

# อุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลชลบุรีและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์

สิทธิกร ศรีวรภัทรกุล พ.บ.\*

## บทคัดย่อ

**ที่มาของงานวิจัย:** โรคลูปัสเป็นโรคแพ้ภูมิตนเอง การรักษาโดยใช้ยากดภูมิ มีโอกาสติดเชื้อมากขึ้น นำไปสู่การนอนโรงพยาบาล การกำเริบของโรคสามารถนำไปสู่การนอนโรงพยาบาลได้เช่นกันแต่การรักษาต่างกัน โดยเฉพาะการรักษาการติดเชื้อซึ่งเป็นโรคที่รักษาหาย อาการบางอย่างเช่น ไข้ เป็นต้น สามารถเกิดจากการติดเชื้อหรือโรคกำเริบ หากทราบอุบัติการณ์การติดเชื้อที่นำไปสู่การนอนโรงพยาบาลมีมากเพียงใด จะทำให้ตระหนักถึงการวินิจฉัยแยกโรคและการให้ยาฆ่าเชื้อได้เหมาะสม การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางย้อนหลัง เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคลูปัสอายุมากกว่า18ปีที่เข้ารับการรักษาแผนกผู้ป่วยในของโรงพยาบาลชลบุรีตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2563 ถึง 1 มกราคม พ.ศ.2565 โดยเก็บข้อมูล ลักษณะพื้นฐานสาเหตุที่ทำให้นอนโรงพยาบาล การกำเริบของโรค (the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) ) ยาประจำ ผลทางห้องปฏิบัติการ และการนอนโรงพยาบาล วิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี The Fisher's exact test และ Mann-Whitney U test และหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยโดย binary logistic regression

**ผลการศึกษา:** จากผู้ป่วยโรคลูปัส 250 คน มีอายุเฉลี่ย 38.7 ปี ร้อยละ87.6 เป็นเพศหญิง อุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ร้อยละ25.6 สาเหตุที่นอนโรงพยาบาลพบบ่อยที่สุดคือการกำเริบของโรค (ร้อยละ 35.2) กลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อมีสัดส่วนของคะแนนการกำเริบของโรค (SLEDAI-2K) น้อยกว่า [Median (IQR) , 1 (0, 8) และ 7 (0, 14) ,  $p<0.01$ ] ค่าการอักเสบโดยการวัดการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงที่มีค่ามากกว่า [Median (IQR) , 69 (41, 95) และ 56 (33, 77) ,  $p=0.03$ ] การนอนโรงพยาบาลนานกว่าเจ็ดวันมากกว่าร้อยละ 59.4 และร้อยละ 36.6,  $p<0.01$ ]และการเสียชีวิตมากกว่าร้อยละ15.6 และ ร้อยละ 2.7,  $p<0.01$ ] เมื่อเทียบกับกลุ่มนอนโรงพยาบาลที่ไม่ใช่การติดเชื้อ ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า การใช้ยาสเตียรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ10 มิลลิกรัมต่อวัน [adjusted OR 2.51,  $p=0.04$ ] การใช้ยาAzathioprine[adjusted OR 4.01,  $p<0.01$ ] และการใช้ยาต้านมาลาเรีย[adjusted OR 0.28,  $p=0.01$ ] ก่อนนอนโรงพยาบาลมีความสัมพันธ์กับการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ

**สรุปผลการศึกษา:** อุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลชลบุรีคือร้อยละ25.6 นอกจากนี้การใช้ยาสเตียรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ10 มิลลิกรัมต่อวัน การใช้ยาAzathioprine ยาต้านมาลาเรีย มีความสัมพันธ์กับการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

**คำสำคัญ :** โรคลูปัส, โรงพยาบาลชลบุรี, การติดเชื้อ

## The Incidence of Hospital Stays due to Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus at Chonburi Hospital and Associated Factors

Sittikorn Srivorrapattarakul M.D.\*

### Abstract

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, and its treatment with immunosuppressive agents can increase the risk of infection, leading to hospitalization. Disease activity can also cause

\* กลุ่มงานอายุรกรรม แผนกโรคข้อและรูมาติสซั่ม โรงพยาบาลชลบุรี

\* Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chonburi Hospital

hospitalization, but it requires different treatment. In particular, infection is a curable condition. Some symptoms, such as fever, can be caused by both infection and disease activity. Being aware of the incidence of hospital stays due to infection can lead to timely awareness and the administration of empirical antibiotics when appropriate. The aims of this study were to estimate the incidence of hospital stays due to infection in patients with SLE and identify associated factors.

**Methods:** This was a retrospective cross-sectional study. Patients older than 18 years with diagnosed SLE in the Inpatient Department (IPD) at Chonburi Hospital were recruited from January 1, 2020, to January 1, 2022. Data on patient demographics, the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), reasons for hospitalization, medication, laboratory results, and discharge status were collected. Fischer's exact test or the Mann-Whitney U test was used to make appropriate comparisons between groups, and binary logistic regression was employed to determine associations.

**Result:** Among the 250 patients, the mean age was 38.7 years, and 87.6% were female. The incidence of hospital stays due to infection in patients with SLE was 25.6%. The most common cause of hospitalization was a disease flare (35.2%). Patients with hospital stays due to infection had a lower SLEDAI-2K score [Median (IQR), 1 (0, 8) vs. 7 (0, 14),  $p < 0.01$ ], higher ESR [Median (IQR), 69 (41, 95) vs. 56 (33, 77),  $p = 0.03$ ], longer hospital stays (more than seven days) [59.4% vs. 36.6% ( $n=66$ ),  $p < 0.01$ ], and a higher mortality rate [15.6% vs. 2.7%,  $p < 0.01$ ] than the other group. This study showed that the following factors are associated with hospital stays due to infection: steroids at a dose of 10 mg/day or higher of prednisolone equivalent dose [adjusted OR 2.51,  $p = 0.04$ ], Azathioprine [adjusted OR 4.01,  $p < 0.01$ ], and anti-malarial agents [adjusted OR 0.28,  $p = 0.01$ ].

**Conclusions:** The incidence of hospital stays due to infection in patients with SLE was 25.6%. The association between steroids at a dose of 10 mg/day or higher of prednisolone equivalent dose, azathioprine, and anti-malarial agents and hospital stays due to infection exists, but further study is needed to investigate this association more thoroughly.

**Keywords :** Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Chonburi hospital, Infection

## หลักการและเหตุผล

โรคภูมิต้านทาน (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังจากภูมิคุ้มกันตนเอง ซึ่งสามารถเกิดได้ในทุกวัยระยะ ปัจจุบันพยาธิกำเนิดไม่ทราบชัดเจน<sup>1</sup> แต่เชื่อว่าเกิดจากความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม และปัจจัยของฮอร์โมนที่มากกระตุ้น ภูมิคุ้มกันที่มากจนทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อตนเอง จากการ ศึกษาในประเทศไทยพบความชุกประมาณ 4 คนต่อประชากร 100,000 คน<sup>2</sup> โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย การวินิจฉัยโรคภูมิต้านทานโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัย เริ่มมีใช้เกณฑ์ตั้งแต่ พ.ศ. 2540 ของ The American College of Rheumatology 1997 (ACR 1997)<sup>3</sup> ซึ่งต้องอาศัยอาการและอาการแสดงรวมถึงผลทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้ รวมทั้งหมดอย่างน้อย 4 ข้อจาก 11 ข้อ ต่อมาได้มีการพัฒนาเกณฑ์การวินิจฉัยโรคภูมิต้านทานเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยของ Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 (SLICC 2012)<sup>4</sup> ซึ่งต้องอาศัยอาการและอาการแสดงรวมถึงผลทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้ รวมทั้งหมดอย่าง

น้อย 4 ข้อจาก 17 โดยมีอาการทางคลินิกอย่างน้อย 1 ข้อ และปัจจุบันได้มีพัฒนาเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคภูมิต้านทานเป็น European League Against Rheumatism (EULAR) and American College of Rheumatology (ACR) 2019 (EULAR ACR 2019)<sup>5</sup> ล่าสุดโดยใช้เป็นระบบคะแนนตามอาการและอาการแสดงรวมถึงผลทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้ โรคภูมิต้านทานมีการแสดงออกและความรุนแรงที่หลากหลายในผู้ป่วยแต่ละราย ตั้งแต่รุนแรงน้อยจนถึงรุนแรงมากจนเสียชีวิต การรักษา คือการควบคุมโรคไม่ให้อาการกำเริบ (Remission) หรือกำเริบน้อยที่สุดที่ยอมรับได้ (Low disease activity) โดยการใช้ยาปรับภูมิ (Immunomodulator) ยากดภูมิ (Immunosuppressive agent) รวมถึง ยากลุ่มสเตียรอยด์ (Glucocorticoids, steroid)<sup>6</sup> และผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานต้องติดตามการรักษาแผนกผู้ป่วยนอกอย่างต่อเนื่องเพื่อปรับการรักษาและเฝ้าระวังโรคกำเริบ

ในแต่ละปีผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานได้รับการนอนโรงพยาบาลร้อยละ 20 ถึง 25<sup>7</sup> จากการศึกษาจากก่อนหน้า พบว่าสาเหตุการนอนโรงพยาบาลเกิดจากโรคกำเริบ การติดเชื้อ ภาวะ

แทรกซ้อนของโรคลูปัส และการเจ็บป่วยที่ไม่ได้เกิดจากโรคลูปัส (Non-SLE related illness) สาเหตุที่นำมาสู่การนอนโรงพยาบาลที่พบบ่อยคือ การกำเริบของโรค และการติดเชื้อ<sup>8-11</sup> ในมุมมองของการนอนโรงพยาบาลซ้ำ (Re-admission) พบว่าสาเหตุที่สามารถรักษาหายของการนอนโรงพยาบาลซ้ำในคนทั่วไปที่ 30 วันที่พบบ่อยที่สุดเกิดจากการติดเชื้อที่ปอด<sup>12</sup> ในขณะที่การนอนโรงพยาบาลซ้ำที่ 30 วันที่มีสาเหตุจากโรคกำเริบลูปัสกำเริบพบมากถึงร้อยละ 27 หรือลำดับที่ 6<sup>12</sup> โดยส่วนใหญ่ของการเสียชีวิตในคนทั่วไปมักพบเป็นการเสียชีวิตที่โรงพยาบาลและผู้ป่วยเหล่านั้นส่วนใหญ่ได้รับการนอนโรงพยาบาลในช่วงระยะเวลา 6 เดือนก่อนเสียชีวิต<sup>13</sup>

การกำเริบของโรคลูปัส และการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัส ทั้งสองภาวะนั้นมีการรักษาที่แตกต่างกัน บางครั้งมีอาการและอาการแสดงที่ใกล้เคียงกัน ต้องการผลของห้องปฏิบัติการและประสบการณ์ของแพทย์ช่วยในการวินิจฉัย ทั้งสองสาเหตุสามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โดยสาเหตุจากการติดเชื้อนั้นหากผู้ป่วยไม่ได้รับยาฆ่าเชื้อ แต่ได้ยากดภูมิหรือยาสเตียรอยด์นั้นจะทำให้การติดเชื้อทรุดลง ในทำนองเดียวกันหากโรคลูปัสกำเริบได้เพียงยาฆ่าเชื้อเท่านั้น โรคลูปัสที่กำเริบจะไม่สามารถควบคุมโรคได้ ดังนั้นการแยกการกำเริบของโรคลูปัสและการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัส ปัจจุบันเป็นสิ่งที่ท้าทาย

การติดเชื้อ (Infection) คือหนึ่งในสาเหตุหลักของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลและเป็นสาเหตุของการนอนโรงพยาบาลซ้ำที่ 30 วัน การติดเชื้อนั้นสามารถพบในผู้ป่วยโรคลูปัสโดยไม่ขึ้นกับระยะเวลาการดำเนินโรค ความเสี่ยงในการติดเชื้อของโรคลูปัสเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ จากการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเม็ดเลือดขาวและระบบภูมิคุ้มกันของโรคลูปัส<sup>14</sup> จากยากดภูมิคุ้มกันและสเตียรอยด์จากโรคประจำตัวผู้ป่วย<sup>15</sup> อย่างไรก็ตามการติดเชื้อนั้นเป็นโรคที่สามารถรักษาหายขาดและป้องกันได้ซึ่งแตกต่างจากการกำเริบของโรคที่รักษาไม่หายขาด การศึกษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลในแผนกผู้ป่วยในนั้นมีการศึกษาน้อยและไม่มีการศึกษาใดที่หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อในแผนกผู้ป่วยใน<sup>10,16,17</sup> ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงมีความสนใจการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสที่เป็นสาเหตุนอนโรงพยาบาลในแผนกผู้ป่วยใน

โรงพยาบาลชลบุรีเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ เป็นโรงพยาบาลศูนย์ที่ได้รับการส่งต่อโรคลูปัสของภาคตะวันออกเฉียงเหนือและมีศักยภาพในการผลิตอายุรแพทย์ได้ ปัจจุบันยังไม่มีกรรายงานการวิจัยเกี่ยวกับสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยงของการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคลูปัสของโรงพยาบาลตติยภูมิชั้นสูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ หากอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่เป็นสาเหตุนอน

โรงพยาบาลนั้นสูงหรือใกล้เคียงเทียบกับการกำเริบของโรคลูปัสนั้น จะทำให้ตระหนักถึงความจำเป็นในการวินิจฉัยแยกโรคออกจากโรคกำเริบและจำเป็นปัจจัยกระตุ้นโรคกำเริบจากการติดเชื้อมากขึ้น เพื่อให้ทีมดูแลและแพทย์ประจำบ้านอายุรกรรมจะได้วางแผนการจัดการ พัฒนาการดูแลการรักษาและการสืบค้นได้เหมาะสมขณะนอนโรงพยาบาลได้ต่อไป

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาหาอุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลในโรงพยาบาลชลบุรี

### วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานลักษณะทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลที่เกิดจากการติดเชื้อและไม่เกิดจากการติดเชื้อ

2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานลักษณะทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลชลบุรี

3. เพื่อศึกษาหาสาเหตุของการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคลูปัสของโรงพยาบาลชลบุรี

### ระเบียบและกระบวนการวิจัย

#### รูปแบบวิจัย

เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางย้อนหลังผู้ป่วยโรคลูปัสในแผนกผู้ป่วยในของโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 1 มกราคม พ.ศ. 2565

#### แหล่งข้อมูลและกลุ่มประชากร

แหล่งข้อมูลมาจากการสำรวจข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยจาก Electronic database ด้วยโปรแกรม CBH-EPHIS ในผู้ป่วยโรคลูปัสทุกคนที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 1 มกราคม พ.ศ. 2565 ที่หอผู้ป่วยอายุรกรรม หอผู้ป่วยสูตินรีเวช และหอผู้ป่วยศัลยกรรม โดยใช้รหัสจำแนกโรค (ICD-10) ของโรคลูปัสคือ "M321 ถึง M 329, N085"

โดยกลุ่มประชากรจะคัดเลือกผู้ป่วยโรคลูปัสเข้าวิจัยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลูปัสเข้าเกณฑ์ตาม Revised the American college of rheumatology 1997 (ACR 1997)<sup>3</sup> และ/หรือ เกณฑ์ของ Systemic Lupus International collaboration Clinic 2012 (SLICC 2012)<sup>4</sup> ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี โดยผู้ป่วยโรคลูปัสมีลักษณะดังต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา ได้แก่ มีการติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) หรือ เป็นโรคมะเร็ง

ที่กำลังได้รับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดภายในระยะเวลา 1 ปี โครงการวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลชลบุรี (the Chonburi Institutional Review Board (IRB) ) (หมายเลขที่ 73/65/O/h1) วันที่ 26 สิงหาคม 2565

### การรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ผ่านขั้นตอนการคัดเลือกประชากร จะได้รับการสำรวจข้อมูลใน Electronic database ด้วยโปรแกรม CBH-EPHIS ซึ่งเป็นโปรแกรมที่เก็บข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและโปรแกรม Binary ซึ่งเป็นโปรแกรมที่เก็บข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยใน การรวบรวมข้อมูลทุกครั้งของการนอนโรงพยาบาล หากมีการนอนโรงพยาบาลมากกว่าหนึ่งครั้งในช่วงที่ศึกษา

โดยข้อมูลที่รวบรวม ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน (เช่น อายุ เพศ เป็นต้น) ระยะเวลาการวินิจฉัยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง นอนโรงพยาบาล ลักษณะของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องนอนโรงพยาบาล การกำเริบของโรค (the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) ) ยาที่ใช้ประจำ ผลทางห้องปฏิบัติการของค่าการอักเสบจากการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (ESR) สถานะออกโรงพยาบาล การนอนโรงพยาบาลซ้ำในช่วงเวลาที่ 2 ปี การนอนโรงพยาบาลซ้ำที่ 28 วัน และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล เป็นต้น จากนั้นบันทึกในแบบบันทึกสำหรับจัดเก็บข้อมูลของงานวิจัยนี้ (case record form) เพื่อนำวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป หากทางผู้วิจัยพบข้อมูลการบันทึกไม่ครบ (Missing data) หากเป็นข้อมูลเชิงปริมาณเช่น ESR เป็นต้น ทางผู้วิจัยจะแทนค่าข้อมูลโดยอ้างอิงจากผลก่อนหน้า (Last observation carried forward, LOCF) แต่หากข้อมูลเชิงคุณภาพบันทึกไม่ครบ ทางผู้วิจัยจะไม่นำมาวิเคราะห์ต่อไป

### การนิยามปฏิบัติการ (Operational definition)

#### 1. ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง

นิยามคือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องตาม Revised the American college of rheumatology 1997 (ACR 1997)<sup>3</sup> และ/หรือ เกณฑ์ของ Systemic Lupus International collaboration Clinic 2012 (SLICC 2012)<sup>4</sup> โดยแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มโรงพยาบาลชลบุรี

#### 2. การกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องและผลต่ออวัยวะจากโรคกำเริบ (Disease activity and Organ involvement)

การกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง นิยามโดยใช้เครื่องมือ SLEDAI-2K<sup>18</sup> และความเห็นการประเมินจากแพทย์โรคข้อรูมาติสซั่ม โดย the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)<sup>18</sup> เป็นเครื่องมือ

ในการประเมินการกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่พบแพทย์ และภายใน 10 วันก่อนแพทย์ประเมิน ซึ่งสามารถประเมิน Persistent disease active และใช้เวลาไม่นานในการประเมิน โดยคะแนน 4 คะแนนขึ้นไป คือ โรคกำเริบ ที่จำเป็นได้รับการจัดการโดยเริ่มการรักษาใหม่หรือปรับขนาดยาเดิมเพิ่มขึ้น หากคะแนน 10 คะแนนขึ้นไป คือ โรคกำเริบอย่างสูง<sup>19</sup> (High Disease Activity (HDAS) ) เป็นการกำเริบที่รุนแรงมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงต่อการทำงานของอวัยวะที่กระทบจากการกำเริบของโรค การใช้ยาสเตียรอยด์และยากดภูมิขนาดสูงและเกิดความเสียหายของอวัยวะ (Organ damage) แต่ข้อเสียของ SLEDAI-2K<sup>18</sup> คือ ไม่ครอบคลุมอาการและอาการแสดงของอวัยวะบางอย่างที่พบไม่บ่อย เช่น อาการกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ อาการปอดอักเสบ การเลือดออกที่ปอด เป็นต้น ดังนั้น การประเมินการกำเริบของโรคนอกจากเครื่องมือดังกล่าวนี้ต้องร่วมกับการบันทึกความเห็นการประเมินจากแพทย์โรคข้อรูมาติสซั่ม (Rheumatologist)

Organ involvement นิยามตาม SLEDAI-2K<sup>18</sup> และนิยามอาการอื่นดังนี้ อาการแบบไม่จำเพาะ (Constitutional symptom) ของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง คือ อาการอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ ไข้เบื่ออาหาร น้ำหนักลดลงซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อย<sup>20</sup> และไม่สามารถอธิบายจากการติดเชื้อ ผลของยา และโรคมะเร็ง อาการกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis) ตามนิยามของ American heart association<sup>21</sup> อาการปอดอักเสบ (lupus pneumonitis) คือมีอาการทางเดินหายใจ ร่วมกับมีความผิดปกติจากภาพฉายรังสีปอดแบบพบปื้นขาวที่เนื้อปอด (New infiltration) โดยที่ไม่พบหลักฐานของการติดเชื้อจากเสมหะ และ/หรือจากผลสืบค้นจากการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับไม่มีเหตุอื่นอธิบายได้<sup>22-24</sup> การเลือดออกที่ปอด (Diffuse alveolar hemorrhage) คือ มีอาการทางเดินหายใจหรือไอเป็นเลือดร่วมกับมีความผิดปกติจากภาพฉายรังสีปอดแบบพบปื้นขาวที่เนื้อปอด (New infiltration) และมีภาวะซีดฉับพลันซึ่งเป็นการลดลงของระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตร<sup>25</sup> อาการทางระบบประสาท (The neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus (NPSLE) ) ตามนิยามของ The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes<sup>26</sup> ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากภูมิคุ้มกัน (autoimmune hemolytic anemia (AIHA) ) คือ มีภาวะโลหิตจางโดยระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ชายและ น้อยกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตรในผู้หญิงและ น้อยกว่า 11 กรัมต่อเดซิลิตร ในคนตั้งครรภ์ ร่วมกับมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากการ

ตรวจแผ่นเลือด (Slide blood smear) หรือตรวจพบภาวะเม็ดเลือดแดงอ่อนสูงในเลือด (Reticulocytosis) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 และผลตรวจภูมิต่อต้านเม็ดเลือดแดง (direct coomb test positive) และต้องไม่มีเหตุอื่นอธิบายได้<sup>27</sup> อวัยวะที่เกิดจากโรคอื่น ๆ ตามนิยามของ (SLEDAI-2K)<sup>18</sup> เส้นเลือดอักเสบที่เนื้อเยื่อช่องท้อง (Mesenteric vasculitis) คือ อาการปวดท้อง อาจจะมีไข้ อาเจียน ท้องเสีย ร่วมกับผลสืบค้นทางรังสีที่เข้าได้หรือผลชิ้นเนื้อที่เข้าและต้องไม่มีเหตุอื่นอธิบายได้<sup>28,29</sup>

### 3. การนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ

นิยามคือการนอนโรงพยาบาลที่เกิดจากสาเหตุจากการติดเชื้อเป็นสาเหตุหลัก โดยผู้ป่วยถูกจัดกลุ่มเป็นการนอนโรงพยาบาลที่เกิดจากสาเหตุจากการติดเชื้อโดยการวินิจฉัยขณะนอนโรงพยาบาลร่วมกับยืนยันโดยการสำรวจข้อมูลจากสถาบันที่กเวาระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน การติดเชื้อนั้นรวมการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส และเชื้อรา อวัยวะการติดเชื้อนั้นรวมถึง ทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ ทางเดินอาหาร ระบบประสาท ผิวหนังและเนื้อเยื่อ อื่น ๆ เช่น ติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น

การติดเชื้อแบคทีเรีย นิยามคือพบหลักฐานของเชื้อแบคทีเรียจากผลเพาะเชื้อหรือจากการย้อมเชื้อ การติดเชื้อราตาม Criteria of 2019 Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium<sup>30</sup> การติดเชื้อไวรัส นิยามโดยพบหลักฐานของเชื้อจากพบชิ้นส่วนของเชื้อไวรัส (polymerase chain reaction (PCR) ) ร่วมกับอาการที่เข้าได้

### 4. สาเหตุหลักในการนอนโรงพยาบาล

สาเหตุหลักการนอนโรงพยาบาลในการศึกษาแบ่งเป็น 7 กลุ่ม 1. สาเหตุจากโรคกำเริบ โดยแพทย์โรคข้อรูมาติซึม 2. สาเหตุจากการติดเชื้อ 3. สาเหตุจากการทำหัตถการ 4. สาเหตุจากผลของยา 5. สาเหตุจากภาวะทางอายุรกรรมอื่น 6. สาเหตุจากภาวะทางสูติรีเวชและการตั้งครรภ์ 7. สาเหตุทางศัลยกรรม รวมหมายถึง ศัลยกรรมทั่วไป ศัลยกรรมกระดูก ศัลยกรรมจักษุ ศัลยกรรมโสตศอนาสิก

หากพบว่าสาเหตุในการนอนโรงพยาบาลมากกว่าหนึ่งข้อ ทางผู้วิจัยพิจารณาสาเหตุหลัก (Primary cause) เพียงสาเหตุเดียวที่นำไปสู่การนอนโรงพยาบาล หากสาเหตุหลักนั้นไม่ใช่สาเหตุจากการติดเชื้อ แต่ผู้วิจัยสำรวจข้อมูลและพบว่ามีการติดเชื้อร่วมด้วย ผู้วิจัยจะนิยามเป็นการติดเชื้อร่วม (Co-infection) และบันทึกต่อไป

### 5. การใช้และระยะเวลาของยากดภูมิและยาสเตียรอยด์ (Immunosuppressive agent and steroids)

การใช้ยากดภูมิและยาสเตียรอยด์ นิยามคือ ยากดภูมิและยาสเตียรอยด์ของปัจจุบันที่สั่งแผนกผู้ป่วยนอก ก่อนนอนโรงพยาบาลครั้งล่าสุดในช่วงเวลา 3 เดือน หากการใช้ยากดภูมิและยาสเตียรอยด์นั้นถูกสั่งจ่ายล่าสุดจากการนอนโรงพยาบาลหรือแผนกผู้ป่วยในครั้งก่อน รายชื่อยาและขนาดยาจะบันทึกตามการสั่งจ่ายล่าสุดของแผนกผู้ป่วยใน

การใช้ยาสเตียรอยด์ กล่าวคือยาเพนนิโซโลน (Prednisolone) ซึ่งเป็นยาสเตียรอยด์รูปแบบหนึ่งที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยปกติขนาดของยาสเตียรอยด์แบ่งเป็น 3 ขนาดตามขนาดยาของยาเพนนิโซโลนหรือเทียบเท่า คือ ขนาดต่ำคือขนาดยาน้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดกลางคือขนาดยาตั้งแต่ 7.5 มิลลิกรัมต่อวันถึง 30 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดสูงคือขนาดยาตั้งแต่ 30 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป<sup>31</sup> จากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>32</sup> พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาสเตียรอยด์และการติดเชื้อรุนแรง กล่าวคือ กลุ่มหนึ่งยาเพนนิโซโลนหรือเทียบเท่า ขนาดยาน้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวันเพิ่มอัตราเสี่ยง (Hazard ratio) 1.32 เท่า มีค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง (Confident interval (95%CI) ) 1.10-1.58 กลุ่มที่สอง ขนาดยาระหว่าง 5 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อวันเพิ่มอัตราเสี่ยง (Hazard ratio) 1.78 เท่า 95%CI 1.47-2.15 และ กลุ่มที่สาม ขนาดยาตั้งแต่ 10 มิลลิกรัมต่อวันเพิ่มอัตราเสี่ยง (Hazard ratio) 2.95 เท่า 95%CI 2.41 – 3.61 ดังนั้นเมื่อยาเพนนิโซโลนขนาดยาตั้งแต่ 10 มิลลิกรัมต่อวันหรือเทียบเท่า เพิ่มอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อมากขึ้นเป็นอย่างมากเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ขนาดยาน้อยกว่า โดยยาเพนนิโซโลนขนาดยาตั้งแต่ 30 มิลลิกรัมต่อวันหรือเทียบเท่า เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในช่วงหนึ่งเดือนแรก<sup>33</sup> นอกจากนี้จากการสังเกตของผู้วิจัยในเวชปฏิบัติ พบว่ามีการใช้ยาหรือปรับยาเป็นยาเพนนิโซโลนขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันหรือเทียบเท่า ในกรณี มีการรักษาข้ออักเสบฉับพลันของแพทย์อายุรกรรมทั่วไป หรือในกรณีของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่รักษาแบบผู้ป่วยนอก<sup>34</sup> เช่น กำเริบข้ออักเสบเป็นต้น ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงสนใจศึกษา ยาสเตียรอยด์ที่เป็นยาเพนนิโซโลนหรือเทียบเท่าที่ขนาด 10 ขนาด 20 และขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถเพิ่มโอกาสติดเชื้อที่นำไปสู่การนอนโรงพยาบาลได้หรือไม่

### 6. การนอนโรงพยาบาลซ้ำ และการนอนโรงพยาบาลนาน

การนอนโรงพยาบาลนาน (Prolong hospitalization) คือการนอนโรงพยาบาลนานกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน เนื่องจากเพิ่มโอกาสเสียชีวิตและการติดเชื้อโรงพยาบาล<sup>35</sup>

การนอนโรงพยาบาลซ้ำที่ 28 วัน (Readmission)

28 days) คือนอนโรงพยาบาลซ้ำภายใน 28 วันหลังจำหน่าย เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>36</sup> การนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคลูปัสพบว่า 1 ใน 5 ของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากการกำเริบของโรคลูปัส จะกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำใน 30 วัน สาเหตุที่พบบ่อยจากโรคลูปัสกำเริบ และโรคติดเชื้อ จากการศึกษาก่อนหน้านี้ การนอนโรงพยาบาลซ้ำมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตหลังออกจากโรงพยาบาล แต่ทางเวชปฏิบัติการณ์ดหมายของแพทย์ในการติดตาม ใช้การนัดเป็นสัปดาห์ ทางผู้วิจัย จึงใช้นิยามการนอนโรงพยาบาลซ้ำที่ 28 วัน หรือ 4 สัปดาห์ การนอนโรงพยาบาลซ้ำ (Readmission) คือนอนโรงพยาบาลซ้ำในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล กล่าวคือใน 2 ปี

### ขั้นตอนและวิธีการในการวิเคราะห์ข้อมูล

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยลูปัสที่ได้รับการนอนโรงพยาบาลที่เกิดจากการติดเชื้ออยู่ที่ร้อยละ 19.2<sup>17</sup> กล่าวคือจำนวนครั้งการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยลูปัสที่เกิดจากการติดเชื้อต่อจำนวนครั้งการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยลูปัสทั้งหมด ดังนั้นสูตรคำนวณหาขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมคือ การประมาณค่าสัดส่วนของประชากร (Estimating proportion of one group) โดยกำหนดค่าความผิดพลาดที่ยอมรับได้ ( $\alpha$ ) เท่ากับร้อยละ 5 และกำหนดค่ามาตรฐานตามตาราง Z เท่ากับ 1.96 เมื่อกำหนดค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และกำหนดค่าความกระชับ d เท่ากับร้อยละ 5 ตามการคำนวณของขนาดตัวอย่าง ได้อย่างน้อย 238 ครั้งของการนอนโรงพยาบาล และประมาณค่าจำนวนข้อมูลสูญหายประมาณร้อยละ 5 ดังนั้นในการเก็บข้อมูลจากตัวอย่างครั้งนี้ จึงทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดประมาณ 250 ครั้ง

หากเป็นการบรรยายข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายข้อมูล โดยตัวแปรหรือข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ เป็นต้นซึ่งเป็นข้อมูลแจกแจงจะนำเสนอเป็นความถี่และร้อยละ ส่วนตัวแปรหรือข้อมูลเชิงปริมาณเช่น อายุ เป็นต้นซึ่งเป็นข้อมูลต่อเนื่องจะนำเสนอเป็นวิธีค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลนั้นเป็นการแจกแจงข้อมูลแบบปกติ แต่หากข้อมูลนั้นไม่มีการแจกแจงข้อมูลแบบปกติจะนำเสนอด้วยวิธีค่ามัธยฐาน พิสัยควอไทล์ที่ร้อยละ 25 และร้อยละ 75 การแจกแจงของข้อมูลปกติหรือไม่นั้นจากการประเมิน 1. ฮิสโตแกรม (Histogram) 2. ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลร่วมกับ 3. ใช้สถิติ Shapiro-wilk W test for normal data โดยหากการประเมินฮิสโตแกรมและค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูล ไม่ตรง (discrepancy) กับค่าทางสถิติของ Shapiro-wilk W test for normal data ทางผู้วิจัยตัดสินใจจากการประเมินฮิสโตแกรมค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลเป็นหลัก อุบัติการณ์ หมายถึง cumulative incidence คือจำนวนครั้งของการเกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยลูปัสที่นำไปสู่การนอนโรงพยาบาล เปรียบเทียบกับจำนวนครั้งของผู้ป่วยลูปัสที่นอนโรงพยาบาลที่มีโอกาสเกิดทั้งหมด ซึ่งจะรายงานเป็นร้อยละ

หากเป็นการเปรียบเทียบจะใช้สถิติเชิงอนุมาน การ

เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐาน ลักษณะทางคลินิกและการรักษาปัจจุบันซึ่งหากเป็นข้อมูลแจกแจงเช่น ไข้ยาหรือไม่มีไข้ยา จะใช้สถิติ chi-square หรือ fisher's exact test แต่หากเป็นข้อมูลต่อเนื่องจะใช้สถิติ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสม

การศึกษานี้วางแผนวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariable analysis) กำหนด การนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อเป็นตัวแปรตาม (ผล) โดยใช้วิธี multiple binary logistic regression model ในการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ศึกษา ปัจจัยที่ต้องการศึกษาอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>8,15,17,32,33,36,37</sup>

โดยปัจจัยที่สนใจศึกษาได้แก่ 1. อายุ 2. เพศหญิง 3. โรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคเบาหวาน และโรคไตเรื้อรังระยะที่สามขึ้นไป โดยนิยามตามการค้นหาคำของรหัส ICD10 4. ระยะเวลาการเป็นโรคลูปัส 5. การใช้ยาด้านมาลาเรีย 6. ยาสเตียรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน 7. การใช้ยากดภูมิก่อนนอนโรงพยาบาล 8. มีประวัติการนอนโรงพยาบาลซ้ำที่ 28 วัน 9. คะแนนการกำเริบของโรคจาก SLEDAI2K ในวันแรกที่นอนโรงพยาบาลที่มากกว่าหรือเท่ากับสี่ นอกจากนี้ผู้วิจัยสนใจผลทางห้องปฏิบัติการบางชนิดที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ 1. ค่าการอักเสบในวันแรกที่นอนโรงพยาบาล โดยวัดจากการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR) จากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>38</sup> ไม่พบการศึกษาใดที่มีค่า ESR แบ่งกลุ่มระหว่างโรคลูปัสที่ติดเชื้อและโรคลูปัสที่ไม่ติดเชื้อได้ชัดเจน แต่ค่าเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มคือ 50 มิลลิเมตรต่อชั่วโมง (mm/hr) แต่ผู้ป่วยโรคลูปัสที่ติดเชื้อมีค่า ESR มากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจระดับ ESR มากกว่า 50 mm/hr ว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อที่นำไปสู่การนอนโรงพยาบาลได้หรือไม่ ก่อนที่วิเคราะห์พหุตัวแปร ทางผู้วิจัยทดสอบหาการมีสหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย (multi-collinearity test) โดยการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นหรือระหว่างปัจจัยที่สนใจ (correlation analysis) ผู้วิจัยจะวิเคราะห์พหุตัวแปรต่อไป หากไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นหรือระหว่างปัจจัยที่สนใจ ( $r < 0.7$ ) และการศึกษาที่กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $p\text{-value} < 0.05$  ข้อมูลการศึกษานี้ถูกวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS software version 20.0 (IBM SPSS)

### ผลการศึกษา

จำนวนเวชระเบียนผู้ป่วย 277 คนจากการสืบค้นผู้ป่วยโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลในช่วงเวลาที่ศึกษาจาก Electronic database ด้วยโปรแกรม CBH-EPHIS โดยใช้รหัสจำแนกโรค ICD-10 ของโรคลูปัส ซึ่งคือรหัส ICD-10 "M321 ถึง M329, N085" โดย 18 คน ไม่เข้ากับเกณฑ์นำเข้า (Inclusion criteria) ของงานวิจัย (11 คนไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลูปัส 7 คนที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี) และพบว่า 9 คน เข้ากับเกณฑ์คัดออก (3 คนมีการติดเชื้อ HIV และ 6 คนเป็นโรคมาเรียมที่กำเริบรักษา) สรุปผู้ป่วยที่เข้าการศึกษานี้เหลือทั้งหมด 250 คน พบว่า 64

คน (ร้อยละ 25.6) ได้รับการนอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุจากการติดเชื้อ ค่าเฉลี่ยของอายุ 38.7 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 87.6 ในกลุ่มผู้ป่วยลุบัสที่นอนโรงพยาบาลจากสาเหตุที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อพบ 19 คน (ร้อยละ 10.2) ที่มีการติดเชื้อร่วมด้วยแต่ไม่ใช่สาเหตุหลักที่นำมาสู่การนอนโรงพยาบาล (Co-infection)

#### การเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยโรคลุบัสที่นอนโรงพยาบาลจากสาเหตุการติดเชื้อและสาเหตุการไม่ติดเชื้อ

พบว่าผู้ป่วยโรคลุบัสที่นอนโรงพยาบาลสาเหตุจากการติดเชื้อมีสัดส่วนของมีโรคประจำตัวมากกว่า ค่าการอักเสบสูง

กว่า (ESR, Erythrocyte sedimentation rate) สัดส่วนของโรคลุบัสกำเริบน้อยกว่า การใช้ยาด้านมาเลเรียมากกว่า มีประวัติการนอนโรงพยาบาลซ้ำมากกว่า สัดส่วนการนอนโรงพยาบาลนานกว่า 7 วันมากกว่า ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานกว่า การเสียชีวิตที่มากกว่า เมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยโรคลุบัสที่นอนโรงพยาบาลสาเหตุจากการไม่ติดเชื้อ ดังตารางที่ 1 ระยะเวลาของการเป็นโรคลุบัสพบมีความสัมพันธ์แบบคาบเกี่ยว (boarderline) ในผู้ป่วยโรคลุบัสที่นอนโรงพยาบาลจากสาเหตุจากการติดเชื้อเมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคลุบัสที่นอนโรงพยาบาลสาเหตุจากการไม่ติดเชื้อ

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยโรคลุบัสโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่นอนโรงพยาบาลจากสาเหตุการติดเชื้อและกลุ่มที่นอนโรงพยาบาลสาเหตุการไม่ติดเชื้อ

ลักษณะผู้ป่วยโรคลุบัสที่นอนโรงพยาบาล	ทั้งหมด 250 ราย	สาเหตุจากการติดเชื้อ 64 ราย	สาเหตุจากการไม่ติดเชื้อ 186 ราย	p-value
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) )	38.7 (14.5)	41 (15)	38 (14)	0.22 <sup>c</sup>
เพศหญิง (จำนวน) (ร้อยละ)	219 (87.6)	58 (90.6)	161 (86.6)	0.39 <sup>b</sup>
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร) (ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) )	23.7 (5.8)	23.9 (5.7)	23.6 (5.7)	0.73 <sup>c</sup>
ระยะเวลาโรคลุบัส (ปี) (ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) )	6 (1,10)	7 (1,10)	5 (1,10)	0.07 <sup>a</sup>
โรคประจำตัวอย่างน้อยหนึ่งโรค (จำนวน) (ร้อยละ)	106 (42.4)	36 (56.2)	70 (37.6)	0.01 <sup>b</sup>
โรคความดันโลหิตสูง	32 (12.8)	14 (21.9)	18 (9.7)	<0.01 <sup>b</sup>
โรคเบาหวาน	22 (8.8)	9 (14.1)	13 (7.1)	0.08 <sup>b</sup>
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	18 (7.2)	9 (14.1)	9 (4.8)	0.01 <sup>b</sup>
โรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่สาม	16 (6.4)	7 (10.9)	9 (4.8)	0.08 <sup>b</sup>
โรคร่วมเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	14 (5.6)	2 (3.1)	12 (6.5)	0.32 <sup>b</sup>
โรคอื่น <sup>1</sup>	52 (20.8)	15 (23.4)	37 (19.9)	0.55 <sup>b</sup>
มีการกำเริบโรคลุบัส (จำนวน) (ร้อยละ)	173 (69.2)	36 (56.2)	137 (73.7)	0.01 <sup>b</sup>
อาการแบบไม่จำเพาะ	27 (10.8)	3 (4.7)	24 (12.9)	0.06 <sup>b</sup>
อาการทางผิวหนัง	23 (9.2)	2 (3.1)	21 (11.3)	0.05 <sup>b</sup>
อาการข้ออักเสบ	17 (6.8)	3 (4.7)	14 (7.5)	0.43 <sup>b</sup>
อาการเยื่อหุ้มอักเสบ	15 (6)	2 (3.1)	13 (7)	0.26 <sup>b</sup>
กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ	5 (2)	0 (0)	5 (2.7)	0.18 <sup>b</sup>
อาการปอด (Pneumonitis/DAH)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.1)	0.40 <sup>b</sup>
อาการระบบประสาท (NPSLE)	19 (7.6)	2 (3.1)	17 (9.1)	0.11 <sup>b</sup>
ส่วนกลาง (CNS)	18 (7.2)	2 (3.1)	16 (8.6)	0.14 <sup>b</sup>
ส่วนปลาย (PNS)	1 (0.8)	1 (1.5)	0 (0)	0.55 <sup>b</sup>
ไตอักเสบ (Nephritis)	124 (49.6)	26 (40.6)	98 (52.7)	0.09 <sup>b</sup>
โปรตีนรั่ว (Proteinuria)	119 (47.6)	26 (40.6)	93 (50)	0.19 <sup>b</sup>
พบเม็ดเลือดแดง (Hematuria)	75 (30)	15 (23.4)	60 (32.3)	0.18 <sup>b</sup>
พบตะกอน (Sediment)	67 (26.8)	13 (20.3)	54 (29)	0.17 <sup>b</sup>
ระบบโลหิตผิดปกติ				
เม็ดเลือดแดงแตก (AIHA)	42 (16.8)	10 (15.6)	32 (17.2)	0.77 <sup>b</sup>

ลักษณะผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่นอนโรงพยาบาล	ทั้งหมด 250 ราย	สาเหตุจากการติดเชื้อ 64 ราย	สาเหตุจากการไม่ติดเชื้อ 186 ราย	p-value
Leucopenia	60 (24)	10 (15.6)	50 (26.9)	0.07 <sup>b</sup>
Thrombocytopenia	35 (14)	8 (12.5)	27 (14.5)	0.68 <sup>b</sup>
อวัยวะอื่น ๆ กำเริบ <sup>3</sup>	24 (9.6)	0 (0)	24 (12.9)	0.03 <sup>b</sup>
ESR (ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) )	58.5 (33,80)	69 (41,95)	56 (33,77)	0.03 <sup>a</sup>
ค่า SLEDAI-2k (ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) )	5 (0,13)	1 (0,8)	7 (0,14)	<0.01 <sup>a</sup>
ค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 4: (จำนวน) (ร้อยละ)	148 (59.2)	29 (45.3)	119 (64)	0.01 <sup>b</sup>
ค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 10: (จำนวน) (ร้อยละ)	93 (37.2)	13 (20.3)	80 (43)	<0.01 <sup>b</sup>
ยาประจำก่อนช่วง 3 เดือนก่อนนอนโรงพยาบาล (จำนวน) (ร้อยละ)				
ขนาดยาเพนนิซิลินหรือเทียบเท่า				
ตั้งแต่ 10 ถึงน้อยกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน	139 (55.6)	41 (64.1)	98 (52.7)	0.11 <sup>b</sup>
ตั้งแต่ 20 ถึงน้อยกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน	88 (35.2)	25 (39.1)	63 (33.9)	0.45 <sup>b</sup>
ตั้งแต่ 30 มิลลิกรัมต่อวัน	69 (27.6)	20 (31.7)	49 (27.1)	0.47 <sup>b</sup>
ยาชีวโมเลกุล	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
ยาต้านมาลาเรีย	118 (47.2)	39 (60.9)	79 (42.5)	0.01 <sup>b</sup>
Methotrexate	2 (8)	1 (1.6)	1 (0.5)	0.43 <sup>b</sup>
Azathioprine	45 (18)	7 (10.9)	38 (20.4)	0.08 <sup>b</sup>
Cyclosporin A	13 (5.2)	2 (3.1)	11 (5.9)	0.38 <sup>b</sup>
Mycophenolate mofetil	40 (16)	8 (12.5)	32 (17.2)	0.37 <sup>b</sup>
Cyclophosphamide	33 (13.2)	5 (7.8)	28 (15.1)	0.14 <sup>b</sup>
Tacrolimus	4 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)	0.90 <sup>b</sup>
ยาอื่น <sup>2</sup>	1 (4)	1 (1.6)	0 (0)	0.08 <sup>b</sup>
ขนาดยาเพนนิซิลินหรือเทียบเท่า (มิลลิกรัมต่อวัน) (ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) )	15 (5,40)	15 (10,45)	12.5 (5,30)	0.14 <sup>a</sup>
ประวัตินอนโรงพยาบาลซ้ำ 2 ปี (จำนวน) (ร้อยละ)	106 (42.4)	40 (62.5)	66 (35.5)	<0.01 <sup>b</sup>
ประวัตินอนโรงพยาบาลซ้ำ 28 วัน (จำนวน) (ร้อยละ)	55 (22)	17 (26.6)	38 (20.4)	0.30 <sup>b</sup>
การนอนโรงพยาบาลนานตั้งแต่ 7 วัน (จำนวน) (ร้อยละ)	106 (42.4)	38 (59.4)	68 (36.6)	<0.01 <sup>b</sup>
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน) (ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) )	5 (3,10)	7 (4,14)	5 (3,9)	<0.01 <sup>a</sup>
สถานะออกโรงพยาบาล (จำนวน) (ร้อยละ)				<0.01 <sup>b</sup>
กลับบ้าน	229 (91.6)	53 (82.8)	176 (94.8)	
เสียชีวิต	15 (6)	10 (15.6)	5 (2.7)	
ส่งต่อ	6 (2.4)	1 (1.6)	5 (2.7)	
จำนวนการเสียชีวิตที่โรงพยาบาล (จำนวน) (ร้อยละ)	15 (6)	10 (15.6)	5 (2.7)	<0.01 <sup>b</sup>

ข้อมูลถูกนำเสนอ เป็น จำนวน (ร้อยละ) ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) และ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ตามชนิดข้อมูล โดยกำหนด p-value <0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ ; aMann-Whitney (ข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ) U-test; bFisher's exact test cUnpaired t-test (ข้อมูลแจกแจงปกติ) ; การแจกแจงข้อมูลตามภาคผนวก (Supplementary) ; คำย่อ (Abbreviations) : NA, not applicable; SLE, Systemic Lupus Erythematosus; DAH, Diffuse alveolar hemorrhage; NPSLE, Neuropsychiatric lupus; CNS, central nervous system; PNS, peripheral nervous system; AIHA, Autoimmune hemolytic anemia; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; SLEDAI-2k, The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; โรคอื่น1 ได้แก่ โรคธาลัสซีเมีย โรคไวรัสตับอักเสบบี โรคลมชัก โรคตับแข็ง; ยาอื่น2 ได้แก่ sulfasalazine; อวัยวะอื่น ๆ กำเริบ<sup>3</sup> ได้แก่ กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) เส้นเลือดอักเสบทางเดินอาหาร (gastrointestinal vasculitis) ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ความดันโลหิตปอดสูง (pulmonary hypertension) thrombotic thrombocytopenic purpura เส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนัง (skin vasculitis) จอประสาทตาอักเสบ (purtscher like retinopathy) Hemophagocytic lymphohistiocytosis ภาวะกล้ามเนื้ออกบวมและกล้ามเนื้อหายใจทำงานลดลง (shrinking lung syndrome) เป็นต้น





ตารางที่ 3 เชื้อก่อโรคในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่นอนโรงพยาบาลจากสาเหตุการติดเชื้อ

สาเหตุหลัก	ผู้ป่วยทั้งหมด 250 ราย	หมายเหตุ
<b>เชื้อแบคทีเรีย</b> (จำนวน) (ร้อยละ)	2 (20.8)	พบ 1 คนที่มีการติดเชื้อทั้ง Burkholderia pseudomallei และ Salmonella spp.
<i>Escherichia coli</i>	12 (4.8)	พบ 4 คนที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด
<i>Salmonella spp.</i>	11 (4.4)	พบ 5 คนที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (2.4)	
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	5 (2)	พบ 4 คนที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin – sensitive)	3 (1.2)	พบ 2 คนที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (0.8)	
Gram positive cocci in chain	2 (0.8)	ทั้งหมดเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดไม่สามารถระบุเชื้อได้
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	2 (0.8)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0.4)	
<i>Vibrio spp.</i>	1 (0.4)	
Tuberculosis	1 (0.4)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.4)	
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (0.4)	
<i>Proteus spp.</i>	1 (0.4)	
<i>Nocardia spp.</i>	1 (0.4)	
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 (0.4)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0.4)	
<i>Rickettsia spp.</i>	1 (0.4)	
<b>เชื้อไวรัส</b> (จำนวน) (ร้อยละ)	6 (2.4)	
COVID-19 infection	6 (2.4)	
<b>เชื้อรา</b> (จำนวน) (ร้อยละ)	7 (2.8)	
<i>Pneumocystis spp.</i>	3 (1.2)	
<i>Cryptococcus spp.</i>	2 (0.8)	ทั้งหมดเป็นเชื้อหุ้มสมองอักเสบ
<i>Aspergillus spp.</i>	1 (0.4)	
<i>Candida spp.</i>	1 (0.4)	

#### ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ

จากการวิเคราะห์แบบ multivariable analysis ดังแสดงตารางที่ 4 พบว่า ขนาดยาสเตียรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน การใช้ยา Azathioprine และค่าการอักเสบ (ESR) มากกว่าหรือเท่ากับ 50 mm/hr มีความสัมพันธ์ในการเพิ่มโอกาสการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุจากการติดเชื้อ นอกจากนี้พบว่าการใช้ยาต้านมาลาเรียและคะแนนการกำเริบ

ของโรค SLEDAI2K มากกว่าหรือเท่ากับสี่ มีความสัมพันธ์ผกผันกับการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุจากการติดเชื้อ ส่วนการใช้ยากดภูมิอื่นได้แก่ Cyclosporin A, Mycophenolate mofetil, Cyclophosphamide นั้นมีความสัมพันธ์ในการเพิ่มโอกาสการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุจากการติดเชื้อแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 4** แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีหลายตัวแปรระหว่างลักษณะผู้ป่วย อาการทางคลินิก ยาที่ประจำ และสาเหตุการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ

ปัจจัย	วิเคราะห์ข้อมูลหลายตัวแปร (Multivariable)		
	OR <sup>1</sup>	95% CI	P value
อายุ	0.99	0.97 – 1.02	0.81
เพศหญิง	0.54	0.15 – 1.85	0.33
ระยะเวลาโรคลูปัส	1.01	0.95 -1.09	0.59
ประวัตินอนโรงพยาบาลซ้ำใน 28 วัน	1.04	0.46 – 2.35	0.92
ขนาดยาสเตียรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน*	2.51	1.01 - 6,22	0.04
โรคเบาหวาน	0.56	0.16 – 1.91	0.35
โรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่สาม	0.28	0.73 – 1.06	0.06
การใช้ยาต้านมาลาเรีย*	0.28	0.14 – 0.59	0.01
Azathioprine*	4.01	1.45 – 11.13	<0.01
Cyclosporin A*	3.25	0.44 – 23.96	0.25
Mycophenolate mofetil*	2.25	0.81 – 7.81	0.11
Cyclophosphamide*	2.15	0.71 – 6.48	0.18
Tacrolimus*	0.19	0.01 – 2.97	0.24
คะแนนSLEDAI2K มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ในวันที่นอนโรงพยาบาล	0.36	0.15 – 0.85	0.02
ค่า ESR มากกว่าหรือเท่ากับ 50 mm/hr ในวันที่นอนโรงพยาบาล	2.86	1.27 – 6.45	0.01

โดยกำหนด p-value <0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ; \* หมายถึง ยารวมถึงขนาดยาของผู้ป่วยก่อนนอนโรงพยาบาลครั้งล่าสุดในช่วงสามเดือนก่อนนอนโรงพยาบาลจากการบันทึกของเวชระเบียนผู้ป่วยนอกหรือจากการบันทึกสรุปการนอนโรงพยาบาลผู้ป่วยในก่อนหน้า คำย่อ (Abbreviations) : CI, confidence interval; OR1, an adjusted odds ratio; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; SLEDAI-2k, The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

## วิจารณ์

จากงานวิจัยนี้พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลอยู่ที่ร้อยละ 25.6 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้า โดยการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ประเทศแคนาดาของ Kaien Gu และคณะ<sup>17</sup> รายงานอุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลอยู่ที่ร้อยละ 19 และการศึกษาที่ประเทศไต้หวันของ Reem Aldarmaki และคณะ<sup>10</sup> อยู่ที่ร้อยละ 20 โดยผู้วิจัยคิดว่าสาเหตุที่อาจจะเป็นไปได้ทั้งจาก สุขอนามัยในการปรุงและรับประทานอาหาร การไม่สวมรองเท้าเดิน การละเลยต่อบาดแผลเล็กน้อย ทำให้อุบัติการณ์การติดเชื้อเพิ่มขึ้น ส่วนสาเหตุของการนอนโรงพยาบาลที่พบบ่อยที่สุดคือการกำเริบของโรค ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยส่วนใหญ่ก่อนหน้านี้เช่นกัน<sup>9-10</sup> สาเหตุของการนอนโรงพยาบาลที่เกิดจากการติดเชื้อพบบ่อยเป็นลำดับสอง โดยเชื้อแบคทีเรียเป็นชนิดที่พบบ่อย

สุดซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้<sup>39-41</sup> เนื่องจากผู้ป่วยโรคลูปัสส่วนใหญ่ได้รับยาสเตียรอยด์และยากดภูมิที่ไม่ใช่ยาสเตียรอยด์ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคลูปัสมีระบบภูมิคุ้มกันที่ทำงานผิดปกติ เช่น เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ คอมพลีเมนต์ต่ำ เป็นต้นที่ส่งผลทำให้เพิ่มโอกาสติดเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้น<sup>40</sup> จากการศึกษาที่พบเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยคือ *Escherichia coli* และ *Salmonella spp.* เชื้อ *Escherichia coli* เป็นเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหารพบได้ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลร้อยละ 5 ถึง 20<sup>40</sup> และเป็นเชื้อที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลได้ร้อยละ 25 ถึง 40<sup>42-44</sup> เชื้อ *Salmonella spp.* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยในการติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสและเชื้อมีความสามารถการกระจายไปทั่วร่างกายเกิดการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นได้ เช่น ข้ออักเสบ ปอดอักเสบ เป็นต้น<sup>45,46</sup> การติดเชื้อ *Salmonella spp.*

ในกระแสเลือดและข้อที่พบบ่อยในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัส<sup>47</sup> สาเหตุที่เชื้อ *Salmonella spp.* พบบ่อยในผู้ป่วยโรคลูปัส เนื่องจากผู้ป่วยโรคลูปัสมีการเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกันและได้ยากดภูมิรวมถึงยาสเตียรอยด์ ส่งผลทำให้ระบบภูมิคุ้มกันชนิด cell-mediated immunity response (CMIR) ต้อยลง<sup>40</sup> เชื้อ *Salmonella spp.* เป็นเชื้อชนิดอาศัยในเซลล์ (Intracellular pathogen) และต้องอาศัยระบบภูมิ CMIR มากำจัดเชื้อ ส่งผลให้เมื่อผู้ป่วยโรคลูปัสได้รับเชื้อ *Salmonella spp.* เช่นจากทางเดินอาหาร เป็นต้น จึงมีโอกาสกระจายและติดเชื้อในกระแสเลือดได้มาก และส่งผลให้กระจายเข้าสู่ข้อนำไปสู่การติดเชื้อที่ข้อได้เช่นกัน เนื่องจากกายวิภาคของข้อนั้น เนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้เยื่อข้อได้รับเลือดมาเลี้ยงโดยตรงและส่วนหนึ่งเป็นน้ำไขข้อ<sup>48</sup> ดังนั้นเชื้อก่อโรคในกระแสเลือดจึงทำให้เกิดข้อติดเชื้อได้ง่ายขึ้น การศึกษาที่แสดงอวัยวะที่พบการติดเชื้อบ่อยที่สุด คือ ร้อยละ 32.8 เป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด (blood stream infection) ร้อยละ 28.1 เป็นการติดเชื้อทางเดินหายใจ (pulmonary infection) และร้อยละ 20.3 เป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (genitourinary tract infection) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของประเทศฝรั่งเศส<sup>16</sup> ที่พบการติดเชื้อในกระแสเลือดและการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจบ่อยที่สุด การที่ทราบเชื้อก่อโรค ทำให้เราสามารถเฝ้าระวังการติดเชื้อจากแหล่งติดเชื้อหรืออวัยวะที่ได้รับเชื้อได้ ในกรณีสองเชื้อก่อโรคนี้นี้ ที่พบบ่อยจากการติดเชื้อทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในกระแสเลือดชนิดไม่ทราบแหล่งเชื้อ (Primary bacteremia) ทำให้เราระวังและค้นหาถึงแหล่งที่มาของเชื้อดังกล่าวได้ถูกต้อง นอกจากนี้ในการศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้ออาจจะมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานและการเสียชีวิต ซึ่งต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การศึกษานี้เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariable analysis พบว่าการกำเริบของโรคจาก SLEDAI2K ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับสี่คะแนน สัมพันธ์ผกผันกับการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยก่อนหน้านี้<sup>49</sup> แต่การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาในประชากรของผู้ป่วยโรคลูปัสแผนกผู้ป่วยนอก ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลเป็นประชากรหลัก จึงไม่รวมกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีการติดเชื้อ และ/หรือ โรคกำเริบ ที่มีอาการและความรุนแรงที่ไม่จำเป็นในการนอนโรงพยาบาลและรักษาติดตามแบบผู้ป่วยนอกได้ ส่วนการศึกษาผู้ป่วยโรคลูปัสในแผนกผู้ป่วยในที่เกี่ยวข้องกับกำเริบของโรคและการนอนโรงพยาบาลมีการศึกษาน้อยและไม่มีการศึกษาใดที่หาความสัมพันธ์ระหว่างการกำเริบของโรคและการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อในแผนกผู้ป่วยใน<sup>10,16,17</sup> จึงไม่สามารถเปรียบเทียบการศึกษาก่อนหน้านี้ได้ โดยสาเหตุของผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีการกำเริบของโรคน้อยกว่านั้นสัมพันธ์กับการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อเพราะกลุ่มโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อในการศึกษา

นี้ส่วนใหญ่สามารถควบคุมโรคสงบได้ก่อนนอนโรงพยาบาล โดยยากดภูมิหลายขนาน รวมถึงยาสเตียรอยด์ ซึ่งการรักษาดังกล่าวอาจจะเพิ่มโอกาสติดเชื้อได้ การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ของการใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน กับการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ หลังจากปรับอิทธิพลจากปัจจัยอื่น เนื่องจากขนาดของยาสเตียรอยด์เพิ่มขึ้นจะเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย ทำให้เพิ่มโอกาสติดเชื้อง่ายขึ้น<sup>29,31</sup> นอกจากนี้การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีการใช้ยาต้านมาลาเรียนั้นการติดเชื้อน้อยกว่าเนื่องจากยาต้านมาลาเรียมีฤทธิ์ยับยั้งการเติบโตของเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยในเซลล์จากการเปลี่ยนความกรดต่าง และส่งผลเป็นพิษโดยตรงในการทำลายเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยในเซลล์<sup>50</sup> โดยการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>17</sup> พบว่าการใช้ยาสเตียรอยด์และการใช้ยาต้านมาลาเรียมีความสัมพันธ์ของการนอนโรงพยาบาลเช่นกัน ในกลุ่มยากดภูมิพบการใช้ยา azathiopine มีความสัมพันธ์กับการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ ในขณะที่ยากดภูมิชนิดอื่นไม่พบความสัมพันธ์นั้น หากเทียบกับการศึกษาที่ประเทศอียิปต์<sup>49</sup> ในแผนกผู้ป่วยนอก พบว่าการใช้ยา cyclophosphamide มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างยากดภูมิชนิดอื่น แต่มีแนวโน้มพบการใช้ยากดภูมิมากในกลุ่มติดเชื้อ<sup>49</sup> เนื่องจากประชากรการศึกษาส่วนใหญ่การรักษาในระยะคงสภาพการรักษา (Maintenance phase) มีการใช้ azathiopine เป็นหลัก และการศึกษาที่ไม่รวมผลของยากดภูมิช่วง 3 เดือนหลังหยุดหรือเปลี่ยนยา ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้ ทำให้ผลไม่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า ผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า ค่าอักเสบ ESR มากกว่า 50 mm/hr มีความสัมพันธ์กับการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ จากการศึกษาก่อนหน้า<sup>49</sup> พบว่า ค่าการอักเสบ ESR มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสเช่นกัน อย่างไรก็ตามการอักเสบ ESR ไม่จำเพาะต่อโรคใด ๆ ซึ่งสามารถเพิ่มขึ้นทั้งจากการติดเชื้อและ/หรือโรคกำเริบได้ และไม่การศึกษาใดที่สามารถหาค่า ESR เพียงค่าเดียวมาแยกระหว่างโรคติดเชื้อและการกำเริบของโรคได้ โดยทั้งนี้ต้องประกอบกับอาการทางคลินิกร่วมด้วย

ข้อจำกัดการศึกษานี้ข้อหนึ่ง การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคลูปัสจากการตรวจสอบข้อมูลบางราย มีลักษณะที่สงสัยการติดเชื้อ มีการได้ยาฆ่าเชื้อเบื้องต้นก่อนเก็บเพาะเชื้อ จึงไม่พบหลักฐานของการมีเชื้อ ทำให้ผู้ป่วยโรคลูปัสกลุ่มนั้นถูกจัดกลุ่มเป็นแบบไม่ติดเชื้อแทนซึ่งทำให้การประเมินผลค่าน้อยกว่าความเป็นจริง ข้อสอง ผลของยากดภูมิของการศึกษานี้ไม่รวมผลของยากดภูมิช่วง 3 เดือนหลังหยุดหรือเปลี่ยนยา เนื่องจากผลของยากดภูมิอยู่ในร่างกายโดยเฉลี่ยประมาณ สามเดือน ดังนั้นหากหยุด หรือเปลี่ยนยาไม่เกินสามเดือนนั้น อาจจะมีผลของการกดภูมิได้ ส่งผลประเมินผลของยากดภูมิต่อการติดเชื้อนั้นน้อยกว่าปกติ ข้อสาม การติดเชื้อไวรัส โดยทางเวชปฏิบัติของโรงพยาบาล

ชลบุรี หากสงสัยการติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น ไรโบโซมใหญ่ เป็นต้น จะให้การรักษายาต้านไวรัสเบื้องต้นและติดตามอาการ หากอาการน้อยและดีขึ้น ทีมรักษาไม่ได้ส่งตรวจยืนยัน ดังนั้น ผลของการศึกษานี้ข้อมูลการติดเชื้อไวรัสอาจจะน้อยกว่าปกติ ข้อเด่นของการศึกษานี้ ข้อหนึ่ง เป็นการศึกษาแรกของโรงพยาบาล ตติยภูมิชั้นสูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่ศึกษาในแผนกผู้ป่วยในของผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เน้นเรื่องการติดเชื้อเป็นหลัก และแจกแจงถึงสาเหตุอื่นของการนอนโรงพยาบาลที่ไม่ติดเชื้อ รวมถึงแสดงข้อมูลของเชื้อก่อโรค แหล่งอวัยวะของการติดเชื้อร่วมด้วย ข้อสอง การศึกษานี้มีการศึกษาถึงปัจจัยที่คาดว่า มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ ซึ่งทำให้เป็นข้อมูล พื้นฐานที่สำคัญในการศึกษาในอนาคตต่อไป

บทสรุป อุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เข้ารับการนอนโรงพยาบาลชลบุรีคือร้อยละ 25.6 และพบการใช้ ขนาดของยาสเตียรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน การใช้ยา Azathioprine ยาต้านมาลาเรีย มีความสัมพันธ์กับการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษา เพิ่มเติมต่อไป

ข้อเสนอแนะจากผลของงานวิจัยครั้งนี้ทางผู้วิจัยคิดว่าในอนาคตวางแผนการศึกษา อุบัติการณ์ หรือ ปัจจัยเสี่ยง โดยรูปแบบวิจัยเป็น Cohort ที่มีการติดตามไปข้างหน้ารวมถึงการนำ ปัจจัยอื่นเพิ่มเติมได้แก่ ค่า CRP (C-Reactive protein) การรวบรวมข้อมูลยาและค่าวินิจฉัยระยะเวลาของยา เพื่อให้คำตอบได้ ชัดเจนมากขึ้น นอกจากนี้ เชิงปฏิบัติการ การเรียนการสอน โดยเพิ่มการเน้นการคิดและวินิจฉัยแยกโรคการติดเชื้อเมื่อพบ ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ใช่ยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิ และมีแนวคิด พัฒนาแนวทางดูแลผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่มาด้วยไข้และมีไข้ยา สเตียรอยด์หรือยากดภูมิในการคำนึงถึงการติดเชื้อร่วมด้วย หากใน มุมมองของโรงพยาบาลศูนย์ เสนอพื้นที่ (Zone) ของหอผู้ป่วย ในที่เป็นพื้นที่ปลอดเชื้อ หากผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องนอนโรงพยาบาล ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ และแผนกผู้ป่วยนอกของโรคข้อและ รูมาตัสซึมควรห่างไกลจากห้องตรวจทางเดินหายใจ หรือห้อง ตรวจโรคติดเชื้อ โดยพื้นที่ปลอดเชื้อหมายถึงพื้นที่ผู้ป่วยคนอื่น ที่นอนโรงพยาบาลจากสาเหตุไม่ติดเชื้อ หากผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องนอนโรงพยาบาลที่ได้ยาใช่ยา สเตียรอยด์หรือยากดภูมิ เพื่อลด โอกาสการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ดีขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003;56(7):481-90.
- Chaiamnuy P, Darmawan J, Muirden KD, Assawatwabodee P. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study. *Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. J Rheumatol.* 1998;25(7): 1382-7.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12.
- Fanourakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78(6):736.
- Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2092-4.
- Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, Teh CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus.* 2003;12(9): 672-6.
- Lee J, Dhillon N, Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(5):905-9.
- Aldarmaki R, Al Khogali HI, Al Dhanhani AM. Hospitalization in patients with systemic lupus erythematosus at Tawam Hospital, United Arab Emirates (UAE) : Rates, causes, and factors associated with length of stay. *Lupus.* 2021;30(5):845-51.
- da Rosa GP, Cervera R, Espinosa G. Causes of Hospitalization in Systemic Lupus Erythematosus: A Narrative Review. *Curr Rheumatol Rev.* 2021;17 (1):29-40.
- Elixhauser A, Steiner C. Readmissions to U.S. Hospitals by Diagnosis, 2010. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.

13. Prigerson HG, Maciejewski PK. Dartmouth Atlas: putting end-of-life care on the map but missing psychosocial detail. *J Support Oncol*. 2012;10(1):25-8.
14. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2019;158(3):153-60.
15. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JH, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(4):268-74.
16. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Génereau T, André MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1141-4.
17. Kaien G, Dafna DG, Jiandong S, Murray BU. Hospitalizations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in an Academic Health Science Center. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(8):1173.
18. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
19. Koelmeyer R, Nim HT, Nikpour M, Sun YB, Kao A, Guenther O, et al. High disease activity status suggests more severe disease and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000372.
20. Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur)*. 2011;6(4):330-6.
21. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(11):e007405.
22. Keane MP, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000;55(2):159-66.
23. Kim JS, Lee KS, Koh EM, Kim SY, Chung MP, Han J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24(1):9-18.
24. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med*. 2011;40(1 Pt 2):e19-29.
25. Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(4):151-62.
26. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
27. Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Advances*. 2019;3(12):1897-906.
28. Ju JH, Min JK, Jung CK, Oh SN, Kwok SK, Kang KY, et al. Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(5):273-81.
29. de Carvalho JF. Mesenteric vasculitis in a systemic lupus erythematosus patient with a low sle dai: an uncommon presentation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(3):337-40.
30. Chen S, Kauffman C, Steinbach W, Baddley J, Verweij P, Clancy C, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;71.
31. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3408-17.
32. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *Jama*. 2011;306(21):2331-9.
33. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizueta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues. *J Clin Med*. 2020;9(9).
34. Antonis F, Myrto K, Jeanette A, Martin A, Laurent A, Sang-Cheol B, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;ard-2023-224762.
35. Ruangkriengsin D, Phisalprapa P. Causes of prolonged hospitalization among general internal medicine patients of a tertiary care center. *J Med Assoc Thai*. 2014;97 Suppl 3:S206-15.
36. Idolor O, Edigin E, Eseaton PO, Trang A, Kichloo A, Shaka H, et al. Systemic lupus erythematosus readmissions have reduced: a 9-year longitudinal study of the nationwide readmission database. *Clin Rheumatol*. 2023;42(2):377-83.

37. Lin CH, Hung PH, Hu HY, Chen YJ, Guo HR, Hung KY. Infection-related hospitalization and risk of end-stage renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(10):1683-90.
38. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, McCune WJ, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*. 2018;27(7):1123-9.
39. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, Sobki S, Rizvi S, Tariq M. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus*. 2007;16(9):755-63.
40. Battaglia M, Garrett-Sinha LA. Bacterial infections in lupus: Roles in promoting immune activation and in pathogenesis of the disease. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100078.
41. Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996-2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1078-85.
42. Marcos M, Fernández C, Soriano À, Marco F, Martínez JA, Almela M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections among lupus patients. *Lupus*. 2011;20(9):965-71.
43. Iñigo R-F, Francisco JL-L, Víctor Del C, María G-I, Esther U, Julián T-C, et al. Bacteremia in Systemic Lupus Erythematosus in Patients from a Spanish Registry: Risk Factors, Clinical and Microbiological Characteristics, and Outcomes. *The Journal of Rheumatology*. 2020;47(2):234.
44. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109.
45. Huang C-F, Chen P-L, Liu M-F, Lee C-C, Lee N-Y, Chang C-M, et al. Nontyphoidal Salmonella bacteremia in patients with connective tissue diseases. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2012;45(5):350-5.
46. Shahram F, Akbarian M, Davatchi F. Salmonella infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1993;2(1):55-9.
47. Abramson S, Kramer SB, Radin A, Holzman R. Salmonella bacteremia in systemic lupus erythematosus. Eight-year experience at a municipal hospital. *Arthritis & Rheumatism*. 1985;28(1):75-9.
48. Alves F, Rodrigues R, Silva A, Pessoa G, Moura L, Alves J, et al. Macroscopic Anatomy, Histopathology, and Image Diagnosis of Joints and Synovial Cartilages; 2018.
49. Dorgham DA, Anwar S, Khaled AS. Infection in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2021;43(2):115-8.
50. Rolain J-M, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;30(4):297-308.

### ภาคผนวก (Supplement)

#### การแจกแจงข้อมูล หรือ การกระจายตัวของข้อมูล (Data Distribution)

การศึกษานี้ประเมินการแจกแจงของข้อมูลปกติหรือไม่ขึ้นจากการประเมิน 1. ฮิสโตแกรม (Histogram) ของข้อมูลดังตารางเสริมที่ 1 2. ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูล ดังรูปภาพเสริมที่ 1 ร่วมกับ 3 ใช้สถิติ Shapiro-wilk W test for normal data ดังตารางเสริมที่ 2 โดยหากการประเมินฮิสโตแกรมและค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลไม่ตรง (discrepancy) กับค่าทางสถิติของ Shapiro-wilk W test for normal data ทางผู้วิจัยตัดสินใจจากการประเมินฮิสโตแกรมค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลเป็นหลัก จากรูปภาพดังแสดง กล่าวโดยสรุป

การกระจายของข้อมูลที่แจกแจงแบบปกติ ได้แก่ อายุ และ ดัชนีมวลกาย

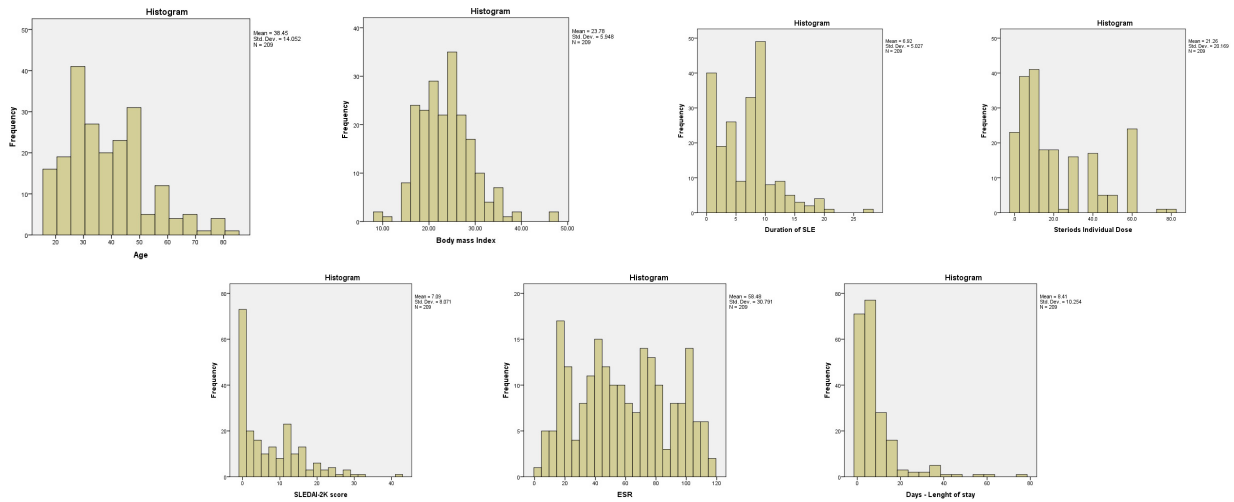
การกระจายของข้อมูลที่ไม่แจกแจงไม่แบบปกติ ได้แก่ ระยะเวลาการเป็นโรคลูปัส ขนาดยาสเตียรอยด์ คะแนนการกำเริบ ค่าการอักเสบและ ระยะเวลาวันนอน

#### ตารางเสริมที่ 1 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูล

Variables	Mean (SD)
Age	38.7 (14.5)
Body mass Index	23.7 (5.8)
Duration of SLE	6.2 (5.3)
Steroids Individual Dose	21.2 (20.1)
SLEDAI-2K score	7.5 (8.2)
ESR	58.1 (30)
Days - Length of stay	5 (6)

#### ตารางเสริมที่ 2 แสดงค่าทางสถิติของ Shapiro-wilk W test for normal data ของข้อมูล

Tests of Normality	Shapiro-wilk W test
Age	<0.01
Body mass Index	<0.01
Duration of SLE	<0.01
Steroids Individual Dose	<0.01
SLEDAI-2K score	<0.01
ESR	<0.01
Days - Length of stay	<0.01



รูปภาพเสริมที่ 1 แสดงฮิสโตแกรมของข้อมูล

สำรวจและค้นหาผู้ป่วยโรคลูปัสที่นอนโรงพยาบาลชลบุรีทาง electronic database โดยใช้รหัส ICD 10 ตั้งแต่ 1 มกราคม 2563 ถึง 1 มกราคม 2565 ได้จำนวน 277 ราย

