

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคภูษ (Systemic Lupus Erythematosus)

Systemic Lupus Erythematosus เป็นโรคทางรูห์มาติกที่พบบ่อย เป็นโรคที่มีอาการและอาการแสดงของโรคได้หลายระบบและมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน^{2,3} SLE เป็น autoimmune disease ซึ่งพยาธิกำเนิดโรค เป็นผลจาก autoantibodies และ immune complexes ก่อให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ตามอวัยวะต่างๆ¹

อุบัติการณ์ของการเกิดโรค SLE ประมาณ 1.8-7.6 : 100,000 เป็นโรคที่พบบ่อยในสตรีวัยเจริญพันธุ์ อุบัติการณ์ของการเกิดโรคในเพศหญิงต่อเพศชายประมาณ 9 : 1^{2,3} โดยแจกแจงอุบัติการณ์ออกตามช่วงอายุได้ดังนี้ จากการรวบรวมของ Masi และ Kaslow อัตราส่วนของเพศหญิงต่อชายในวัยเจริญพันธุ์ 8 : 1 , เด็ก 2 : 1 , ผู้สูงอายุ 2 : 1⁴ ส่วนข้อมูลของ Lahita สรุปว่า SLE ในช่วง child-bearing age (16-50 ปี) อัตราส่วนของเพศหญิงต่อชายในวัยเจริญพันธุ์เท่ากับ 10 ต่อ 1 ในเด็กเป็น 3 ต่อ 1 ส่วนในผู้สูงอายุเท่ากับ 8 ต่อ 1⁵ และผู้ป่วย SLE มีแนวโน้มที่จะเกิดการกำเริบของโรคได้มากขึ้นในช่วงตั้งครรภ์และหลังคลอด⁹ ซึ่งช่วงนี้เป็นช่วงที่มีระดับ prolactin สูง ข้อมูลดังกล่าวมีแนวโน้มที่ฮอร์โมน โปรแลคตินจะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค SLE

ฮอร์โมนโปรแลคติน

Human Prolactin เป็นฮอร์โมนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 199 โมเลกุล (23 kDa) ถูกหลั่งมาจาก Lactotroph ในต่อมใต้สมองส่วนหน้า มีลักษณะเป็น heterogeneous protein มีหลายรูปแบบ ได้แก่ รูปแบบปกติ (well-characterized 199 amino acid), “big prolactin” (45 kDa) และ “big big prolactin” (>100 kDa)⁶

การควบคุมการหลั่งของ Prolactin ผ่าน inhibitory control ของ hypothalamus ซึ่งสารสำคัญในการต้านการหลั่งคือ dopamine⁶

Prolactin เป็นฮอร์โมนที่มีผลต่อร่างกายหลายประการ ได้แก่ ควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่, ควบคุมการเจริญเติบโตและหน้าที่ของเต้านมและควบคุมการเจริญพันธุ์^{6,10}

ระดับปกติของ prolactin ในผู้หญิงที่ไม่ตั้งครรภ์เท่ากับ 10 ng/mL ส่วนค่าสูงสุด (upper limit) เท่ากับ 20 ng/mL⁶

ฮอร์โมนโปรแลคตินและระบบภูมิคุ้มกัน

สิ่งที่ทราบว่าเป็นผลต่อการหลั่งน้ำนม (Lactation)^{6,11} และพบว่ามีผลต่อกระบวนการทางชีวภาพหลายประการ เช่น กระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์การแบ่งเซลล์ และมีผลต่อ Immune cells อีกด้วย¹² โปรแลคตินสามารถกระตุ้นระบบ immune ได้ พบว่า prolactin กระตุ้น secretory immune function ของ breast, ควบคุม lymphocyte gene transcription, กระตุ้น Interleukin-2(IL-2) receptor expression, มีความสำคัญใน IL-2 induced lymphoproliferation ใน cloned T lymphocyte¹³

Bryant และคณะได้ใช้ cysteamine ซึ่งเป็นสารที่ลดระดับ prolactin ในกระต่ายได้ทดลองในหนูพบว่าสามารถทำให้ thymic atrophy และ ลดการตอบสนองของ splenocytes ต่อทั้ง T-cell และ B-cell mitogens¹⁴

การออกฤทธิ์ของ prolactin ต่อระบบ immune อาจผ่านมาทาง cytokines โดยเฉพาะ interferon- γ (IFN- γ) และ IL-2 พบว่าในผู้ป่วยรูปลุส IFN- γ สามารถกระตุ้นการสร้าง Immunoglobulin G(IgG) จาก peripheral blood mononuclear cell(PBMC) ได้¹⁵ ส่วน prolactin สามารถกระตุ้นการสร้าง IFN- γ ใน PBMC ของคนได้¹² อีกทั้งยังมีการศึกษาว่า prolactin สามารถกระตุ้นการสร้าง immunoglobulin และ anti-dsDNA antibody จาก PBMC ของคนปกติและผู้ป่วย SLE ด้วย¹⁶ prolactin สามารถกระตุ้นการแสดง IL-2 receptor, การสร้าง IL-2 และการเจริญของ splenocyte และ thymocyte ของหนูที่ถูกตัดรังไข่¹⁷

ในหนูทดลองที่ถูกทำให้เกิด hyperprolactinemia ระดับของ prolactin มีความสัมพันธ์กับจำนวนของ splenic cells ที่สร้าง antibodies¹² นอกจากนั้นระดับของ prolactin ที่สูงกระตุ้นการดำเนินโรคในหนู F1 hybrid New Zealand Black \times New Zealand White(NZB \times NZW) mice ที่เกิด lupus-like disorder¹⁸ และระดับของ prolactin ที่สูงยังกระตุ้นการดำเนินโรคและเพิ่มอัตราการตายในหนู NZB \times NZW เพศผู้ อีกด้วย¹⁹

ในคนที่มีภาวะ hyperprolactinemia ทั้งหญิงและชายพบว่ามี autoantibodies เกิดขึ้นบ่อยกว่าคนปกติ^{12,20}

กล่าวโดยสรุปได้ว่า Prolactin มีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผ่านทั้งทางตรง ได้แก่ ควบคุม B- และ T- Lymphocyte โดยตรงหรือมีผลต่อ cytokine ที่มีฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน และทางอ้อมโดยเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนอื่นที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน²¹

ฮอร์โมนโปรแลคตินและโรคภูต

ระดับ prolactin เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยภูตบางคน รายงานแรกเกี่ยวกับ hyperprolactinemia ในผู้ป่วย SLE เป็นรายงานในผู้ป่วยชายโดย Lavalle และคณะในปี 1987 พบว่า ระดับ prolactin ในผู้ป่วย 8 คน สูงกว่ากลุ่มควบคุม 11 คนอย่างมีนัยสำคัญ²¹ และอีกการศึกษาที่พบผู้ป่วย SLE ชาย 29 คนมีระดับ prolactin สูงกว่ากลุ่มควบคุม ในขณะที่คนไข้ rheumatoid arthritis 14 คนมีระดับ prolactin อยู่ในเกณฑ์ปกติ²²

มีผู้พบว่าในผู้ป่วย SLE เพศชาย 17 คนมีระดับ prolactin ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม 17 คน²³ ในผู้ป่วยเด็ก 37 คนก็พบว่าระดับ prolactin ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม 51 คนเช่นเดียวกัน²⁴

ภาวะ prolactin ที่สูงขึ้นก็พบในผู้ป่วย SLE เพศหญิงด้วย ในผู้ป่วย SLE ที่ตั้งครรภ์ 5 ราย พบ prolactin ในเลือดสูงขึ้นในขณะที่โรคมมีความรุนแรง²⁵

Pauzner และคณะศึกษาในผู้ป่วย SLE 82 คน พบระดับฮอร์โมน prolactin สูง 20 คน (24%) แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับการกำเริบของโรค²⁶ ส่วน Buskila และคณะผู้ป่วยศึกษาในผู้ป่วย SLE 63 คน พบระดับฮอร์โมน prolactin สูง 10 คน(15.9%) และไม่พบความสัมพันธ์กับระดับการกำเริบของโรคเช่นกัน²⁷ Mok และคณะ รายงานในปี 1997 ว่าศึกษาในคนจีนพบภาวะ hyperprolactinemia (>500 mIU/ml) ใน 37 ใน 153 samples(24%) จาก ผู้ป่วย 25 ใน 72 คน (35%) แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับการกำเริบของโรค²⁸

Jara และคณะศึกษาพบระดับฮอร์โมน prolactin สูง 22% (10 จาก 45 คน) ในผู้ป่วย SLE และมีความสัมพันธ์กับ disease activity ซึ่งใน 10 คนที่มี hyperprolactinemia มี active disease 7 คน(70%) ส่วนกลุ่มที่มี prolactin ปกติมี active disease 5 คน(14.2%)²⁹

El-garf และคณะรายงานว่า prolactin ในเด็ก 33 คนที่เป็น SLE สูงขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม 20 คนแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง prolactin กับ ESR, WBC และ lymphocyte count อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่ม hyperprolactinemia ยังพบว่าอาการทางระบบประสาทของ SLE เพิ่มขึ้นนัยอย่างสำคัญทางสถิติด้วย³⁰

McMurray และคณะรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperprolactinemia จากสาเหตุต่างๆ จำนวน 4 คนพบว่าเกิดโรค SLE ในเวลาต่อมาและในกลุ่มนี้มีผู้ที่ได้ผลดีจากการรักษาด้วย bromocriptine³¹

และมีการศึกษาการนำ bromocriptine ซึ่งมีฤทธิ์ลดการหลั่ง prolactin มาใช้รักษาผู้ป่วย SLE ที่ไม่มีภาวะ hyperprolactinemia โดย McMurray และคณะอีกด้วยซึ่งได้ลด serum prolactin จาก 11.2 ng/ml เป็น 3.1 ng/ml ผลที่ได้คือสามารถลดความรุนแรงของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญ³² นอกจากนี้ bromocriptine ยังถูกนำมาใช้ ในการรักษาร่วมกับ immunoglobulin อย่างได้ผล ใน

ผู้ป่วย SLE ที่มีอาการทางระบบประสาทและไม่ตอบสนองกับการรักษาแบบ conventional³³ Conconi และ Walker ยังแสดงให้เห็นว่า chloroquine ซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งที่ใช้ในการรักษา SLE สามารถยับยั้งการหลั่ง prolactin ได้³⁴

ระดับของฮอร์โมนโปรแลคติน

สาเหตุของภาวะ hyperprolactinemia มีหลายประการ ทั้งจากภาวะปรกติ(physiologic changes) ได้แก่ การตั้งครรภ์, การให้นมบุตร, ความเครียด, การกระตุ้นหัวนม, การรับประทานอาหาร เป็นต้น ยาบางชนิด เช่น Dopamine receptor antagonists(Phenothiazines, Butyrophenones, Thioxanthenes, Metoclopramide, Sulpiride, Cimetidine), Dopamine-depleting agents (Methyldopa, Reserpine), Estrogens, Opiates และโรคต่างๆ ได้แก่ เนื้องอกของต่อมใต้สมอง (Pituitary tumors) (เช่น Prolactinoma), โรคของ Hypothalamus และ pituitary stalk (เช่น Granulomatous diseases, Craniopharyngiomas and other tumors, การฉายรังสีบริเวณศีรษะ, Stalk section, Empty sella, Vascular abnormalities, Lymphocytic hypophysitis, Metastatic carcinoma), Primary hypothyroidism, ภาวะไตวายเรื้อรัง, ภาวะตับแข็ง, การบาดเจ็บที่ทรวงอก(รวมถึงการผ่าตัด, Herpes zoster) และการชัก¹¹ ส่วนการหลั่งโปรแลคตินจะถูกยับยั้งโดย Corticosteroids³⁵, Progesterone³⁶, Androgens, Dopamine และ Dopamine agonists¹³

ในผู้ป่วย SLE ที่มีระดับ prolactin สูงอาจมีสาเหตุที่อธิบายได้ เช่น การตั้งครรภ์, ภาวะไตวาย, ยา หรือ ภาวะ hypothyroidism บางคนพบ prolactinoma³⁵ แต่หลายๆคนไม่พบสาเหตุแน่ชัด^{30,33,35} นอกจากนั้นภาวะที่มีระดับ prolactin สูงยังอาจมีผลมาจากการกระตุ้นต่อมใต้สมองอันเนื่องมาจาก cytokines ต่างๆ ได้แก่ tumor necrosis factor- α , IL-1, IL2, IFN- γ และ IL-6 ที่มีมากขึ้นในผู้ป่วยซึ่งยังมีโรครุนแรงอยู่¹²

ส่วนข้อมูลของระดับ prolactin ในประชากรทั่วไปมีดังนี้ ในประชากรทั่วไปเพศหญิง 4,199 คน อายุ 14-43 ปีซึ่งมีรอบเดือนปรกติ พบ 3.3 % มีระดับ serum prolactin สูงกว่าปรกติ (>20 ng/ml)³⁷ ส่วนอีกการศึกษาในการตรวจประจำปีของพนักงานบริษัท 6 แห่งในประเทศญี่ปุ่น 10,550 คน(ชาย 8,450 คน หญิง 2,100 คน) พบ hyperprolactinemia (>75 μ g/l) 40 คน แบ่งเป็น ชาย 14 คน(0.17%)หญิง 26 คน(1.2%)³⁸

McNeilly และ Chard พบว่า ระดับ prolactin ในช่วงต่างๆของรอบเดือนของสตรี 8 คนมีค่าไม่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าช่วง mid-cycle จะมีค่าสูงขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ³⁹ ซึ่งผลที่ได้ก็เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Ehara และคณะ ใน 12 รอบเดือนของผู้หญิงปรกติ 11 คน⁴⁰

ส่วน Tennekoon และ Lenton ก็แสดงให้เห็นว่า prolactin จะสูงขึ้นในวัน midcycle ที่มี Luteinizing hormone(LH) surge⁴¹ บางรายงานพบ prolactin สูงขึ้นทั้งในช่วง midcycle และ luteal phase ด้วย^{42,43} การนอนหลับจะเพิ่มระดับ prolactin⁴⁴

มีการศึกษาว่าการเจาะระดับ prolactin ตอนกลางวันในแต่ละช่วงของรอบประจำเดือน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁵ ส่วนการเจาะระดับ prolactin ครั้งเดียวในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนและก่อนหมดประจำเดือน มีค่าความน่าเชื่อถือ(reliability) ที่วัดโดยใช้ intraclass correlation coefficient เท่ากับ 0.76 และ 0.48 ตามลำดับ⁴⁶ แต่ก็มีข้อมูลด้วยว่าการเจาะระดับ prolactin ครั้งเดียวในเวลาที่เหมาะสม ก็อาจใช้ในการประเมินภาวะ hyperprolactinemia ได้⁴⁷ มีผู้แนะนำเวลาที่เหมาะสมในการเจาะระดับ prolactin ไว้ คือ 8.00- 10.00 น.⁴² 8.00 - 12.00 น.⁴⁰ 10.00-16.00 น.⁴³ และ 10.00-12.00 น.⁴⁸

การเจาะตรวจ serum Prolactin ไม่ควรเจาะในภาวะเครียดหรือหลังอาหาร ผู้ป่วยควรงดอาหารมาหรือทานอาหารมาแล้วเกินกว่า 1 ชั่วโมงก่อนเจาะเลือดตรวจ¹¹

รอบประจำเดือน(Menstrual cycle) แบ่งได้เป็น follicular หรือ proliferative phase และ luteal หรือ secretory phase รอบประจำเดือนโดยเฉลี่ยประมาณ 28 วัน follicular phase เริ่มตั้งแต่วันที่ประจำเดือนมา การเข้าสู่ luteal phase ต้องอาศัยการตกไข่(ovulation) ซึ่งอาจไม่เกิดในทุกคน และทุกรอบประจำเดือน^{49,50}

Menstrual Irregularities พบได้บ่อยในผู้ป่วย SLE โดยมีลักษณะตั้งแต่ menorrhagia จนถึง amenorrhea⁵¹ Lim และคณะได้ศึกษา menstruation ในผู้ป่วย SLE 105 คน พบว่าก่อนเป็นโรคผู้ป่วยมีประจำเดือนปกติ 83.7% หลังจากที่เป็นโรคแล้ว 55% มีประจำเดือนเปลี่ยนแปลงไปโดยไม่มีแบบแผนแบบหนึ่งแบบใด 31% ประจำเดือนไม่มาเป็นบางเดือน⁵² amenorrhea พบได้ 16.9% ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงของโรค(disease activity) และ immunosuppressive therapy(ทั้ง glucocorticoid และ cytotoxic drug)⁵³

เนื่องจาก prolactin มีระดับเปลี่ยนแปลงไปตามระยะต่างๆของรอบประจำเดือน เพราะฉะนั้นวิธีที่ง่ายที่จะประเมินระดับ prolactin โดยที่ไม่ต้องตรวจสอบว่าเจาะในช่วงใดก็คือเจาะในช่วง follicular phase ซึ่งจะเริ่มหลังมีประจำเดือน

การประเมินระดับการกำเริบSLE(Activity index)

การใช้ the British Isles Lupus Assessment Group scale (BILAG), the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) หรือ Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) มีความสัมพันธ์กันกับระดับการกำเริบของโรค SLE ได้เป็นอย่างดีเช่นเดียวกัน⁵² แต่การใช้ SLAM ซึ่งเน้นลักษณะทางคลินิกมาก การใช้จะสะดวกและประหยัดกว่าวิธีอื่น⁵⁴



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย