ความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วย และการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนังในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

นางสาวเจน อารีจันทวัฒน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE PREVALENCE OF AUTOLOGOUS SERUM SKIN TEST (ASST) AND AUTOLOGOUS PLASMA SKIN TEST (APST) POSITIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Miss Jayne Areejunthawat

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วย และการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนังในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง
โดย	นางสาวเจน อารีจันทวัฒน์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤฒิพันธ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แกล้วสงคราม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤฒิพันธ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แกล้วสงคราม)

.....กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงณับผลิกา กองพลพรหม)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกนกวลัย กุลทนันทน์)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ฌ

สารบัญรูปภาพ ..... ญ

สารบัญแผนภูมิ ..... **ผิดพลาด! ไม่ได้กำหนดที่คั่นหน้า**

คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ ..... ฎ

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1) ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย 1

1.2 คำถามการวิจัย 11

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย 11

1.4 สมมุติฐาน 11

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย 12

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น 13

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย 13

1.8 รูปแบบการวิจัย 14

1.9 ปัญหาทางจริยธรรม 15

1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย 16

1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย 17

1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข 18

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 19

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หน้า

2.1 Autologous serum skin test (ASST) 19
2.2 Basophil histamine release assay (BHRA) 20
2.3 Anti-FcεRIα autoantibody immunoassay 22
2.4 ASST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay 22
2.5 Autologous plasma skin test (APST) 23
บทที่ 3 30
ระเบียบวิธีการวิจัย 30
3.1 ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample) 30
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย 33
3.3 การรวบรวมข้อมูล 38
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล 38
บทที่ 4 รายงานผลการวิจัย 42
บทที่5 อภิปรายผลการวิจัย 63
จุดเด่นของการวิจัย 70
ข้อจำกัดของการวิจัย 72
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ 74
ข้อเสนอแนะ 74
รายการอ้างอิง 76
ภาคผนวก 95
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 112

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกชนิดของโรคลมพิษ (ประยุกต์ใช้จาก[4]) 2

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาต่าง ๆ ในการทดสอบ ASST และ APST..... 26

ตารางที่ 3 แสดงสูตรในการคำนวณค่าต่าง ๆ ที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวินิจฉัย 40

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะของผู้ป่วย (*N* = 60) 42

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบผลการตรวจระหว่างวิธี ASST และ APST (*N* = 60) 44

ตารางที่ 6 แสดงความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST (*N* = 60)..... 44

ตารางที่ 7 แสดงผลการตรวจด้วยวิธี ASST และ APST เปรียบเทียบกับ BHRA (*N* = 60) 45

ตารางที่ 8 แสดงผลการตรวจด้วยวิธี ASST และ APST เปรียบเทียบกับ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay (*N* = 60)..... 47

ตารางที่ 9 แสดงประสิทธิภาพการวินิจฉัยของ ASST และ APST เมื่อเปรียบเทียบกับ BHRA และ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay (*N* = 58)..... 48

ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบผลการตรวจระหว่างวิธี anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay และ BHRA (*N* = 58) 49

ตารางที่ 11 แสดงลักษณะของผู้ป่วย แบ่งตามผลการทดสอบ ASST (*N* = 60) 51

ตารางที่ 12 แสดงลักษณะของผู้ป่วย แบ่งตามผลการทดสอบ APST (*N* = 60)..... 53

ตารางที่ 13 แสดงลักษณะของผู้ป่วย แบ่งตามผลการทดสอบ BHRA (*N* = 58) 56

ตารางที่ 14 แสดงลักษณะของผู้ป่วย แบ่งตามผลการทดสอบ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay (*N* = 58) 59

Chulalongkorn University

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงการกระตุ้นการหลั่งสารจากเซลล์มาสต์ในโรคลมพิษเรื้อรังชนิดต่าง ๆ [12] 4

รูปภาพที่ 2 แสดงการกระตุ้นการหลั่งสารจากเซลล์มาสต์ในผิวหนัง โดยสารภูมิต้านทานชนิด IgG (ประยุกต์ใช้จาก[5, 23, 24]) 6

รูปภาพที่ 3 แสดงการคาบเกี่ยวกันระหว่างผลบวกจากการทดสอบ ASST, specific IgG, และ functional bioassays *in vitro* ในการวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง (ประยุกต์ใช้จาก[11])..... 8

รูปภาพที่ 4 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย 12

รูปภาพที่ 5 แสดงกลไกที่มีผลต่อการเกิดผื่นลมพิษ (ประยุกต์ใช้จาก[30, 31, 107])..... 24

รูปภาพที่ 6 แสดงตำแหน่งการฉีดซีรัม พลาสมา และสารควบคุม..... 35

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

95%CI	95% confidence interval
ACU	Autoimmune chronic spontaneous urticaria
Anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody	Anti-Fc-epsilon (**ε**)-RI**α** autoantibody
APST	Autologous plasma skin test
ASST	Autologous serum skin test
BHRA	Basophil histamine release assay
CI	Confidence interval
CSU	Chronic spontaneous urticaria
DLQI	Dermatology life quality index (Thai version)
DOR	Diagnostic odds ratio
EAACI/GA2LEN/EDF/WAO	European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ Global Allergy and Asthma European Network/ European Dermatology Forum/ World Allergy Organization
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
Ig	Immunoglobulin
IQR	Interquartile range
LR	Likelihood ratio
LR-	Negative Likelihood ratio
LR+	Positive Likelihood ratio
M	Mean
Mdn	Median
N	Number
NPV	Negative predictive value
NS	Normal saline solution
PPV	Positive predictive value
SD	Standard deviation
UAS7	Urticaria activity score

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1

บทนำ

1.1) ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคลมพิษเป็นโรคที่พบได้บ่อยในทุกช่วงอายุ อัตราการเกิดโรคโดยเฉลี่ยในทุกช่วงอายุสามารถพบได้ร้อยละ 0.6-1 ของประชากรทั่วไป[1, 2] และพบได้มากถึงประมาณร้อยละ 2.8 จากการศึกษาในประเทศไทยในปี 2003[3] โดยจะพบอุบัติการณ์ได้มากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติโรคภูมิแพ้ (atopic disease) โดยสามารถพบได้ถึงร้อยละ 15-25

การวินิจฉัยโรคลมพิษนั้นสามารถทำได้โดยง่ายจากอาการแสดงของผื่นนูนหรือการบวมที่เกิดขึ้นในชั้นหนังแท้ (dermis) ซึ่งอาการดังกล่าวสามารถเกิดได้อย่างรวดเร็ว มีการลามออกด้านข้างได้ กดจาง มีขนาดได้หลากหลาย มักพบล้อมรอบด้วยรอยแดง (reflex erythema หรือ flare) ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับอาการคัน บางครั้งผู้ป่วยอาจมีอาการแสบร้อน (burning) อาการจะเป็น ๆ หาย ๆ โดยแต่ละผื่นจะขึ้นอยู่ได้นาน 1-24 ชั่วโมง และอาจมีจำนวนผื่นมากขึ้นเรื่อย ๆ ได้ อาจพบภาวะแองจีโออีดีมา (angioedema) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งสามารถแบ่งชนิดของโรคลมพิษได้ตามระยะเวลาและสาเหตุการเกิดโรค

การจำแนกชนิดของโรคลมพิษตามแนวทางของ EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ Global Allergy and Asthma European Network/ European Dermatology Forum/ World Allergy Organization)[4] แสดงไว้ในตารางที่ 1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกชนิดของโรคลมพิษ (ประยุกต์ใช้จาก[4])

Types	Subtypes
Acute urticaria	
Chronic urticaria	Chronic spontaneous urticaria Spontaneous appearance of wheals, angioedema, or both ≥6 weeks due to known or unknown causes
	Chronic inducible urticaria Symptomatic dermographism Cold urticaria Delayed pressure urticaria Solar urticaria Heat urticaria Vibratory angioedema Cholinergic urticaria Contact urticaria Aquagenic urticaria

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกชนิดของโรคลมพิษ (ประยุกต์ใช้จาก[4])

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

โดย

1 โรคลมพิษเฉียบพลัน (Acute urticaria) ได้แก่ลมพิษที่มีอาการติดต่อกันนานน้อยกว่า 6 สัปดาห์

2 โรคลมพิษเรื้อรัง (Chronic urticaria) ได้แก่ลมพิษที่มีอาการติดต่อกันนานมากกว่า 6 สัปดาห์ ในกลุ่มนี้ผู้ป่วยจะต้องแสดงอาการของลมพิษอย่างน้อย 2 ครั้งใน 1 สัปดาห์[5, 6]

ในกลุ่มลมพิษเรื้อรังที่มีการขึ้นของลมพิษน้อยกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ อาจเรียกว่า *episodic chronic urticaria* ซึ่งพบว่าในกลุ่มนี้อาจมีปัจจัยกระตุ้นชัดเจนโดยผ่านสารภูมิต้านทานชนิด IgE เช่น

การกระตุ้นจากอาหาร จึงควรทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเช่น skin prick test (SPT) หรือ radioallergosorbent test (RAST) เป็นต้น ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะหายใน 6 เดือนถึง 1 ปี และประมาณร้อยละ 20 จะกลายเป็นลมพิษเรื้อรัง

ในวิทยานิพนธ์นี้ สนใจศึกษาลมพิษเรื้อรังในกลุ่มที่เกิดเอง ไม่ทราบสาเหตุ (chronic spontaneous urticaria, CSU) ซึ่งเป็นกลุ่มที่พบได้มากที่สุด โดยผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังส่วนใหญ่ร้อยละ 70-82 ถูกจัดอยู่ในกลุ่มนี้[5, 7, 8] ความสัมพันธ์ระหว่างสาเหตุของลมพิษในกลุ่มนี้มีได้หลายอย่างได้แก่

- ภาวะภูมิต้านตนเอง (autoimmunity)

- การติดเชื้อทั้งจากไวรัส แบคทีเรียและ ปรสิต โดยเฉพาะจากเชื้อ *Helicobactor Pylori* ในผู้ป่วยที่มีอาการการเพาะอักเสบ (gastritis), อาการนำของไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B prodrome)

- จาก pseudoallergic reaction เช่นจากยาในกลุ่ม NSAIDs และสารปรุงแต่งอาหาร

- และมีรายงานความสัมพันธ์กับโรงมะเร็ง

โรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง (CSU) นี้ ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งทางร่างกาย บุคลิกภาพ และคุณภาพชีวิต เนื่องจากมีผื่นแดงปรากฏให้เห็น ร่วมกับธรรมชาติของโรคที่มีอาการคัน มีระยะเวลาที่เป็นโรคนาน คือประมาณ 2-5 ปีโดยเฉลี่ย[2, 9] และอาจมีหน้าบวมจากภาวะแองจีโออีดีมาซึ่งพบร่วมด้วยได้ถึงร้อยละ 40[10] อาการเหล่านี้จึงสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล

ในกลุ่มโรคสมพิษเรื้อรังที่เกิดเองนั้น โดยมากแม้จะซักประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียด และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในเบื้องต้นแล้ว ก็ยังไม่พบสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นที่แน่ชัด ไม่ว่าจะเป็นแรงกด, ความร้อน, ความเย็น, แสงแดด, แรงสั่นสะเทือน, อุณหภูมิในร่างกายที่สูงขึ้น, การสัมผัสกับสารที่ก่อให้เกิดลมพิษ หรือน้ำ

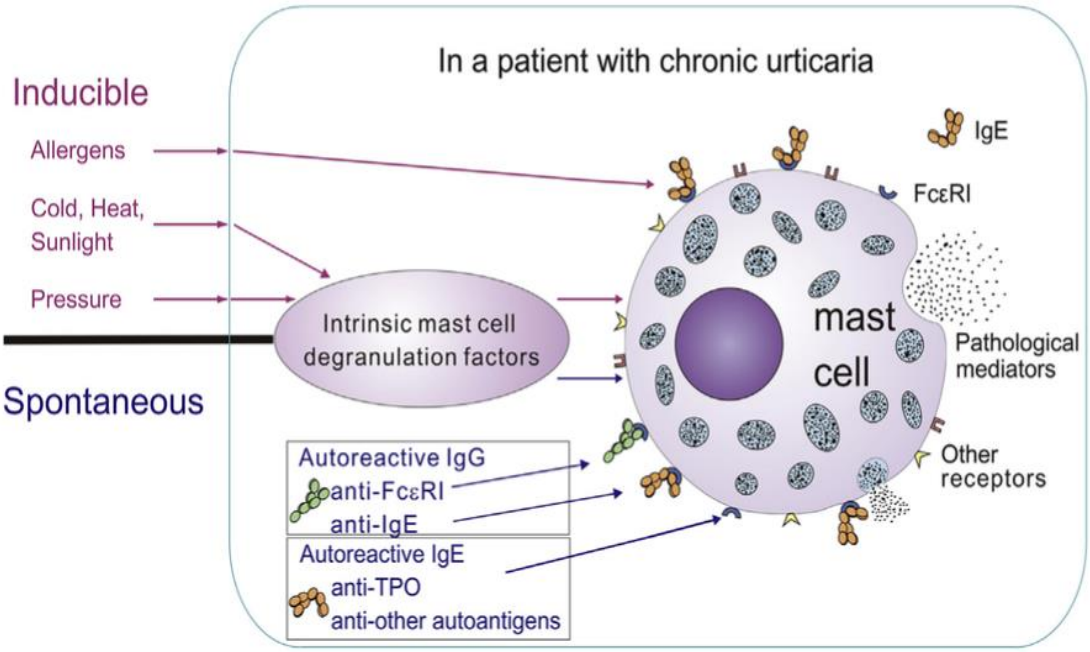
ปัจจุบันแม้พยาธิกำเนิดของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรัง จะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดทั้งหมด แต่ก็มีหลักฐานที่ทำให้ยอมรับได้ว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองส่วนหนึ่ง แท้จริงแล้วมีสาเหตุมาจากภาวะภูมิต้านตนเอง (autoimmune chronic spontaneous urticaria, ACU)[11] ซึ่งจากลักษณะทางคลินิกแล้ว ไม่สามารถแยกผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกจากโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองโดยไม่ทราบสาเหตุได้ จึงต้องอาศัยการทดสอบเพิ่มเติมในการวินิจฉัย

ทำให้มีผู้ให้ความสนใจศึกษา มีการกล่าวถึงโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง (ACU) ในงานวิจัยต่าง ๆ

<u>พยาธิกำเนิดของโรคลมพิษเรื้อรัง</u>

พยาธิกำเนิดหลักในโรคลมพิษเรื้อรังนั้น เกิดจากการหลั่งฮิสทามีน (histamine) จากเซลล์มาสต์ (mast cell) ของผู้ป่วย กระตุ้นให้เกิดการขยายหลอดเลือด (vasodilation) มีการเพิ่มขึ้นของสภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือด (vasopermeability) ตามมา ทำให้มีสารตัวกลางที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory mediators) รวมถึงเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบมาอยู่ที่บริเวณผิวหนัง เกิดเป็นผื่นแดง นูนหรือ บวมขึ้นได้ในระยะเวลาอันสั้นในชั้นหนังแท้ (dermis) ร่วมกับมีอาการคัน

รูปภาพที่ 1 แสดงการกระตุ้นการหลั่งสารจากเซลล์มาสต์ในโรคลมพิษเรื้อรังชนิดต่าง ๆ [12]



<u>พยาธิกำเนิดของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง</u>

ในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยมีความสนใจในการศึกษาโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองซึ่งมีพยาธิกำเนิดแตกต่างจากโรคลมพิษทั่วไป

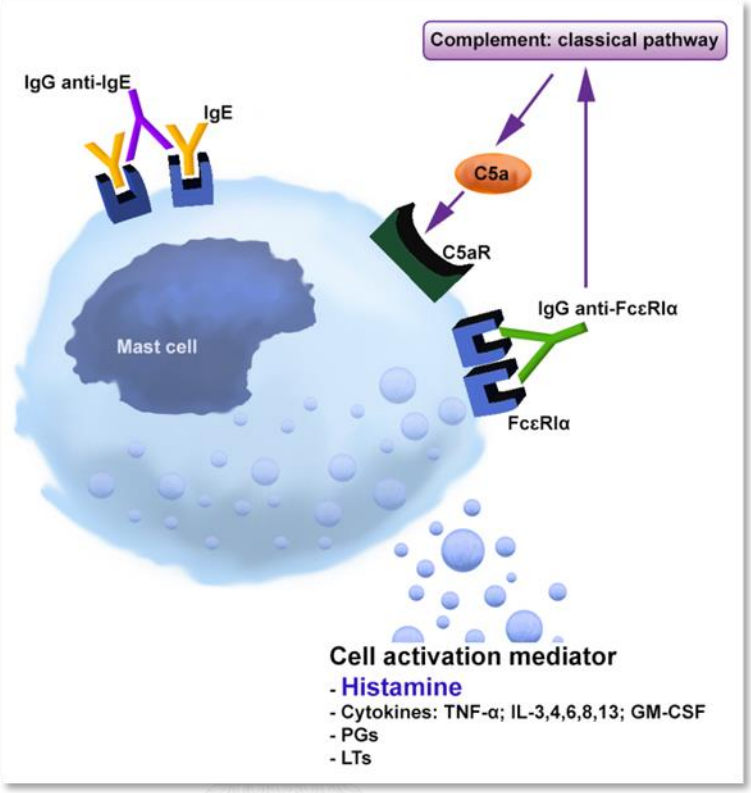
กล่าวคือการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจำนวนหนึ่งมีการผลิตสารภูมิต้านทานตนเอง (autoantibody) ซึ่งมีการทำหน้าที่ (functionality) กระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮิสทา

มีน เกิดเป็นผื่นบวมแดง โดยส่วนใหญ่พบเป็นสารภูมิต้านทาน (antibody) ชนิด IgG ต่อส่วน Fc ของ high affinity IgE receptor I-alpha (anti-Fc-epsilon (**ε**)-RI**α** autoantibody) ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละงานวิจัย โดยพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 23-64 ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง ขณะที่ส่วนน้อยประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วย พบเป็นสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE (anti-IgE autoantibody) ที่อยู่บนเซลล์มาสต์ของหนังแท้และเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล ผู้ป่วยที่มีสารภูมิต้านทานตนเองนั้น อาจมีสารภูมิต้านทานชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงชนิดเดียวหรือมีอยู่ทั้ง 2 ชนิดก็ได้[11, 13-21]

นอกจากนี้ complement โดยเฉพาะ complement component 5a (C5a) ก็ยังมีบทบาทในการทำงานของสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ Fc**ε**RI**α** อีกด้วย[17, 22, 23] การจับกันของสารภูมิต้านทานดังกล่าวกับเซลล์มาสต์จะก่อให้เกิดการกระตุ้น complement ผ่านทาง classical pathway มีการผลิต C5a ซึ่งจะกลับมาทำหน้าที่ augmentation ช่วยในการหลั่งสารจากเซลล์มาสต์และเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล[5, 24]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปภาพที่ 2 แสดงการกระตุ้นการหลั่งสารจากเซลล์มาสต์ในผิวหนัง โดยสารภูมิต้านทานชนิด IgG (ประยุกต์ใช้จาก[5, 23, 24])



C5aR	C5a receptor
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IL	Interleukin
LT	Leukotriene
PG	Prostaglandin
TNF-α	Tumor necrosis factor- α

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ในปัจจุบันยังไม่มีการทดสอบใดเพียงการทดสอบเดียวที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง โดยในปี 2013 EAACI[11] ได้มีการเสนอให้ใช้การตรวจพบผลบวกจาก

1. วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง (autologous serum skin test, ASST) เพื่อแสดงถึงความไวปฏิกิริยาต้านตนเอง (autoreactivity) ในกาย (*in vivo*) จากการ

หลั่งสารต่าง ๆ ของเซลล์มาสต์และการเพิ่มขึ้นของสภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือดที่เกิดตามมา

2. การสอบปริมาณโดยชีววิธี (bioassay) เพื่อแสดงให้เห็นการทำหน้าที่ในหลอดทดลอง (*in vitro*) ถือเป็นเกณฑ์หลักสำหรับนิยามของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง โดยอาจใช้

    2.1 วิธีการสอบปริมาณการหลั่งฮิสทามีนจากเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล (basophil histamine release assay, BHRA) *หรือ*

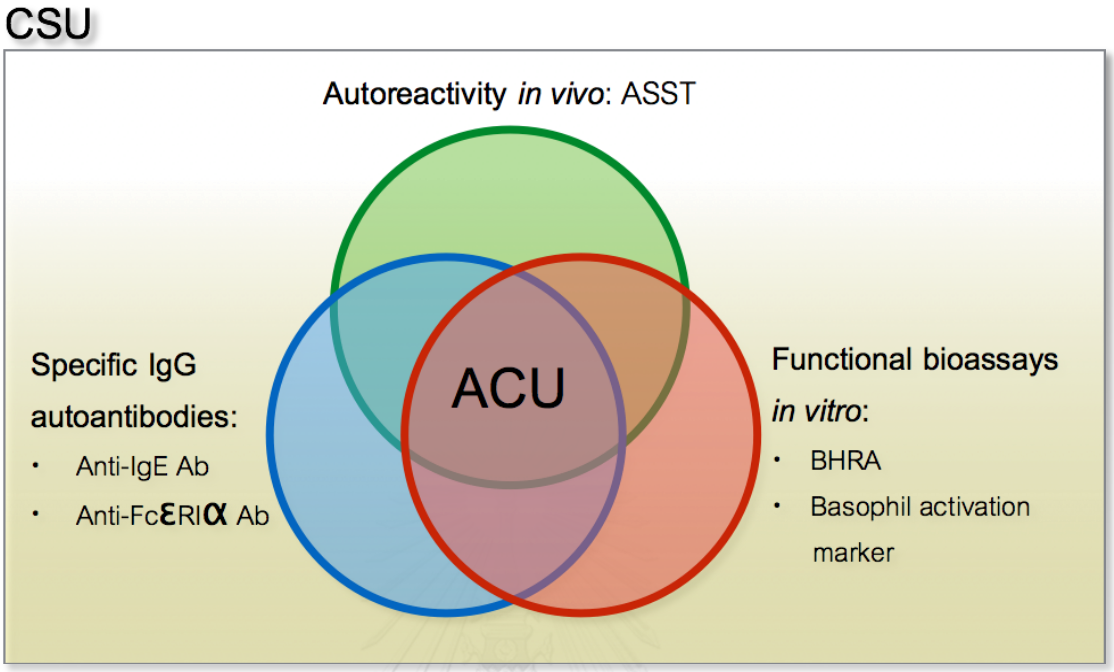
    2.2 การแสดงออกของตัวบ่งชี้การกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล (basophil activation marker)

3. การสอบปริมาณภูมิคุ้มกัน (immunoassay) สำหรับสารภูมิต้านทานตนเองชนิด IgG ต่อ Fc**ε**RI**α** และ/ หรือต่อ IgE (anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody และ/ หรือ anti-IgE autoantibody) เพื่อแสดงถึงความจำเพาะ (specificity) ของสารภูมิต้านทาน โดยอาจใช้กลวิธี western blot หรือ ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ในการทดสอบ

โดยกำหนดให้การทดสอบทั้ง 3 อย่างนี้เป็นเกณฑ์มาตรฐานหลักในการวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจาก ภูมิต้านตนเอง ซึ่งต้องพบผลบวกจากทั้ง 3 วิธี ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีรายงานความชุกหรือสัดส่วนของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองตามเกณฑ์วินิจฉัยนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปภาพที่ 3 แสดงการคาบเกี่ยวกันระหว่างผลบวกจากการทดสอบ ASST, specific IgG, และ functional bioassays *in vitro* ในการวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง



ACU Autoimmune chronic spontaneous urticaria

APST Autologous plasma skin test

ASST Autologous serum skin test

BHRA Basophil histamine release

CSU Chronic spontaneous urticaria

ASST ทำได้ด้วยการฉีดซีรัมของผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการของโรคลมพิษเข้าในผิวหนังปกติ (intradermal) ที่บริเวณท้องแขน (volar forearm) เปรียบเทียบกับการฉีดน้ำเกลือเข้าในผิวหนังในลักษณะเดียวกัน โดยถือว่าการทดสอบให้ผลบวก หากบริเวณที่ฉีดซีรัมเกิดปฏิกิริยาลมพิษ เป็นตุ่มบวม แดง มีขนาดใหญ่กว่าเมื่อเทียบกับบริเวณที่ฉีดน้ำเกลือ[25] เป็นการแสดงถึงความไวปฏิกิริยาต้านตนเองในกาย แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าความไวปฏิกิริยาต้านตนเองที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลจากสารภูมิต้านทานตนเองหรือไม่ พบความชุกของการตรวจพบผลบวกจาก ASST ประมาณร้อยละ 45.5 (95% CI ร้อยละ 24.7-74.4) ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

BHRA ทดสอบโดยใช้เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่ยังใหม่อยู่ (fresh basophils) จากเลือดคนปกติ (healthy donor) มาทดสอบกับซีรัมของผู้ป่วย และวัดระดับฮิสทามีนที่หลั่งออกมา[11, 26] เป็นการทดสอบมาตรฐานสำหรับการทำหน้าที่ของส่วนประกอบในซีรัมในหลอดทดลอง[27] แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าการหลั่งฮิสทามีนจากเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลนั้นเป็นผลจากสารภูมิต้านทานตนเองหรือไม่ พบผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองสามารถทดสอบ BHRA ได้ผลบวกประมาณร้อยละ 32.5 (95%CI ร้อยละ 12-39.1)[11]

Immunoassay สำหรับสารภูมิต้านทาน เป็นการแสดงให้เห็นถึงความจำเพาะของสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα และ/ หรือ IgE[11, 28] โดยยังไม่สามารถบอกได้ว่าสารภูมิต้านทานที่ตรวจพบนั้นมีการทำหน้าที่ในกายของผู้ป่วยหรือไม่ ซึ่งผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองส่วนใหญ่มีการตรวจพบสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα ในสัดส่วนที่มากกว่าสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

ด้วยเหตุนี้การวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองจึงต้องอาศัยการทดสอบทั้ง 3 ประเภทดังกล่าว แต่ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานความชุกหรือสัดส่วนของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองตามเกณฑ์วินิจฉัยนี้ มีเพียงรายงานที่ตรวจพบผลบวกร่วมกันระหว่าง ASST และ BHRA, ASST และ anti-FcεRIα autoantibody, และ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody ประมาณร้อยละ 25[11], 34[20] และ 26.4[11] ตามลำดับ ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

และด้วยเหตุที่ ASST เป็นการทดสอบที่สามารถทำได้ง่าย ค่าใช้จ่ายไม่สูง และมีแนวทางที่เป็นมาตรฐานสากล[25] ถือเป็นการตรวจทางคลินิกในเบื้องต้นที่ได้รับการยอมรับ มีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศต่าง ๆ จึงมีผู้นิยมใช้เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้นสำหรับโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง ในขณะที่ทั้ง BHRA และ Immunoassay สำหรับสารภูมิต้านทาน เป็นการทดสอบที่มีค่าใช้จ่ายสูง มีความยุ่งยากในการทดสอบ จึงสามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลหรือศูนย์การแพทย์บางแห่งเท่านั้น

ในระยะหลังมีการกล่าวถึงวิธีทดสอบโดยการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง (autologous plasma skin test, APST) ซึ่งเป็นการทดสอบในลักษณะเดียวกันกับ ASST แต่ใช้พลาสมาเป็นสารทดสอบ โดยฉีดพลาสมาเข้าในผิวหนังแทนการฉีดซีรัม ว่า APST อาจมีความจำเพาะ (specificity) ในการตรวจหาสารภูมิต้านทานมากกว่า ASST เพราะ ASST ต้องใช้ซีรัม ซึ่งในขั้นตอน

การเตรียมซีรัมเอง ต้องปล่อยให้มีกระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้น จึงอาจก่อให้เกิดการสร้าง thrombin[29-31] bradykinin[32] และ C5a[31] ปริมาณมากในซีรัมได้ นอกจาก thrombin[33] และ C5a[22, 23, 34] จะสามารถกระตุ้นการหลั่งสารจากเซลล์มาสต์และเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลได้แล้ว ทั้ง thrombin[35-37] และ bradykinin[32, 36, 37] ยังสามารถไปกระตุ้นหลอดเลือดที่ผิวหนังได้โดยตรง ทำให้เกิดการขยายตัวและการเพิ่มขึ้นของสภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือด ASST จึงน่าจะสามารถให้ผลบวกได้แม้ในซีรัมนั้นจะไม่มีสารภูมิต้านทานตนเองอยู่ แต่ก็มีผลการศึกษาซึ่งขัดแย้งกับทฤษฎีดังกล่าว พบว่า APST มีความชุกของการตรวจพบผลบวกในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองมากกว่า ASST [38] APST จึงอาจไม่ได้มีความจำเพาะมากกว่า ASST แต่อาจมีความไวในการตรวจหาสารภูมิต้านทานมากกว่า ASST เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาที่ผ่านมา ยังมีหลักฐานที่ขัดแย้งกันในแง่ของความแตกต่างระหว่างความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST ในโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง[39-45] โดยมีเพียงการศึกษาเดียวในไทย และการศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็นงานวิจัยเกี่ยวกับ ASST ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังหรือโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งส่วนใหญ่เป็นข้อมูลจากประชากรในยุโรป ขณะที่ข้อมูลเกี่ยวกับ APST ยังมีอยู่ไม่มาก ยังไม่มีการศึกษาที่รายงานการผลการทดสอบ APST เปรียบเทียบกับ BHRA หรือ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay ในเชิงคุณภาพมาก่อน อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาใดที่รายงานความชุกของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองโดยใช้เกณฑ์มาตรฐานทั้ง 3 วิธีตามที่ EAACI แนะนำ

ดังนั้นจึงเกิดแนวคิดของงานวิจัยนี้ในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบระหว่างความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง เปรียบเทียบประสิทธิภาพการวินิจฉัย (diagnostic performance) ของการตรวจทั้ง 2 วิธีนี้ในการตรวจพบผลบวกจาก BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay และเพื่อหาระดับความสัมพันธ์ (correlation) ระหว่าง ASST และ APST รวมถึงระหว่าง BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay

1.2 คำถามการวิจัย

1. คำถามหลัก (primary reasearch question)

ความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST แตกต่างกันหรือไม่ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

2. คำถามรอง (secondary research question)

- ประสิทธิภาพการวินิจฉัยของวิธี ASST และ APST เป็นเท่าใด ในการตรวจพบผลบวกจาก BHRA และ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody immunoassay ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง จากการคำนวณเป็น diagnostic odds ratio (DOR)

- ระดับความสัมพันธ์ระหว่าง ASST และ APST รวมถึงระหว่าง BHRA และ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody immunoassay เป็นเท่าใดในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

2. เพื่อประเมินและเปรียบเทียบประสิทธิภาพการวินิจฉัยของวิธี ASST และ APST ในการตรวจพบผลบวกจาก BHRA และจาก anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody immunoassay ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

3. เพื่อประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่าง ASST และ APST รวมถึงระหว่าง BHRA และ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody immunoassay ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

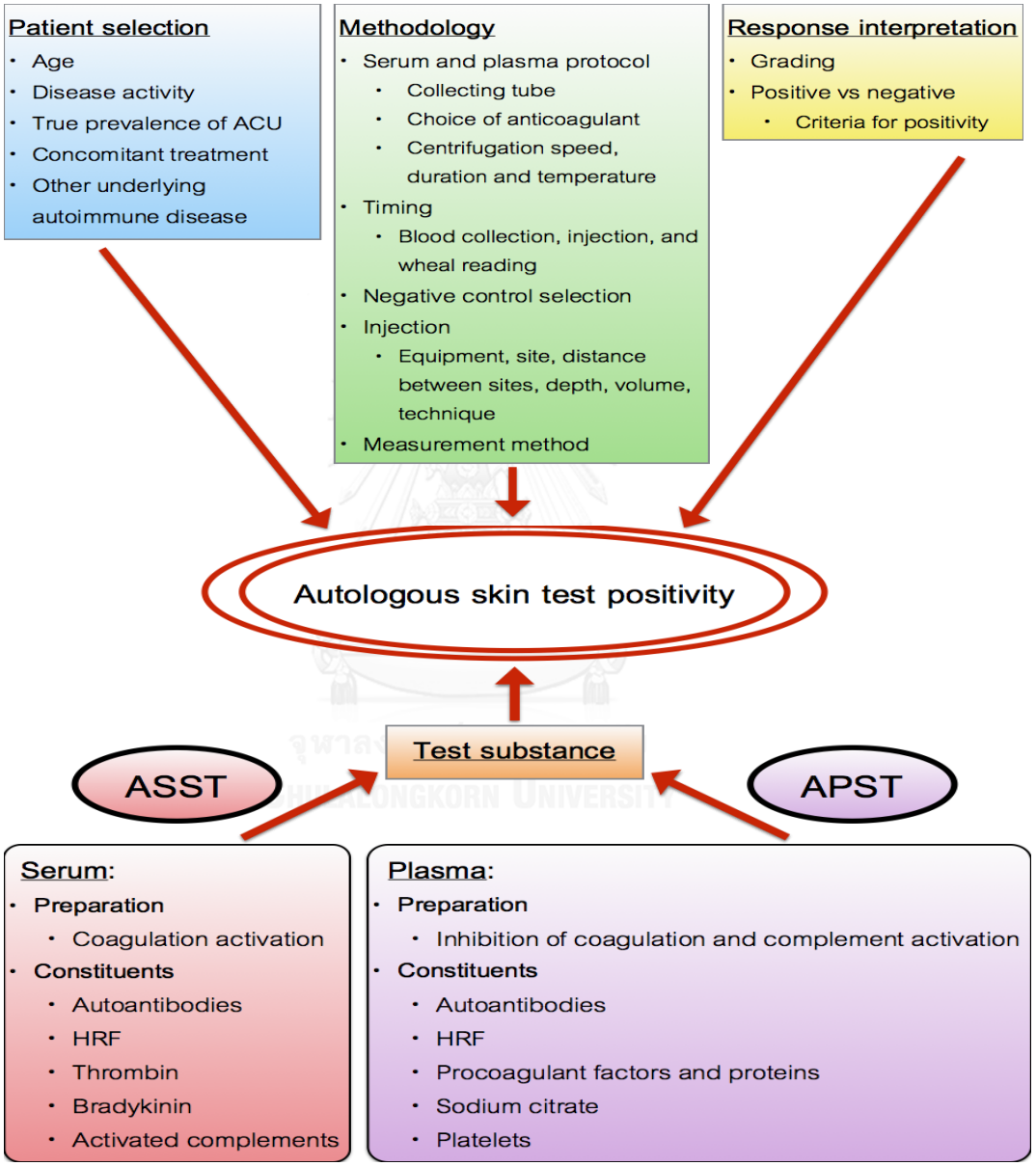
1.4 สมมุติฐาน

ความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST แตกต่างกันในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปภาพที่ 4 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



ACU Autoimmune chronic spontaneous urticaria

APST Autologous plasma skin test

ASST Aautologous serum skin test

HRF (Mast cell specific) Histamine releasing factors

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

เมื่อควบคุมปัจจัยทางลักษณะของประชากรตัวอย่างที่เข้าร่วมในงานวิจัย ขั้นตอนในการทดสอบ วิธีการวัดและการแปลผลการทดสอบของ ASST และ APST ให้เหมือนกันแล้ว ความชุกของการตรวจพบผลบวกของ autologous skin test จะขึ้นอยู่กับสารที่ใช้ในการทดสอบ ASST และ APST คือซีรัมและพลาสมาตามลำดับ

ไม้บรรทัดใสที่ใช้วัดขนาดของตุ่มนูนที่เกิดขึ้นบนผิวหนังบริเวณที่ได้รับการทดสอบมีมาตราส่วนเท่ากับมาตราส่วนมาตรฐาน

ระดับความลึกของการฉีด และขนาดของตุ่มนูนที่เกิดขึ้นทันทีหลังฉีด ทั้งสารทดสอบ สารควบคุมบวก และสารควบคุมลบ รวมถึงแรงที่ใช้ในการกดไม้บรรทัดใสลงบนผิวเพื่อช่วยในการวัดขนาดของตุ่มนูนบริเวณที่ทำการทดสอบนั้น มีค่าเท่ากันตลอดการทำวิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

- โรคลมพิษเรื้อรัง (chronic urticaria, CU) คือกลุ่มอาการ ความผิดปกติ หรือโรคที่ผู้ป่วยมีผื่นบวม นูนแดง เกิดขึ้นทันทีทันใด มีอาการคัน แต่ละผื่นจางหายไปได้เองใน 24 ชั่วโมง ไม่เหลือรอยหลังผื่นยุบ โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีผื่นลมพิษขึ้นอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ต่อเนื่องกันตั้งแต่ 6 สัปดาห์เป็นต้นไป อาจพบภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้[4, 6]
- โรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง (chronic spontaneous urticaria, CSU) คือโรคลมพิษเรื้อรังที่ไม่มีสาเหตุหรือ ไม่มีปัจจัยกระตุ้นจากทางกายภาพมาเกี่ยวข้อง[4]
- โรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง (autoimmune chronic spontaneous urticaria, ACU) คือโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งมีสมุฏฐานของโรค (etiology) มาจากภาวะภูมิต้านตนเอง[11]
- การสอบปริมาณการหลั่งฮิสทามีนจากเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล (basophil histamine release assay, BHRA) คือการตรวจหาปริมาณการหลั่งฮิสทามีนโดยชีววิธีเพื่อแสดงให้เห็นการทำหน้าที่ในหลอดทดลอง (*in vitro*) ซึ่งถือเป็นเกณฑ์หลักสำหรับนิยามของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง[11] ทำได้โดยใช้เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่ยังใหม่อยู่จากเลือดคนปกติ มาทดสอบกับซีรัมของผู้ป่วย และวัดระดับฮิสทามีนที่หลั่งออกมา โดยในที่นี้ใช้

เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลจากเลือดคนปกติ 2 ราย ซึ่งเมื่อทดสอบด้วยสารภูมิต้านทานต่อ IgE แล้วมีการหลั่งฮิสทามีนน้อยกว่าร้อยละ 30 จำนวน 1 ราย และมากกว่าร้อยละ 30 อีก 1 ราย[46] และใช้เกณฑ์ในการให้ผลบวกคือปริมาณการหลั่งฮิสทามีนที่มากกว่าค่าเฉลี่ยรวมกับ 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean + 2SD) ของประชากรปกติเมื่อทดสอบด้วยเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลจากคนปกติคนเดียวกัน[16, 45, 47-51]

- Anti-FcεRIα autoantibody assay ในที่นี้คือการสอบปริมาณสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα จากซีรัมของผู้ป่วย[11] โดยใช้กลวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) เพื่อยืนยันว่ามีสารภูมิต้านทานตนเองชนิดนี้อยู่จริง
- วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง (autologous serum skin test, ASST) คือการทดสอบเพื่อแสดงถึงความไวของปฏิกิริยาต้านตนเองในกาย (*in vivo*) จากการหลั่งสารต่าง ๆ ของเซลล์มาสต์และการเพิ่มขึ้นของสภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือดที่เกิดตามมา[11] ทำได้ด้วยการฉีดซีรัมของผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการของโรคลมพิษเข้าในผิวหนังปกติที่บริเวณท้องแขน เปรียบเทียบกับการฉีดน้ำเกลือเข้าในผิวหนังในลักษณะเดียวกัน โดยถือว่าการทดสอบให้ผลบวก หากหลังจากผ่านไป 30 นาทีแล้วพบว่า ตุ่มนูนที่เกิดจากการฉีดซีรัมมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่าตุ่มนูนที่เกิดจากการฉีดน้ำเกลือตั้งแต่ 1.5 มม.เป็นต้นไป ตามคำแนะนำของ EAACI/GA2LEN[25]
- วิธีทดสอบโดยการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง (autologous plasma skin test, APST) คือการทดสอบในลักษณะเดียวกันกับ ASST แต่ใช้พลาสมาเป็นสารทดสอบแทนการใช้ซีรัม[38] ซึ่งในที่นี้จะใช้สารกันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulant) คือ 3.2% Na citrate ใส่ลงในเลือดของผู้ป่วยก่อนนำไปปั่นแยกให้ได้พลาสมาเพื่อใช้ในการทดสอบ และใช้สารละลาย 3.2% Na citrate ในน้ำเกลือซึ่งผสมในอัตราส่วนเท่ากันกับที่ใช้ในการเตรียมพลาสมา มาเป็นสารควบคุมลบแทนการใช้น้ำเกลือ โดยใช้เกณฑ์ในการให้ผลบวกเช่นเดียวกับ ASST

1.8 รูปแบบการวิจัย

Comparative experimental study for diagnostic tests

1.9 ปัญหาทางจริยธรรม

1. หลักความเคารพในบุคคล

ผู้วิจัยให้อิสระผู้ป่วยในการตัดสินใจเข้าร่วมวิจัย โดยไม่มีผลกับการรักษา การให้ความยินยอมในการเจาะเลือดและการทดสอบผิวหนัง กระทำโดยการอธิบายขั้นตอนวิธีการทดสอบ ผลดีผลเสีย ทางเลือกอื่น ๆ ของการตรวจอย่างละเอียด และให้เวลปผู้ป่วยในการตัดสินใจ โดยกำหนดเวลให้ความยินยอมไปจนถึงการตรวจผิวหนังจะกินเวลาไม่เกิน 90 นาที

ข้อมูลต่าง ๆ ของผู้ป่วยจะถูกผู้วิจัยบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลตามรหัสประจำตัวของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยไม่มีการระบุชื่อ - สกุล หรือข้อมูลใด ๆ ที่สามารถระบุตัวบุคคลของผู้ป่วยได้ และไม่มีการเก็บบันทึกข้อมูลภาพถ่าย

ในการทดสอบ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay จะไม่มีการเปิดเผยชื่อผู้เข้าร่วมวิจัย โดยจะใช้เพียงรหัสที่ติดหลอดทดลองเท่านั้น

ข้อมูลทั้งหมดจะถูกรวบรวมไว้ที่ตู้ล็อกกุญแจสำหรับเก็บข้อมูลงานวิจัยคลินิก ที่สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ตึกอบรมวิชาการชั้น 2 ซึ่งมีผู้วิจัยเพียงผู้เดียวที่สามารถนำข้อมูลเหล่านี้ออกมาใช้ได้

ผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นทั้งหมดก่อนการตัดสินใจเข้าร่วมวิจัย และตั้งแต่ขั้นตอนการรวบรวมผู้ป่วยจนถึงขั้นตอนการทำวิจัย หากผู้ป่วยไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ผู้ป่วยสามารถถอนตัวได้โดยไม่มีผลต่อการดูแลรักษาแต่อย่างใด

2. หลักคุณประโยชน์ ไม่ก่ออันตราย

การตรวจด้วยวิธี ASST และ APST เป็นการทดสอบที่มีความปลอดภัย ซึ่งที่ผ่านมายังไม่เคยมีรายงานถึงผลข้างเคียงที่อันตรายหรือรุนแรงจากการตรวจวิธีนี้

อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วยวิธี ASST และ APST มีโอกาสที่จะเกิดผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงเช่น มีผื่นลมพิษ บวม แดง คันเฉพาะที่ชั่วคราวได้ ซึ่งผลข้างเคียงเหล่านี้สามารถหายได้เองในระยะเวลาอันสั้น แต่ทางผู้วิจัยก็ได้มีการเตรียมยาทาบรรเทาอาการ และยาต้านฮิสทามีนชนิดรับประทานเพื่อลดอาการคันไว้ให้ผู้ป่วย ซึ่งอาจเป็นยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่แล้วจากการรักษาโรคลมพิษ โดยผู้ป่วยไม่ต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายใด ๆ

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้เตรียมยาและอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับกู้ชีพหรือดูแลรักษาหากเกิดแอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis) ไว้ในห้องที่ทำการทดสอบด้วย ซึ่งแม้ว่าภาวะแอนาฟิแล็กซิสจะมีโอกาสเกิดน้อยมาก แต่หากพบ ทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบ และให้การรักษาจนกว่าจะหายเป็นปกติโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ

3. หลักยุติธรรม

พยาบาลที่ทำการเจาะเลือดผู้ป่วย ผู้วิจัยที่ทำการทดสอบ ASST และ APST รวมถึงอ่านผลการทดสอบดังกล่าว ตลอดจนนักเทคนิคการแพทย์และนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ทำการตรวจ BHRA และ Anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นพยาบาล แพทย์ นักเทคนิคการแพทย์ และนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ท่านเดียวกันสำหรับผู้ป่วยทุกราย

1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย

ปัจจุบันยังไม่มีการกำหนดขั้นตอนและวิธีการทดสอบ BHRA ให้เป็นมาตรฐานสากลที่ตรงกัน [11] จึงอาจมีความคลาดเคลื่อนในการเปรียบเทียบผลการตรวจที่ได้ระหว่างการศึกษาต่าง ๆ เพราะยังมีความแตกต่างกันในแง่คุณสมบัติของเม็ดเลือดขาวจากคนปกติที่นำมาใช้ และจำนวนของคนปกติที่นำเม็ดเลือดขาวมาใช้ในการทดสอบแต่ละครั้ง ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณสมบัติของเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่นำมาทดสอบ รวมถึงความแตกต่างกันในแง่กลวิธีที่ใช้วัดระดับฮิสทามีนและเกณฑ์การให้ผลบวกจากการทดสอบ

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าการใช้เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลในการทดสอบ BHRA ในหลอดทดลอง จะสะท้อนให้เห็นถึงการทำหน้าที่ในกายของผู้ป่วยโรคลมพิษได้ดีเพียงใด เพราะกลไกที่แท้จริงเกิดจากเซลล์มาสต์เป็นหลัก ซึ่งการสกัดเซลล์มาสต์มาใช้ทดสอบ หรือทำให้เป็นมาตรฐานนั้นยากยิ่งกว่าการใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลมาก[11]

สำหรับ ASST และ APST นั้น ผลตรวจขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของปัจจัยในซีรัมและพลาสมา รวมถึงการตอบสนองของผิวหนังของผู้ป่วยแต่ละคน เช่นผิวหนังของผู้ป่วยอายุมากอาจมีการตอบสนองได้น้อยกว่า โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยอายุมากและมีผิวหนังฝ่อ (skin atrophy) อาจทำให้มีปัญหาในการฉีดสารทดสอบและการประเมินขนาดของตุ่มนูน เนื่องจากมีความยากในการฉีดสารทดสอบในชั้นผิวหนังเพื่อให้ได้ตุ่มนูน[25] ซึ่งผู้วิจัยจะให้ความระมัดระวังในการฉีดและการวัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การรวบรวมผู้ป่วยทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมีอาการของโรคลมพิษอยู่ ซึ่งถ้ามีผื่นลมพิษขึ้นบริเวณผิวหนังที่จะใช้ทดสอบใน 48 ชั่วโมงก่อนการทดสอบ จะทำให้เกิดผลลบลวงจากภาวะ local tachyphylaxis ของผิวหนังบริเวณนั้นได้[25, 52]

อีกทั้งการที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องหยุดรับประทานยาต้านฮิสทามีนเป็นระยะเวลาหนึ่งก่อนเข้ารับการทดสอบ ก็ทำให้การรวบรวมผู้ป่วยทำได้ยากขึ้นเช่นกัน เพราะผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ต้องการหยุดรับประทานยาเนื่องจากมีอาการคันมาก และส่วนใหญ่น่าจะเป็นผู้ป่วยที่มีความรุนแรงหรือ activity ของโรคมาก โดยสิ่งนี้อาจก่อให้เกิดอคติในการคัดเลือก (selection bias) ได้

การวิจัยนี้ไม่ได้ทำการตรวจหาสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE ร่วมด้วย จึงอาจทำให้การประเมินผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองมีความคลาดเคลื่อน โดยพบผู้ป่วยโรคนี้น้อยกว่าความเป็นจริง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองมีสาเหตุจากสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE เพียงประมาณร้อยละ 5-10 เท่านั้น[11, 13, 14, 18] ขณะที่มีสาเหตุจากสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα ได้มากจนถึงประมาณร้อยละ 64[11, 13, 14, 17-21]

1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1. สามารถเปรียบเทียบความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองได้

2. ทำให้ทราบประสิทธิภาพการวินิจฉัย ของ ASST และ APST สำหรับการตรวจพบผลบวกจาก BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง สามารถนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกใช้การตรวจที่เหมาะสมได้

3. สามารถประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่าง ASST และ APST รวมถึง BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองได้

4. ทำให้ทราบว่าผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองแท้จริงแล้วมีสัดส่วนเท่าใดที่เป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

5. ทำให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับการวินิจฉัยถึงสาเหตุของโรคที่ตนเองเป็น โดยไม่ต้องผ่านการตรวจเพิ่มเติมที่อาจมากเกินจำเป็นและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย ไม่ต้องหลีกเลี่ยงอาหารบางประเภทที่อาจไม่เกี่ยวข้องกับตัวโรค

6. อาจมีผลต่อการทำนายการดำเนินโรค และการตัดสินใจที่เร็วขึ้นในการเลือกใช้การรักษาโดยการปรับภูมิคุ้มกันซึ่งมีแนวโน้มว่าน่าจะมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้

1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

งานวิจัยนี้ใช้ผู้ป่วยค่อนข้างมาก อาจทำให้ไม่สามารถหาผู้ป่วยได้ตามจำนวนที่ต้องการ การแก้ไขคือต้องมีการประชาสัมพันธ์ที่ดี สร้างความสัมพันธ์และแรงจูงใจที่ดีต่อผู้ป่วย

กรณีที่ผู้ป่วยอายุมากและมีผิวหนังฝ่อ (skin atrophy) อาจทำให้มีปัญหาในการฉีดสารทดสอบและการประเมินขนาดของตุ่มนูน เนื่องจากมีความยากในการฉีดสารทดสอบในชั้นผิวหนังเพื่อให้ได้ตุ่มนูน[25] ซึ่งผู้วิจัยจะให้ความระมัดระวังในการฉีดและการวัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ถ้าผู้ป่วยเกิดจ้ำเลือดจากการเจาะเลือด จะได้รับการดูแลรักษาด้วย pressure dressing และการประคบเย็น รวมถึงได้รับคำแนะนำในการดูแลตนเอง

ถ้าผู้ป่วยมีอาการคัน จะได้รับยาต้านฮิสทามีนเพื่อลดอาการคัน โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้เตรียมยาและอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับกู้ชีพหรือดูแลรักษาหากเกิดแอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis) ไว้ในห้องที่ทำการทดสอบด้วย ซึ่งแม้ว่าภาวะแอนาฟิแล็กซิสจะมีโอกาสเกิดน้อยมาก แต่หากพบ ทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบ และให้การรักษาจนกว่าจะหายเป็นปกติโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 Autologous serum skin test (ASST)

ASST เป็นการทดสอบในกาย (*in vivo*) สำหรับความไวปฏิกิริยาต้านตนเอง จากการหลั่งสารต่าง ๆ ของเซลล์มาสต์และการเพิ่มขึ้นของสภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือดที่เกิดตามมา ถือเป็นการตรวจทางคลินิกในเบื้องต้นที่ได้รับการยอมรับ มีการใช้อย่างแพร่หลาย และมีแนวทางที่เป็นมาตราฐานสากล ทำได้ด้วยการฉีดซีรัมของผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการของโรคลมพิษเข้าในผิวหนังปกติที่บริเวณท้องแขน เปรียบเทียบกับการฉีดน้ำเกลือเข้าในผิวหนังในลักษณะเดียวกัน โดยถือว่าการทดสอบให้ผลบวก หากบริเวณที่ฉีดซีรัมเกิดปฏิกิริยาลมพิษ เป็นตุ่มบวม แดง มีขนาดใหญ่กว่าเมื่อเทียบกับบริเวณที่ฉีดน้ำเกลือ โดย EAACI/GA2LEN[25] แนะนำให้ตั้งตัวอย่างเลือดทิ้งไว้ในอุณหภูมิห้อง 30 นาที เพื่อให้เลือดแข็งตัว ก่อนนำไปปั่นแยกซีรัมด้วยความเร็ว 450-500 g นาน 10 นาที โดยทำการฉีดซีรัมและน้ำเกลืออย่างละ 0.05 มล. ในผิวหนังบริเวณท้องแขนจนเกิดปื้นตุ่มนูน และอ่านผลหลังฉีด 30 นาที หากตุ่มนูนจากซีรัมใหญ่กว่าน้ำเกลือตั้งแต่ 1.5 มม. เป็นต้นไปถือว่าให้ผลบวก

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง มีความแตกต่างกันไปในแต่ละงานวิจัย ตั้งแต่ร้อยละ 4.1-76.5[25] โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในยุโรป และมีความแตกต่างกันในวิธีการทดสอบและการแปลผลการทดสอบ ตั้งแต่ปริมาณซีรัมที่ใช้ ระยะเวลาในการอ่านผล เกณฑ์ในการให้ผลบวกของการทดสอบ ไปจนถึงสารที่ใช้เป็นตัวควบคุม โดยหากใช้เกณฑ์ในการให้ผลบวกเป็นความต่างระหว่างเส้นผ่านศูนย์กลางของ ตุ่มนูนที่เกิดจากซีรัมและน้ำเกลือตั้งแต่ 1.5 มม.ขึ้นไปตามมาตรฐานของ EAACI/GA^{2}LEN จะพบว่ามีความชุกของการตรวจพบผลบวกจาก ASST ประมาณร้อยละ 45.5 (95% CI ร้อยละ 24.7-74.4) สำหรับประเทศไทยเคยมีการศึกษาในประชากรวัยผู้ใหญ่ในปี 2006 และ 2007 พบความชุกของการตรวจพบผลบวกจาก ASST ร้อยละ 24.7 และ 24.5 ตามลำดับในประชากรวัยผู้ใหญ่ที่ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง และร้อยละ 38.3 ในผู้ป่วยเด็ก[7, 26, 53]

อย่างไรก็ตาม การทดสอบด้วยวิธี ASST นี้ยังสามารถให้ผลบวกได้มากถึงร้อยละ 30-50 ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคลมพิษเรื้อรัง และร้อยละ 40-45 ในประชากรปกติ[54-58] อีกทั้งยังมีการศึกษาที่

พบว่าผลการทดสอบ ASST สามารถเป็นบวกได้ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองแม้จะอยู่ในระยะโรคสงบ (remission) แล้วก็ตาม[26]

มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ของผู้ที่มีผลบวกจาก ASST กับโรคต่อมไทรอยด์ ที่เกิดจากภูมิต้านตนเอง (autoimmune thyroid disease) มากกว่า[59-63] มีการดำเนินโรคที่ยาวนานกว่า[64, 65] และอาจมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารต้านฮิสทามีนชนิด H1 (H1-antihistamine) น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ทดสอบ ASST ได้ผลลบ[65] แต่ไม่พบว่าการทดสอบ ASST ได้ผลบวกนั้นมีความสัมพันธ์กันกับเพศ อายุ ประวัติภูมิแพ้ และอายุที่เริ่มมีอาการของลมพิษ[20, 26, 59, 60, 64, 66-73] อย่างไรก็ตามยังคงมีบางงานวิจัยที่ได้ผลขัดแย้งกันเกี่ยวกับความสัมพันธ์ดังกล่าว[26, 74-77] รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจ ASST กับความรุนแรงของโรค[26, 65, 68, 71, 72, 74, 78, 79] โดยผลการศึกษาในไทยในปี 2006 ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST กับระยะเวลาการเป็นโรคหรือความรุนแรงของโรค[26]

นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาโดยการปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory) อาจมีบทบาทในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง โดยพบว่าการกรองพลาสมา (plasmapheresis)[80] และการฉีด immunoglobulin (IVIG)[81] ให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งทดสอบ ASST และ BHRA ได้ผลบวก และมีอาการโรคลมพิษที่รุนแรง การใช้ cyclosporin (CsA) ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีการศึกษามากที่สุดในโรคลมพิษเรื้อรัง และเป็นยาตัวเดียวในการรักษาโดยการปรับภูมิคุ้มกันที่มีหลักฐานน่าเชื่อถือว่ามีประสิทธิ์ศักย์ (efficacy) ในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าเมื่อใช้ยาขนาดปกติในการรักษา ผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองมีสัดส่วนการตอบสนองเฉลี่ยถึงร้อยละ 83.2 (พิสัย ร้อยละ 51.7-100)[11, 82-86] โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลบวกจากทั้ง ASST และ BHRA มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ cyclosporin ได้ดีมากกว่าผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ ASST เป็นบวกเพียงอย่างเดียว[83]

2.2 Basophil histamine release assay (BHRA)

BHRA เป็นการทดสอบมาตรฐานสำหรับการทำหน้าที่ของส่วนประกอบในซีรัม ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งมีสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα และ/ หรือ สารภูมิต้านชนิด IgG ต่อ IgE อยู่[27] โดยการทำหน้าที่ซึ่งตรวจพบในหลอดทดลองนี้ถือเป็นเกณฑ์หลักสำหรับนิยามของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง[11] การทดสอบวิธีนี้ต้องใช้เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่ยัง

ใหม่อยู่ จากเลือดคนปกติ มาทดสอบกับซีรัมของผู้ป่วย และวัดระดับฮิสทามีนที่หลั่งออกมา จากนั้นจึงทำการเปรียบเทียบกับเกณฑ์ในการให้ผลบวก การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองสามารถทดสอบ BHRA ได้ผลบวกประมาณร้อยละ 32.5 (95%CI, 12-39.1%)

BHRA มีความสอดคล้องในระดับที่ดี (good concordance) กับการสอบปริมาณการหลั่งฮิสทามีน (histamine release assay, HRA) จากเซลล์มาสต์ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง[18, 19] แสดงให้เห็นถึงการมีวิถี (pathway) ร่วมกันในการกระตุ้นเซลล์ทั้ง 2 ชนิดนี้ BHRA มีความสัมพันธ์ (correlation) อย่างมีนัยสำคัญกับการทดสอบการแสดงออกตัวชี้วัดการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล (basophil activation marker expression) ทั้งชนิด CD63 และ CD203c ซึ่ง CD203c จะมีความจำเพาะกับเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลมากกว่า CD63 โดย Michelle และคณะ[45] พบ BHRA และ CD63 expression marker มีค่า concordance rate ร้อยละ 75 correlation coefficience (r^2) 0.54, Szegedi และคณะ[87] พบค่า correlation coefficience 0.7-0.91 (p<0.01) ขณะที่ Yasnowsky และคณะ[88] พบว่า BHRA และ CD203c expression marker มีค่า correlation coefficience 0.6 (p 0.01) โดยทั้ง CD63 และ CD203c จัดเป็นตัวชี้วัดที่น่าเชื่อถือมากที่สุดในการประเมินการทำหน้าที่ของส่วนประกอบในซีรัมของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง[11, 87-95] โดยระดับของ CD63 ที่สูงขึ้นพบว่ามีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับการหลั่งสารต่าง ๆ จากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล[96] และ CD203c จะมีระดับที่สูงขึ้นภายหลังการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลไม่ว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลนั้นจะมีการหลั่งสารต่าง ๆ ออกมาหรือไม่[97]

นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาโดยการปรับภูมิคุ้มกันเช่น การกรองพลาสมา การฉีด immunoglobulin และการใช้ cyclosporine นั้นอาจมีบทบาทในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งทดสอบ BHRA ได้ผลบวก ดังได้กล่าวมาแล้ว

อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีกำหนด BHRA ให้เป็นมาตรฐานสากลที่ตรงกัน จึงอาจมีความคลาดเคลื่อนในการเปรียบเทียบผลการตรวจที่ได้ระหว่างการศึกษาต่าง ๆ เพราะยังมีความแตกต่างกันในแง่คุณสมบัติของเม็ดเลือดขาวจากคนปกติที่นำมาใช้ และจำนวนของคนปกติที่นำเม็ดเลือดขาวมาใช้ในการทดสอบแต่ละครั้ง ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณสมบัติของเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่นำมาทดสอบ รวมถึงความแตกต่างกันในแง่กลวิธีที่ใช้วัดระดับฮิสทามีนและเกณฑ์การให้ผลบวกจากการทดสอบ [11] โดยบางงานวิจัยได้กำหนดไว้เป็นค่าตายตัว เช่นการกำหนดให้ผลทดสอบ BHRA เป็นบวกเมื่อ

ตรวจพบฮิสทามีนที่หลั่งออกมาได้มากกว่าร้อยละ 5[13, 15, 18, 87, 98, 99] ขณะที่บางงานวิจัยกำหนดให้เป็นบวกเมื่อฮิสทามีนที่หลั่งออกมามีมากกว่าค่าเฉลี่ยรวมกับ 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean + 2SD) ของประชากรปกติเมื่อทดสอบด้วยเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลจากคนปกติคนเดียวกัน[16, 45, 47-51]

2.3 Anti-FcεRIα autoantibody immunoassay

Anti-FcεRIα autoantibody immunoassay สามารถใช้ตรวจยืนยันถึงความจำเพาะต่อ FcεRIα ของสารภูมิต้านทานชนิด IgG ที่ตรวจพบ โดยในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองสามารถพบสารภูมิต้านทานชนิดนี้ได้แตกต่างกันไปตามแต่ละงานวิจัยตั้งแต่ร้อยละ 23-64[11, 13, 14, 17-21]

อย่างไรก็ตาม anti-FcεRIα autoantibody immunoassay นี้ไม่สามารถแสดงถึงการทำหน้าที่ของสารภูมิต้านทานที่ตรวจพบนั้นได้[11, 28] เนื่องจากสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα เองก็สามารถตรวจพบได้ในคนปกติ[100] รวมถึงผู้ป่วยโรค ภูมิต้านตนเอง (autoimmune disease) อื่น ๆ เช่น pemphigus vulgaris, systemic lupus erythematosus (SLE), dermatomyositis, และ pemphigoid[17, 92, 101, 102] ระดับของสารภูมิต้านทานที่วัดได้ก็พบว่าไม่สัมพันธ์กับ activity ของโรค[103]

กลวิธีการตรวจหาสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα นั้นสามารถเลือกใช้ได้ทั้ง western blot หรือ ELISA แต่เนื่องจาก western blot จำเป็นต้องใช้ซีรัมที่เจือจาง 1:500 ขณะที่ ELISA ต้องการการเจือจางเพียง 1:100 ดังนั้นการเลือกใช้กลวิธี ELISA จึงอาจทำให้สามารถตรวจพบสารภูมิต้านทานนี้ได้ดีกว่า western blot เมื่อตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยมีสารภูมิต้านทานนี้อยู่ในระดับความเข้มข้นที่ต่ำ[103]

2.4 ASST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay

ASST นั้นสามารถตรวจพบผลบวกร่วมกันกับ BHRA ได้ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง (มัธยฐาน ร้อยละ 26.5, 95% CI ร้อยละ 10.3-32.8)[11] และเมื่อใช้เกณฑ์ในการให้ผลบวกเป็นความต่างระหว่างเส้นผ่านศูนย์กลางของตุ่มนูนที่เกิดจากซีรัมและน้ำเกลือตั้งแต่ 1.5 มม.ขึ้นไป จากการวัดเมื่อเวลาผ่านไป 30 นาทีหลังฉีดสารทดสอบเข้าในผิวหนัง พบว่า ASST มีความ

ไวมากถึงร้อยละ 66.7-100 และมีความจำเพาะปานกลางคือร้อยละ 27.2-97.4 เมื่อเทียบกับ การสอบปริมาณการหลั่งฮิสทามีนจากเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล (BHRA) หรือเซลล์มาสต์ [13, 25, 74, 87, 89, 99, 104-106] ASST ยังมีค่าทำนายผลลบ (negative predictive value, NPV) ที่สูง เฉลี่ยร้อยละ 92.8 (พิสัย ร้อยละ 81.4-100) จึงเป็นการทดสอบที่ดีในการแยกผู้ป่วยที่ไม่มีการทำหน้าที่ของสารภูมิต้านทานตนเองออกไป[25]

ในแง่ความสัมพันธ์ระหว่าง ASST กับสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองสามารถทดสอบพบผลบวกร่วมกันจากทั้ง ASST และ anti-FcεRIα autoantibody assay ได้ประมาณร้อยละ 34[20] และ anti-FcεRIα autoantibody assay มีความไวและความจำเพาะในการตรวจพบผลบวกจาก ASST ร้อยละ 70 และ 81 ตามลำดับ อีกทั้งยังมี odds ratio ในการตรวจพบผลบวกจาก ASST อย่างมีนัยสำคัญ (10.1, ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ 2.7-31.3) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทดสอบ ASST ให้ผลลบ[13]

ในปัจจุบันยังมีการศึกษาไม่มากนักเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ BHRA กับ immunoassay สำหรับสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα และ/ หรือสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE พบว่าประมาณร้อยละ 26.4 (พิสัย ร้อยละ 20-52) ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง ทดสอบได้ผลบวกจากทั้ง BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay[13, 14, 19-21] ขณะที่ร้อยละ 16.5 (พิสัย ร้อยละ 0-22.7) ซึ่งทดสอบ BHRA ได้ผลบวก จะไม่มีสารภูมิต้านทานดังกล่าวในระดับซึ่งสามารถตรวจพบได้[11]

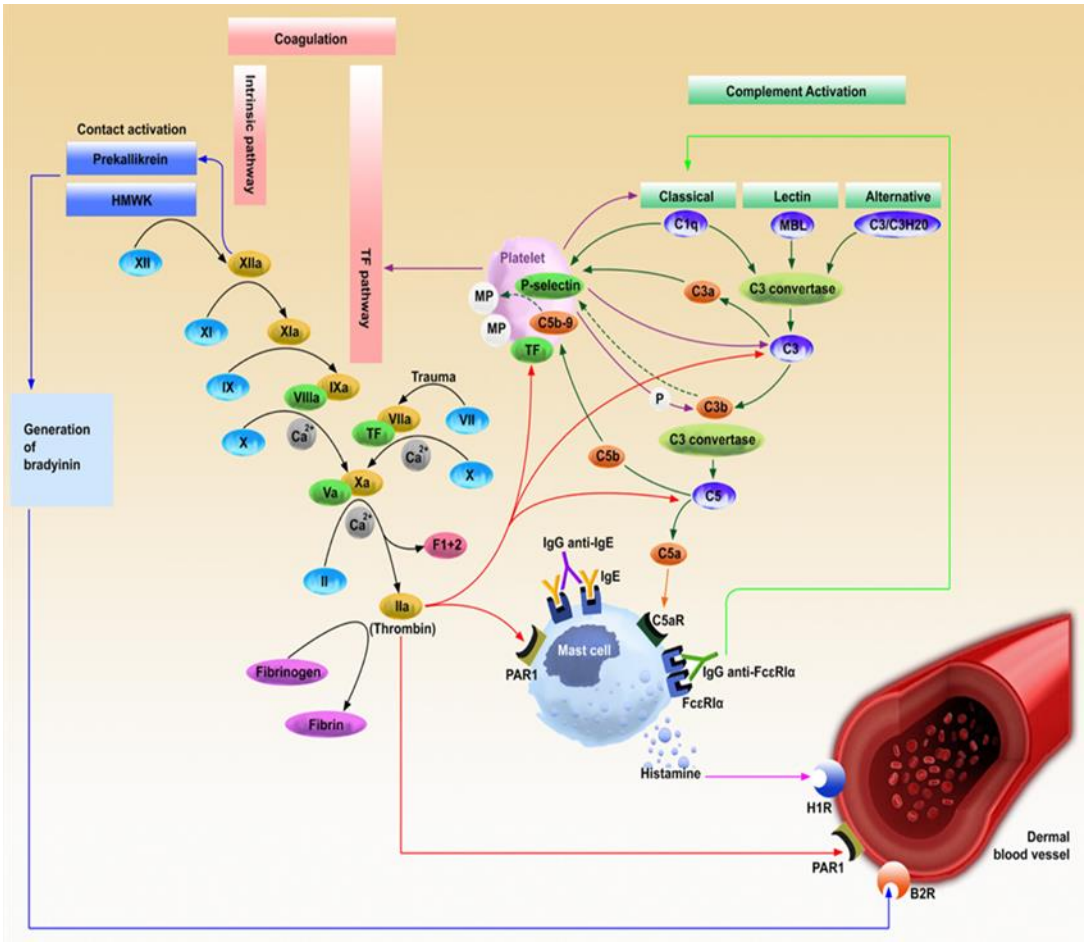
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.5 Autologous plasma skin test (APST)

APST เป็นการทดสอบในลักษณะเดียวกันกับ ASST แต่ใช้พลาสมาจากเลือดของผู้ป่วยเป็นสารทดสอบ โดยฉีดพลาสมาเข้าในผิวหนังแทนการฉีดซีรัม ตามทฤษฎีแล้ว APST อาจมีความจำเพาะในการตรวจหาสารภูมิต้านทานมากกว่า ASST เพราะ ASST ต้องใช้ซีรัม ซึ่งในขั้นตอนการเตรียมซีรัมเอง ต้องปล่อยให้มีกระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้น จึงอาจก่อให้เกิดการสร้าง thrombin[29-31] bradykinin[32] และ C5a[31] ปริมาณมากในซีรัมได้ นอกจาก thrombin[33] และ C5a[22, 23, 34] จะสามารถกระตุ้นการหลั่งสารจากเซลล์มาสต์และเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลได้แล้ว ทั้ง thrombin[35-37] และ bradykinin[32, 36, 37] ยังสามารถไปกระตุ้นหลอดเลือดที่ผิวหนังได้

โดยตรง ทำให้เกิดการขยายตัวและการเพิ่มขึ้นของสภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือด ASST จึงน่าจะสามารถให้ผลบวกได้แม้ในซีรัมนั้นจะไม่มีสารภูมิต้านทานตนเองอยู่

รูปภาพที่ 5 แสดงกลไกที่มีผลต่อการเกิดผื่นลมพิษ (ประยุกต์ใช้จาก[30, 31, 107])



B2R	Bradykinin receptor B_2
C5aR	C5a receptor
Ca^{2+}	Calcium ion
F1+2	Prothrombin fragment 1+2
H1R	Histamine H1 receptor
HMWK	High molecular weight kininogen
MBL	Mannose-binding lectin
MP	Microparticle
P	Phosphorylation
PAR1	Protease-activated receptor 1
TF	Tissue factor

แต่ก็มีผลการศึกษาซึ่งขัดแย้งกับทฤษฎีดังกล่าว โดย Asero และคณะ[38] พบว่า มีผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองมากถึงร้อยละ 86 ทดสอบ APST ได้ผลบวก ขณะที่เพียงร้อยละ 53 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่ทดสอบ ASST ได้ผลบวก และร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่ตรวจได้ผลลบจากวิธี ASST นั้นสามารถพบผลบวกจาก APST ได้ ดังนั้น APST จึงอาจไม่ได้มีความจำเพาะมากกว่า ASST แต่อาจมีความไวในการตรวจหาสารภูมิต้านทานมากกว่า ASST เมื่อทดสอบกับผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองเทียบกับกลุ่มควบคุม

อย่างไรก็ตาม หลังจากที่มีการตีพิมพ์งานวิจัยดังกล่าว การศึกษาในเวลาต่อมาเกี่ยวกับ APST พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองเมื่อทดสอบด้วยวิธี APST แล้วสามารถพบผลบวกได้แตกต่างกันไปตั้งแต่ร้อยละ 0-77.6[39-45, 108, 109] ทั้งนี้แต่ละการศึกษาเองก็มีความแตกต่างกันในรายละเอียดของวิธีการทดสอบและการแปลผลการทดสอบ เนื่องจากการทดสอบ APST นั้นยังไม่มีการกำหนดระเบียบวิธีการทดสอบและการแปลผลให้เป็นมาตรฐานสากลที่ตรงกัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาต่าง ๆ ในการทดสอบ ASST และ APST

[a]เป็นการศึกษาที่ทำในประเทศไทย

การศึกษา	การทดสอบ	การเตรียมสารทดสอบ	ปริมาตรที่ฉีด	เกณฑ์ผลบวก	เวลาใน การอ่านผล	ผลบวก (ร้อยละ)
Asero et al.[38]	ASST	ตั้งทิ้งไว้ 15 นาที ปั่น 1250 *g* 3 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 3 มม.	30 นาที	53
	APST	Na citrate (125 mM) + เลือด ตั้งทิ้งไว้ 15 นาที ปั่น 1250 *g* 3 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 3 มม.	30 นาที	86
Metz et al.[44]	ASST	ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที ปั่น 500 *g* 15 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 1.5 มม.	30 นาที	37.5
	APST	Na citrate (105 mM) + เลือด ปั่น 500 *g* 15 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 1.5 มม.	30 นาที	43
Altrich et al.[45]	ASST		0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่ขึ้น ≥ 3 มม. ตุ่มที่เกิดจากน้ำเกลือไม่ใหญ่ขึ้น	30 นาที	49.2
	APST		0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่ขึ้น ≥ 3 มม. ตุ่มที่เกิดจากน้ำเกลือไม่ใหญ่ขึ้น	30 นาที	58.5
Kocaturk et al.[40]	ASST	ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที ปั่น 500 *g* 15 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 1.5 มม.	30 นาที	62.9
	APST	Na citrate (125 mM) + เลือด ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที ปั่น 500 *g* 15 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 1.5 มม.	30 นาที	38.6
Sajedi et al.[41]	ASST	ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 3 มม.		65.5
	APST	Na citrate + เลือด ปั่น 1250 rpm 3 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 3 มม.		77.6
Yildiz et al.[43]	ASST	ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที ปั่น 500 *g* 15 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนแดงและใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 1.5 มม.	30 นาที	62
	APST	Na citrate (105 mM) 0.5 มล. + เลือด 4 มล. ตั้งทิ้งไว้ 15 นาที ปั่น 1250 *g* 3 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 3 มม. และทดสอบ ASST, น้ำเกลือและ Na citrate ให้ผลลบ		0
	Na citrate	Na citrate (105 mM) 0.5 มล. + น้ำเกลือ 4 มล.	0.05 มล.			16.7
Triwongwaranut et al.[42][a]	ASST	ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที ปั่น 500 *g* 15 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 3 มม.	30 นาที	34.4
	APST	Na citrate 3.2% (109 mM) + เลือด 5 มล. ปั่น 500 *g* 15 นาที	0.05 มล.	ตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 3 มม.	30 นาที	36.5
Alpay et al.[39]	ASST	ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที ปั่น 2500 rpm (Nuve NF 1200)	0.1 มล.	ตุ่มนูนแดงใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 1.5 มม.	30 นาที	62
	APST	Na citrate (125 mM) + เลือด 5 มล. ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที ปั่น 2500 rpm (Nuve NF 1200)	0.1 มล.	ตุ่มนูนแดงใหญ่กว่าน้ำเกลือ ≥ 1.5 มม.	30 นาที	42

ในการเปรียบเทียบ APST กับ ASST นอกจากงานวิจัยของ Asero และคณะ[38]แล้ว ก็พบว่ายังมีหลักฐานที่ขัดแย้งกันในแง่ของความแตกต่างระหว่างความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี APST และ ASST ในโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง[39-45] โดยมีเพียงการศึกษาเดียวที่ทำในประเทศไทย ดังแสงในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตาม APST ยังคงมีความสอดคล้องกับวิธี ASST ในระดับสูง (agreement ร้อยละ 84-87.7)[41, 45]

ทั้งนี้ทางผู้วิจัยคาดว่า การที่งานวิจัยต่าง ๆ ข้างต้นได้ผลขัดแย้งกันเมื่อเปรียบเทียบความชุกของการตรวจพบผลบวกจาก APST และ ASST ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง ส่วนหนึ่งน่าจะอธิบายได้จากส่วนประกอบที่แตกต่างกันระหว่างซีรัมที่ใช้ในการทดสอบ ASST และพลาสมาที่ใช้ในการทดสอบ APST ขณะที่อีกส่วนหนึ่งน่าจะเกิดจากขั้นตอนในการทดสอบและสารควบคุมลบที่ใช้สำหรับ APST ตลอดจนแปลผลการทดสอบที่แตกต่างกันระหว่างงานวิจัย

นอกจากสารภูมิต้านทานตนเอง และปัจจัยที่ช่วยในการหลั่งฮิสทามีน (hiatamine releasing factors) แล้ว ในขั้นตอนการเตรียมซีรัมสำหรับ ASST ต้องปล่อยให้มีกระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้น จึงอาจก่อให้เกิดการสร้าง thrombin[29-31] bradykinin[32] และ C5a[31] ปริมาณมากในซีรัมดังได้กล่าวมาแล้ว น่าจะมีส่วนในการส่งผลให้ทดสอบ ASST แล้วได้ผลบวก โดยร้อยละ 40 ของ thrombin ที่เกิดขึ้นจะถูกดูกซับและตกตะกอนไปกับ fibrin และเกล็ดเลือด ขณะที่ thrombin ส่วนที่เหลืออยู่ในซีรัมยังสามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ[110, 111] ซีรัมจึงแทบจะไม่มีเกล็ดเลือด, fibrinogen หรือปัจจัยและโปรตีนที่เป็น procoagulant (procoagulant factors and proteins) หลงเหลืออยู่[43]

ขณะที่การเตรียมพลาสมานั้น ต้องมีการผสมสารกันเลือดเป็นลิ่มลงในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือด ซึ่งในงานวิจัยส่วนใหญ่ใช้เป็นสารละลาย sodium citrate (Na citrate) ทำให้ในพลาสมา นอกจากจะสามารถมีสารภูมิต้านทานตนเอง และปัจจัยที่ช่วยในการหลั่งฮิสทามีนเหมือนที่พบได้ในซีรัมแล้ว ในพลาสมาจะยังคงมีทั้งสารกันเลือดเป็นลิ่ม, เกล็ดเลือด, รวมถึงปัจจัยและโปรตีนที่เป็น procoagulant ด้วย[43, 112]

สารละลาย Na citrate เป็นสารกันเลือดเป็นลิ่มที่ใช้อย่างแพร่หลายในการเตรียมพลาสมาสำหรับ APST เนื่องจากพบว่าทำให้เกิดผลบวกลวงและผลลบลวงน้อยที่สุด[38] Na citrate ออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดและกระบวนการกระตุ้น complement ได้โดยการจับกับแคลเซียมในเลือด เพราะกระบวนการแข็งตัวของเลือด การสร้าง thrombin และการกระตุ้น complement ในวิถี classical และ lectin จำเป็นต้องใช้แคลเซียม[113] โดยการศึกษาของ Kobayashi และคณะ[114]พบว่า ปริมาณ Na citrate ที่มากกว่า 50 mmol/L สามารถยับยั้งได้ทั้งการแข็งตัวของเลือดและการกระตุ้น complement (ที่ใช้กันโดยทั่วไปในการเตรียมพลาสมาคือ 109 และ 129 mmol/L) ทั้งนี้ในส่วนของปฏิกิริยาของผิวหนังต่อ Na citrate Asero และคณะ[38]ได้ทดสอบผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรัง 10 ราย ไม่พบปฏิกิริยาลมพิษจากการฉีดสารละลาย Na citrate ในน้ำเกลือเข้าใน

ผิวหนังเมื่อเทียบกับการฉีดน้ำเกลือเพียงอย่างเดียว ขณะที่ Yildiz และคณะ[43]พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่ทดสอบ APST ได้ผลบวก น่าจะเกิดจาก Na citrate ที่ผสมอยู่ในพลาสมามากกว่า

ปริมาณเกล็ดเลือดในพลาสมาจะมากหรือน้อยนั้นขึ้นกับวิธีการเตรียมพลาสมาเพื่อใช้ในการทดสอบ APST โดยเฉพาะความเร็วและระยะเวลาในการปั่นแยกพลาสมา ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย เกล็ดเลือดในพลาสมาซึ่งไม่ได้รับการกระตุ้น ไม่น่าจะมีผลในการทำให้เกิดลมพิษ อย่างไรก็ตาม แม้ปัจจุบันจะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังคืออะไร[115] แต่การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการกระตุ้นเกล็ดเลือด (platelet activation) มีความสัมพันธ์กับโรคลมพิษเรื้อรัง[115-117] ภาวะดื้อต่อการรักษา[118]รวมถึงความรุนแรงของโรค[117, 119]ในโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ทดสอบ ASST[119] หรือ APST[117] ได้ผลบวก โดยอาจเป็นเพราะเกล็ดเลือดที่ได้รับการกระตุ้นสามารถไปกระตุ้นได้ทั้งการแข็งตัวของเลือดจนเกิดการสร้าง thrombin และสามารถไปกระตุ้นวิถี classic และ alternative ของการกระตุ้น complement ได้ จึงมี C3a และ C5a มากขึ้น[115]

อย่างไรก็ตาม ในการทดสอบ APST เมื่อพลาสมาที่มี Na citrate ผสมอยู่ถูกฉีดเข้าในผิวหนังอาจมีแคลเซียมในเนื้อเยื่อผิวหนังมากระตุ้นให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดทำงาน มีการกระตุ้น complement และการกระตุ้นเกล็ดเลือดได้ เพราะเมื่อพลาสมาที่มี Na citrate ถูกเติมสารละลายแคลเซียมเข้าไปอีกครั้งจะสามารถเกิดกระบวนการต่าง ๆ ดังกล่าวได้[110]

เมื่อเปรียบเทียบซีรัมและพลาสมา Korte และคณะ[120]วัดปริมาณ prothrombin fragment 1+2 (F1+2) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงกระบวนการสร้าง thrombin ที่เกิดขึ้น พบว่าปริมาณ F1+2 ที่เหลืออยู่ในซีรัมมีมากเป็น 16 เท่าของที่ตรวจพบในพลาสมา ในขณะที่ Ayache และคณะ[121]วัดปริมาณ osteopontin (OPN) ซึ่งสามารถถูกย่อย (cleave) ด้วย thrombin ได้ พบว่าปริมาณ OPN ที่เหลืออยู่ในซีรัมนั้นใกล้เคียงกันกับในพลาสมาที่ได้รับการกระตุ้นด้วยการเติมแคลเซียม ส่วน Mann และคณะ[122]พบว่าพลาสมาที่มีสารละลาย citrate แม้จะเติมแคลเซียมกลับเข้าไป กระบวนการแข็งตัวของเลือดและการสร้าง thrombin ก็ไม่สามารถกลับคืนมาได้อย่างสมบูรณ์ เมื่อประกอบกับปริมาณแคลเซียมในชั้นผิวหนังที่ไม่ทราบแน่ชัดว่ามีอยู่เท่าใด จึงเป็นการยากที่จะคาดเดาปริมาณการเกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด การกระตุ้น complement และเกล็ดเลือด ซึ่งมีผลต่อปริมาณ thrombin, bradykinin, C5a และเกล็ดเลือดที่ได้รับการกระตุ้นในการทดสอบ ASST เทียบกับ APST ได้

นอกเหนือจากขั้นตอนการทดสอบและเกณฑ์ในการให้ผลบวกของ ASST และ APST แล้ว การเลือกสารควบคุมลบใน APST ก็น่าจะส่งผลต่อความแตกต่างในการให้ผลบวกจากการทดสอบด้วย ดังเช่นที่ Asero และคณะ[38]ใช้น้ำเกลือเป็นสารควบคุมลบ และพบว่าความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี APST มีมากถึงร้อยละ 86 ขณะที่ Yildiz และคณะ[43]ใช้สารละลาย Na citrate ในน้ำเกลือเป็นสารควบคุมลบ และไม่พบว่ามีผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังในการศึกษาที่ทดสอบได้ผลบวกจาก APST เลย

การศึกษาเกี่ยวกับ autologous skin test ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังหรือโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองที่มีอยู่ในปัจจุบันนั้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาโดยวิธี ASST ซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่มาจากประชากรในยุโรป ขณะที่การศึกษาโดยวิธี APST หรือการเปรียบเทียบระหว่าง ASST และ APST ยังมีอยู่ไม่มากนัก โดยมีเพียงการศึกษาเดียวในประเทศไทย ผลการศึกษาที่มีก็นำมาเปรียบเทียบกันได้ยาก เนื่องจากความหลากหลายของวิธีการทดสอบ การเลือกสารควบคุมลบ และการแปลผลการทดสอบ ประกอบกับยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพการวินิจฉัยของ APST เมื่อเทียบกับการให้ผลบวกจาก BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay มาก่อน อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาใดที่รายงานความชุกของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองโดยใช้เกณฑ์มาตรฐานทั้ง 3 วิธีตามที่ EAACI แนะนำ

ทางผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการทำการศึกษาวิจัยชิ้นนี้ขึ้นโดยควบคุมวิธีการทดสอบ ASST ให้เป็นไปตามมาตรฐานสากล และออกแบบวิธีการทดสอบ APST ให้มีความคล้ายคลึงกับ ASST มากที่สุด เพื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง รวมถึงทำการตรวจ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay ร่วมด้วย เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการวินิจฉัยของ ASST และ APST ในการตรวจพบผลบวกจาก BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody immunoassay รวมถึงหาระดับความสัมพันธ์ระหว่างแต่ละการทดสอบ

บทที่ 3

ระเบียบวิธีการวิจัย

3.1 ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

1. ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ในประเทศไทยที่เป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

2. ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (sample population) ผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองและมาพบแพทย์ที่แผนกผู้ป่วยนอก สาขาตจวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2557 - 31 มกราคม 2558

3. กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1) ผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งมีอาการอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ต่อเนื่องกันตั้งแต่ 6 สัปดาห์เป็นต้นไป และมาพบแพทย์ที่แผนกผู้ป่วยนอกสาขาตจวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2557 - 31 มกราคม 2558

2) อายุตั้งแต่ 18-80 ปี

3) ลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

4. กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1) ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

2) บริเวณท้องแขนที่จะใช้ทดสอบมีผื่นลมพิษขึ้นในช่วง 48 ชั่วโมงก่อนการทดสอบ

3) มีการรับประทานยาที่เป็นสารต้านฮิสทามีน (antihistamine) ภายใน 3 วันก่อนทำการทดสอบ, 4วันสำหรับ Dexchlorpheniramine และ Levocetirizine, 7 วันสำหรับ Azelastine Loratadine หรือ antihistamine ชนิดออกฤทธิ์ยาว อื่น ๆ และ 2 สัปดาห์สำหรับ Doxepin[25]

4) มีการทา potent topical steroids (class 1-3)[123] ที่บริเวณท้องแขน หรือรับประทานหรือฉีดยาในกลุ่ม steroids ที่ขนาดตั้งแต่ prednisolone 15 มก.ต่อวันขึ้นไป ภายใน 7 วันก่อนทำการทดสอบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

5) มีลักษณะของโรคลมพิษที่มีสาเหตุปัจจัยกระตุ้นจากทางกายภาพ (physical urticaria) หรือ dermatographism ร่วมด้วย

6) มี urticarial vasculitis, ผื่นลมพิษเกิดจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจากภูมิต้านตนเอง (autoimmune connective tissue diseases) อื่น ๆ หรือผื่นลมพิษชนิด autoimmune progesterone urticaria ซึ่งมีประวัติลมพิษเห่อในวันที่ 3-10 ก่อนมีระดู และ/ หรือมีผล progesterone intradermal testing เป็นบวก

7) มีผลการตรวจ CBC (complete blood count) พบ WBC (White blood cell count) มากกว่า $11x10^9$/ ลิตร, hepatitis B s antigen (HbsAg) เป็นบวก, อุจจาระ (stool exam) ผิดปกติ, ปัสสาวะ (urinary analysis, UA) ผิดปกติ, ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest x-ray) ผิดปกติ, rheumatoid factor (RF) ให้ผลบวก หรือantinuclear antibody (ANA) titer เป็นบวก (มากกว่าหรือเท่ากับ 1:320)

8) ไม่สมัครใจเข้าร่วมในงานวิจัย

9) ไม่สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้

10) เมื่อทดสอบด้วยการฉีดสารละลายฮิสทามีนซึ่งเป็นสารควบคุมบวกเข้าในผิวหนังแล้วให้ผลลบเมื่อเทียบกับการฉีดน้ำเกลือเข้าในผิวหนัง

5. เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

ไม่มีการสุ่มตัวอย่าง

6. ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตรสำหรับงานวิจัยชนิด clinical trial 2 กลุ่มที่ไม่เป็นอิสระต่อกัน ซึ่งข้อมูลเป็นแบบไม่ต่อเนื่อง และมีการวัดค่าผลการทดลองในรูปของสัดส่วน (proportion)

$$N = \frac{\left(Z_{\alpha}\sqrt{P_cQ_c} + Z_{\beta}\sqrt{P_tQ_t} \right)^2}{(P_c - P_t)^2}$$

โดย

Z_{α} = ค่า Z ที่ได้จากตารางการแจกแจงแบบปกติมาตรฐาน (1.96) เมื่อกำหนด type I error ร้อยละ 5

Z_{β} = ค่า Z ที่ได้จากตารางการแจกแจงแบบปกติมาตรฐาน (0.842) เมื่อกำหนด type II error ร้อยละ 20

P_c = อัตราการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจในกลุ่มควบคุม (0.247) ซึ่งเป็นความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST จากการศึกษาที่ทำในประเทศไทยและใช้เกณฑ์ในการให้ผลบวกของการทดสอบตั้งแต่ 1.5 มม.เป็นต้นไป[26]

P_t = อัตราการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจในกลุ่มศึกษา (0.42) ซึ่งเป็นความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี APST จากการศึกษาที่ใช้เกณฑ์ในการให้ผลบวกของการทดสอบตั้งแต่ 1.5 มม.เป็นต้นไป เท่ากันกับที่ใช้ในงานวิจัยนี้[39]

Q_c = $1 - P_c$

Q_t = $1 - P_t$

ได้ค่า N = 53.12

สรุป ขนาดตัวอย่างในการวิจัยนี้มีจำนวนอย่างน้อย 54 คน

7. การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ตัวแปรอิสระคือ การตรวจด้วยวิธี ASST และ APST

ตัวแปรตามคือ ผลการทดสอบ (บวกหรือลบ)

ตัวแปรที่ควบคุมคือ

- คุณลักษณะของผู้ป่วยตามกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกจากการศึกษา

- สารควบคุมลบคือ น้ำเกลือ (0.9% sodium chloride) สำหรับ ASST และสารละลาย Na citrate ในน้ำเกลือ (3.2% Na citrate ในน้ำเกลือ ในอัตราส่วน 1:9 โดยปริมาตร) สำหรับ APST

- สารควบคุมบวกคือสารละลายฮิสทามีน 0.02 มก./ มล. สำหรับ ASST และ APST สารละลายสารภูมิต้านทานต่อ IgE สำหรับ BHRA และสารละลายสารภูมิต้านทานต่อ FcεRIα สำหรับ anti-FcεRIα autoantibody assay

- พยาบาลที่ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยเป็นคนเดียวกันสำหรับผู้ป่วยทุกราย

- แพทย์ที่ทำการทดสอบและตรวจวัดขนาดของตุ่มนูนจากการทดสอบ ASST และ APST เป็นคนเดียวกันสำหรับผู้ป่วยทุกราย โดยใช้อุปกรณ์ปากกา ไม้บรรทัด ไฟฉาย ชุดเดียวกัน

- นักเทคนิคการแพทย์ และนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ทำหน้าที่ปั่นแยกซีรัมและพลาสมา รวมถึงทำการทดสอบ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นคนเดียวกันสำหรับผู้ป่วยทุกราย

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ขอความยินยอมจากผู้ป่วยที่แผนกผู้ป่วยนอกสาขาตจวิทยา อาคารภปร ชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยผู้ป่วยที่มีลักษณะตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าศึกษาจะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย วิธีการที่จะปฏิบัติต่อผู้ป่วย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงความเสี่ยงหรือผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากแพทย์ผู้ทำวิจัย มีการตอบข้อสงสัย จนผู้ป่วยเข้าใจ และให้เวลาในการตัดสินใจโดยอิสระก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

2. ซักประวัติ ตรวจร่างกายผู้ป่วย และส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการตามความเหมาะสมเพื่อหาสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นของโรคลมพิษของผู้ป่วย บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล

3. ผู้ป่วยทุกรายที่ยังคงมีลักษณะตามเกณฑ์ในการศึกษาได้รับรหัสประจำโครงการวิจัยในแบบบันทึกข้อมูล ทำการกรอกแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง[124] และได้รับคำแนะนำในการหยุดใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดลมพิษ (เช่นสารต้านฮิสทามีน, steroids) เป็นระยะเวลาต่าง ๆ ตามแต่ชนิดของยาที่ใช้ดังได้กล่าวไว้ข้างต้น ก่อนเข้ารับการตรวจด้วยวิธี ASST, APST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- ที่ห้องประชุม 1014/7 อาคารอปร ชั้น 10 ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดโดยพยาบาลสาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ตามวิธีการมาตรฐาน รวม 2 ช้อนโต๊ะ (30 มล.) และแบ่งมาใช้ดังนี้
    1. ใส่ตัวอย่างเลือดในหลอดทดลองปราศจากเชื้อที่ไม่มีสารกันเลือดเป็นลิ่ม สำหรับการทดสอบ BHRA
    2. ใส่ตัวอย่างเลือดในหลอดทดลองปราศจากเชื้อที่ไม่มีสารกันเลือดเป็นลิ่ม สำหรับการทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay
    3. ใส่ตัวอย่างเลือดในหลอดทดลองปราศจากเชื้อที่ไม่มีสารกันเลือดเป็นลิ่ม สำหรับการทดสอบ ASST

4. ใส่ตัวอย่างเลือดในหลอดทดลองปราศจากเชื้อที่มีสารละลาย Na citrate สำหรับการทดสอบ APST โดยใช้อัตราส่วน 3.2% Na citrate (109 mmol/L) ต่อเลือด เป็น 1:9 โดยปริมาตร พลิกหลอดทดลองเพื่อผสมให้เข้ากัน

- ที่ห้องปฏิบัติการสาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก อาคารอปร ชั้น 10 นำหลอดที่ 4 ไปปั่นแยกด้วย bench centrifuge เพื่อให้ได้พลาสมาที่มีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำ (platelet-poor plasma, PPP) คือน้อยกว่า $10 \times 10^3/\mu L$ โดยใช้ขั้นตอนตามคำแนะนำของ Platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH[112] ส่วนหลอดที่ 1-3 ตั้งทิ้งไว้ 30 นาที ที่อุณหภูมิห้อง เพื่อให้เกิดการแข็งตัวของเลือด ก่อนปั่นแยกด้วย bench centrifuge ที่ความเร็ว relative centrifugal force (RCF) 500*g* นาน 10 นาที ตามคำแนะนำของ EAACI/GA^{2}LEN[25]
- แยกซีรัมและพลาสมาซึ่งคือส่วนเหนือตะกอน (supernatant) ของเลือดที่ผ่านการปั่นแล้วออกในทันทีที่ได้ด้วย Pasteur pipette ลงในหลอดทดลอง polypropylene สะอาด
- แช่ซีรัมจากหลอดที่ 1 และ 2 เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 ถึง -70°C ทันที โดยเก็บรักษาที่สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก อาคารสวัสดิ์ล้อม ชั้น 2 ก่อนจะนำไปทดสอบด้วยวิธี BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ต่อไป
- นำซีรัมและพลาสมาที่ได้จากหลอดที่ 3 และ 4 ตามลำดับ กลับไปทดสอบกับผู้ป่วยทันทีที่เตรียมเสร็จ

4. ASST และ APST

- ทุกขั้นตอนมีการยืนยันรหัสประจำโครงการวิจัยที่หลอดทดลอง ระหว่างนักเทคนิคการแพทย์ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ แพทย์ผู้ทำวิจัย และผู้ป่วย
- ที่ห้องประชุม 1014/7 อาคารอปร ชั้น 10 ผู้วิจัยทำความสะอาดท้องแขนทั้ง 2 ข้างของผู้ป่วยด้วยสารละลายแอลกอฮอลล์ 70%
- ผู้วิจัยทำการทดสอบโดยฉีดสารทดสอบ 0.05 มล. จำนวน 5 จุดในชั้นผิวหนังบริเวณท้องแขน โดยใช้กระบอกฉีดยาปราศจากเชื้อขนาด 1 มล. และเข็มขนาด 30

Gauge ยาว 8 มม. โดยหัน bevel ขึ้นและออกจากผิวหนัง โดยฉีดให้เป็นตุ่มนูน ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6-7 มม. ให้แต่ละจุดห่างกันและ ห่างจากพับแขนและข้อมือ 3-5 ซม. (หากฉีดแล้วตุ่มนูนที่ได้มีขนาดน้อยกว่า 6-7 มม. ให้ทำการฉีดที่ตำแหน่งใหม่ โดยห่างออกไปอีกอย่างน้อย 3-5 ซม.)

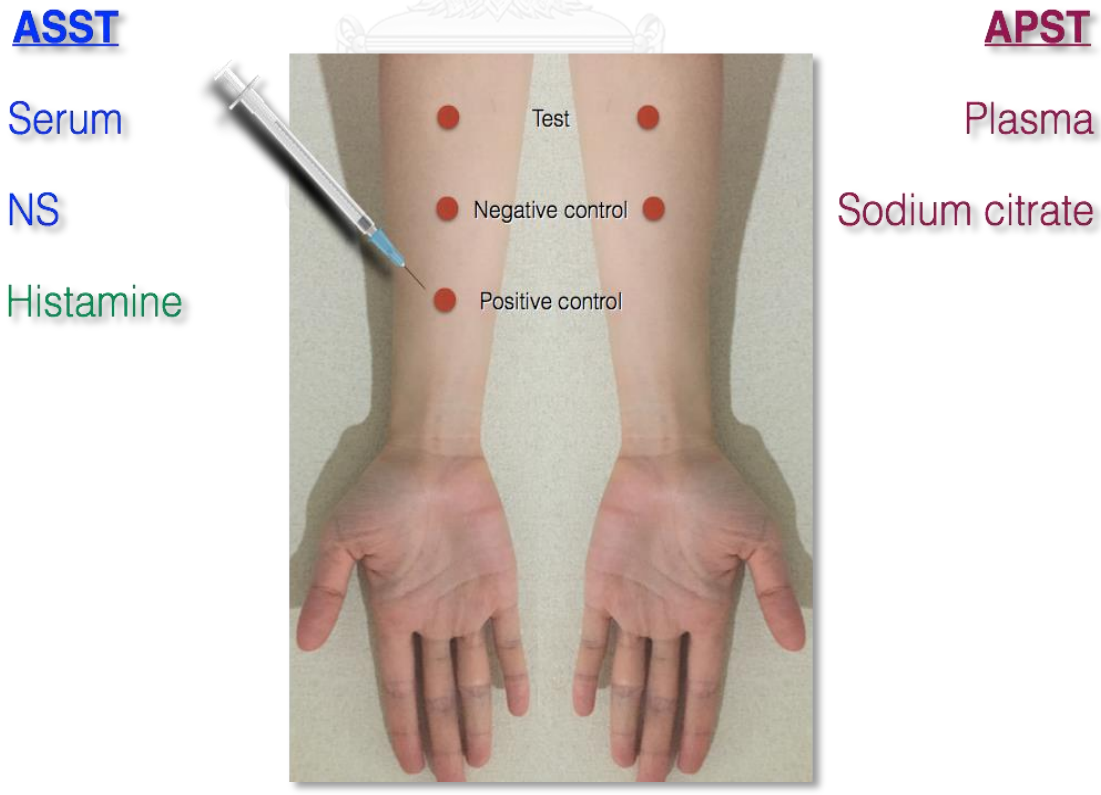
- แขนขวา

1. ซีรัม
2. น้ำเกลือ (0.9% sodium chloride)
3. สารละลายฮิสทามีน 0.02 มก./ มล.

- แขนซ้าย

4. พลาสมา
5. สารละลาย Na citrate (3.2% Na citrate ในน้ำเกลือ ในอัตราส่วน 1:9 โดยปริมาตร)

รูปภาพที่ 6 แสดงตำแหน่งการฉีดซีรัม พลาสมา และสารควบคุม



- อ่านผลการตรวจเมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที โดยใช้กลวิธี cross-light ร่วมกับการจุดขอบตำแหน่งที่เป็นตุ่มนูน 1 จุด ด้วยปากกาลูกลื่นสีน้ำเงิน ขนาดหัวเขียน 0.38 มม.
- วัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของตุ่มนูนที่ผิวหนังเป็นมิลลิเมตรจากจุดที่เขียนไว้ด้วยปากกาลูกลื่น โดยใช้ไม้บรรทัดใสที่มีหน่วยวัดเป็นมิลลิเมตร กดลงไปบนตุ่มนูนเบา ๆ จนสุด ให้เห็นสีแดงที่จางลง จะเห็นเป็นขอบเขตตัดกับผิวหนังบริเวณรอบตุ่มนูนซึ่งยังคง มีสีแดงอยู่ แล้วบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลเป็นมิลลิเมตร
- นำความยาวเส้นผ่านศูนย์กลางที่มากที่สุด 2 ค่ามาคำนวณเป็นค่าเฉลี่ย หากค่าเฉลี่ยที่ได้จากการฉีดซีรัมหรือพลาสมามีขนาดใหญ่กว่ากว่าค่าเฉลี่ยที่ได้จากการฉีดสารควบคุมลบตั้งแต่ 1.5 มม.เป็นต้นไป ถือว่าตรวจได้ผลบวก
- บริเวณที่ทดสอบด้วยการฉีดสารละลายฮิสทามีนต้องตรวจได้ผลบวกเมื่อเทียบกับบริเวณที่ฉีดสารควบคุมลบ จึงจะนำผลทดสอบไปวิเคราะห์ต่อได้
- หากผลที่ได้ไม่ชัดเจน ให้ทำการตรวจซ้ำที่ระยะเวลาอีก 1 สัปดาห์
- ขณะทำ ASST และ APST แพทย์ผู้วิจัยจะยังไม่ทราบผล BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay

5. BHRA

- ที่ห้องปฏิบัติการสาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก อาคารอปร ชั้น 10 ทำการสกัดสารละลายเม็ดเลือดขาวซึ่งมีเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลเป็นส่วนประกอบด้วยวิธี Ficoll-Hypaque density gradient centrifugation โดยใช้ IsoPrep Solution (Robbins Scientific Corporation,Sunnyvale, CA, USA) จากผู้บริจาคที่มีสุขภาพแข็งแรง 2 คน ซึ่งไม่มีการรับประทานยาที่เป็นสารต้านฮิสทามีน ไม่มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ และทำการทดสอบแล้วว่ามีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่สามารถทำปฏิกิริยากับสารภูมิต้านทานต่อ IgE และซีรัมของผู้ป่วยได้หลายคน[21, 22, 92] ร่วมกับมีค่า spontaneous histamine release น้อยกว่าร้อยละ 3[15, 16]

- คนที่ 1 ไม่เป็นโรคภูมิแพ้ มีคุณสมบัติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลเป็น poor endogenous IgE sensitized (ปริมาณสารภูมิต้านทานชนิด IgE ในซีรัม 4.5 IU/mL)
- คนที่ 2 เป็นโรคภูมิแพ้ มีคุณสมบัติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลเป็น endogenous IgE sensitized (ปริมาณสารภูมิต้านทานชนิด IgE ในซีรัม 151 IU/mL)[13, 15, 50, 51, 91, 125, 126]

โดยทำการปรับความเข้มข้นของปริมาณเม็ดเลือดขาวเป็น 20×10^6 เซลล์/ มล.[47]

- ทำการทดสอบตามระเบียบคู่มือของ Immuno-Biological Laboratories, Inc. (IBL-America) สำหรับ Histamine Release และ Histamine ELISA (IBL-America, MN, USA) โดยปรับสัดส่วนของสารละลายเม็ดเลือดขาวที่ใช้ต่อซีรัม และสารละลาย anti-IgE ของผู้ป่วยเป็น 50 ไมโครลิตรต่อ 50 ไมโครลิตร
- วัดระดับของฮิสทามีนด้วยกลวิธี ELISA โดยอ่านผลใน 10 นาที เทียบกับเส้นโค้งการเทียบมาตรฐาน (calibration curve)
- คำนวณ serum specific histamine release จากสูตร

$$\text{serum specific histamine release} = \frac{\text{serum-induced histamine release} - \text{spontaneous release}}{\text{total histamine} - \text{spontaneous release}} \times 100\%$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลเป็นค่า serum specific histamine release

- ถือว่าตรวจได้ผลบวกหากมีปริมาณการหลั่งฮิสทามีน (serum specific histamine release) ที่มากกว่าค่าเฉลี่ยรวมกับ 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean + 2SD) ของประชากรปกติเมื่อทดสอบด้วยเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลจากคนปกติคนเดียวกัน[16, 45, 47-51] โดยการวิจัยนี้ใช้ค่าที่ได้จากการทดสอบ BHRA ในคนปกติ 20 รายซึ่งผ่านการซักประวัติและตรวจร่างกายแล้วว่าสุขภาพแข็งแรงไม่เป็นภูมิแพ้ ไม่มีโรคลมพิษ และไม่อยู่ระหว่างรับประทานยาที่เป็นสารต้านฮิสทามินหรือมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน มีระดับสารภูมิต้านทานชนิด IgE ในซีรัม คิดเป็นค่ามัธยฐาน 19.6 IU/mL (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 5, 33.7 IU/mL)

- หากผลที่ได้ไม่ชัดเจน ให้ทำการตรวจซ้ำ

6. Anti-FcεRIα autoantibody assay

- ที่ห้องปฏิบัติการสาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก อาคารอปร ชั้น 10 ทำการทดสอบตามระเบียบคู่มือของ MyBioSource สำหรับ Human high affinity immunoglobulin epsilon receptor subunit alpha (FCER1A) ELISA Kit (MyBioSource, San Diego, CA, USA) โดยทำการทดสอบทั้งหมด 2 ครั้งสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน

3.3 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลจากแผนกผู้ป่วยนอก สาขาวิชาตจวิทยา และห้องปฏิบัติการสาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวบรวมไว้ที่ตู้ล็อกกุญแจสำหรับเก็บข้อมูลงานวิจัยคลินิก

ผู้เก็บและบันทึกข้อมูลคือ ผู้วิจัย นักเทคนิคการแพทย์และนักวิทยาศาสตร์การแพทย์

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง)Dermatology Life Quality Index, DLQI Thai version)[124]

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป IBM SPSS Statistics 19.0

1. การสรุปข้อมูล (summarization of data)

- ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของสัดส่วน และร้อยละ
    - เพศ, ประวัติโรคภูมิแพ้ (atopy, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis), ประวัติโรคภูมิแพ้ของญาติลำดับที่ 1, การมีภาวะแองจีโออีดีมา, ความผิดปกติของผล การตรวจ Thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid antibodies (antithyroglobulin, antithyroid peroxidase), ผลการตรวจ ASST, APST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay

- ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) หรือค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (interquartile range, IQR) ตามลักษณะการกระจายตัวของข้อมูลที่ได้
    - อายุ (ปี), อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี), ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน), ความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ (วัน/สัปดาห์), ระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษ (urticaria activity score, UAS7)[4] และคะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง[124]

2. การทดสอบสมมติฐาน (hypothesis testing)

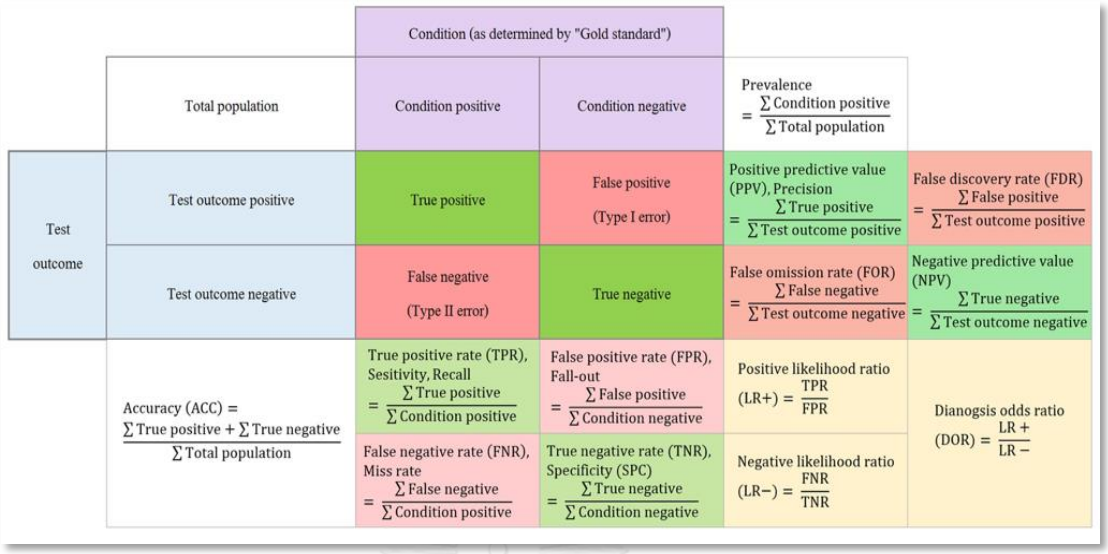
- เปรียบเทียบความแตกต่างของความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST ด้วยวิธี McNemar's Chi-square test

  กำหนดนัยสำคัญทางสถิติของ 2-tailed *p* value คือน้อยกว่า 0.05

- การคำนวณหาค่าต่าง ๆ ที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวินิจฉัยของ ASST และ APST

  สร้างตาราง 2x2 จำนวน 4 ตารางสำหรับผล ASST เทียบกับผล BHRA, ผล APST เทียบกับผล BHRA, ผล ASST เทียบกับผล anti-FcεRIα autoantibody assay และผล APST เทียบกับผล anti-FcεRIα autoantibody assay แล้วนำข้อมูลมาคำนวณหาความไว ความจำเพาะ ค่าทำนาย (predictive values) likelihood ratio ความแม่น (accuracy) และ diagnostic odds ratio ดังสูตร

ตารางที่ 3 แสดงสูตรในการคำนวณค่าต่าง ๆ ที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวินิจฉัย



- เปรียบเทียบประสิทธิภาพการวินิจฉัยของ ASST และ APST โดยดูจากค่า diagnostic odds ratio ที่คำนวณได้[127]
- การคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่าง ASST และ APST รวมถึงระหว่าง BHRA และ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody immunoassay

  ใช้ Cohen's kappa coefficient (**K**) ในการประเมินความสัมพันธ์ของการทดสอบ โดยคำนวณจากสูตร

$$\kappa = \frac{\Pr(a) - \Pr(e)}{1 - \Pr(e)}$$

เมื่อ

Pr(a) = Relative observed agreement among raters

Pr(e) = Hypothetical probability of chance agreement

โดย

K	< 0	No agreement
K	0-0.20	Slight agreement

K	0.21-0.40	Fair agreement
K	0.41-0.60	Moderate agreement
K	0.61-0.80	Substantial agreement
K	0.81-1	Almost perfect agreement[128]

บทที่ 4
รายงานผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เก็บรวบรวมผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองได้ทั้งหมดจำนวน 60 ราย โดยมีลักษณะของผู้ป่วย (patient characteristics) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะของผู้ป่วย (*N* = 60)

ลักษณะของผู้ป่วย	***N* (%),** ***M* (*SD*) หรือ *Mdn* (*IQR*)***
เพศ	
หญิง	54 (90%)
ชาย	6 (10%)
อายุ (ปี)	39.8 (13.2)
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)	36.8 (13.5)
ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน)	11.5 (6, 36)*
ความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ (วัน/สัปดาห์)	5.4 (2.1)
ระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษ (UAS7)	29.4 (11.2)
การมีภาวะแองจิโออีดีมา	19 (31.7%)
คะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผูปวยโรคผิวหนัง (DLQI Thai version)	9 (4, 14)*
ประวัติโรคภูมิแพ้[a]	28 (46.7%)
ประวัติโรคภูมิแพ้[a] **ของญาติลำดับที่ 1**	24 (40%)
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ	7 (13.2%)
ระดับ thyroid antibodies[b] **สูงผิดปกติ**	13 (24.1%)
ขนาดของตุ่มนูนจากการฉีดสารควบคุมเข้าใต้ผิวหนัง (มิลลิเมตร)	
น้ำเกลือ	10.87 (1.15)
สารละลาย sodium citrate	11.12 (0.91)
สารละลายฮิสทามีน	17.96 (3.05)

โดยแสดงข้อมูลเชิงลักษณะในรูปของจำนวนและร้อยละ และแสดงข้อมูลเชิงปริมาณในรูปของค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ ตามลักษณะการกระจายตัวของข้อมูลที่ได้

N (%)	จำนวน (ร้อยละ)
M (*SD)*	ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
Mdn (*IQR*)*	ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)
DLQI Thai version	Dermatology Life Quality Index (Thai version) score[124]
UAS7	Urticaria activity score[4]

[a]Atopy, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis

[b]*N* = 53

[c]Antithyroglobulin and/ or antithyroid peroxidase, *N* = 54

พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองในงานวิจัยนี้เป็นผู้หญิงถึงร้อยละ 90 เป็นผู้ชายเพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั้งหมด มีอายุเฉลี่ยประมาณ 39.8 ปี เริ่มมีผื่นลมพิษเรื้อรังตั้งแต่อายุประมาณ 36.8 ปี และมีระยะเวลาที่เป็นโรคมาแล้วประมาณ 11.5 เดือน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นเฉลี่ย 5.4 วันใน 1 สัปดาห์ โดยมีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] เฉลี่ย 29.1 คะแนน พบภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 31.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด และเมื่อใช้แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง (DLQI Thai version)[124] พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้คะแนนประมาณ 9 จาก 30 คะแนน

ผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองในงานวิจัยนี้มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 46.7 และ 40 ตามลำดับ

นอกจากนี้เมื่อทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์และระดับ thyroid antibodies ที่สูงผิดปกติได้ในร้อยละ 13.2 และ 24.1 ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

ผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองทั้ง 60 คน ได้รับการตรวจด้วยวิธี ASST และ APST มีขนาดของตุ่มนูนจากการฉีดน้ำเกลือ สายละลาย Na citrate และสารละลายฮิสทามีนเฉลี่ย 10.87, 11.12 และ17.96 มม.ตามลำดับ โดยมีผลการทดสอบดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบผลการตรวจระหว่างวิธี ASST และ APST (*N* = 60)

โดยแสดงข้อมูลในรูปของจำนวน (ร้อยละ)

จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		**ASST**		**Total**
		+	-	
APST	**+**	8 (13.3%)	4 (6.7%)	12 (20%)
	-	16 (26.7%)	32 (53.3%)	48 (80%)
Total		24 (40%)	36 (60%)	60 (100%)

- การทดสอบได้ผลเป็นลบ

+ การทดสอบได้ผลเป็นบวก

APST วิธีทดสอบโดยการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง

ASST วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง

มีผู้ป่วยที่ทดสอบพบผลบวกจาก ASST และ APST ร้อยละ 40 และ 20 ตามลำดับ โดยเป็นผู้ที่ทดสอบได้ผลบวกจากทั้ง ASST และ APST 8 ราย (ร้อยละ 13.3) ได้ผลลบจากทั้ง ASST และ APST 32 ราย (ร้อยละ 53.3) ได้ผลบวกจาก ASST แต่ทดสอบด้วย APST แล้วได้ผลลบ 16 ราย (ร้อยละ 26.7) และได้ผลบวกจาก APST แต่ทดสอบด้วย ASST แล้วได้ผลลบ 4 ราย (ร้อยละ 6.7)

ใช้สถิติ Cohen's kappa coefficient คำนวณหาระดับความสอดคล้องระหว่าง ASST กับ APST พบค่า kappa 0.242 โดยช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ 0.011 ถึง 0.474

ตารางที่ 6 แสดงความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST และ APST (*N* = 60)

Skin test	**ASST**	**APST**	***p*-value**
ความชุกของการตรวจพบผลบวก	40%	20%	0.012*
95%CI	27.6-53.5%	10.8-32.3%	

โดยแสดงข้อมูลเป็นร้อยละ คำนวณโดยใช้สถิติ McNemar's Chi-square test และกำหนดนัยสำคัญทางสถิติของ 2-tailed *p*-value คือน้อยกว่า 0.05

*p-value < 0.05

95%CI ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

ASST วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง

APST วิธีทดสอบโดยการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง

จะเห็นได้ว่าความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธี ASST นั้น มากกว่า APST อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 40 เทียบกับร้อยละ 20, p-value 0.012)

เนื่องจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่เก็บมามีลักษณะขุ่น (lipemia) อยู่ 2 ราย ผู้วิจัยจึงทำการคัดออกจากการทดสอบ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay เพราะมีแนวโน้มจะทำให้เกิดผลทดสอบลวงได้ โดยอาจไปรบกวนการอ่านค่าความเข้มข้นของสารที่ต้องการตรวจวัดเนื่องจากผู้วิจัยใช้กลวิธี ELISA ในการตรวจทั้ง 2 อย่างนี้ ซึ่ง ELISA ต้องอาศัยความแตกต่างของความเข้มของสีในการวัดระดับสารที่ต้องการ

เมื่อทำการทดสอบ BHRA จากซีรัมของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองทั้ง 58 คน ทดสอบ BHRA ให้ผลบวก 16 ราย (ร้อยละ 27.6) และสามารถนำผลการทดสอบด้วยวิธี ASST และ APST มาเปรียบเทียบกับการทดสอบ BHRA ได้ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงผลการตรวจด้วยวิธี ASST และ APST เปรียบเทียบกับ BHRA (N = 60)

จำนวนผู้ป่วย		ASST				APST			
		Anti-FcεRIα +	Anti-FcεRIα -	Anti-FcεRIα N/A	Total	Anti-FcεRIα +	Anti-FcεRIα -	Anti-FcεRIα N/A	Total
Skin test	+	6	18	0	24	2	10	0	12
	-	9	25	2	36	13	33	2	48
Total		15	43	2	60	15	43	2	60

Diagnostic performance	ASST Value	ASST 95%CI Lower	ASST 95%CI Upper	APST Value	APST 95%CI Lower	APST 95%CI Upper
Sensitivity (%)	40	16.3	67.7	13.3	1.66	40.5
Specificity (%)	58.1	42.1	73	76.7	61.4	88.2
PPV (%)	25	9.77	46.7	16.7	2.09	48.4
NPV (%)	73.5	55.6	87.1	71.7	56.5	84
LR+	0.956	0.468	1.95	0.573	0.141	2.32
LR-	1.03	0.636	1.68	1.13	0.873	1.46
Accuracy (%)	53.4	39.9	66.7	60.3	46.6	73
DOR	0.93	0.29	2.98	0.51	0	2.4

โดยแสดงเป็นจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการตรวจด้วยวิธี ASST APST และ BHRA แล้วได้ผลลัพธ์ในรูปแบบต่าง ๆ ร่วมกับค่าจากการคำนวณที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวินิจฉัย ซึ่งกำกับด้วยช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

Accuracy	ความแม่น
APST	วิธีทดสอบโดยการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง
ASST	วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง
BHRA	การทดสอบ basophil histamine release assay
DOR	Diagnostic odds ratio
LR-	Likelihood ratio สำหรับผลทดสอบลบ
LR+	Likelihood ratio สำหรับผลทดสอบบวก
NPV	ค่าทำนายผลลบ
PPV	ค่าทำนายผลบวก
Sensitivity	ความไว
Specificity	ความจำเพาะ

พบว่าในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง เมื่อเปรียบเทียบกับ BHRA แล้ว ค่าความไว, ความจำเพาะ, ค่าทำนายผลบวก, ค่าทำนายผลลบ, likelihood ratio สำหรับผลทดสอบบวก, likelihood ratio สำหรับผลทดสอบลบ, ความแม่น, และ diagnostic odds ratio มีค่าร้อยละ 31.3, ร้อยละ 54.8, ร้อยละ 20.8, ร้อยละ 67.6, 0.691, 1.26, ร้อยละ 48.3 และ 0.55 สำหรับ ASST และมีค่าร้อยละ 12.5, ร้อยละ 76.2, ร้อยละ 16.7, ร้อยละ 69.6, 0.525, 1.15, ร้อยละ 58.6 และ 0.457 สำหรับ APST

เมื่อทำการทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay จากซีรัมของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองทั้ง 58 คน มีสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα 15 ราย (ร้อยละ 25.9) และสามารถนำผลการทดสอบด้วยวิธี ASST และ APST มาเปรียบเทียบกับ anti-FcεRIα autoantibody assay ได้ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงผลการตรวจด้วยวิธี ASST และ APST เปรียบเทียบกับ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay (*N* = 60)

ลักษณะของผู้ป่วย	*N* (%) หรือ *Mdn* (*IQR*)		*p*-value
	ASST + (*n* = 24)	ASST - (*n* = 36)	
เพศ			1.000
หญิง	22 (91.7%)	32 (88.9%)	
ชาย	2 (8.3%)	4 (11.1%)	
อายุ (ปี)	39.5 (30.5, 48.5)	41.5 (30, 48)	0.892
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)	37.5 (30, 46.5)	37 (24.5, 46)	0.850
ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน)	10.5 (5.75, 24)	12 (6.25, 48)	0.352
มีความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ 7 วัน/สัปดาห์	16 (66.7%)	19 (52.8%)	0.423
ระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษ (UAS7) 42 คะแนน	8 (33.3%)	11 (30.6%)	1.000
การมีภาวะแองจีโออีดีมา	10 (41.7%)	9 (25%)	0.257
คะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง (DLQI Thai version)	8 (3, 11)	11.5 (5, 16)	0.101
ประวัติโรคภูมิแพ้[a]	12 (50%)	16 (44.4%)	0.793
ประวัติโรคภูมิแพ้[a] **ของญาติลำดับที่ 1**	7 (29.2%)	17 (47.2%)	0.189
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ	3 (15.8%)	4 (11.8%)	1.000
ระดับ thyroid antibodies[b] **สูงผิดปกติ**	5 (25%)	8 (23.5%)	1.000

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โดยแสดงเป็นจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการตรวจด้วยวิธี ASST APST และ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay แล้วได้ผลลัพธ์ในรูปแบบต่าง ๆ ร่วมกับค่าจากการคำนวณที่แสดงถึงประสิทธิภาพการวินิจฉัย ซึ่งกำกับด้วยช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

Accuracy ความแม่น

Anti-Fc**ε**RI**α** การทดสอบ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay

APST วิธีทดสอบโดยการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง

ASST วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง

DOR Diagnostic odds ratio

LR- Likelihood ratio สำหรับผลทดสอบลบ

LR+ Likelihood ratio สำหรับผลทดสอบบวก

NPV ค่าทำนายผลลบ

PPV ค่าทำนายผลบวก

Sensitivity ความไว

Specificity ความจำเพาะ

พบว่าในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง เมื่อเปรียบเทียบกับ anti-FcεRIα autoantibody assay แล้ว ค่าความไว, ความจำเพาะ, ค่าทำนายผลบวก, ค่าทำนายผลลบ, likelihood ratio สำหรับผลทดสอบบวก, likelihood ratio สำหรับผลทดสอบลบ, ความแม่น, และ diagnostic odds ratio มีค่าร้อยละ 40, ร้อยละ 58.1, ร้อยละ 25, ร้อยละ 73.5, 0.956, 1.03, ร้อยละ 53.4 และ 0.93 สำหรับ ASST และมีค่ามีค่าร้อยละ 13.3, ร้อยละ 76.7, ร้อยละ 16.7, ร้อยละ 71.7, 0.573, 1.13, ร้อยละ 60.3 และ 0.51 สำหรับ APST

สามารถสรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงประสิทธิภาพการวินิจฉัยของ ASST และ APST เมื่อเปรียบเทียบกับ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay (*N* = 58)

ลักษณะของผู้ป่วย	*N* (%) หรือ *Mdn* (*IQR*)		*p*-value
	APST + (*n* = 12)	APST - (*n* = 48)	
เพศ			1.000
หญิง	11 (91.7%)	43 (89.6%)	
ชาย	1 (8.3%)	5 (10.4%)	
อายุ (ปี)	30.5 (23.5, 42)	43 (34, 49)	0.085
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)	30.5 (18.5, 39)	39 (27.5, 46.5)	0.118
ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน)	17 (7.5, 54)	11.5 (5.75, 36)	0.447
มีความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ 7 วัน/สัปดาห์	6 (50%)	29 (60.4%)	0.532
ระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษ (UAS7) 42 คะแนน	7 (58.3%)	12 (25%)	0.039*
การมีภาวะแองจิโออีดีมา	6 (50%)	13 (27.1%)	0.169
คะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง (DLQI Thai version)	9.5 (4, 15.5)	9 (4, 13.5)	0.904
ประวัติโรคภูมิแพ้[a]	7 (58.3%)	21 (43.8%)	0.520
ประวัติโรคภูมิแพ้[a] **ของญาติลำดับที่ 1**	6 (50%)	18 (37.5%)	0.517
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ	3 (25%)	4 (9.8%)	0.135
ระดับ thyroid antibodies[b] **สูงผิดปกติ**	2 (16.7%)	11 (26.2%)	1.000

Accuracy	ความแม่น
Anti-Fc**ε**RI**α**	การทดสอบ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay
APST	วิธีทดสอบโดยการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง
ASST	วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง
BHRA	การทดสอบ basophil histamine release assay
DOR	Diagnostic odds ratio
LR-	Likelihood ratio สำหรับผลทดสอบลบ
LR+	Likelihood ratio สำหรับผลทดสอบบวก
NPV	ค่าทำนายผลลบ
PPV	ค่าทำนายผลบวก
Sensitivity	ความไว
Specificity	ความจำเพาะ

เมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay และ BHRA ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองทั้ง 60 คน สามารถแสดงได้ดังตารางที่ 10

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบผลการตรวจระหว่างวิธี anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay และ BHRA (*N* = 58)

จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		**BHRA**		**Total**
		+	-	
Anti-Fc**ε**RI**α**	**+**	6 (10.34%)	9 (15.52%)	15 (25.86%)
	-	10 (17.24%)	33 (56.9%)	43 (74.14%)
Total		16 (27.59%)	42 (72.41%)	58 (100%)

โดยแสดงข้อมูลในรูปของจำนวน (ร้อยละ)

- การทดสอบได้ผลเป็นลบ

+	การทดสอบได้ผลเป็นบวก
Anti-FcεRIα	การทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay
BHRA	การทดสอบ basophil histamine release assay

มีผู้ป่วยที่ทดสอบพบผลบวกจาก BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ร้อยละ 27.59 และ 25.86 ตามลำดับ โดยเป็นผู้ที่ทดสอบได้ผลบวกจากทั้ง BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay 6 ราย (ร้อยละ 10.34) ได้ผลลบจากทั้ง BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay 33 ราย (ร้อยละ 56.9) ได้ผลบวกจาก BHRA แต่ทดสอบด้วย anti-FcεRIα autoantibody assay แล้วได้ผลลบ 10 ราย (ร้อยละ 17.24) และได้ผลบวกจาก anti-FcεRIα autoantibody assay แต่ทดสอบด้วย BHRA แล้วได้ผลลบ 9 ราย (ร้อยละ 15.52)

ใช้สถิติ Cohen's kappa coefficient คำนวณหาระดับความสอดคล้องระหว่าง BHRA กับ anti-FcεRIα autoantibody assay พบค่า kappa 0.164 โดยช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ -0.107 ถึง 0.435

ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม

ทำการเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ทดสอบ ASST ได้ผลบวก และกลุ่มที่ทดสอบ ASST ได้ผลลบ ดังแสดงในตารางที่ 11

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 11 แสดงลักษณะของผู้ป่วย แบ่งตามผลการทดสอบ ASST (*N* = 60)

ลักษณะของผู้ป่วย	N (%) หรือ Mdn (IQR)		p-value
	ASST + (n = 24)	ASST - (n = 36)	
เพศ			1.000
หญิง	22 (91.7%)	32 (88.9%)	
ชาย	2 (8.3%)	4 (11.1%)	
อายุ (ปี)	39.5 (30.5, 48.5)	41.5 (30, 48)	0.892
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)	37.5 (30, 46.5)	37 (24.5, 46)	0.850
ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน)	10.5 (5.75, 24)	12 (6.25, 48)	0.352
มีความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ 7 วัน/สัปดาห์	16 (66.7%)	19 (52.8%)	0.423
มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษ (UAS7) 42 คะแนน	8 (33.3%)	11 (30.6%)	1.000
การมีภาวะแองจิโออีดีมา	10 (41.7%)	9 (25%)	0.257
คะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง (DLQI Thai version)	8 (3, 11)	11.5 (5, 16)	0.101
ประวัติโรคภูมิแพ้[a]	12 (50%)	16 (44.4%)	0.793
ประวัติโรคภูมิแพ้[a] **ของญาติลำดับที่ 1**	7 (29.2%)	17 (47.2%)	0.189
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ	3 (15.8%)[c]	4 (11.8%)[d]	1.000
ระดับ thyroid antibodies[b] **สูงผิดปกติ**	5 (25%)[e]	8 (23.5%)[d]	1.000

โดยแสดงข้อมูลเชิงลักษณะในรูปของจำนวน (ร้อยละ) และคำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test แสดงข้อมูลเชิงปริมาณในรูปของค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) และคำนวณโดยใช้สถิติ Mann–Whitney U test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติของ 2-tailed *p*-value คือน้อยกว่า 0.05

*p-value < 0.05

N (%)	จำนวน (ร้อยละ)
Mdn (*IQR*)	ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)
ASST	วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง
DLQI Thai version	Dermatology Life Quality Index (Thai version) score[124]
UAS7	Urticaria activity score[4]

[a]Atopy, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis

[b]Antithyroglobulin and/ or antithyroid peroxidase

[c]*n* = 19

[d]*n* = 34

[e]*n* = 20

พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งมีผลทดสอบ ASST เป็นบวก มีสัดส่วนจำนวนผู้หญิงร้อยละ 91.7 ขณะที่กลุ่มซึ่งผลทดสอบเป็นลบมีสัดส่วนจำนวนผู้หญิงร้อยละ 88.9 กลุ่มซึ่งมีผลทดสอบเป็นบวกมีอายุ อายุที่เริ่มมีผื่นลมพิษเรื้อรัง และระยะเวลาที่เป็นโรคประมาณ 39.5 ปี, 37.5 ปี และ 10.5 เดือน ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มซึ่งมีผลทดสอบเป็นลบมีอายุ อายุที่เริ่มเกิดผื่นลมพิษเรื้อรัง และระยะเวลาที่เป็นโรคประมาณ 41.5 ปี, 37 ปี และ 12 เดือน ตามลำดับ

มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวันประมาณร้อยละ 66.7 ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ได้ 42 คะแนน ประมาณร้อยละ 33.3 มีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 41.7 ของผู้ป่วยที่ทดสอบ ASST ได้ผลบวก ขณะที่มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวันประมาณร้อยละ 52.8 ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ได้ 42 คะแนน ประมาณร้อยละ 30.6 มีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลลบ และเมื่อใช้แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง)DLQI Thai version([124] พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้คะแนนประมาณ 8 และ 11.5 ในกลุ่มที่ทดสอบได้ผลบวกและกลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบตามลำดับ

ในกลุ่มที่มีผลทดสอบ ASST เป็นบวก มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 50 และ 29.2 ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นลบ มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 44.4 และ 47.2 ตามลำดับ

พบความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์และระดับ thyroid antibodies ที่สูงผิดปกติได้ในร้อยละ 15.8 และ 25 ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ ASST เป็นบวก และร้อยละ 11.8 และ 23.5 ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นลบ

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะของผู้ป่วย ระหว่างกลุ่มที่มีผลทดสอบ ASST เป็นบวกและกลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นลบ

ทำการเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ทดสอบ APST ได้ผลบวก และกลุ่มที่ทดสอบ APST ได้ผลลบ ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงลักษณะของผู้ป่วย แบ่งตามผลการทดสอบ APST (*N* = 60)

ลักษณะของผู้ป่วย	N (%) หรือ Mdn (IQR)		p-value
	APST + (n = 12)	APST - (n = 48)	
เพศ			1.000
หญิง	11 (91.7%)	43 (89.6%)	
ชาย	1 (8.3%)	5 (10.4%)	
อายุ (ปี)	30.5 (23.5, 42)	43 (34, 49)	0.085
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)	30.5 (18.5, 39)	39 (27.5, 46.5)	0.118
ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน)	17 (7.5, 54)	11.5 (5.75, 36)	0.447
มีความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ 7 วัน/สัปดาห์	6 (50%)	29 (60.4%)	0.532
ระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษ (UAS7) 42 คะแนน	7 (58.3%)	12 (25%)	0.039*
การมีภาวะแองจีโออีดีมา	6 (50%)	13 (27.1%)	0.169
คะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ปวยโรคผิวหนัง (DLQI Thai version)	9.5 (4, 15.5)	9 (4, 13.5)	0.904
ประวัติโรคภูมิแพ้[a]	7 (58.3%)	21 (43.8%)	0.520
ประวัติโรคภูมิแพ้[a] **ของญาติลำดับที่ 1**	6 (50%)	18 (37.5%)	0.517
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ	3 (25%)	4 (9.8%)[c]	0.135
ระดับ thyroid antibodies[b] **สูงผิดปกติ**	2 (16.7%)	11 (26.2%)[d]	1.000

โดยแสดงข้อมูลเชิงลักษณะในรูปของจำนวน (ร้อยละ) และคำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test แสดงข้อมูลเชิงปริมาณในรูปของค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) และคำนวณโดยใช้สถิติ Mann–Whitney U test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติของ 2-tailed *p*-value คือน้อยกว่า 0.05

*p-value < 0.05

N (%)	จำนวน (ร้อยละ)
Mdn (*IQR*)	ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)
APST	วิธีทดสอบโดยการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าในผิวหนัง
DLQI Thai version	Dermatology Life Quality Index (Thai version) score[124]
UAS7	Urticaria activity score[4]

[a]Atopy, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis

[b]Antithyroglobulin and/ or antithyroid peroxidase

[c]n = 41

[d]n = 42

พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งมีผลทดสอบ APST เป็นบวก มีสัดส่วนจำนวนผู้หญิงร้อยละ 91.7 ขณะที่กลุ่มซึ่งผลทดสอบเป็นลบมีสัดส่วนจำนวนผู้หญิงร้อยละ 89.6 กลุ่มซึ่งมีผลทดสอบเป็นบวกมีอายุ อายุที่เริ่มมีผื่นลมพิษเรื้อรัง และระยะเวลาที่เป็นโรคประมาณ 30.5 ปี, 30.5 ปี และ 17 เดือน ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มซึ่งมีผลทดสอบเป็นลบมีอายุ อายุที่เริ่มเกิดผื่นลมพิษเรื้อรัง และระยะเวลาที่เป็นโรคประมาณ 43 ปี, 39 ปี และ 11.5 เดือน ตามลำดับ

มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวันประมาณร้อยละ 50 ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ได้ 42 คะแนน ประมาณร้อยละ 58.3 มีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ทดสอบ APST ได้ผลบวก ขณะที่มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวันประมาณร้อยละ 60.4 ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ได้ 42 คะแนน ประมาณร้อยละ 25 มีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 27.1 ของผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลลบ และเมื่อใช้แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง)DLQI Thai version([124] พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้คะแนนประมาณ 9.5 และ 9 ในกลุ่มที่ทดสอบได้ผลบวกและกลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบตามลำดับ

ในกลุ่มที่มีผลทดสอบ APST เป็นบวก มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 58.3 และ 50 ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นลบ มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 43.8 และ 37.5 ตามลำดับ

พบความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์และระดับ thyroid antibodies ที่สูงผิดปกติได้ในร้อยละ 25 และ 16.7 ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ APST เป็นบวก และร้อยละ 9.8 และ 26.2 ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นลบ

โดยกลุ่มที่ทดสอบ APST ได้ผลบวก มีผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ได้ 42 คะแนน มากกว่ากลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 58.3 เทียบกับร้อยละ 25, *p*-value 0.039) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะอื่น ๆ ของผู้ป่วย ระหว่างกลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นบวกและกลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นลบ

นอกจากนี้ ในการทดสอบ APST พบว่าผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 13.3) มีขนาดของตุ่มนูนที่ผิวหนังจากการฉีดสารละลาย Na citrate ในน้ำเกลือ ใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 1.5 มม. เมื่อเทียบกับขนาดของตุ่มนูนที่ผิวหนังจากการฉีดน้ำเกลือเพียงอย่างเดียว

ทำการเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ทดสอบ BHRA ได้ผลบวก และกลุ่มที่ทดสอบ BHRA ได้ผลลบ ดังแสดงในตารางที่ 13

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 13 แสดงลักษณะของผู้ป่วย แบ่งตามผลการทดสอบ BHRA (*N* = 58)

ลักษณะของผู้ป่วย	N (%) หรือ Mdn (IQR)		p-value
	BHRA + (n = 16)	BHRA - (n = 42)	
เพศ			1.000
หญิง	15 (93.8%)	37 (88.1%)	
ชาย	1 (6.3%)	5 (11.9%)	
อายุ (ปี)	43.5 (35.5, 49.5)	37.5 (27, 44)	0.117
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)	41 (32, 45.5)	36.5 (24, 44)	0.183
ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน)	7.25 (5.5, 24)	13.5 (7, 36)	0.260
มีความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ 7 วัน/สัปดาห์	13 (81.3%)	21 (50%)	0.039*
ระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษ (UAS7)	38.5 (28, 42)	28 (21, 35)	0.007*
การมีภาวะแองจีโออีดีมา	5 (31.3%)	14 (33.3%)	1.000
คะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ปวยโรคผิวหนัง (DLQI Thai version)	11.5 (8.5, 16)	8 (3, 13)	0.136
ประวัติโรคภูมิแพ้[a]	3 (18.8%)	25 (59.5%)	0.008*
ประวัติโรคภูมิแพ้[a] **ของญาติลำดับที่ 1**	4 (25%)	19 (45.2%)	0.232
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ	1 (6.7%)[c]	6 (16.7%)[d]	0.661
ระดับ thyroid antibodies[b] **สูงผิดปกติ**	6 (42.9%)[e]	6 (15.8%)[f]	0.072

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

โดยแสดงข้อมูลเชิงลักษณะในรูปของจำนวน (ร้อยละ) และคำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test แสดงข้อมูลเชิงปริมาณในรูปของค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) และคำนวณโดยใช้สถิติ Mann–Whitney U test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติของ 2-tailed *p*-value คือน้อยกว่า 0.05

*p-value < 0.05

N (%) จำนวน (ร้อยละ)

Mdn (*IQR*) ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)

BHRA การทดสอบ basophil histamine release assay

DLQI Thai version Dermatology Life Quality Index (Thai version) score[124]

UAS7 Urticaria activity score[4]

[a]Atopy, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis

[b]Antithyroglobulin and/ or antithyroid peroxidase

[c]*n* = 15

[d]*n* = 36

[e]*n* = 14

[f]*n* = 38

พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งมีผลทดสอบ BHRA เป็นบวก มีสัดส่วนจำนวนผู้หญิงร้อยละ 93.8 ขณะที่กลุ่มซึ่งผลทดสอบเป็นลบมีสัดส่วนจำนวนผู้หญิงร้อยละ 88.1 กลุ่มซึ่งมีผลทดสอบเป็นบวกมีอายุ อายุที่เริ่มมีผื่นลมพิษเรื้อรัง และระยะเวลาที่เป็นโรคประมาณ 43.5 ปี, 41 ปี และ 7.25 เดือน ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มซึ่งมีผลทดสอบเป็นลบมีอายุ อายุที่เริ่มเกิดผื่นลมพิษเรื้อรัง และระยะเวลาที่เป็นโรคประมาณ 37.5 ปี, 36.5 ปี และ 13.5 เดือน ตามลำดับ

มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวันประมาณร้อยละ 81.3 ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ประมาณ 38.5 คะแนน มีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 31.3 ของผู้ป่วยที่ทดสอบ BHRA ได้ผลบวก ขณะที่มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวันประมาณร้อยละ 50 ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ประมาณ 28 คะแนน มีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 33.3 ของผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลลบ และเมื่อใช้แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง)DLQI Thai version([124] พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้คะแนนประมาณ 11.5 และ 8 ในกลุ่มที่ทดสอบได้ผลบวกและกลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบตามลำดับ

ในกลุ่มที่มีผลทดสอบ BHRA เป็นบวก มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 18.8 และ 25 ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นลบ มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 59.5 และ 45.2 ตามลำดับ โดยการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เป็นภูมิแพ้ซึ่งทดสอบ BHRA ได้ผลลบ แต่มีผลทดสอบทั้ง ASST และ anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นบวกจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.2 ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง)

พบความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์และระดับ thyroid antibodies ที่สูงผิดปกติได้ในร้อยละ 6.7 และ 42.9 ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ BHRA เป็นบวก และร้อยละ 16.7 และ 15.8 ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นลบ

โดยกลุ่มที่ทดสอบ BHRA ได้ผลบวก มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวัน มากกว่ากลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบ (ร้อยละ 81.3 เทียบกับร้อยละ 50, *p*-value 0.039) มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] มากกว่ากลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบ (คะแนน 38.5 เทียบกับ 28, *p*-value 0.007) มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้น้อยกว่ากลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะอื่น ๆ ของผู้ป่วย ระหว่างกลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นบวกและกลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นลบ

ทำการเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay ได้ผลบวก และกลุ่มที่ทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay ได้ผลลบ ดังแสดงในตารางที่ 14

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 14 แสดงลักษณะของผู้ป่วย แบ่งตามผลการทดสอบ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay (*N* = 58)

ลักษณะของผู้ป่วย	N (%) หรือ Mdn (IQR)		p-value
	Anti-Fc**ε**RI**α** + (n = 15)	Anti-Fc**ε**RI**α** - (n = 43)	
เพศ			1.000
หญิง	14 (93.3%)	38 (88.4%)	
ชาย	1 (6.7%)	5 (11.6%)	
อายุ (ปี)	43 (37, 49)	38 (27, 47)	0.248
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)	42 (36, 49)	36 (24, 44)	0.100
ระยะเวลาที่เป็นโรค (เดือน)	10 (6.5, 24)	12 (5.5, 36)	0.563
มีความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ 7 วัน/สัปดาห์	7 (46.7%)	27 (62.8%)	0.364
ระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษ (UAS7)	4 (3, 6)	4 (3, 6)	0.597
การมีภาวะแองจีโออีดีมา	6 (40%)	13 (30.2%)	0.533
คะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง (DLQI Thai version)	8 (3, 11)	10 (4, 15)	0.251
ประวัติโรคภูมิแพ้[a]	7 (46.7%)	21 (48.8%)	1.000
ประวัติโรคภูมิแพ้[a] **ของญาติลำดับที่ 1**	3 (20%)	20 (46.5%)	0.124
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ	3 (21.4%)[c]	4 (10.8%)[d]	0.360
ระดับ thyroid antibodies[b] **สูงผิดปกติ**	9 (64.3%)[c]	3 (7.9%)[e]	<0.001*

โดยแสดงข้อมูลเชิงลักษณะในรูปของจำนวน (ร้อยละ) และคำนวณโดยใช้สถิติ Fisher's exact test แสดงข้อมูลเชิงปริมาณในรูปของค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) และคำนวณโดยใช้สถิติ Mann–Whitney U test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติของ 2-tailed *p*-value คือน้อยกว่า 0.05

*p-value < 0.05

N (%) จำนวน (ร้อยละ)

Mdn (*IQR*) ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)

Anti-Fc**ε**RI**α** การทดสอบ anti-Fc**ε**RI**α** autoantibody assay

DLQI Thai version Dermatology Life Quality Index (Thai version) score[124]

UAS7 Urticaria activity score[4]

[a]Atopy, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis

[b]Antithyroglobulin and/ or antithyroid peroxidase

[c]*n* = 14

[d]*n* = 37

[e]*n* = 38

พบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งมีผลทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นบวก มีสัดส่วนจำนวนผู้หญิงร้อยละ 93.3 ขณะที่กลุ่มซึ่งผลทดสอบเป็นลบมีสัดส่วนจำนวนผู้หญิงร้อยละ 88.4 กลุ่มซึ่งมีผลทดสอบเป็นบวกมีอายุ อายุที่เริ่มมีผื่นลมพิษเรื้อรัง และระยะเวลาที่เป็นโรคประมาณ 43 ปี, 42 ปี และ 10 เดือน ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มซึ่งมีผลทดสอบเป็นลบมีอายุ อายุที่เริ่มเกิดผื่นลมพิษเรื้อรัง และระยะเวลาที่เป็นโรคประมาณ 38 ปี, 36 ปี และ 12 เดือน ตามลำดับ

มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวันประมาณร้อยละ 46.7 ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ประมาณ 28 คะแนน มีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay ได้ผลบวก ขณะที่มีผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษเกิดขึ้นทุกวันประมาณร้อยละ 62.8 ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษตาม urticaria activity score (UAS7)[4] ประมาณ 28 คะแนน มีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยร้อยละ 30.2 ของผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลลบ และเมื่อใช้แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง)DLQI Thai version([124] พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้คะแนนประมาณ 8 และ 10 ในกลุ่มที่ทดสอบได้ผลบวกและกลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบตามลำดับ

ในกลุ่มที่มีผลทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นบวก มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 46.7 และ 20 ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นลบ มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ และประวัติคนในครอบครัวเป็นภูมิแพ้คิดเป็นร้อยละ 48.8 และ 46.5 ตามลำดับ

พบความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์และระดับ thyroid antibodies ที่สูงผิดปกติได้ในร้อยละ 21.4 และ 64.3 ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นบวก

และร้อยละ 10.8 และ 7.9 ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นลบ โดยกลุ่มที่ทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay ได้ผลบวก มีระดับ thyroid antibodies ที่สูงผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่ทดสอบได้ผลลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 64.3 เทียบกับร้อยละ 7.9, *p*-value น้อยกว่า 0.001) ซึ่งเกือบทั้งหมดของผู้ป่วยที่มีสารภูมิต้านทานต่อ anti-FcεRIα และมี thyroid antibodies สูงกว่าปกตินั้น มีระดับของฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ (8 รายอยู่ในเกณฑ์ปกติและ 1 รายเป็น subclinical hypothyroidism) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีสารภูมิต้านทานต่อ anti-FcεRIα แต่มี thyroid antibodies สูงกว่าปกตินั้น 2 รายมีระดับของฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ 1 รายเป็น hyperthyroidism

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะอื่น ๆ ของผู้ป่วย ระหว่างกลุ่มที่มีผลทดสอบ anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นบวกและกลุ่มที่มีผลทดสอบเป็นลบ

เมื่อวิเคราะห์ผลการตรวจผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองโดยใช้เกณฑ์มาตรฐานในการตรวจเพื่อวินิจฉัยตามที่ EAACI[11]แนะนำ พบผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลบวกจากทั้ง ASST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.4, ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ร้อยละ 0.42 – 11.91) และมีผู้ป่วยที่ทดสอบได้ผลบวกจาก ASST และ BHRA แต่ anti-FcεRIα autoantibody assay ให้ผลเป็นลบอีก 3 ราย (ร้อยละ 5.17, ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ร้อยละ 1.08 – 14.38) จากผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการตรวจครบทั้ง ASST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay จำนวน 58 ราย

ผู้ป่วยทั้ง 2 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองในการศึกษานี้ รายหนึ่งเป็นผู้ป่วยหญิง อายุ 24 ปี มีอาการของโรคลมพิษมาแล้ว 6 เดือน มีผื่นขึ้นทุกวัน โดยไม่มีมีภาวะแองจีโออีดีมา มีความรุนแรงของผื่นลมพิษสูง (UAS7 28 คะแนน) ตัวโรคส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเล็กมาก (DLQI Thai version 11 คะแนน) มีระดับ antithyroid peroxidase สูงกว่าปกติโดยระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่เป็นโรคภูมิแพ้ ไม่มีโรคประจำตัว ได้รับการรักษาด้วย fexofenadine 180 มก./ วัน ส่วนอีกรายเป็นผู้ป่วยชายอายุ 68 ปี มีอาการของโรคลมพิษมาแล้ว 2 ปี มีผื่นขึ้นทุกวันและมีภาวะแองจีโออีดีมา มีความรุนแรงของผื่นลมพิษสูง (UAS7 42 คะแนน) ตัวโรคส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเล็กน้อย (DLQI Thai version 2 คะแนน) มีระดับ antithyroid antibody และ antithyroid peroxidase สูงกว่าปกติโดย

ระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่เป็นโรคภูมิแพ้ โรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง รับประทานยา enalapril 10 มก./ วัน และ simvastatin 10 มก./ วัน ได้รับการรักษาด้วย fexofenadine 180 มก./ วัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่5
อภิปรายผลการวิจัย

โรคลมพิษเป็นโรคที่พยาธิกำเนิดหลักเกิดจากเซลล์มาสต์ของผู้ป่วยได้รับการกระตุ้น ทำให้หลั่งสารตัวกลางต่าง ๆ ที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการอักเสบออกมา โดยเฉพาะฮิสทามีน ซึ่งสามารถก่อให้เกิดการขยายหลอดเลือดและมีการเพิ่มขึ้นของสภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือด ส่งผลให้สารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ รวมถึงเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบมารวมกันที่บริเวณผิวหนัง เกิดเป็นผื่นลมพิษขึ้น โดยผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังนั้น มีเพียงส่วนน้อยที่สามารถหาสาเหตุได้ ขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 70-82 ถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง[5, 7, 8] ซึ่งยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่ชัดทั้งหมด

ปัจจุบันมีการพยายามอธิบายกลไกการเกิดโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากผลการวิจัยและทฤษฎีต่าง ๆ ได้แก่

- ทฤษฎีเกี่ยวกับภาวะภูมิต้านตนเอง ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการมีสารภูมิต้านทานตนเองอยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย โดยเฉพาะสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα และสารภูมิต้านทานตนเองต่อ IgE ร่วมกับ C5a

- ทฤษฎีเกี่ยวกับปัจจัยอื่น ๆ ในซีรัมและพลาสมา ซึ่งได้แก่ (mast cell specific) histamine releasing factors, thrombin และความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือด[22, 33, 38, 129-133]

- ทฤษฎีเกี่ยวกับความผิดปกติในระดับเซลล์ โดยอาจเป็นความผิดปกติในการส่งสัญญาณหรือการทำหน้าที่ของเซลล์มาสต์ และ/หรือเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล[74, 103, 125, 134-139]

ผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองนั้น ไม่สามารถใช้ลักษณะทางคลินิกแยกออกจากผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองโดยไม่ทราบสาเหตุได้ จึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการช่วยวินิจฉัย ซึ่งในปัจจุบันก็ต้องใช้ผลบวกจากการตรวจอย่างน้อย 3 ชนิดร่วมกัน ได้แก่

- ASST

- การสอบปริมาณโดยชีววิธีซึ่งอาจใช้ BHRA หรือการแสดงออกของตัวบ่งชี้การกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล

- Anti-FcεRIα autoantibody assay และ/หรือ anti-IgE autoantibody assay[11] เพราะยังไม่มีการทดสอบวิธีใดวิธีหนึ่งที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง

โดย ASST เป็นการบ่งบอกถึงความไวปฏิกิริยาต้านตนเองจากส่วนประกอบในซีรัมที่เกิดขึ้นในกายของผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าส่วนประกอบในซีรัมนั้นคืออะไร สาเหตุของการทดสอบได้ผลบวกนอกจากสารภูมิต้านทานตนเองแล้ว อาจเป็นได้ทั้ง (mast cell specific) histamine releasing factor[140], thrombin[33] หรือ C5a[22, 23, 34] ที่ไปกระตุ้นเซลล์มาสต์หรือเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลโดยตรง อาจเกิดจาก thrombin[35-37] หรือ bradykinin[32, 36, 37] ไปกระตุ้นหลอดเลือดที่ผิวหนังก็ได้

BHRA หรือการแสดงออกของตัวบ่งชี้การกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลเป็นการตรวจหาการทำหน้าที่ในหลอดทดลอง ของส่วนประกอบในซีรัมของผู้ป่วยในการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าส่วนประกอบนั้นเป็นสารภูมิต้านทานหรือไม่ การทดสอบได้ผลบวกจึงอาจเกิดจากส่วนประกอบอื่น ๆ เช่น thrombin[33] หรือ C5a[22, 23, 34] ที่ไปกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลโดยตรงก็ได้

ส่วน anti-FcεRIα autoantibody assay และ/หรือ anti-IgE autoantibody assay นั้น สามารถบ่งบอกถึงความจำเพาะว่าเป็นสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα และ/หรือ IgE ได้ แต่ก็ไม่สามารถบอกได้ว่าสารภูมิต้านทานที่ตรวจพบนั้นเป็นสาเหตุของโรคลมพิษโดยมีการทำหน้าที่ไปกระตุ้นให้เซลล์มาสต์หรือเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลมีการหลั่งสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ รวมถึงฮิสทามีนได้หรือไม่[11]

นอกจากนี้ในระยะหลังมีการนำพลาสมามาใช้ในการทดสอบ APST เพื่อตรวจหาความไวปฏิกิริยาต้านตนเองในกาย และพบผลการทดสอบที่ขัดแย้งกันในแง่ของความชุกของการตรวจพบผลบวกของ APST[38-45, 108, 109] รวมถึงเมื่อทำการเปรียบเทียบกันกับ ASST ด้วย[38-45] โดยที่ทั้งการตรวจ ASST และ APST ก็ยังมีความแตกต่างกันของขั้นตอนการตรวจและการแปลผล ทั้งในงานวิจัยเดียวกันและแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย

การวิจัยนี้มีผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองเข้าร่วม 60 ราย โดยทำการทดสอบทั้ง ASST, APST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay แต่มีผู้ป่วย 2 รายที่สามารถทำการทดสอบ

ได้เฉพาะ ASST และ APST เนื่องจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยมีลักษณะ lipemia สามารถส่งผลรบกวนการทดสอบ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ซึ่งใช้กลวิธี ELISA

ลักษณะของผู้ป่วยทั้ง 60 ราย ส่วนใหญ่ร้อยละ 90 เป็นเพศหญิง ซึ่งถือว่ามากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบอัตราส่วนเพศหญิง:ชาย ประมาณ 2:1[1, 141-147] หรือการศึกษาในไทยที่พบเป็นเพศหญิงร้อยละ 75-81[7, 26, 42] โดยส่วนหนึ่งอาจเป็นความชุกของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองในประชากรหญิงไทยวัยผู้ใหญ่มีมากกว่าในประชากรชายจริง หรืออีกส่วนหนึ่งเพราะลักษณะทางสังคมที่ทำให้ผู้ชายไม่ค่อยมาพบแพทย์ด้วยเรื่องผื่นคันจนกว่าจะมีความรุนแรงมาก

ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุประมาณ 27-53 ปี ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้[1, 7, 26, 42, 143, 145] มีผื่นลมพิษมาแล้วประมาณเกือบ 1 ปี และมีผื่นคันมากกว่า 5 วัน/สัปดาห์ พบว่าส่วนใหญ่มีอาการรุนแรง คิดเป็นคะแนนเกือบ 30 จาก 42 เมื่อวัดด้วย UAS7[4] และมีผลกระทบต่อระดับคุณภาพชีวิตในระดับปานกลาง คิดเป็นคะแนนคุณภาพชีวิตประมาณ 9 จาก 30 เมื่อวัดด้วย DLQI Thai version[124] โดยมีภาวะแองจีโออีดีมาร่วมด้วยกว่าร้อยละ 30 คล้ายคลึงกับที่กล่าวถึงโดย Kaplan[10] ในปี 2004 และการศึกษาโดย Kulthanan และคณะ[7]ในไทยปี 2007 ขณะที่การศึกษาของ Kulthanan และคณะ[26] ในปี 2006 พบเพียงร้อยละ 7.4 และ Triwongwaranut และคณะ[42] พบร้อยละ 5 จากการศึกษาในไทย

เกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองในงานวิจัยนี้มีโรคภูมิแพ้ร่วมด้วย ประมาณเกือบ 1 ใน 4 มีระดับสารภูมิต้านทานต่อไทรอยด์สูงผิดปกติ โดยที่มีเพียงประมาณร้อยละ 13 ที่มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติ

ผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองในงานวิจัยนี้ ทดสอบ ASST ได้ผลบวกร้อยละ 40 ซึ่งมากกว่าร้อยละ 20 จากการทดสอบ APST อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.012) ขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Asero และคณะ[38] และการศึกษาที่พบความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วย APST มากกว่า ASST[41, 42, 44, 45] แต่เข้าได้กับผลการศึกษาของ Kocaturk และคณะ[40], Yildiz และคณะ[43] และ Alpay และคณะ[39] ซึ่งมีความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วย ASST มากกว่า APST ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังและผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง โดยผลที่ได้จากการวิจัยนี้ ASST และ APST มีความสอดคล้องไปในทิศทางเดียวกันแค่ในระดับพอใช้ (fair agreement) ขัดกับการศึกษาของ Altrich และคณะ[45] และ Sajedi และคณะ[41] ซึ่งพบความสอดคล้องกันในระดับสูง

น่าจะอธิบายได้จากขั้นตอนการเตรียมซีรัมสำหรับ ASST ที่นอกจากจะสามารถมีสารภูมิต้านทานตนเอง และปัจจัยที่ช่วยในการหลั่งฮิสทามีน (hiatamine releasing factors) แล้ว ในซีรัมยังมีกระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้น ซึ่งสามารถทำงานร่วมกับการกระตุ้น complement ก่อให้เกิดการสร้าง thrombin[29-31] bradykinin[32] และ C5a[31] ในปริมาณมาก โดยนอกจาก thrombin[33] และ C5a[22, 23, 34] จะสามารถกระตุ้นการหลั่งสารจากเซลล์มาสต์และเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลได้แล้ว ทั้ง thrombin[35-37] และ bradykinin[32, 36, 37] ยังสามารถไปกระตุ้นหลอดเลือดที่ผิวหนังได้โดยตรง ทำให้เกิดการขยายตัวและการเพิ่มขึ้นของสภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือดได้อีกด้วย ผลบวกจากการทดสอบ ASST จึงอาจไม่ได้เกิดจากการทำงานของสารภูมิต้านทานตนเองเพียงอย่างเดียว ขณะที่การเตรียมพลาสมาสำหรับ APST ไม่มีกระบวนการแข็งตัวของเลือดส่งผลให้ทดสอบ ASST พบผลบวกมากกว่า APST เข้าได้กับผลการศึกษาในงานวิจัยนี้ซึ่งพบว่า ASST มีความจำเพาะน้อยกว่า APST เมื่อเปรียบเทียบกับ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay

ในพลาสมานอกจากจะสามารถมีสารภูมิต้านทานตนเอง และปัจจัยที่ช่วยในการหลั่งฮิสทามีนเหมือนที่พบได้ในซีรัมแล้ว พลาสมายังมีทั้ง Na citrate, เกล็ดเลือด, รวมถึงปัจจัยและโปรตีนที่เป็น procoagulant ด้วย[43, 112]

Yildiz และคณะ[43] พบว่าผู้ป่วยและคนปกติจำนวนหนึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาเป็นตุ่มนูนแดงจากการฉีด Na citrate เข้าในผิวหนังได้ และเมื่อใช้สารละลาย Na citrate เป็นสารควบคุมลบ พบว่าไม่มีผู้ป่วยที่ทดสอบ APST เป็นบวกเลย โดยการศึกษา APST ที่ผ่านมาเกือบทั้งหมดเลือกใช้น้ำเกลือเป็นสารควบคุมลบ ไม่ได้ใช้สารละลาย Na citrate ในงานวิจัยนี้แม้โดยเฉลี่ยแล้วสารละลาย Na citrate ทำให้เกิดตุ่มนูนใหญ่กว่าน้ำเกลือเฉลี่ยเพียงประมาณ 0.25 มม. (11.12 มม. เทียบกับ 10.87 มม.) ซึ่งยังน้อยกว่าเกณฑ์การให้ผลบวกที่ 1.5 มม. แต่มากกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยก็มีขนาดของตุ่มนูนที่ผิวหนังจากการฉีดสารละลาย Na citrate ใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 1.5 มม. เมื่อเทียบกับขนาดของตุ่มนูนจากการฉีดน้ำเกลือ และหากใช้เกณฑ์การให้ผลบวกสำหรับ APST ตามการศึกษาของ Yildiz และคณะ[43] ดังแสดงในตารางที่ 3 ก็จะพบว่าการวิจัยนี้ไม่มีผู้ป่วยที่ทดสอบ APST เป็นบวกเลยเช่นเดียวกัน

เกล็ดเลือดที่ได้รับการกระตุ้น (activated platelet) เองก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับโรคลมพิษเรื้อรัง[115-117] รวมถึงความรุนแรงของโรค[117, 119]ในโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง ผู้วิจัยเห็นว่ามี

ความเป็นไปได้ในการทดสอบ APST ที่เมื่อพลาสมาถูกฉีดเข้าในผิวหนัง เกล็ดเลือดในพลาสมาอาจได้รับการกระตุ้น สามารถเป็นเหตุหนึ่งที่ช่วยส่งเสริมให้การทดสอบ APST ได้ผลบวกได้

การศึกษาที่พบความชุกของการตรวจพบผลบวกจาก APST มากกว่า ASST ส่วนหนึ่งจึงอาจเกิดจาก Na citrate หรือเกล็ดเลือดที่ได้รับการกระตุ้นหลังฉีดพลาสมาเข้าในผิวหนัง ขณะที่การวิจัยนี้เลือกใช้สารละลาย Na citrate ในน้ำเกลือในสัดส่วนเท่ากันกับที่ใช้ในการเตรียมพลาสมาเป็นสารควบคุมลบ ประกอบกับใช้ platelet-poor plasma ในการทดสอบ APST จึงได้ผลการศึกษาที่แตกต่างออกไป โดยช่วยลดโอกาสการเกิดผลบวกลวงของ APST ในการตรวจหาการทำงานของสารภูมิต้านทานตนเองของผู้ป่วย

ส่วนปัจจัยและโปรตีนที่เป็น procoagulant ในพลาสมาโดยปกติไม่น่าจะกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้เนื่องจากในพลาสมามี Na citrate คอยจับกับแคลเซียมซึ่งจำเป็นในกระบวนการแข็งตัวของเลือดและการกระตุ้น complement[113] แต่เมื่อพลาสมาถูกฉีดเข้าในผิวหนัง อาจมีแคลเซียมในเนื้อเยื่อผิวหนังมากระตุ้นให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดทำงาน มีการกระตุ้น complement และการกระตุ้นเกล็ดเลือดได้ ส่งผลต่อปริมาณ thrombin, bradykinin, C5a และเกล็ดเลือดที่ได้รับการกระตุ้น[110] แต่ไม่สมบูรณ์หรือมากเท่าในซีรัม[120, 122] เข้าได้กับผลการศึกษาในงานวิจัยนี้ที่ผู้ป่วยทดสอบ ASST ได้ผลบวกมากกว่า APST อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผู้ป่วยจำนวน 58 รายในงานวิจัยนี้พบว่าการทดสอบ BHRA ให้ผลบวกกว่า 1 ใน 4 เช่นเดียวกับการตรวจพบสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα ในของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

เมื่อทำการเปรียบเทียบ autologous skin test กับ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay พบว่า ASST มีความไว, ค่าทำนายผลบวก, likelihood ratio สำหรับผลทดสอบบวก และ diagnostic odds ratio (ซึ่งเป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพการวินิจฉัยที่ดีที่สุด[127]) มากกว่า APST แต่มีความจำเพาะ และความแม่นน้อยกว่า APST ขณะที่ค่าทำนายผลลบนั้นใกล้เคียงกัน ดังนั้นหากใช้เกณฑ์มาตรฐานหลักในการวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองตามคำแนะนำของ EAACI[11] แล้ว ASST จึงน่าจะเป็นการทดสอบที่ช่วยคัดกรองหาผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองได้ดีกว่า APST

อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาโดยละเอียดจะเห็นว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay แล้ว แม้ ASST จะมีความไวและค่าทำนายผลบวกมากกว่า APST

แต่ก็อยู่ในระดับต่ำ ทั้ง ASST และ APST จึงยังไม่เหมาะสมในการใช้เพื่อคัดกรองสำหรับวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง ส่วนความจำเพาะนั้น APST มีมากกว่า ASST APST จึงน่าจะมีประโยชน์ในการช่วยคัดแยกผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะภูมิต้านตนเองออกไปได้ดีกว่า ASST ในกรณีที่ผลทดสอบ APST เป็นลบ

การที่ ASST และ APST มี accuracy เพียงประมาณร้อยละ 50-60 เมื่อเทียบกับ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay และการที่ความสอดคล้องระหว่าง BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ในงานวิจัยนี้ เป็นไปในทิศทางเดียวกันในระดับต่ำ (slight agreement) น่าจะสามารถอธิบายได้จากข้อจำกัดของแต่ละการทดสอบเองซึ่ง autologous skin test นั้นแสดงให้เห็นถึงความไวปฏิกิริยาต้านตนเองได้ แต่ความไวปฏิกิริยาต้านตนเองที่พบอาจไม่ได้เกิดจากสารภูมิต้านทาน BHRA เองก็เป็นการตรวจหาการทำหน้าที่ในหลอดทดลอง ของส่วนประกอบในซีรัมของผู้ป่วยในการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าส่วนประกอบนั้นเป็นสารภูมิต้านทานหรือไม่ ร่วมกับอาจยังไม่มีความสมบูรณ์ในการสะท้อนให้เห็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจริงในร่างกายซึ่งเกิดกับเซลล์มาสต์เป็นหลัก ส่วน anti-FcεRIα autoantibody assay ก็เป็นการแสดงให้เห็นว่ามีสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα อยู่จริงแต่ไม่สามารถบอกได้ว่าสารภูมิต้านทานนั้น มีการทำหน้าที่สามารถกระตุ้นให้เซลล์มาสต์หรือเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลมีการหลั่งฮิสทามีนได้หรือไม่

ในการศึกษานี้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ ASST เป็นบวกและกลุ่มที่ผลเป็นลบ ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกันกับการศึกษาในไทยของ Kulthanan และคณะ[26] ขณะที่ผลการทดสอบ APST สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของผื่นลมพิษอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ทดสอบ APST ได้ผลบวก มีความรุนแรงของโรคลมพิษในระดับสูง (คะแนน UAS7 เต็ม 42 คะแนน) เทียบกับเพียง 1 ใน 4 ของกลุ่มที่ APST ได้ผลลบ

การทดสอบ BHRA พบว่าสัมพันธ์กับความถี่ในการเกิดผื่นลมพิษ ระดับบความรุนแรงของโรคและการเป็นภูมิแพ้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ที่ทดสอบ BHRA ได้ผลบวกจะมีสัดส่วนผู้ที่มีผื่นขึ้นทุกวันกว่าร้อยละ 80 และมีระดับความรุนแรงของโรคมากกว่า เทียบกับผู้ที่ทดสอบได้ผลลบซึ่งมีสัดส่วนผู้ที่มีผื่นขึ้นทุกวันอยู่เพียงร้อยละ 50 และมีระดับความรุนแรงของโรคต่ำกว่า ส่วนผู้ที่เป็นภูมิแพ้มักทดสอบ BHRA ได้ผลลบ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่ผู้ที่เป็นภูมิแพ้มีแนวโน้มที่จะมีระดับ

total IgE ในซีรัมสูง หากผู้ป่วยเหล่านี้เป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองโดยมีสาเหตุมาจากสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα แล้ว การนำซีรัมของผู้ป่วยไปทดสอบ BHRA อาจเกิดผลลบลวงได้จากการที่สารภูมิต้านทานชนิด IgE ของผู้ป่วยเข้าไปแย่งจับกับ IgE receptor บนผิวเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลของคนปกติ แต่ไม่เกิด cross-link จึงไม่มีการหลั่งฮิสทามีนออกมา ขณะที่สารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα ในซีรัมของผู้ป่วยก็ถูกขัดขวาง ไม่สามารถจับกับส่วนที่เป็น FcεRIα ของ IgE receptor ได้ โดยการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เป็นภูมิแพ้ซึ่งทดสอบ BHRA ได้ผลลบ แต่มีผลทดสอบทั้ง ASST และ anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นบวกประมาณร้อยละ 5.2 ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง

พบว่าการมีสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα สัมพันธ์กับการมีระดับสารภูมิต้านทานต่อไทรอยด์สูงกว่าปกติ โดยไม่สัมพันธ์กับระดับการทำงานของฮอร์โมนไทรอยด์ในร่างกาย ซึ่งในงานวิจัยนี้ทำการตรวจทั้ง anti-thyroglobulin และ anti-thyroperoxidase กลุ่มที่ตรวจพบสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα พบว่ามีระดับสารภูมิต้านทานต่อไทรอยด์สูงผิดปกติมากกว่าร้อยละ 60 ขณะที่กลุ่มที่ไม่มีสารภูมิต้านทานต่อ FcεRIα มีเพียงประมาณร้อยละ 8 ที่มีระดับสารภูมิต้านทานต่อไทรอยด์สูงผิดปกติ โดยส่วนใหญ่มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังมีแนวโน้มสัมพันธ์กับการมีระดับสารภูมิต้านทานต่อไทรอยด์สูงกว่าปกติ โดยพบได้ร้อยละ 12-30 เทียบกับในประชากรปกติที่พบเพียงร้อยละ 5-10[62, 146, 148] โดยในปัจจุบันความสัมพันธ์ของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองกับโรคต่อมไทรอยด์อักเสบจากภูมิต้านตนเองในเชิงสาเหตุและผลที่ตามมายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่การที่พบผู้ป่วยที่มีระดับสารภูมิต้านทานต่อไทรอยด์สูงผิดปกติร่วมกับมีสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα มากกว่าร้อยละ 60 น่าจะเกิดจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะเป็นโรคจากภูมิต้านตนเองอยู่แล้ว ในร่างกายจึงมีการผลิตสารภูมิต้านทานตนเองออกมาทั้งสารภูมิต้านทานต่อ FcεRIα และต่อไทรอยด์[149]

เมื่อพิจารณาผลการทดสอบร่วมกันทั้ง ASST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ตามเกณฑ์มาตรฐานในการตรวจเพื่อวินิจฉัยตามที่ EAACI[11]แนะนำ พบผู้ป่วย 2 ราย ที่สามารถวินิจฉัยได้ว่าเป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง ทั้ง 2 รายมีลักษณะที่พบร่วมกัน คือ มีความรุนแรงของโรคในระดับสูง และมีระดับ thyroid antibodies สูงกว่าปกติโดยยังมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ คิดเป็นความชุกของโรคลมพิษเรื้องรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง

ประมาณร้อยละ 3.4 ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองทั้งหมด ซึ่งน้อยกว่าที่เคยคาดการณ์จากการทดสอบด้วย ASST, *in vitro* bioassay (BHRA หรือ basophil activation marker), หรือการตรวจหาสารภูมิต้านทานต่อ FcεRIα และ/ หรือ IgE เพียงอย่างใดอย่างหนึ่งค่อนข้างมาก ดังนั้นการประมาณความชุกของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองจากบรรดาผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองทั้งหมด โดยอิงตามผลทดสอบเดียวเดียวอาจทำให้ตัวเลขความชุกของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้สูงกว่าความเป็นจริงมาก

ข้อมูลจากงานวิจัยนี้ยังพบอีกว่า 1 ในผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองในการศึกษานี้ มีผลการทดสอบ APST เป็นลบ ส่วนประกอบในพลาสมาโดยเฉพาะสารละลาย Na citrate นอกจากจะสามารถก่อให้เกิดผลบวกลวงในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาต่อสารละลาย Na citrate ได้แล้ว จึงยังอาจก่อให้เกิดผลลบลวงจากความไวปฏิกิริยาต้านตนเองในกายที่ลดลงด้วย

การรักษาโดยการปรับภูมิคุ้มกัน อาจมีบทบาทในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง โดยมีการศึกษาพบว่าการกรองพลาสมา[80] และการฉีด immunoglobulin[81] ให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งทดสอบ BHRA และ ASST ได้ผลบวก และมีอาการโรคลมพิษที่รุนแรง การใช้ cyclosporin (CsA) ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีการศึกษามากที่สุดในโรคลมพิษเรื้อรัง และเป็นยาตัวเดียวในการรักษาโดยการปรับภูมิคุ้มกันที่มีหลักฐานน่าเชื่อถือว่ามีประสิทธิ์ศักย์ในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าเมื่อใช้ยาขนาดปกติในการรักษาผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองมีสัดส่วนการตอบสนองเฉลี่ยถึงร้อยละ 83.2 (พิสัย ร้อยละ 51.7-100)[11, 82-86] โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ทดสอบทั้ง ASST และ BHRA ได้ผลบวก มีการตอบสนองต่อยาได้ดีกว่ากลุ่มที่ทดสอบได้ผลบวกจาก ASST เพียงอย่างเดียว[83]

จุดเด่นของการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองซึ่งมีการกำหนดคำนิยามและกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยไว้อย่างชัดเจน ทำให้ได้กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจริงและลดโอกาสการเกิดผลทดสอบลวง ดังเช่นที่การวิจัยนี้ไม่ทำการทดสอบในผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาตามที่กล่าวมาแล้วในบทที่ 3 ประกอบกับผู้ป่วยทุกรายยังคงมีผื่นลมพิษที่ active อยู่ จึงช่วยป้องกันการเกิดผลลบลวงจากการทดสอบต่าง ๆ (การทดสอบ ASST ด้วยซีรัมของผู้ป่วยที่เก็บขณะโรคสงบ มีแนวโน้มให้ผลลบ ต่างจากการทดสอบด้วยซีรัมที่เก็บขณะที่โรค active[150] และหาก

ทดสอบ BHRA ในช่วงที่มีอาการน้อยจะพบการหลั่งฮิสทามีนที่ลดลงมาก[50]) รวมถึงไม่ทำการทดสอบในผู้ป่วยที่มี dermatographism หรือผู้ที่มีลักษณะเข้าได้กับโรค autoimmune ชนิดอื่น ๆ ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลบวกลวงได้

ในการทดสอบ APST ได้กำหนดวิธีการทดสอบ และการแปลผลการทดสอบให้มีความใกล้เคียงกับ ASST มากที่สุด โดยทำการทดสอบในลักษณะเดียวกันกับ ASST เลือกใช้ platelet poor plasma เป็นสารทดสอบ เพื่อให้มีจำนวนเกล็ดเลือดปนมาน้อยที่สุด เลือกใช้สารละลาย Na citrate ในน้ำเกลือเป็นสารควบคุมลบ ซึ่งผสมกันด้วยสัดส่วนเท่ากับการเตรียมพลาสมา เพื่อให้ได้ผลการตรวจ APST จากพลาสมาจริง ๆ โดยไม่มี Na citrate มาเป็นตัวกวน ตัดปัญหาของการที่อาจมีผู้ป่วยบางรายมีปฏิกิริยาตุ่มนูนที่ผิวหนังจาก Na citrate

ในการทดสอบ BHRA งานวิจัยนี้ใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลจากผู้บริจาค 2 คน ซึ่งดีกว่าการใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลจากผู้บริจาคเพียง 1 คน เพราะพบว่าถ้ายิ่งเพิ่มจำนวนผู้บริจาคมากขึ้น การทดสอบ BHRA นั้นจะยิ่งมีความไวในการตรวจหาการทำหน้าที่ในหลอดทดลองจากความไวปฏิกิริยาต้านตนเองได้มากขึ้น นอกจากนี้ การใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลจากทั้งผู้บริจาคที่ไม่เป็นโรคภูมิแพ้ และมีคุณสมบัติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลเป็น poor endogenous IgE sensitized ร่วมกับผู้บริจาคที่เป็นโรคภูมิแพ้ และมีคุณสมบัติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลเป็น endogenous IgE sensitized จะช่วยให้การทดสอบ BHRA สามารถตรวจหาสารภูมิต้านทานได้ดีทั้งที่เป็นสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα และสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE เพราะสารภูมิต้านทานชนิด IgE ปริมาณมากสามารถแย่งจับ IgE receptor บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลได้ เป็นการขัดขวางไม่ให้สารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα ทำงานได้ เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่มีสารภูมิต้านทานชนิด IgE จับอยู่มากจึงช่วยในการตรวจหาสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE ได้ดีกว่า ขณะที่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลซึ่งมีปริมาณสารภูมิต้านทานชนิด IgE ที่จับอยู่กับ IgE receptor บนผิวเซลล์ค่อนข้างน้อย จะมีบริเวณ FcεRIα ว่าง จึงช่วยในการตรวจหาสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα ได้ดีกว่า[11, 15, 50, 125, 151] อีกทั้งยังได้ทดสอบแล้วว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่นำมาใช้สามารถทำปฏิกิริยากับสารภูมิต้านทานต่อ IgE และซีรัมของผู้ป่วยได้หลายคน[21, 22, 92] ร่วมกับมีค่า spontaneous histamine release

น้อยกว่าร้อยละ 3[15, 16] โดยที่ผู้บริจาคไม่มีการรับประทานยาที่เป็นสารต้านฮิสทามีน และไม่มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ

ผู้ป่วยเกือบทุกรายได้รับการทดสอบทั้งหมดทั้ง ASST, APST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ทำให้กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการทดสอบเป็นกลุ่มเดียวกัน เป็นการลดอคติที่อาจเกิดขึ้นจากความแตกต่างระหว่างประชากรที่ได้รับการตรวจชนิดต่าง ๆ

ขณะที่ทำการตรวจและแปลผล ASST, APST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ผู้วิจัยที่ทำการทดสอบชนิดต่าง ๆ จะไม่ทราบผลการทดสอบอื่น ๆ มีการปิดบังลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยต่อผู้วิจัยที่ทำการทดสอบ ASST, APST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay อีกทั้งยังมีการปิดบังผลการตรวจ ASST และ APST ต่อผู้วิจัยที่ทำการทดสอบ

ข้อจำกัดของการวิจัย

1 ประชากรที่นำมาศึกษา

การวิจัยนี้อาจมีอคติในการคัดเลือก (selection bias) ได้ เพราะผู้ป่วยจำนวนหนึ่งโดยเฉพาะกลุ่มที่มีอาการรุนแรง มี activity ของโรคมาก หรือดื้อต่อการรักษา ซึ่งน่าจะมีโอกาสเป็นโรคลมพิษที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองมาก ไม่สมัครใจเข้าร่วมวิจัย เนื่องจากหากหยุดรับประทานยาต้านฮิสทามีนเป็นระยะเวลาหนึ่งก่อนเข้ารับการทดสอบ จะมีผื่นที่รุนแรงและมีอาการคันมาก

การทดสอบ ASST และ APST ในผู้ป่วยที่สูงอายุและมีลักษณะผิวฝ่ออาจทำให้เกิดผลลบลวงได้ ซึ่งทางผู้วิจัยก็ได้ใช้ความระมัดระวังอย่างมากในการวัดขนาดตุ่มนูนจากการทดสอบผิวหนัง โดยในการศึกษานี้มีผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 6.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ทดสอบ ASST และ APST ได้ผลบวก

2 การทดสอบ

เนื่องจากในการทดสอบ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ในการวิจัยนี้ใช้กลวิธี ELISA ซึ่งเป็นการวัดปริมาณสารโดยดูจากความเข้มของสีที่เกิดขึ้น ดังนั้นหากซีรัมของผู้ป่วยที่นำมาทดสอบมีลักษณะขุ่นอยู่ก่อน เช่น lipemia หรือ hemolysed จะมีผลทำให้การอ่านค่าผลทดสอบผิดพลาดได้ การวิจัยนี้ยึงไม่สามารถทดสอบ BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ในผู้ป่วย 2 รายที่ซีรัมมีลักษณะดังกล่าวได้

ปัจจุบันยังไม่มีการกำหนดขั้นตอนและวิธีการทดสอบ BHRA ให้เป็นมาตรฐานสากลที่ตรงกัน [11] จึงอาจมีความคลาดเคลื่อนในการเปรียบเทียบผลการตรวจที่ได้ระหว่างการศึกษาต่าง ๆ เพราะยังมีความแตกต่างกันในแง่คุณสมบัติของเม็ดเลือดขาวจากคนปกติที่นำมาใช้ และจำนวนของคนปกติที่นำเม็ดเลือดขาวมาใช้ในการทดสอบแต่ละครั้ง ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณสมบัติของเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่นำมาทดสอบ รวมถึงความแตกต่างกันในแง่กลวิธีที่ใช้วัดระดับฮิสทามีนและเกณฑ์การให้ผลบวกจากการทดสอบ โดยในการศึกษานี้ได้ใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลจากผู้บริจาค 2 คน ซึ่งน่าจะทำให้ BHRA มีความไวมากกว่าการใช้ผู้บริจาคเพียง 1 คน ในการตรวจหาการทำหน้าที่ในหลอดทดลองจากความไวปฏิกิริยาต้านตนเอง มีการเลือกผู้บริจาคที่ไม่เป็นโรคภูมิแพ้ ซึ่งมีคุณสมบัติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลเป็น poor endogenous IgE sensitized และผู้บริจาคที่เป็นโรคภูมิแพ้ ซึ่งมีคุณสมบัติของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลเป็น endogenous IgE sensitized ช่วยให้การทดสอบ BHRA สามารถตรวจหาสารภูมิต้านทานได้ดีทั้งสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα และสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE[11, 15, 50, 125, 151] อีกทั้งยังได้ทดสอบแล้วว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิลที่นำมาใช้สามารถทำปฏิกิริยากับสารภูมิต้านทานต่อ IgE และซีรัมของผู้ป่วยได้หลายคน[21, 22, 92] ร่วมกับมีค่า spontaneous histamine release น้อยกว่าร้อยละ 3[15, 16] โดยที่ผู้บริจาคไม่มีการรับประทานยาที่เป็นสารต้านฮิสทามีน และไม่มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ

การวิจัยนี้ไม่ได้ทดสอบหาสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีชุดทดสอบสำเร็จรูปในการตรวจ และงบประมาณในการวิจัยที่มีอยู่จำกัด จึงอาจทำให้การวิจัยนี้พบความชุกของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองน้อยกว่าความเป็นจริง เมื่อใช้เกณฑ์มาตรฐานในการตรวจเพื่อวินิจฉัยตามที่ EAACI[11]แนะนำ โดยมีผู้ป่วยอีก 3 รายที่ทดสอบ ASST และ BHRA ให้ผลบวก แต่ไม่พบสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ FcεRIα ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีโอกาสพบสารภูมิต้านทานต่อ IgE ได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ามีผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองเพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้นที่มีสารภูมิต้านทานชนิด IgG ต่อ IgE[11, 13, 14, 18]

บทที่ 6
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง 60 ราย พบความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธีทดสอบ ASST มากกว่า APST อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคิดเป็นร้อยละ 40 และ 20 ตามลำดับ

ASST มีความไวและประสิทธิภาพการวินิจฉัยในการตรวจพบผลบวกจาก BHRA และ anti-FcεRIα antibody assay ดีกว่า APST เมื่อทดสอบในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง แต่ก็ยังไม่มากพอในการใช้เป็นการตรวจคัดกรองเพื่อวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง ขณะที่ APST มีความจำเพาะมากกว่า ASST จึงมีประโยชน์ในการช่วยแยกผู้ป่วยที่ไม่น่าจะมีสาเหตุจากภูมิต้านตนเองออกไปมากกว่าในรายที่ทดสอบ APST ได้ผลลบ

ASST มีความสอดคล้องกับ APST ไปในทิศทางเดียวกันในระดับพอใช้ ส่วน BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay ก็มีความสอดคล้องไปในทิศทางเดียวกันในระดับต่ำ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการทดสอบทั้ง ASST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay และมีการแปลผลการทดสอบตามเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเอง โดยพบความชุกของผู้ป่วยโรคนี้ประมาณร้อยละ 3.4 ของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองในไทย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อเสนอแนะ

- ควรกำหนดวิธีการทดสอบ APST ให้เป็นมาตรฐานสากลที่ตรงกันเพื่อประโยชน์ในการเปรียบเทียบผลที่ได้จากแต่ละการวิจัย โดยแนะนำให้ใช้สารละลาย Na citrate ในน้ำเกลือเป็นสารควบคุมลบแทนการใช้น้ำเกลือเพียงอย่างเดียว โดยผสมในสัดส่วนเดียวกันกับที่ใช้ผสมเลือดเพื่อเตรียมพลาสมา เพื่อป้องกันการเกิดผลบวกลวงหากผู้ป่วยมีปฏิกิริยาจาก Na citrate

- ควรกำหนดวิธีการทดสอบ BHRA ให้เป็นมาตรฐานสากลที่ตรงกันเพื่อประโยชน์ในการเปรียบเทียบผลที่ได้จากแต่ละการวิจัย

- การทำวิจัยซ้ำด้วยขนาดตัวอย่างที่มากขึ้น หรือการทำ metaanalysis เมื่อมีข้อมูลมากเพียงพอ อาจจะช่วยให้จำแนกลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้าน

ตนเองออกจากโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากสาเหตุอื่นได้ชัดเจนขึ้น โดยเฉพาะหากมีการติดตามอาการและการตอบสนองต่อการรักษาในระยะยาว อาจช่วยให้เข้าใจธรรมชาติของโรคได้ชัดเจนขึ้น

- การทดสอบ anti-IgE autoantibody assay เพิ่มเติม นอกเหนือจากการทดสอบอื่น ๆ ที่ได้ทำแล้วในการศึกษานี้ อาจช่วยให้ประเมินความชุกที่แท้จริงของผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภูมิต้านตนเองได้ถูกต้องมากขึ้น

- การศึกษา APST โดยใช้พลาสมาที่มีเกล็ดเลือดปริมาณต่าง ๆ กัน ร่วมกับ coagulation profile และ platelet activation marker อาจทำให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติและการกระตุ้นของเกล็ดเลือดได้มากขึ้น

- การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปฏิกิริยาการเกิดลมพิษที่ผิวหนังที่เกิดจากการฉีดสารละลาย Na citrate ทั้งในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังและอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงปกติ รวมถึงการทดสอบดูผลจาก Na citrate ที่มีต่อสารภูมิต้านทาน อาจช่วยให้ได้ข้อมูลในการแปลผลการทดสอบ APST เพิ่มมากขึ้น รวมถึงสาเหตุที่มีผลทดสอบ APST เป็นลบ ในรายที่ทั้ง ASST, BHRA และ anti-FcεRIα autoantibody assay เป็นบวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รายการอ้างอิง

1. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in spain. J Investig Allergol Clin Immunol 2004;14(3):214-220.
2. Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000;105(4):664-672.
3. Jiamton S, Swad-Ampiraks P, Kulthanan K, Suthipinittharm P. Urticaria and angioedema in siriraj medical students. J Med Assoc Thai 2003;86(1):74-81.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The eaaci/ga(2) len/edf/wao guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. Allergy 2014;69(7):868-887.
5. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Lowell A. Goldsmith M, MPH, Stephen I. Katz, MD, PhD, Barbara A. Gilchrest, MD, Amy S. Paller, MD, David J. Leffell, MD, Klaus Wolff, MD, FRCP, editor. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 1. 8th ed. United States: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 414-430.
6. Wedi B, Kapp A. Evidence-based therapy of chronic urticaria. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5(2):146-157.
7. Kanokvalai Kulthanan SJ, Narumol Thumpimukvatana, Sumruay Pinkaew. Chronic idiopathic urticaria: Prevalence and clinical course. J Dermatol 2007;34:294-301.
8. Nettis E PA, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. Br J Dermatol 2003;148(3):501-506.
9. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103(5):407-410.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

10. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2004;114(3):465-474; quiz 475.
11. Konstantinou GN AR, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, Schmid-Grendelmeier P, Skov PS, Grattan CEH. Eaaci taskforce position paper: Evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy 2013;68:27-36.
12. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol 2015;135(2):337-342.
13. Sabroe RA FE, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, Black AK, Stingl G, Greaves MW, Barr RM. Classification of anti-fcepsilonri and anti-ige autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. J Allergy Clin Immunol 2002;110(3):492-499.
14. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1997;99(4):461-465.
15. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity ige receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med 1993;328(22):1599-1604.
16. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-ige in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 1991;21(6):695-704.
17. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-fcepsilonrialpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. J Clin Invest 1998;101(1):243-251.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

18. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity ige receptor in chronic urticaria. J Invest Dermatol 1996;106(5):1001-1006.
19. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for igg anti-fc(epsilon)rialpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1998;101(5):672-676.
20. Hidvegi B, Nagy E, Szabo T, Temesvari E, Marschalko M, Karpati S, et al. Correlation between t-cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 2003;132(2):177-182.
21. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2001;107(6):1056-1062.
22. Kikuchi Y KA. A role for c5a in augmenting igg-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2002;109(1):114-118.
23. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1999;104(1):169-172.
24. Grattan CE. Urticaria and angioedema. In: Jean L Bolognia JLJ, Julie V Schaffer, editor. Dermatology. 3 ed. China: Elsevier; 2012. p. 291-306.
25. G. N. Konstantinou RA, M. Maurer, R. A. Sabroe, P. Schmid-Grendelmeier, C. E. H. Grattan. Eaaci/ga2len task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. Allergy 2009;64:1256-1268.
26. Kanokvalai Kulthanan SJ, Taniya Gorvanich, Sumruay Pinkaew. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: Prevalence, correlation and clinical implications. Asian Pac J Allergy Immunol 2006;24:201-206.
27. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002;46(5):645-657; quiz 657-660.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

28. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschlager M, et al. Serum igg autoantibodies directed against the alpha chain of fc epsilon ri: A selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? J Clin Invest 1995;96(6):2606-2612.
29. Walker CP, Royston D. Thrombin generation and its inhibition: A review of the scientific basis and mechanism of action of anticoagulant therapies. Br J Anaesth 2002;88(6):848-863.
30. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(9):1381-1389.
31. Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. Complement and coagulation: Strangers or partners in crime? Trends Immunol 2007;28(4):184-192.
32. Kaplan AP, Joseph K, Shibayama Y, Nakazawa Y, Ghebrehiwet B, Reddigari S, et al. Bradykinin formation. Plasma and tissue pathways and cellular interactions. Clin Rev Allergy Immunol 1998;16(4):403-429.
33. Razin E, Marx G. Thrombin-induced degranulation of cultured bone marrow-derived mast cells. J Immunol 1984;133(6):3282-3285.
34. Korosec P, Subic T, Adamic K, Silar M, Kosnik M. C5a-induced in vitro basophil activation in patients with chronic urticaria: A pilot study. Wien Klin Wochenschr 2009;121(9-10):339-343.
35. Cirino G, Cicala C, Bucci MR, Sorrentino L, Maraganore JM, Stone SR. Thrombin functions as an inflammatory mediator through activation of its receptor. J Exp Med 1996;183(3):821-827.
36. Schaeffer RC, Jr., Gong F, Bitrick MS, Jr., Smith TL. Thrombin and bradykinin initiate discrete endothelial solute permeability mechanisms. Am J Physiol 1993;264(6 Pt 2):H1798-1809.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

37. Ehringer WD, Edwards MJ, Miller FN. Mechanisms of alpha-thrombin, histamine, and bradykinin induced endothelial permeability. J Cell Physiol 1996;167(3):562-569.

38. Riccardo Asero AT, Piersandro Riboldi, Massimo Cugno. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1113-1117.

39. Aysegul Alpay NnST, Ishak Özel Tekin, H. Cevdet Altinyazar, Rafet Koca, and Saniye Çınar. Autologous serum skin test versus autologous plasma skin test in patients with chronic spontaneous urticaria. Dermatol Res Pract 2013:1-6.

40. Emek KOCATURK MK, Esra KURAL, Sukran SARIGUL, Ilkin ZINDANCI. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: Evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. Eur J Dermatol 2011;21(3):339-343.

41. Vahid Sajedi MM, Asghar Aghamohamadi, Mohammad Ghareguzlou, Alireza Shafiei, Habib Soheili, and Nahal Sanajian. Comparison between sensitivity of autologous skin serum test and autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria for detection of antibody against ige or ige receptor (fcεriα). Iran J Allergy Asthma Immunol 2011;10(2):111-117.

42. Triwongwaranat D, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Pinkaew S. Correlation between plasma d-dimer levels and the severity of patients with chronic urticaria. Asia Pac Allergy 2013;3(2):100-105.

43. H. Yıldız OK, B. Dogan and Y. Harmanyeri. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 2011;165:1205-1209.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

44. Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2009;123(3):705-706.

45. Michelle L. Altrich PD, John F. Halsey, Ph.D., Leonard C. Altman, M.D. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. Allergy Asthma Proc 2009;30:28-34.

46. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy 2012;2(1):19.

47. Santos JC, de Brito CA, Futata EA, Azor MH, Orii NM, Maruta CW, et al. Up-regulation of chemokine c-c ligand 2 (ccl2) and c-x-c chemokine 8 (cxcl8) expression by monocytes in chronic idiopathic urticaria. Clin Exp Immunol 2012;167(1):129-136.

48. M. H. Platzer CEHG, L. K. Poulsen, P. S. Skov. Validation of basophil histamine release against the autologous serum skin test and outcome of serum-induced basophil histamine release studies in a large population of chronic urticaria patients. Allergy 2005;60:1152-1156.

49. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. Clin Exp Allergy 2005;35(4):456-460.

50. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1996;98(1):89-98.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

51. Tanus T, Atkins PC, Zweiman B. Comparison of serum histamine-releasing activity and clinical manifestations in chronic idiopathic urticaria. Clin Diagn Lab Immunol 1996;3(1):135-137.
52. Grattan CE, Hamon CG, Cowan MA, Leeming RJ. Preliminary identification of a low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1988;119(2):179-183.
53. Jirapongsananuruk O PS, Sangacharoenkit P, Visitsun- thorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:508-514.
54. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. Int Arch Allergy Immunol 2004;133(1):29-39.
55. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21(1):35-39.
56. Jang AS, Park JS, Lee JH, Park SW, Kim DJ, Park CS. Autologous serum skin test for autoantibodies is associated with airway hyperresponsiveness in patients with asthma. Respiration 2007;74(3):293-296.
57. Comi AL, Tedeschi A, Lorini M, Miadonna A. Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. Respir Med 2007;101(12):2526-2533.
58. Tedeschi A, Comi AL, Lorini M, Tosini C, Miadonna A. Autologous serum skin test reactivity in patients with non-allergic asthma. Clin Exp Allergy 2005;35(7):849-853.
59. Bakos N HM. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. Int J Dermatol 2003;42(8):613-615.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

60. O'Donnell BF FD, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. Br J Dermatol 2005;153(2):331-335.
61. Leznoff A SG. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol 1989;84(1):66-71.
62. Leznoff A JR, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. Arch Dermatol 1983;119(8):636-640.
63. Turktas I GN, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. Int J Dermatol 1997;36(3):187-190.
64. Toubi E KA, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: A prospective study of 139 patients. Allergy 2004;59(8):869-873.
65. Staubach P OK, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, Opper B, Magerl M, Lüdtke R, Kromminga A, Maurer M. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: A placebo-controlled trial. Dermatology 2006;212(2):150-159.
66. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004;114(4):922-927.
67. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG, et al. Autoantibodies to the high-affinity ige receptor in children with chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(2):341-344.
68. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. Clin Exp Dermatol 2002;27(1):29-31.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

69. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Anti-fc(episilon)ri auto antibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1998;102(4 Pt 1):651-658.
70. Piconi S, Trabattoni D, Iemoli E, Fusi ML, Villa ML, Milazzo F, et al. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. Int Arch Allergy Immunol 2002;128(1):59-66.
71. Garmendia JV, Zabaleta M, Aldrey O, Rivera H, De Sanctis JB, Bianco NE, et al. Immunophenotype characteristics of peripheral blood mononuclear leukocytes of chronic idiopathic urticaria patients. Invest Clin 2006;47(4):361-369.
72. De Swerdt A, Van Den Keybus C, Kasran A, Cadot P, Neyens K, Coorevits L, et al. Detection of basophil-activating igg autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of cd 63. J Allergy Clin Immunol 2005;116(3):662-667.
73. George M, Balachandran C, Prabhu S. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74(2):105-108.
74. Caproni M VW, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, Dagata A, Fabbri P. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: Clinical and immunopathological features of 68 subjects. Acta Derm Venereol 2004;84(4):288-290.
75. Gaig P G-OP, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. J Investig Allergol Clin Immunol 2000;10(6):342-345.
76. Fusari A CC, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. Allergy 2005;60(2):256-258.
77. Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2):425-426.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

78. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-fcepsilonri or anti-ige autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40(3):443-450.
79. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. Br J Dermatol 2006;154(2):294-298.
80. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. Lancet 1992;339(8801):1078-1080.
81. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. Br J Dermatol 1998;138(1):101-106.
82. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: Clinical and immunological evaluation. Allergy Asthma Proc 2003;24(4):285-290.
83. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. Br J Dermatol 2000;143(2):365-372.
84. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-a in severe chronic urticaria: The option for long-term therapy. Allergy 2010;65(11):1478-1482.
85. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin a in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. Allergy 1997;52(3):312-316.
86. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2006;55(4):705-709.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

87. Szegedi A IB, Gál M, Hunyadi J, Dankó K, Kiss E, Sipka S, Szegedi G, Gyimesi E. Significant correlation between the cd63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. The British journal of dermatology 2006;155(1):67-75.

88. Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efaw B, Schoen D, Vedanthan PK, Alam R, et al. Chronic urticaria sera increase basophil cd203c expression. J Allergy Clin Immunol 2006;117(6):1430-1434.

89. Frezzolini A PA, Teofoli P, Pomponi D, De Pità O. Serum-induced basophil cd63 expression by means of a tricolour flow cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. Allergy 2006;61(9):1071-1077.

90. Gyimesi E, Sipka S, Danko K, Kiss E, Hidvegi B, Gal M, et al. Basophil cd63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes-a useful method in chronic autoimmune urticaria. Br J Dermatol 2004;151(2):388-396.

91. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil cd63 surface expression--inhibitory effects ofanti-inflammatory drugs. J Allergy Clin Immunol 2000;105(3):552-560.

92. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, Viksman A, Gibbons SP, Jr., Saini SS. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. Clin Exp Allergy 2006;36(6):770-776.

93. Gentinetta T, Pecaric-Petkovic T, Wan D, Falcone FH, Dahinden CA, Pichler WJ, et al. Individual il-3 priming is crucial for consistent in vitro activation of donor basophils in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2011;128(6):1227-1234.e1225.

94. Ferrer M, Nunez-Cordoba JM, Luquin E, Grattan CE, De la Borbolla JM, Sanz ML, et al. Serum total tryptase levels are increased in patients with active chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2010;40(12):1760-1766.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

95. Boumiza R, Monneret G, Forissier MF, Savoye J, Gutowski MC, Powell WS, et al. Marked improvement of the basophil activation test by detecting cd203c instead of cd63. Clin Exp Allergy 2003;33(2):259-265.

96. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via cd63 monoclonal antibody 435. J Allergy Clin Immunol 1991;88(3 Pt 1):328-338.

97. Buhring HJ, Seiffert M, Giesert C, Marxer A, Kanz L, Valent P, et al. The basophil activation marker defined by antibody 97a6 is identical to the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3. Blood 2001;97(10):3303-3305.

98. R. Asero AT, M. Lorini, R. Salimbeni, T. Zanoletti, A. Miadonna. Chronic urticaria: Novel clinical and serological aspects. Clin Exp Allergy 2001;31:1105-1110.

99. Tedeschi A LM, Asero R. No evidence of increased serum substance p levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors. Clin Exp Allergy 2005;30(2):171-175.

100. Eckman JA, Hamilton RG, Saini SS. Independent evaluation of a commercial test for "autoimmune" urticaria in normal and chronic urticaria subjects. J Invest Dermatol 2009;129(6):1584-1586.

101. Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, Ardoin SP, Phillips G, Ogbogu PU. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110(1):29-33.

102. Horn MP, Pachlopnik JM, Vogel M, Dahinden M, Wurm F, Stadler BM, et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-fc(epsilon)rialpha autoantibodies? Faseb j 2001;15(12):2268-2274.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

103. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. J Invest Dermatol 2008;128(8):1956-1963.

104. Sabroe RA GC, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: A screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1999;140(3):446-452.

105. Gimenez-Arnau A FM, Hans-Jurger P, Maurer M, Pujol R. [chronic urticaria: Prospective etiologic study and autoimmune urticaria. Actes dermosifiliogr 2004;95:560-566.

106. Tedeschi A LM, Suli C, Asero R. Serum interleukin-18 in patients with chronic ordinary urticaria: Association with disease activity. Clin Exp Allergy 2007;32(5):568-570.

107. Criado PR, Antinori LC, Maruta CW, Reis VM. Evaluation of d-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis. An Bras Dermatol 2013;88(3):355-360.

108. R Asero MC, A Tedeschi. Activation of blood coagulation in plasma from chronic urticaria patients with negative autologous plasma skin test. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:201-205.

109. Nunez-Acevedo B, Vazquez-Cortes S, Gonzalez-Gutierrez M, Martinez-Cocera C, Fernandez-Rivas M, Rivas MF. Autologous plasma skin test. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106(2):175-176.

110. Liu CY, Nossel HL, Kaplan KL. The binding of thrombin by fibrin. J Biol Chem 1979;254(20):10421-10425.

111. Weiner M. Residual serum thrombin activity. Clin Chem 1958;4(4):271-277.

112. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, Kenny D, Nugent D, et al. Recommendations for the standardization of light transmission

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

aggregometry: A consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of ssc/isth. J Thromb Haemost 2013.

113. Fine DP. Comparison of ethyleneglycoltetraacetic acid and its magnesium salt as reagents for studying alternative complement pathway function. Infect Immun 1977;16(1):124-128.

114. Kobayashi E, Kitano E, Kondo H, Kitamura H. [complement activation in citrate plasma--inhibitory effect of anticoagulants on serum complement activation]. Rinsho Byori 1999;47(2):160-164.

115. Palikhe S, Palikhe NS, Kim SH, Yoo HS, Shin YS, Park HS. Elevated platelet activation in patients with chronic urticaria: A comparison between aspirin-intolerant and aspirin-tolerant groups. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113(3):276-281.

116. Rajappa M, Chandrashekar L, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, et al. Platelet oxidative stress and systemic inflammation in chronic spontaneous urticaria. Clin Chem Lab Med 2013;51(9):1789-1794.

117. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, et al. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. Platelets 2014;25(3):162-165.

118. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. Allergy Asthma Proc 2011;32(6):460-466.

119. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Feldman V, Kidon M, Schlesinger M, et al. Increased mean platelet volume and c-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. Am J Med Sci 2010;339(6):504-508.

120. Korte W, Riesen WF. Comparability of serum and plasma concentrations of haemostasis activation markers. Clin Chem Lab Med 2001;39(7):627-630.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

121. Ayache S, Panelli MC, Byrne KM, Slezak S, Leitman SF, Marincola FM, et al. Comparison of proteomic profiles of serum, plasma, and modified media supplements used for cell culture and expansion. J Transl Med 2006;4:40.

122. Mann KG, Whelihan MF, Butenas S, Orfeo T. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. J Thromb Haemost 2007;5(10):2055-2061.

123. Lowell A. Goldsmith SIK, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff. Topical corticosteroids. In: Isabel C. Valencia FAK, editor. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 2. 8 ed. the United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012. p. 2079.

124. Kulthanan K JS, Wanitphakdeedecha R, Chantharujikaphong S. The validity and reliability of the dermatology life quality index (dlqi) in thais. Thai J Dermatol 2004;20:113-123.

125. Grattan CE, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S, et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: Basopenia is related to serum histamine releasing activity. Clin Exp Allergy 1997;27(12):1417-1424.

126. Szegedi A, Irinyi B, Gal M, Hunyadi J, Danko K, Kiss E, et al. Significant correlation between the cd63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. Br J Dermatol 2006;155(1):67-75.

127. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: A single indicator of test performance. J Clin Epidemiol 2003;56(11):1129-1135.

128. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33(1):159-174.

129. Asero R TA, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P, Marzano AV, Fanoni D, Cugno M. Activation of the tissue factor pathway of blood

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

coagulation in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2007;119(3):705-710.

130. Takahagi S MS, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. Allergy 2010;65(5):649-656.

131. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR, et al. Generation of c5a in the absence of c3: A new complement activation pathway. Nat Med 2006;12(6):682-687.

132. Vliagoftis H. Thrombin induces mast cell adhesion to fibronectin: Evidence for involvement of protease-activated receptor-1. J Immunol 2002;169(8):4551-4558.

133. Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, Kato J, Yoshida K, Yoshioka A, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. Allergy 2011;66(3):428-433.

134. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP, Jr., Gober L, Sterba PM, Chang H, et al. Basophil fcepsilonri histamine release parallels expression of src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2007;119(2):441-448.

135. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: Diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. Clin Exp Allergy 2003;33(3):337-341.

136. Jacques P, Lavoie A, Bedard PM, Brunet C, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: Profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. J Allergy Clin Immunol 1992;89(6):1139-1143.

137. Kern F, Lichtenstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. J Clin Invest 1976;57(5):1369-1377.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

138. Cohen RW, Rosenstreich DL. Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. J Allergy Clin Immunol 1986;77(6):802-807.

139. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. Th1/th2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. J Allergy Clin Immunol 2002;109(4):694-700.

140. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bedard PM, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: Possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 1993;92(1 Pt 1):132-137.

141. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol 2012;129(5):1307-1313.

142. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5(1):22-29.

143. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. Alergologica 2005. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19 Suppl 2:21-26.

144. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. Acta Allergol 1972;27(3):236-240.

145. Juhlin L. Recurrent urticaria: Clinical investigation of 330 patients. Br J Dermatol 1981;104(4):369-381.

146. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103(6):496-501.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

147. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. Br J Dermatol 1969;81(8):588-597.

148. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol 2003;112(1):218.

149. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(5):408-412.

150. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986;114(5):583-590.

151. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC. Modulation of serum histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. Immunopharmacology 1998;39(3):225-234.

152. Jr SMJaLTN. Glucocorticosteroids. In: Jean L. Bolognia M, Joseph L. Jorizzo, MD, and Julie V. Schaffer, MD, editor. Dermatology. 2. 3 ed. China: Elsevier; 2012. p. 2075-2088.

153. T. Zuberbier RA, C. Bindslev-Jensen, G. Walter Canonica, M. K. Church, A. Gimenez-Arnau, C. E. H. Grattan, A. Kapp, H. F. Merk, B. Rogala, S. Saini, M. Sμnchez-Borges, P. Schmid-Grendelmeier, H. Schünemann, P. Staubach, G. A. Vena, B. Wedi, M. Maurer. Eaaci/ga2len/edf/wao guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009;64:1417-1426.

154. Clive Grattan DES, Ana Giménez-Arnau. Optimising the patient journey in chronic spontaneous urticaria. The Novartis-Supported Satellite Symposium; 9 October; Amsterdam, the Netherlands: EMJ; 2014. p. 35-40.

155. Stull D MD, Gimenez-Arnau A, Grattan C, Khalil S, Balp M. Categorical health states in chronic spontaneous urticaria (csu) based on the weekly urticaria activity score (uas7): Are they distinct, discriminative, and reproducible? The 17th Annual European Congress of the International

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 8-12 November; Amsterdam, the Netherlands2014.

156. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The dermatology life quality index 1994-2007: A comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol 2008;159(5):997-1035.

157. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol 2005;125(4):659-664.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Potency ranking of some commonly used topical glucocorticosteroids[152]

- Class 1 (superpotent)
    - Clobetasol propionate gel, ointment, cream, lotion, foam, spray and shampoo 0.05%
    - Betamethasone dipropionate gel and ointment 0.05%
    - Diflorasone diacetate ointment 0.05%
    - Fluocinonide cream 0.1%
    - Flurandrenolide tape 4 mcg/cm2
    - Halobetasol propionate ointment and cream 0.05%
- Class 2 (high potency)
    - Amcinonide ointment 0.1%
    - Betamethasone dipropionate cream, lotion, gel and ointment 0.05%
    - Clobetasol propionate solution (“scalp application”) 0.05%
    - Desoximetasone ointment and cream 0.25% and gel 0.05%
    - Diflorasone diacetate ointment and cream 0.05%
    - Fluocinonide gel, ointment, cream and solution 0.05%
    - Halcinonide ointment, cream and solution 0.1%
    - Mometasone furoate ointment 0.1%
    - Triamcinolone acetonide ointment 0.5%
- Class 3 (high potency)
    - Amcinonide cream and lotion 0.1%
    - Betamethasone dipropionate cream and lotion 0.05%
    - Betamethasone valerate ointment 0.1%
    - Diflorasone diacetate cream 0.05%
    - Fluticasone propionate ointment 0.005%
    - Triamcinolone acetonide ointment 0.1% and cream 0.5%

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

- Class 4 (medium potency)
    - Betamethasone valerate foam 0.12%
    - Desoximetasone cream 0.05%
    - Fluocinolone acetonide ointment 0.025%
    - Flurandrenolide ointment 0.05%
    - Hydrocortisone valerate ointment 0.2%
    - Mometasone furoate cream and lotion 0.1%
    - Triamcinolone acetonide ointment (Kenalog®) and cream 0.1% or spray 0.2%
- Class 5 (medium potency)
    - Betamethasone dipropionate lotion 0.05%
    - Betamethasone valerate cream and lotion 0.1%
    - Clocortolone pivalate cream 0.1%
    - Fluocinolone acetonide cream 0.025% or oil and shampoo 0.01%
    - Fluticasone propionate cream and lotion 0.05%
    - Flurandrenolide cream and lotion 0.05%
    - Hydrocortisone butyrate ointment, cream and lotion 0.1%
    - Hydrocortisone probutate cream 0.1%
    - Hydrocortisone valerate cream 0.2%
    - Prednicarbate ointment and cream 0.1%
    - Triamcinolone acetonide ointment 0.025% and lotion 0.1%
- Class 6 (low potency)
    - Alclometasone dipropionate ointment and cream 0.05%
    - Triamcinolone acetonide cream 0.1% (Aristocort®)
    - Betamethasone valerate lotion 0.1%
    - Desonide gel, ointment, cream, lotion and foam 0.05%

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

- Fluocinolone acetonide cream and solution 0.01%
- Triamcinolone acetonide cream and lotion 0.025%

- Class 7 (low potency)
  - Topicals with hydrocortisone, dexamethasone and prednisolone

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เภสัชจลนศาสตร์และระยะเวลาในการยับยั้งการเกิดตุ่มนูนที่ผิวหนังของยาต้านฮิสทามีนที่ใช้บ่อย [25]

Drug/ daily dose	Elimination	Duration of wheal and flare suppression	
	$t_{1/2}$ (hours)	Single dose (hours)	Regular administration (days)
Acrivastine 8mg	1.4 – 3.1	8	N/A
Azelastine 4mg	22	12	7
Cetirizine 10mg	7 -11	≥ 24	3
Cyproheptadine 8mg	N/A[a]	N/A	11
Dexchlorpheniramine 4mg	N/A	N/A	4
Diphenhydramine	9.2 ± 2.5	N/A	N/A
Ebastine 10mg	10.3 ± 19.3	≥ 24	3
Fexofenadine 60mg	14.4	24	2[b]
Hydroxyzine 0.7mg/kg	20 ± 4.1	36	N/A
Loratadine 10mg	7.8 ±4.2	24	7
Mizolastine 10mg	12.9	24	N/A
Levocetirizine 5mg	7 ± 1.5	N/A	4
Desloratadine	27	N/A	N/A
Doxepin 25mg	17	4 – 6 (days)	N/A

[a]Not available

[b]Duration of supression is similar with 120mg and 180mg administration

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยและ การใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง (The Prevalence of Autologous Serum Skin Test (ASST) and Autologous Plasma Skin Test (APST) Positivity in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria)

ผู้สนับสนุนงานวิจัย สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พ.ญ.เจน อารีจันทวัฒน์

ที่อยู่ หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตึกภปร. ชั้น 2

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564253, 081-5502587

อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ แพทย์หญิง มาริษา พงศ์พฤฒิพันธ์

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-2564253, 085-362-0400

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตทะนง แกล้วสงคราม

สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4152, 086-617-7737

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจ เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียด ของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม

กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วม ทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามใน เอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

<u>เหตุผลความเป็นมา</u>

โรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง คือโรคลมพิษที่ผู้ป่วยมีผื่นอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ต่อเนื่องกันตั้งแต่ 6 สัปดาห์ เป็นต้นไป และไม่พบสาเหตุปัจจัยกระตุ้นที่ชัดเจน ซึ่งถือเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์ด้วยโรคลมพิษเรื้อรัง แต่ ปัจจุบันมีหลักฐานที่ทำให้เชื่อได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้แท้ที่จริงแล้วส่วนหนึ่งมีสาเหตุมาจากภาวะภูมิต้านตนเอง

วิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นการตรวจในเบื้องต้นที่ได้รับการยอมรับแพร่หลายเพื่อ ทดสอบหาความไวปฏิกิริยาต้านตนเอง โดยมีการสอบปริมาณการหลั่งสารที่ทำให้เกิดอาการแพ้ ได้แก่สารฮิสทามีนจาก เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล ซึ่งเป็นวิธีการมาตรฐานในการทดสอบหาการทำหน้าที่ของส่วนประกอบในเลือด ส่วนที่เป็น ซีรัม (น้ำเหลืองของเลือด) และพลาสมา (น้ำเลือด) โดยพบว่าการทดสอบด้วยพลาสมาอาจมีความจำเพาะมากกว่าและ สามารถพบผลบวกได้มากกว่าการใช้ซีรัม แต่ยังมีการศึกษาน้อยและยังไม่มีการศึกษาในคนไทย

<u>วัตถุประสงค์ของการศึกษา</u>

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือเพื่อเปรียบเทียบอัตราการตรวจพบผลบวกด้วยวิธีทดสอบโดยการใช้ ซีรัมและการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 60 คน

<u>วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย</u>

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการซัก ประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการอย่างละเอียดตามความเหมาะสม

เพื่อหาสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นของโรคลมพิษเรื้อรังที่ท่านเป็น และเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัยหรือไม่

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ผู้วิจัยจะขอให้ท่านกรอกแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการที่ท่านมี และเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อรับการทดสอบโดยการใช้ซีรัม (น้ำเหลืองของเลือด) ของท่านและการใช้พลาสมา (น้ำเลือด) ของท่านฉีดเข้าใต้ผิวหนัง รวมถึงการตรวจเลือดเพื่อวัดปริมาณการหลั่งฮิสทามีน (สารที่ทำให้เกิดอาการแพ้) จากเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล ซึ่งเป็นเม็ดเลือดขาวที่สามารถหลั่งสารที่ทำให้เกิดการแพ้ได้ และตรวจหา สารภูมิต้านทานที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้ ซึ่งล้วนมีความสัมพันธ์กับโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองจากภาวะภูมิต้านตนเอง โดยผู้วิจัยจะขอเก็บตัวอย่างเลือดของท่านประมาณ 2 ช้อนโต๊ะ (30 มิลลิลิตร) เพื่อนำไปปั่นแยกให้ได้ซีรัมและพลาสมา แล้วนำกลับมาฉีดร่วมกับน้ำเกลือและสารละลายฮิสทามีน รวม 5 จุด ในชั้นใต้ผิวหนังให้เกิดเป็นตุ่มนูนเล็ก ๆ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 6-7 มิลลิเมตร ที่ท้องแขนทั้ง 2 ข้าง โดยหลังจากนั้น 30 นาทีจะมีการวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของผื่นลมพิษที่อาจเกิดขึ้นบนผิวหนังบริเวณที่ได้รับการทดสอบ โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยคือตั้งแต่ 1 กันยายน 2557 - 31 มกราคม 2558 ท่านต้องมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 2 ครั้ง ครั้งแรกเพื่อทำการทดสอบดังกล่าว ใช้เวลาไม่เกิน 3 ชั่วโมง และครั้งที่ 2 ผู้วิจัยจะทำการนัดเพื่อแจ้งผลการทดสอบให้ท่านทราบโดยตรงในเดือนมกราคม 2558

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ก่อนได้รับการทดสอบท่านต้องหยุดรับประทานยาแก้แพ้ (สารต้านฮิสทามีน) อย่างน้อย 3 วัน หรืออาจนานกว่านั้นขึ้นกับชนิดของยาที่รับประทาน และไม่เกาหรือถูบริเวณท้องแขนที่ทำการทดสอบขณะรอวัดผลการตรวจ เนื่องจากอาจทำให้ผลการตรวจคลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริงได้ และเพื่อความปลอดภัย โดยเป็นการป้องกันไม่ให้เกิดความเสี่ยงในการได้รับเลือดของผู้อื่น ทางผู้วิจัย

จึงขอให้ท่านทำการยืนยันรหัสประจำโครงการวิจัยของท่านในทุกขั้นตอน จนสิ้นสุดการอ่านผลการทดสอบโดยการใช้ซีรัมและพลาสมาของท่านฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

<u>ความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเจาะเลือดและทดสอบโดยการใช้ซีรัมและพลาสมาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง</u>

ความเสี่ยงจากการทดสอบอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากก็น้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับการตรวจด้วยวิธีข้างต้นคือ

สำหรับการเจาะเลือด ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำ มีอาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดซึ่งพบได้น้อยมาก

การฉีดซีรัมหรือพลาสมาเข้าใต้ผิวหนังในการวิจัย อาจทำให้ท่านมีผื่นลมพิษบวม แดง คันได้ ซึ่งอาการเหล่านี้มักไม่รุนแรงและเกิดเฉพาะที่ผิวหนังบริเวณที่ได้รับการทดสอบ สามารถบรรเทาได้ด้วยยาทาเฉพาะที่หรือยาชนิดรับประทานที่มีการจัดเตรียมไว้ให้โดยที่ผ่านมายังไม่เคยมีรายงานถึงผลข้างเคียง
ที่อันตรายหรือรุนแรงจากการตรวจนี้

อย่างไรก็ตาม ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่านควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

<u>การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง</u>

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การ

รักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย โดยท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใด ๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยนี้ แต่ผลของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ทางการแพทย์ทำให้สามารถเปรียบเทียบอัตราการตรวจพบผลบวกด้วยวิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยและการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองได้ทราบว่าผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเองแท้จริงแล้วมีสัดส่วนเท่าใดที่น่าจะมีสาเหตุสัมพันธ์กับภาวะภูมิต้านตนเอง ทราบค่าความแม่นของวิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วย และการใช้พลาสมาของผู้ป่วยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง รวมถึงความสอดคล้องของการหลั่งฮิสทามีนและสารภูมิต้านทานที่กระตุ้นให้เกิดอาการแพ้

วิธีการและรูปแบบการตรวจอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการ ตรวจด้วยวิธีอื่น ๆ หลายแบบสำหรับโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการตรวจวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านทำการยืนยันรหัสประจำโครงการวิจัยในทุกขั้นตอนจนสิ้นสุดการอ่านผลการทดสอบโดยการใช้ซีรัมและพลาสมา ของท่านฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลา ที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

<u>อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย</u>

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำ ของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนาม ในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับ ผู้ทำวิจัยคือ พ.ญ.เจน อารีจันทวัฒน์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

<u>ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย</u>

ท่านจะได้รับการทดสอบโดยการใช้ซีรัมของท่านและการใช้พลาสมาของท่านฉีดเข้าใต้ผิวหนัง รวมถึงการตรวจ เลือดเพื่อวัดปริมาณการหลั่งฮิสทามีนจากเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล และตรวจหาสารภูมิต้านทานที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้ ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

<u>ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย</u>

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทน ค่าเดินทาง หรือค่าเสียเวลาจากการเข้าร่วมในการวิจัย

<u>การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย</u>

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านมีการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- บริเวณท้องแขนที่จะใช้ทดสอบมีผื่นลมพิษขึ้นในช่วง 48 ชั่วโมงก่อนการทดสอบ

- ท่านรับประทานหรือทายาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในช่วงก่อนการทดสอบ
- ตรวจพบว่าผื่นลมพิษของท่านเกิดจากหลอดเลือดอักเสบหรือโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจากภูมิต้านตนเองอื่น ๆ
- พบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างผิดปกติซึ่งน่าจะส่งผลต่อการวิจัยนี้
- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านเคยมีประวัติการเกิดอาการข้างเคียงหรือปฏิกิริยาแพ้ที่รุนแรงจากสารที่ใช้ทดสอบ
- ท่านไม่ต้องการรับการตรวจด้วยวิธีที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

<u>การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร</u>

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัย ได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พ.ญ. เจน อารีจันทวัฒน์ สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
ตึกอบรมวิชาการ ชั้น 2 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถ.พระราม 4 ศาลาแดง เขตปทุมวัน กทม. 10330 โทรศัพท์ 02-2564253 ต่อ 100

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

<u>การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ</u>

เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 5 ปี หลังจากนั้นจะถูกนำไปกำจัดทิ้งด้วยวิธีการมาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในการกำจัดขยะชีวภาพ

<u>สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งการตรวจและอุปกรณ์ที่ใช้ใน การวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในวิธีการตรวจซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจ ได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดย ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือ การหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตึกอานันทมหิดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนน พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ความชุกของการตรวจพบผลบวกด้วยวิธีทดสอบโดยการใช้ซีรัมของผู้ป่วยและการใช้พลาสมา ของผู้ป่วยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดเอง (The Prevalence of Autologous Serum Skin Test (ASST) and Autologous Plasma Skin Test (APST) Positivity in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria)

วันให้คำยินยอม วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. .....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่

.... ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ ..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือวิธีการตรวจที่ใช้ในงานวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการตรวจเพิ่มเติมโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะไม่ได้รับค่าชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย แต่ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้าน เภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. .....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

☐ ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ

☐ มีแต่ไม่มีการขอเก็บ

☐ มีและขอเก็บเลือดที่เหลือจากการวิจัยในครั้งนี้ไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ☐ ยินยอม

☐ ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างเลือดที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยิน ยอมตัวบรรจง

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. .....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากวิธีการตรวจที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. .....

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. .....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University