพบ bowel thickening บางรายอาจมีอาการแสดงของการอักเสบของเยื่อช่องท้องอย่างรุนแรง (severe peritoneal sign) และได้รับการผ่าตัด explore laparotomy พบมีลักษณะของ plaque-like appearance⁽⁵⁹⁾ อาการปวดท้องและน้ำในช่องท้อง ตอบสนองดีต่อการให้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ในรายที่ตอบสนองช้าอาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น azathioprine หรือ cyclophosphamide ร่วมกับการให้ยาสเตียรอยด์ และอาจพิจารณาการให้การรักษาด้วยยาขับปัสสาวะเพื่อช่วยลดน้ำในช่องท้อง

ถุงน้ำดีและท่อทางเดินน้ำดี (Gall bladder and Bile ducts)

พบอุบัติการณ์ความผิดปกติของถุงน้ำดี และท่อทางเดินน้ำดีในผู้ป่วยลูปัสไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป แต่มีรายงานการพบนิ่วในถุงน้ำดี (gallstone) ได้บ่อยในประเทศแถบตะวันตก ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก อ้วน สูงอายุ การได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน การตั้งครรภ์ โรคเบาหวาน รวมถึงความผิดปกติทางพันธุกรรม และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่เพิ่มความเสียหายของเกิดนิ่วในถุงน้ำดี

ในปี ค.ศ.1983 Swanepoel และคณะ ได้รายงานการพบ acalculouscholecystitis (ACC) เป็นครั้งแรกซึ่งเป็นผลจากการมี diffuse thrombotic ที่สัมพันธ์กับภาวะ anti-phospholipid syndrome⁽¹¹³⁾ และ isolated venous inflammation และ mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD)⁽¹⁰⁹⁾ ซึ่งพบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิด acalculouscholecystitis มีความสัมพันธ์กับ burns, malignancy, trauma, TPN use, infection และการเคยมีหลอดเลือดอักเสบมาก่อน⁽¹¹³⁾

Primary biliary cirrhosis (PBC)

Culp ได้รายงานความสัมพันธ์กันระหว่าง primary biliary cirrhosis (PBC) กับ connective tissue disease โดยพบว่าผู้ป่วย primary biliary cirrhosis ร้อยละ 84 ที่พบมีโรคทาง autoimmune ร่วมด้วย⁽¹¹²⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบ keratoconjunctivitis sicca, CREST syndrome, Raynaud's phenomenon และ AIH ที่มีความสัมพันธ์กันกับ Primary biliary cirrhosis และโรคลูปัส^(110,113,114)

ส่งตรวจ ANA และ anti-mitochondrial antibody (AMA) มักให้ผลบวก โดยการตรวจพบ antibodies ไม่สามารถช่วยในการวินิจฉัย overlapping disease ได้เนื่องจากมีรายงานการพบ ANA ให้ผลบวก ในผู้ป่วย primary biliary cirrhosis เพียงอย่างเดียวได้ร้อยละ 33 ในขณะที่สามารถพบ anti-mitochondrial antibodies ให้ผลบวกในผู้ป่วยลูปัสได้ร้อยละ 1⁽¹⁵⁾ ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยลูปัสที่ตรวจพบ มี anti-mitochondrial antibodies ให้ผลบวกจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับทำงานผิดปกติ

Primary sclerosing cholangitis (PSC)

มีรายงานการพบ primary sclerosing cholangitis ในผู้ป่วยลูปัสน้อยมาก⁽¹¹⁴⁾ และมีรายงานการพบ auto-immune related biliary duct disease ในผู้ป่วยลูปัสที่มีอาการกำเริบของโรคได้โดยไม่พบมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ PBC-related anti-mitochondrial antibody

ตับอ่อน (Pancrease)

ตับอ่อนอักเสบ (Pancreatitis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่พบในผู้ป่วยลูปัส ลักษณะอาการแสดงของโรคมีได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง โดยความรุนแรงของโรคมีได้หลากหลาย ทั้งที่สามารถหายได้เองจนกระทั่ง fulminant failure สามารถพบอุบัติการณ์การเกิด pancreatitis ในผู้ป่วยลูปัสได้ประมาณ 0.4 - 1.1 ต่อ 1000 ประชากร⁽⁶⁰⁾ และมีรายงานการพบตับอ่อนอักเสบเป็นอาการนำในผู้ป่วยลูปัสน้อยมาก นอกจากนี้ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยลูปัส เช่น corticosteroid, azathioprine, thiazide diuretic สามารถเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบได้เช่นกัน⁽⁷²⁾

ผู้ป่วยมักมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ตรวจร่างกายพบกดเจ็บบริเวณใต้ลิ้นปี่ สามารถวินิจฉัยได้โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายร่วมกับส่งเลือดตรวจ amylase, lipase, CBC และ LFT แต่มีรายงานการพบผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบได้โดยที่ค่าการตรวจเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งอาจจำเป็นต้องส่งตรวจทางรังสีต่อไป โดยพบว่าการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มีความไวร้อยละ 70 - 90 ในการวินิจฉัยโรค ขณะที่การตรวจด้วยอัลตราซาวด์มีความไวร้อยละ 60⁽⁶¹⁾ แต่อย่างไรก็ตาม การให้การวินิจฉัยตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยลูปัสยังคงต้องใช้ความระมัดระวังในการให้การวินิจฉัยโรค เนื่องจากมีหลายสาเหตุที่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดมีภาวะตับอ่อนอักเสบขึ้นได้ เช่น ยาการติดเชื้อเบาหวานมะเร็งไขมันในเลือดสูง เป็นต้น จึงมีความจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกภาวะดังกล่าวข้างต้นออกก่อน รายงานของ Hasselbacher⁽⁶³⁾ ได้ทำการศึกษาโดยวัดค่า serum amylase ในผู้ป่วยลูปัสที่ไม่มีอาการปวดท้อง 25 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 15 รายที่มีค่า serum amylase สูงกว่าค่าปกติโดยที่ไม่มีอาการ จาก การรายงานดังกล่าว Frank⁽⁶¹⁾ ได้สันนิษฐานว่าอาจมีหลายสาเหตุที่ทำให้เกิด sub-clinical elevation ของ serum amylase เช่น ภาวะของเสียคั่งการติดเชื้อภาวะขาดสารน้ำเบาหวานและความผิดปกติของหลอดเลือดหรืออาจเกิดจากการมี auto-antibodies (anti-islet cell antibodies) ซึ่งจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาต่อไป และมีบางรายงานที่พบความสัมพันธ์กันในการเกิดตับอ่อนอักเสบกับการมี lupus-induced vasculitis^(64,65)

การรักษาตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยลูปัส ให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบทั่วไป คือ rest bowel การให้สารน้ำทางหลอดเลือด และหยุดยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้

เกิดดับอ่อนอกเสบนอกจากนี้อาจพิจารณาการให้ยาสเตียรอยด์เนื่องมึรายนพบว่ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยลูปัสได้อย่างชัดเจน^(60,62)

สรุป

สามารถพบอาการแสดงทางระบบทางเดินอาหารได้บ่อยในผู้ป่วยลูปัส โดยอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือ แผลในช่องปาก ซึ่งถูกกำหนดเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปัส และสามารถใช้ในการพยากรณ์การกำเริบของโรค แต่เนื่องจากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นอาจไม่จำเพาะต่อโรคลูปัสเพียงอย่างเดียว แพทย์ผู้ดูแลจึงต้องให้ความระมัดระวังในการวินิจฉัย นอกจากนี้ยาที่ใช้ในการรักษาโรคลูปัสยังสามารถก่อให้เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารบางอย่างได้ จึงควรพิจารณาหยุดหรือลดขนาดยาที่สงสัย ร่วมกับการประเมินอาการกำเริบของโรคทางระบบอื่นควบคู่กันไปด้วย เนื่องจากในบางภาวะอาจแยกได้ยากว่าอาการแสดงที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการให้ยาหรือเกิดการกำเริบของโรค ซึ่งหากตรวจพบอาการแสดงทางระบบอื่นร่วมด้วย เช่น อาการทางไต ปอด ระบบเลือด หรือระบบประสาท เป็นต้น แสดงว่าอาการทางระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการกำเริบของโรคเอง

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญทางระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยลูปัส คือการเกิดหลอดเลือดอักเสบและการเกิดลิ้มเลือดอุดตัน เป็นผลให้ลำไส้ขาดเลือดไปเลี้ยง ผู้ป่วยมักมีอาการปวดท้อง ถ่ายเหลว ดังนั้นเมื่อสามารถวินิจฉัยแยกภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยได้แล้ว จึงควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน เพื่อลดภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

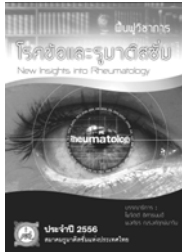
1. Dubois E, Tuffanelli D. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *J Am Med Assoc* 1964;190:140-11.
2. Fries J, Holman HR. Systemic lupus erythematosus: a clinical analysis. Philadelphia: WB Saunders, 1975.
3. Jessar R, Lamont-Havens R, Ragar C. Natural history of lupus erythematosus disseminates. *Ann Intern Med* 1953;38:717-29.
4. Harvey A, Shulman L, Tumulty P, Conley C, Schonrich E. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954;33:291-437.
5. Ester D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;50:85-95.
6. Jonsson R, Heyden G, Westberg N, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus—a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumatol* 1984;11:38-42.
7. Tan E, Cohen A, Fries J, Masi A, McShane D, Rothfield N *et al*. Special article: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
8. Ropes M. Systemic lupus erythematosus. Boston: Cambridge Harvard University Press, 1976.
9. Urman J, Lowenstein M, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21:58-61.
10. Al-Rawi Z, Al-Shaarbaf H, Al-Raheem E, Khalifa S. Clinical features of early cases of systemic lupus erythematosus in Iraqi patients. *Br J Rheumatol* 1983;22:165-71.
11. Tsanios E, Tzioufas A, Kita M. Serum isoamylases in patients with autoimmune rheumatic diseases. *ClinExpRheumatol* 1984;2:235-8.
12. Hochberg M, Boyd R, Ahearn J, Arnett F, Bias W, Provost T *et al*. Systemic lupus erythematosus: a review of clinic-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985;64:285-95.
13. Pistiner M, Wallace D, Nessim S, Metzger A, Klinenberg J. Lupus erythematosus in the 1980's: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64.
14. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg D, Smolen J, Snaith M, Sciuto M *et al*. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 patients. *ClinExpRheumatol* 1992;10:527-39.

15. Vitali C, Doria A, Tincani A, Fabbri P, Balestrieri B, Galeazzi M *et al.* International survey on the management of patients with SLE. I. General data on the participating centers and the results of questionnaire regarding mucocutaneous involvement. *ClinExpRheumatol* 1996;14(suppl. 16):517-22.
16. Mutlu S, Richards A, Maddison P, Scully C. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1993;21:158-61.
17. Jaworski C, Koudelka B, Roth N, Marshall K. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. *J Oral MaxillofacSurg* 1985;43:43-6.
18. Callen J. Oral manifestations of collagen vascular disease. *Semin Cut Med Surg* 1997;323-7.
19. Soto-Rojas A, Villa A, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumtol* 1998;25:906-10.
20. Castrucci G, Alimandi L, Fichera A, Altomonte L, Zoli A. Changes in esophageal motility in patients with systemic lupus erythematosus: an esophago-manometric study. *Minerva Diet Gastro* 1990;36:3-7.
21. Hano T, Tomoda J, Harada H, Uesaka K. A case of systemic lupus erythematosus with esophageal mucosal bridge. *Nippon ShokakibyogakkaiZasshi* 1986;83:2598.
22. Lapadula G, Muolo P, Semeraro F, Covelli M, Brindicci D, Cuccorese G *et al.* Esophageal motility disorder in the rheumatic diseases: a review of 150 patients. *ClinExpRheumatol* 1994;12:512-21.
23. Steven M, Hookman P, Siegal C. Aperistalsis of the esophagus in patients with connective tissue disorders and Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1964;270:1218.
24. Gutierrez F, Valenzuela J, Ehresmann G, Quismorio F, Kitridou R. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Dig Dis Sci* 1982;27:592-7.
25. Montecucco C, Caporali R, Cobiauchi F, Negri C, Astaldi-Ricotti G. Antibodies to hn-RNP protein A1 in systemic lupus erythematosus: clinical association with Raynaud's phenomenon and esophageal dysmotility. *ClinExpRheumatol* 1992;10:223-7.
26. Brown C, Shirely E, Haserick J. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Gastroenterology* 1956;31:649-66.
27. Kurlander DJ, Kirsner JB. The association of chronic 'non-specific' inflammatory bowel disease with lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1964;60:799-813.
28. Edmunds SE, Ganju V, Beveridge BR, French MA, Quinlan MF. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Aust NZ Med* 1988;18:868-71.
29. Wood ML, Foulds IS, French MA. Protein losing enteropathy due to systemic lupus erythematosus. *Gut* 1984;25:1013-5.
30. Steven HP, Ostlere LS, Rustin MH. Systemic lupus erythematosus in association with ulcerative colitis: related autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 1994;130:385-9.
31. Font J, Bosch X, Ferrer J, Perez-Villa F, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus and ulcerative colitis. [Letter] *Lancet* 1988;1:770.
32. Gunnarsson I, Kanerud L, Pettersson E, Lundberg I, Lindblad S, Ringertz B. Predisposing factors in sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumtol* 1997;36:1089-94.
33. Vitali C, Brey R, Tincani A, Doria A, Bombardieri S. International survey on the management of lupus patients with muco-cutaneous (MC), central nervous system (CNS) and renal (R) involvement. Its extension from European (EU) to American (Am) lupus centers. *Lupus* 1998;7(suppl. 1):68.
34. Heckerling P, Urtubey A, Te J. Collagenous colitis and systemic lupus erythematosus. [Letter] *Ann Intern Med* 1995;122:71-2.
35. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology(Oxford)* 1999;38(10):917-32.
36. Schiodt M. Oral discoid lupus erythematosus. II. Skin lesions and systemic lupus erythematosus in sixty-six patients with 6-year follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57(2):177-80.
37. Nadorra RL, Nakayato Y, Landing BH. Pathologic features of gastrointestinal tract lesions in childhood-onset systemic lupus erythematosus: study of 26 patients, with review of the literature. *PediatrPathol* 1987;7(3):245-59.
38. Peppercorn MA, Docken WP, Rosenberg S. Esophageal motor dysfunction in systemic lupus erythematosus. Two cases with unusual features. *JAMA* 1979;242(17):1895-6.
39. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, *et al.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(11):719-26.
40. Musaev SN, Novikova AV, Shershevskaja AI, *et al.* The morphometric and immunohistochemical characteristics of the gastric and duodenal mucosa in systemic lupus erythematosus. *BiullEkspBiol Med* 1991;111(2):203-6.
41. Junca J, Cuxart A, Olive A, *et al.* Anti-intrinsic factor antibodies in systemic lupus erythematosus. 1993;2(2):111-4.
42. Mann SD, Debinski HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut* 1997;41(5):675-81.
43. Luman W, Chua KB, Cheong WK, *et al.* Gastrointestinal manifestation in systemic lupus erythematosus. *Singapore Med J* 2001;42(8):380-4.
44. Mok MY, Wong RW, Lau CS. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. *Lupus* 2000;9(1):11-8.
45. Perlemuter G, Chassade S, Wechsler B, *et al.* Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. *Gut* 1998;43(1):117-22.

46. Lee CK, Ahn MS, Lee EY, *et al.* Acute Abdominal Pain in SLE: focus on lupus enteritis (GI vasculitis). *Ann Rheum Dis* 2002;61:547-50.
47. Kaneko Y, Hirakata M, Suwa A, *et al.* Systemic lupus erythematosus associated with recurrent lupus enteritis and peritonitis. *ClinRheumatol* 2004;23(4):351-4.
48. Kishimoto M, Nasir A, Mor A, Belmont HM. Acute gastrointestinal distress syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:137-41.
49. Mok CC, Ying KY, Mak A, *et al.* Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(4):425-9.
50. Benner KG, Montanaro A. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and monitoring immunosuppressive therapy by alpha-1-antitrypsin clearance in stool. *Dig Dis Sci* 1989;34(1):132-5.
51. Molina JF, Brown RF, Gedalia A, *et al.* Protein losing enteropathy as the initial manifestation of childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23(7):1269-71.
52. Viallard JF, Fach J, Mercie P, *et al.* Exudative enteropathy in disseminated lupus erythematosus. Report of 3 cases and review of the literature. *Ann Med Intern(paris)* 1998;149(8):485-91.
53. Werner de Castro GT, Appenzeller S, Bertolo MB, *et al.* Protein-losing enteropathy associated with systemic lupus erythematosus: response to cyclophosphamide. *RheumatolInt* 2005;25(2):135-8.
54. Ishiguro N, Tomino Y, Fujito K, *et al.* A case of massive ascites due to lupus peritonitis with a dramatic response to steroid pulse therapy. *Jpn J Med* 1989;28(5):608-11.
55. Low VH, Robins PD, Sweeney DJ. Systemic lupus erythematosusserositis. *AustralasRadiol* 1995;39(3):300-2.
56. Sunheimer RL, Finck C, Mortazavi S, *et al.* Primary lupus associated protein-losing enteropathy. *Ann Clin Lab Sci* 1994;24(3):239-42.
57. Hallegua DS, Wallace CJ. Gastrointestinal and Hepatic Manifestation. In: Wallace DJ, Jahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus: 6th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002;843-47.
58. Chou KT, Lee YC, Chen CW, *et al.* Lupus erythematosus (LE) cells in ascites: initial diagnosis of systemic lupus erythematosus by cytological examination: a case report. *ClinRheumatol* 2007;26(11):1931-3.
59. Kaklamanis P, Vayopoulos G, Stamatelos G, *et al.* Chronic lupus peritonitis with ascites. *Ann RheumaDis* 1991;50(3):176-7.
60. Breuer GS, Baer A, Dahan D, *et al.* Lupus-associated pancreatitis. *Autoimmune Rev* 2006;5(5):314-8.
61. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94(2):463-9.
62. Neshet G, Breuer GS, Temprano K, *et al.* Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35(4):260-7.
63. Hasselbacher P, Myers AR, Passero AR. Serum amylase and macroamylase in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1988;27(3):198-201.
64. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, *et al.* Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982;61(1):25-32.
65. Takasaki M, Yorimitsu Y, Takahashi I, *et al.* Systemic lupus erythematosus presenting with drug-unrelated acute pancreatitis as an initial manifestation. *Am J Gastroenterol* 1995;90(7):1172-3.
66. Yamasaki S, Origuchi T, Nakata K, *et al.* Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Mod Rheumatol* 2004;14(2):169-73.
67. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, *et al.* The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000;20(5):366-73.
68. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheuma Dis* 2004;63(2):123-9.
69. Caramaschi P, Biasi D, Botto M, *et al.* Liver involvement in systemic lupus erythematosus. *RecentiProg Med* 1993;84(10):673-8.
70. Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1996;48(6):244-53.
71. Arnett FC, Reichlin M. Lupus hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995;99(5):465-72.
72. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res ClinRheumatol* 2005;19(5):741-66.
73. Wood JR, Czaja AJ, Beaver SJ, *et al.* Frequency and significance of antibody to double-stranded DNA in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1986;6(5):976-80.
74. Hall S, Czaja AJ, Kaufman DK, *et al.* How lupoid is lupoid hepatitis? *J Rheumatol* 1986;13(1):95-8.
75. Kooy A, deHeide LJ, Engelkens HJ, *et al.* How to diagnose autoimmune hepatitis in systemic lupus erythematosus? *Hepatology* 1996;23(4):936-8.
76. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36(2):479-97.
77. Tojo J, Ohira H, Abe K. Autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2004;43(3):258-62.
78. Iwai M, Harada Y, Ishii M, *et al.* Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *ClinRheumatol* 2003;22(3):234-6.
79. Klein R, Goller S, Bianchi L. Nodular regenerative hyperplasia(NRH) of the liver-a manifestation of 'organ-specific antiphospholipid syndrome'? *Immunobiology* 2003;207(1):51-7.

80. Maruoka H, Honda S, Takeo M, Koga T, Fukuda T, Aizawa H. Tacrolimus treatment for refractory lupus cystitis. *Mod Rheumatol* 2006;16:264-266.
81. Chen YY, Yen HH, Hsu YT. Intestinal pseudo-obstruction as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: the need for enteroscopic evaluation. *GastrointestEndosc* 2005;62:984-7.
82. Kim HJ, Park JY, Kim SM, *et al.* Systemic lupus erythematosus with obstructive uropathy. Case report and review. *J Korean Med Sci* 1995;6:462-9.
83. Chau TN, Lai ST. Associated of paralytic ileus, interstitial cystitis and hydronephrosis with systemic lupus erythematosus. *Hong Kong Med J* 1995;1:354-6.
84. Moriuchi J, Ichikawa Y, Takaya M, *et al.* Lupus cystitis and perforation of the small bowel in a patients with systemic lupus erythematosus and overlapping syndrome. *ClinExpRheumatol* 1989;7:533-6.
85. Takabayashi K, Sueishi M, Tomioka H. Lupus cystitis: a report of four cases. *J JpnSoc Intern Med* 1985;74:1579-83.
86. Mok CC, Ying KY, Mak A, *et al.* Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatol (oxf)* 2006;45:425-9.
87. Zheng WJ, Tian XP, Li L, Li F, Zeng XF, Tang FL. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients. *J ClinRheumatol* 2007;13:313-6.
88. Kim YG, Lee CK, Byeon JS, *et al.* Serum cholesterol in idiopathic and lupus-related protein-losing enteropathy. *Lupus* 2008;17:575-9.
89. Wang SJ, Tsai SC, Lan JL. Tc-99m albumin scintigraphy to monitor the effect of treatment in protein-losing gastroenteropathy. *ClinNucl Med* 2000;24:197-9.
90. Yoshida M, Miyata M, Saka M, *et al.* Protein-losing enteropathy exacerbated with the appearance of symptom of systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2001;40:449-53.
91. Tsutumi A, Sugiyama T, Matsumura R, *et al.* Protein losing enteropathy associated with collagen disease. *Ann Rheum Dis* 1991;50:178-81.
92. Ossandan A, Bombardieri M, Coari G, Graziani G, Valesini G. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: role of diet and octreotide. *Lupus* 2002;11:465-6.
93. Laing TJ. Gastrointestinal vasculitis and pneumatosisintestinalis due to systemic lupus erythematosus: successful treatment with pulse intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1988;85:555-8.
94. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, *et al.* Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:235-42.
95. Shapeero LG, Myers A, Oberkircher PE, Wallae TM. Acute reversible lupus vaculitis of the gastrointestinal tract. *Radiology* 1974;112:569-74.
96. Lian TY, Edwards CJ, Chan SP, Chng HH. Reversible acute gastrointestinal syndrome associated with active systemic lupus erythematosus in patients admitted to hospital. *Lupus* 2003;12:612-6.
97. Kwok SK, Seo SH, Ju JH, *et al.* Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. *Lupus* 2007;16:803-9.
98. Taourel PG, Deneuville M, Pradel JA, Regent D, Bruel JM. Acute mesenteric ischemia: diagnosis with contrast enhanced CT. *Radiology* 1996;199:632-6.
99. Byun JY, Ha HK, Yu SY, *et al.* CT features of systemic lupus erythematosus in patients with acute abdominal pain. *Radiology* 1999;211:203-9.
100. Buck AC, Serebro LH, Quinet RJ, Sucacute abdominal pain requiring hospitalization in a systemic lupus erythematosus patient: a retrospective analysis and review of the literature. *Lupus* 2001;10:492-5.
101. Ju JH, Min JK, Jung CK, *et al.* Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:273-81.
102. Endo H, Kondo Y, Kawagoe K, *et al.* Lupus enteritis detected by capsule endoscopy. *Intern Med* 2007;46:1621-2.
103. Tsuchiya M, Okazaki I, Asakura H, Okubo T. Radiographic and endoscopic features of colonic ulcers in systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 1975;64:277-85.
104. Grimbacher B, Huber M, Kempis J, *et al.* Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to systemic lupus erythematosus with intravenous pulse cyclophosphamide: a clinical case report and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1998;37:1023-28.
105. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus: interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996;39:9-22.
106. Hopkins P, Belmont HM, Buyon J, Philips M, Weissmann G, Abramson SB. Increase levels of plasma anaphylaxins in systemic lupus erythematosus predict flares of the disease and may elicit vascular injury in lupus cerebritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:632-41.
107. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. A lower dose of pulse methylprednisolone for SLE flares is efficacious and has a decrease risk of infectious complications. *Lupus* 2002;11:508-13.
108. Provenzano G, Rinaldi F, Le Moli S, *et al.* Chronic lupus peritonitis responsive to treatment with cyclophosphamide. *Br J Rheumatol* 1993;32(12):1116.
109. Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, *et al.* Acute acalculouscholecystitis induced by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus. *ClinRheumatol* 2003;22(6):447-9.
110. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *CurrOpinRheumatol* 2000;12(5):379-85.

111. Dessailoud R, Papo T, Vaneecloo S, *et al.* Acalculous Ischemic Gallbladder Necrosis in the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1998;41(7):1318-20.
112. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, *et al.* Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57(6):365-70.
113. Schifter T, Lewinski UH. Primary biliary cirrhosis and systemic lupus erythematosus. A rare association. *ClinExpRheumatol* 1997;15(3):313-4.
114. Kadokawa Y, Omagari K, Matsuo I, *et al.* Primary scleroing cholangitis associated with lupus nephritis: a rare association. *Dig Dis Sci* 2003;48(5):911-4.
115. Islam S, Riordan JW, McDonald JA. Case report: a rare association of primary biliary cirrhosis and systemic lupus erythematosus and review of the literature. *J GastroenterolHepatol* 1999;14(5):431-5.



พื้หนฟูวิชาการโรคข้อและรูมาตีสซึม

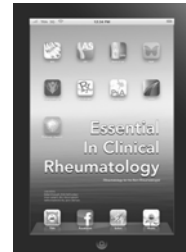
ประจําปี 2556

ราคา 250.00 บาท

Essentials in Clinical Rheumatology

ประจําปี 2555

ราคา 600.00 บาท



พื้หนฟูวิชาการโรคข้อและรูมาตีสซึม

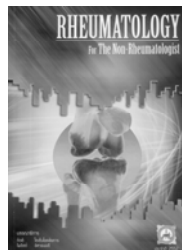
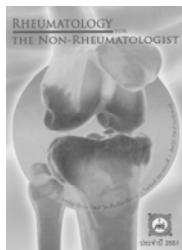
ประจําปี 2555

ราคา 250.00 บาท

Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจําปี 2554

ราคา 350.00 บาท



Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจําปี 2550 - 2552

ราคาเล่มละ 300.00 บาท

พินพิววิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ประจำปี 2552, 2554

ราคาเล่มละ 150.00 บาท



ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หน้า 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกึ่ง

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

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคลูปัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



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

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณะจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

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

กิจกรรมที่ผ่านมา

การสอบเพื่อหนังสืออนุมัติและวุฒิปัตถะ

อนุสาขาศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ประจำปีการศึกษา 2555

วันที่ 30 - 31 พฤษภาคม 2556 ณ อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี แพทยสมาคมแห่งประเทศไทย



Rheumatology In-training Course ประจำปีการศึกษา 2556

วันที่ 29 - 30 มิถุนายน 2556 ณ อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี แพทยสมาคมแห่งประเทศไทย



คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรุมาดิสซิมแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายแพทย์
นายแพทย์โชคชัย กิตติญาณปัญญา	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายประชาชนและสารสนเทศ
แพทย์หญิงปิรดา เขียวชาญวิศวกิจ	เลขาธิการ
แพทย์หญิงศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล	ผู้ช่วยเลขาธิการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรียญกิตติมศักดิ์
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธรรารักษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

- รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
- ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค
- รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์
- นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์
- นายแพทย์อุดม วิเศษภูสุนทร
- พลโทรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเทพย์ ตุมราควิน
- ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
- รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
- ศาสตราจารย์นายแพทย์วรัววิทย์ เล่าห์เรณู
- ศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร

คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซิม

นายแพทย์วรัววิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ	นายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ	นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อนุกรรมการ	นายแพทย์รัฐเทพย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร	อนุกรรมการ	นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สูงชัย อังธรรารักษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สิทธิ์ชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูริย์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พรชัย เตชานวงษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อนุกรรมการ		
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการและเลขานุการ		