การศึกษาความสัมพันธ์ของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนกับภาวะซีดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

ศิริจันทร์ ชุณหกาญจน์ ปร.ด. (พยาธิวิทยาคลินิก)[1*]

[1]ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: sirichan@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2021; 65 Suppl: S91-100

http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.55

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนกับระดับของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

วิธีดำเนินการวิจัย: เก็บตัวอย่างซีรัมจากผู้ป่วยโรคเอสแอลอีจำนวน 42 ราย แบ่งออกเป็นกลุ่มที่มีภาวะซีดและไม่มีภาวะซีดโดยใช้ระดับของฮีโมโกลบิน กลุ่มควบคุมใช้ตัวอย่างซีรัมจากผู้บริจาคโลหิตจำนวน 40 ราย ซึ่งการเก็บซีรัมทั้งหมดจะเป็นซีรัมที่เหลือจากการตรวจในงานประจำ ตัวอย่างซีรัมจะนำมาตรวจหาระดับของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนโดยใช้วิธี enzyme-linked immunosorbent assay

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะซีดมีระดับของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนสูงที่สุดและมีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะซีดและกลุ่มควบคุม และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะซีดพบระดับของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีพบว่าระดับของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนมีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับของฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของระดับของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การเพิ่มขึ้นของระดับเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซีดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี ในขณะที่เฮปซิดินกับอีริโทรเฟอโรนต่างเป็นอิสระต่อกันในการก่อให้ภาวะซีดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี และค่าทั้งสองยังไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดภาวะซีดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

คำสำคัญ: เฮปซิดิน, อีริโทรเฟอโรน, ภาวะซีด, โรคเอสแอลอี

วันที่รับบทความ 28 กันยายน 2564 **วันแก้ไขบทความ** 24 พฤศจิกายน 2564 **วันตอบรับบทความ** 24 พฤศจิกายน 2564

Association of Hepcidin and Erythroferrone Levels with Anemia in Systemic Lupus Erythematosus Patients

Sirichan Chunhakan PhD (Clinical Pathology)[1*]

[1] Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address : sirichan@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2021; 65 Suppl: S91-100

http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.55

Abstract

Objectives: To study the association of hepcidin and erythroferrone (ERFE) levels with hemoglobin levels in systemic lupus erythematosus (SLE) patients.

Methods: Forty-two serum samples collected from SLE patients were categorized into anemia and without anemia using hemoglobin levels. Forty blood donors were included as control group, all serum was collected from leftover specimen. Hepcidin and ERFE were measured in patients and control group using enzyme-linked immunosorbent (ELISA) kit.

Results: Hepcidin and ERFE showed the highest levels in anemic SLE patients and were statistically significantly higher than in non-anemic SLE patients and control group, while hepcidin and ERFE were statistically significantly higher in non-anemic SLE patients than control group. In SLE patients, hepcidin and erythroferrone were statistically negatively correlated with hemoglobin. There was no statistically significant correlation between hepcidin and erythroferrone levels.

Conclusion: Elevated serum hepcidin and erythroferrone levels were associated with anemia in SLE patients. Whereas hepcidin and erythroferrone were independent of each other in causing anemia and both values were not appropriate to be used as markers of anemia status in SLE patients.

Keywords: hepcidin, erythroferrone, anemia, systemic lupus erythematosus

Received: 28 September 2021, **Revised:** 24 November 2021, **Accepted:** 24 November 2021

บทนำ

โรคเอสแอลอี (SLE: systemic lupus erythematosus) เป็นโรคออโตอิมมูนที่ส่งผลกระทบต่ออวัยวะทุกระบบในร่างกาย สาเหตุการเกิดโรคเอสแอลอียังไม่มีใครทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน เช่น พันธุกรรม ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบต่อมไร้ท่อ และปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมของผู้ป่วย เป็นต้น โรคเอสแอลอีจะพบได้ในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายถึง 10 เท่า พยาธิสรีรวิทยาของโรคเอสแอลอีค่อนข้างซับซ้อน ซึ่งมักจะส่งผลให้เกิดการสร้างสารไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและแอนติบอดีที่ทำปฏิกิริยาต่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อของตนเอง ทำให้เกิดพยาธิสภาพของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกาย เช่น ผิวหนัง ข้อ ไต ระบบประสาท ระบบเลือด และระบบอื่น ๆ อีกทั้งเป็นโรคที่มีความหลากหลายทั้งในด้านของอาการ อาการแสดง ความรุนแรง และการดำเนินโรค ตลอดจนการตอบสนองต่อการรักษา[1]

ภาวะซีด (anemia) เป็นอาการที่พบได้บ่อยในโรคเอสแอลอี โดยจากการวิจัยที่ผ่านมาพบความชุกอยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 60-90 และพบว่าภาวะซีดในโรคเอสแอลอีมีสาเหตุเกิดจากภาวะซีดจากการอักเสบ (anemia of inflammation) หรืออีกชื่อหนึ่งเรียกว่าภาวะซีดจากโรคเรื้อรัง (anemia of chronic disease: ACD) มากถึงร้อยละ 40 – 70 ส่วนสาเหตุอื่น ๆ ที่ส่งผลให้เกิดภาวะซีดในโรคเอสแอลอี เช่น โรคซีดจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) หรือภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากภูมิต้านทานตนเอง (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) เป็นต้น[2-5] ภาวะซีดจากการอักเสบมีสาเหตุเกิดจากความผิดปกติของการควบคุมสมดุลธาตุเหล็กในร่างกาย โดยกลไกที่มีบทบาทสำคัญ คือ การควบคุมสมดุลธาตุเหล็กในร่างกายผ่านโปรตีนที่มีชื่อว่า เฮปซิดิน (hepcidin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ถูกสร้างมาจากเซลล์ตับเป็นหลัก และส่วนน้อยยังสร้างได้จากไตและแมคโครฟาจ ระดับการสร้างเฮปซิดินมีความสัมพันธ์กับปริมาณเหล็กที่ผ่านเข้าสู่พลาสมา โดยการศึกษาการออกฤทธิ์ของเฮปซิดินพบว่า เฮปซิดินมีหน้าที่ลดปริมาณเหล็กในพลาสมาโดยยับยั้งการดูดซึมเหล็กที่ลำไส้เล็กผ่านช่องทางที่มีชื่อว่า ferroportin และยับยั้งการขนส่งเหล็กจากเซลล์แมคโครฟาจไปให้กับเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก ดังนั้นถ้ามีการสร้างเฮปซิดินเพิ่มมากขึ้น จะทำให้ร่างกายไม่สามารถนำเหล็กมาสร้างฮีโมโกลบินซึ่งเป็นส่วนประกอบของเม็ดเลือดแดงและทำให้เกิดภาวะซีดได้[6-7] การสร้างเฮปซิดินจะถูกกระตุ้นในภาวะที่ร่างกายมีการอักเสบ ซึ่งเป็นผลจากฤทธิ์ของไซโตไคน์โดยเฉพาะอย่างยิ่งอินเตอร์ลิวคิน 6 (IL-6) ซึ่งทำหน้าที่เป็นกลไกหลักในการเหนี่ยวนำการสร้างเฮปซิดินผ่านทาง JAK-STAT pathway[8-9] จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาที่แสดงถึงระดับเฮปซิดินที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม[10] และมีหลายการศึกษาที่แสดงถึงระดับอินเตอร์ลิวคิน 6 มีการเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเช่นเดียวกัน[11-13]

อีริโทรเฟอโรน (erythroferrone: ERFE) เป็นฮอร์โมนที่เพิ่งถูกค้นพบเมื่อปี พ.ศ.2557 และควบคุมผ่านยีนที่ชื่อว่า *FAM132B* ฮอร์โมนนี้สร้างมาจากเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก ซึ่งจะตอบสนองต่อภาวะที่มีความต้องการในการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้นหรือภาวะซีดโดยการกระตุ้นของฮอร์โมนอีริโทรพอยอีติน (erythropoietin) อีริโทรเฟอโรนทำหน้าที่ในการควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง[14] และสามารถไปยับยั้งการสร้างเฮปซิดินให้ลดลง ทำให้เกิดการเพิ่มปริมาณเหล็กเข้าสู่ร่างกายและนำเหล็กไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้น[15] แต่ถ้าเกิดความผิดปกติในการสร้างอีริโทรเฟอโรน เช่น กรณีสร้างมากขึ้นผิดปกติ ทำให้ไปยับยั้งให้สร้างเฮปซิดินลดลง ส่งผลให้ร่างกายรับเหล็กเพิ่มมากขึ้นและเกิดภาวะเหล็กเกินซึ่งพบได้ในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมียและโรค sickle cell anemia[16-17] ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งเป็นโรคที่เกิดภาวะซีดจากการอักเสบและมีการสร้างเฮปซิดินสูงขึ้น พบว่ามีการสร้างอีริโทรเฟอโรนลดลงเช่นกัน ทำให้ไม่สามารถไปยับยั้งการสร้างเฮปซิดินที่เพิ่มขึ้นได้[18-19]

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาระดับของอีริโทรเฟอโรนและความสัมพันธ์ของอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินกับภาวะซีดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมาก่อน ดังนั้นเพื่อให้เข้าใจกลไกการเกิดภาวะซีดในผู้ป่วยเอสแอลอีมากขึ้น การวิจัยในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับของอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินกับภาวะซีดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี ซึ่งจะทำให้เข้าใจบทบาทของอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินต่อการเกิดภาวะซีดในผู้ป่วย

บางส่วนของเอกสารฉบับได้ถูกเผยแพร่ใน Proceedings: Annual Conference Navamindradhiraj University Urban Resilience in Disruption: A Lesson Learned from Covid-19

เอสแอลอีมากขึ้น และอาจนำไปพัฒนาเพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดสำหรับดูภาวะซีดของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีในอนาคตได้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินกับระดับของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบตัดขวางแบบพรรณนาร่วมกับการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน

เก็บตัวอย่างซีรัมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอสแอลอีและเหลือจากการส่งตรวจ antinuclear antibody (ANA) ที่ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ.2563 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ.2564 และตัวอย่างซีรัมที่เหลือจากการตรวจในงานประจำจากผู้บริจาคโลหิตที่หน่วยธนาคารเลือด ฝ่ายชันสูตรโรคกลางและธนาคารเลือด ช่วงเดือนเมษายนถึงพฤษภาคม พ.ศ.2564 โดยจะเก็บตัวอย่างไว้ในตู้เย็น - 30 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำมาทดสอบ และงานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยแล้ว (COA 065/2564)

การวัดระดับของอีริโทรเฟอโรนจะใช้ชุดทดสอบ human protein FAM132B (FAM132B) ELISA kit (Cusabio, China) และการวัดระดับของเฮปซิดินจะใช้ชุดทดสอบ human hepcidin 25 (Hepc25) ELISA Kit (Cusabio, China) ซึ่งวิธีการจะทำตามคู่มือของชุดทดสอบ ในส่วนของข้อมูลระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีสืบค้นจากเวชระเบียนของผู้ป่วย และระดับฮีโมโกลบินของกลุ่มควบคุมสืบค้นจากฐานข้อมูลของธนาคารเลือด

เกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออก

เกณฑ์การคัดเข้า: - เลือดผู้ป่วยที่ส่งตรวจ antinuclear antibody (ANA) ซึ่งให้ผลตรวจเป็นบวก และได้ส่งตรวจ complete blood count (CBC) เพื่อดูระดับของฮีโมโกลบินจากการเจาะเลือดครั้งเดียวกัน และต้องเป็นผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอสแอลอี โดยสืบค้นผลการวินิจฉัยโรคจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ทั้งนี้ผู้ป่วยจะต้องมีอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป ซึ่งผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีภาวะซีดจะต้องมีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานขององค์การอนามัยโลก คือ ต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิง และต่ำกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย

- เลือดกลุ่มควบคุม คือ เลือดของผู้บริจาคโลหิตที่หน่วยธนาคารเลือด ซึ่งเหลือใช้จากงานประจำ โดยมีผลการตรวจระดับฮีโมโกลบินผ่านเกณฑ์มาตรฐาน คือ มากกว่า 12.5 กรัมต่อเดซิลิตร และมีผลตรวจการติดเชื้อเป็นลบ ทั้งนี้ผู้บริจาคจะต้องมีอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป

เกณฑ์การคัดออก: - เลือดผู้ป่วยที่ส่งตรวจ antinuclear antibody (ANA) ที่พบภาวะ hemolysis หรือ lipemia หรือ icteric ในซีรัม

- เลือดของผู้บริจาคโลหิตที่พบภาวะ hemolysis หรือ lipemia หรือ icteric ในซีรัม

- เลือดของผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีซีดจากภาวะอื่น ๆ ที่ไม่ได้มาจากการอักเสบของโรคเอสแอลอีโดยตรง ซึ่งจะสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย

จำนวนตัวอย่าง

จากสูตรคำนวณเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของตัวแปร 2 ตัวแปร[20]

$N = [(Z_\alpha + Z_\beta) / C]^2 + 3$

$C = 0.5 \times \ln [(1+r) / (1-r)]$

$\alpha = 0.05$, $Z_\alpha = 1.96$, $Z_\beta = 1.28$, $C = 0.618$, $r = 0.55$

ดังนั้น $N = [(1.96 + 1.28) / 0.618]^2 + 3 = 30$ ราย และสำรองตัวอย่างวิจัยเพื่อป้องกันโอกาสที่ข้อมูลจะสูญหายอีก 10 ราย

ดังนั้นขนาดตัวอย่าง (N) คือ กลุ่มละ 40 ราย รวมทั้งหมด 80 ราย

- ตัวอย่างเลือดผู้ป่วยโรคเอสแอลอี จำนวน 40 ราย
- ตัวอย่างเลือดของผู้บริจาคโลหิตที่หน่วยธนาคารเลือด จำนวน 40 ราย

ข้อมูลอ้างอิงจากการศึกษาของ El-Shafrey และคณะ[23] เมื่อปี พ.ศ.2563 พบว่าระดับของเฮปซิดินมีความสัมพันธ์กับระดับของฮีโมโกลบินที่ค่า r = 0.55 จึงใช้ค่า r = 0.55 แทนในสูตร

บางส่วนของเอกสารฉบับได้ถูกเผยแพร่ใน Proceedings: Annual Conference Navamindradhiraj University Urban Resilience in Disruption: A Lesson Learned from Covid-19

นิยามตัวแปร

ตัวแปรต้น คือ ระดับของอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

ตัวแปรตาม คือ ระดับของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ ระดับของอีริโทรเฟอโรน ระดับของเฮปซิดิน และระดับของฮีโมโกลบิน นำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และร้อยละ เกณฑ์ปกติและไม่ปกติ ตามความเหมาะสมของข้อมูล โดยจะเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีภาวะซีดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะซีด และเปรียบเทียบกับกลุ่มคนที่มีสุขภาพดี โดยจะทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติโดยใช้ Mann-Whitney test (U test) และทดสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอีริโทรเฟอโรน ระดับของเฮปซิดิน และระดับของฮีโมโกลบิน โดยใช้ค่า Spearman rank correlation coefficient (Spearman's rho) และประเมินประสิทธิภาพในการเป็นตัวชี้วัดสำหรับดูภาวะซีดของอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินโดยใช้ ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analysis จะถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า P-value น้อยกว่า 0.05 โปรแกรมที่ใช้คือ SPSS เวอร์ชั่น 16.0

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยประกอบด้วย ผู้ป่วยโรคเอสแอลอี 42 ราย และกลุ่มควบคุม 40 ราย กลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีแบ่งเป็นเพศหญิง 39 ราย (ร้อยละ 93) เพศชาย 3 ราย (ร้อยละ 7) อายุอยู่ในช่วงระหว่าง 19-81 ปี ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 43.01 ± 16.61 ปี กลุ่มควบคุมแบ่งเป็นเพศหญิง 36 ราย (ร้อยละ 90) เพศชาย 4 ราย (ร้อยละ 10) อายุอยู่ในช่วงระหว่าง 19-81 ปี ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 38.44 ± 11.20 ปี จากการวิเคราะห์ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มพบว่า เพศและอายุของกลุ่มตัวอย่างไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.71, p = 0.31 ตามลำดับ) โดยข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างแสดงผลดังตารางที่ 1

ระดับของฮีโมโกลบิน เฮปซิดิน และอีริโทรเฟอโรนในกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีจำนวน 42 ราย เมื่อแบ่งกลุ่มตามระดับฮีโมโกลบินโดยใช้เกณฑ์มาตรฐานขององค์การอนามัยโลกจะแบ่งได้กลุ่มที่มีภาวะซีดจำนวน 24 ราย (ร้อยละ 57.14) และกลุ่มที่ไม่มีภาวะซีดจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 42.86) ผลการวิเคราะห์ระดับของฮีโมโกลบินพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะซีดมีค่าต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีดและกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001, p < 0.001 ตามลำดับ) ผลการวิเคราะห์ระดับของเฮปซิดินพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะซีดมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีดและกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.009, p < 0.001 ตามลำดับ) และกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีดมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = < 0.001) และผลการวิเคราะห์ระดับของอีริโทรเฟอโรนพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะซีดมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001) และกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีดมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = < 0.001) เช่นเดียวกัน รายละเอียดของกลุ่มตัวอย่างแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1:
ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

	ผู้ป่วยโรคเอสแอลอี (N = 42)	กลุ่มควบคุม (N = 40)	P-value
อายุ (ปี) Mean ± SD	43.01 ± 16.61	38.44 ± 11.20	0.709
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)			
- ชาย	3 (ร้อยละ 7)	4 (ร้อยละ 10)	0.307
- หญิง	39 (ร้อยละ 93)	36 (ร้อยละ 90)	

บางส่วนของเอกสารฉบับได้ถูกเผยแพร่ใน Proceedings: Annual Conference Navamindradhiraj University Urban Resilience in Disruption: A Lesson Learned from Covid-19

ตารางที่ 2: ระดับของฮีโมโกลบิน เฮปซิดิน และอีริโทรเฟอโรนในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีและกลุ่มควบคุม

	กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุม (40 คน)	กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีด (18 คน)	กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะซีด (24 คน)	P-value กลุ่มที่ 1 และ กลุ่มที่ 2	P-value กลุ่มที่ 1 และ กลุ่มที่ 3	P-value กลุ่มที่ 2 และ กลุ่มที่ 3
ฮีโมโกลบิน (กรัมต่อเดซิลิตร) ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	13.34 ± 0.56	13.42 ± 1.13	9.99 ± 1.53	0.712	< 0.001†	< 0.001‡
เฮปซิดิน (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) (ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์))	11.88 (8.61-20.92)	39.52 (25.78-55.68)	86.59 (49.24-168.65)	< 0.001*	< 0.001†,	0.009‡
อีริโทรเฟอโรน (พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) (ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์))	39.95 (35.26-56.88)	109.33 (69.85-135.05)	140.12 (84.30-243.35)	< 0.001*	< 0.001†	0.134

* ค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีดกับกลุ่มควบคุม
† ค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะซีดกับกลุ่มควบคุม
‡ ค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะซีดกับกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีด

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนกับระดับของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีพบว่าระดับของเฮปซิดินและระดับของอีริโทรเฟอโรนมีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับของฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับของเฮปซินและระดับของอีริโทรเฟอโรนไม่มีความสัมพันธ์กัน รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3

ประสิทธิภาพในการเป็นตัวชี้วัดภาวะซีดของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

จากการประเมินพบว่าประสิทธิภาพในการเป็นตัวชี้วัดภาวะซีดของเฮปซิดินมีพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under Curve: AUC) เท่ากับ 0.74 และเมื่อเลือกใช้ระดับของเฮปซิดินที่ 63 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นตัวชี้วัดภาวะซีดจะมีค่าความไวเท่ากับร้อยละ 62.50 ค่าความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 83.33 ค่าทำนายการเกิดภาวะซีด (Positive Predictive Value: PPV) เท่ากับร้อยละ 83.33 ค่าทำนายการไม่เกิดภาวะซีด (negative predictive value: NPV) เท่ากับร้อยละ 62.50 และค่าความถูกต้องของตัวชี้วัด (accuracy) เท่ากับร้อยละ 71.43

ส่วนประสิทธิภาพในการเป็นตัวชี้วัดภาวะซีดของอีริโทรเฟอโรนมีพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) เท่ากับ 0.64 และเมื่อเลือกใช้ระดับของอีริโทรเฟอโรนที่ 142 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นตัวชี้วัดภาวะซีดจะมีค่าความไวเท่ากับร้อยละ 55.56 ค่าความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 80.00 ค่าทำนายการเกิดภาวะซีด (PPV) เท่ากับร้อยละ 83.33 ค่าทำนายการไม่เกิดภาวะซีด (NPV) เท่ากับร้อยละ 50.00 และค่าความถูกต้องของตัวชี้วัด (accuracy) เท่ากับร้อยละ 64.29 รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4

วิจารณ์ผลการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับของอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีโดยเฉพาะในกลุ่มที่มีภาวะซีด และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินกับภาวะซีดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี จากข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีพบว่าเป็นผู้หญิงถึงร้อยละ 92.86 ซึ่งสอดคล้องกับอุบัติการณ์ของโรคนี้ที่จะพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย[1] และการกระจายตัวของเพศและอายุในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีและกลุ่มควบคุมมีความคล้ายคลึงกัน จึงไม่น่าจะส่งผลกระทบต่อการวิจัยในครั้งนี้

บางส่วนของเอกสารฉบับได้ถูกเผยแพร่ใน Proceedings: Annual Conference Navamindradhiraj University Urban Resilience in Disruption: A Lesson Learned from Covid-19

ตารางที่ 3:

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอีริโทรเฟอโรนและเฮปซิดินกับระดับของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

	เฮปซิดิน		อีริโทรเฟอโรน	
	r	P-value	r	P-value
ฮีโมโกลบิน (Hb)	-0.45	0.003*	-0.38	0.014†
เฮปซิดิน	-	-	0.19	0.238
อีริโทรเฟอโรน	0.19	0.238	-	-

* มีความสัมพันธ์เชิงลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P-value < 0.01
† มีความสัมพันธ์เชิงลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P-value < 0.05

ตารางที่ 4:

การวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการเป็นตัวชี้วัดภาวะซีดของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีด้วย ROC curve analysis

ค่าของ ROC	ตัวชี้วัด	
	เฮปซิดิน	อีริโทรเฟอโรน
พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	0.74	0.64
ค่าความคลาดเคลื่อน (SE)	0.08	0.09
ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% CI)	0.58 – 0.90	0.47 – 0.81
P-value (เทียบกับ AUC = 0.50)	0.009	0.134
ระดับของตัวชี้วัด (Cutoff)*	63 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร	142 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร
ค่าความไว (Sensitivity)	ร้อยละ 62.50	ร้อยละ 55.56
ค่าความจำเพาะ (Specificity)	ร้อยละ 83.33	ร้อยละ 80.00

ROC: receiver-operating characteristic, AUC: area under the curve, SE: standard error, 95% CI: 95% confidence interval, (*) การพิจารณาจุดตัดที่เหมาะสมด้วยวิธี Youden's index

ผลวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีพบว่ามีภาวะซีดร้อยละ 57.14 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา[2-5] และระดับของเฮปซิดินในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีภาวะซีดมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีดและกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่าระดับของเฮปซิดินมีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับของฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย จากผลวิจัยนี้เป็นการยืนยันว่าการเพิ่มขึ้นของเฮปซิดินมีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดภาวะซีดที่พบในโรคเอสแอลอี โดยการสร้างเฮปซิดินที่เพิ่มมากขึ้นจะทำให้ร่างกายไม่สามารถนำเหล็กมาสร้างฮีโมโกลบินและส่งผลให้ระดับฮีโมโกลบินลดลงจนเกิดภาวะซีดได้[6-7] ผลวิจัยนี้สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมาที่พบว่าระดับเฮปซิดินเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม[10] และในงานวิจัยนี้กลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่มีภาวะซีดพบระดับของเฮปซิดินมีค่าที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีกลุ่มนี้มีการกระตุ้นให้สร้างเฮปซิดินเพิ่มมากขึ้นจริงและอาจจะส่งผลให้เกิดการลดลงของฮีโมโกลบินแต่อาจจะยังไม่ทำให้เกิดภาวะซีดได้ ซึ่งปัจจัยหนึ่งที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างเฮปซิดินคืออินเตอร์ลิวคิน 6 (IL-6) ซึ่งในหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีการสร้างอินเตอร์ลิวคิน 6 เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม[11-13] จากการศึกษาของ El-Shafrey และคณะเมื่อปี พ.ศ.2563[21] พบว่าในโรคเอสแอลอีมีระดับของเฮปซิดินและอินเตอร์ลิวคิน 6 สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าการลดลงของระดับของฮีโมโกลบินมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับเฮปซิดินและอินเตอร์ลิวคิน 6 อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย แสดงว่าการเพิ่มขึ้นของเฮปซิดินและอินเตอร์ลิวคิน 6 เป็นกลไกสำคัญที่ส่งผลให้เกิดภาวะซีด

บางส่วนของเอกสารฉบับได้ถูกเผยแพร่ใน Proceedings: Annual Conference Navamindradhiraj University Urban Resilience in Disruption: A Lesson Learned from Covid-19

จากการอักเสบในโรคเอสแอลอี นอกจากนี้ในโรคออโตอิมมูนอื่น ๆ ที่เกิดภาวะซีดจากการอักเสบ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ได้มีการศึกษาพบว่ามีระดับอินเตอร์ลิวคิน 6 และเฮปซิดินสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[22-23] และพบความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของระดับของฮีโมโกลบินและการเพิ่มขึ้นของระดับเฮปซิดินอย่างมีนัยสำคัญอีกเช่นเดียวกัน[24]

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับอีริโทรเฟอโรนในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมาก่อน ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าระดับอีริโทรเฟอโรนที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการลดลงของระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี และระดับอีริโทรเฟอโรนในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีทั้งกลุ่มที่มีภาวะซีดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะซีดมีค่าที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ระดับอีริโทรเฟอโรนและระดับของเฮปซิดินไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตรงข้ามกับสมมติฐานที่คาดไว้ว่าค่าทั้งสองจะมีความสัมพันธ์เชิงลบต่อกัน โดยผลการศึกษาครั้งนี้มีความคล้ายคลึงกับผลจากการศึกษาของ Youssef และคณะ เมื่อปี พ.ศ.2564[25] ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งเป็นกลุ่มโรคออโตอิมมูนที่เกิดภาวะซีดจากการอักเสบเหมือนกับโรคเอสแอลอี พบว่าระดับของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนมีค่าที่สูงกว่าในกลุ่มควบคุม และค่าทั้งสองก็ยังเป็นอิสระต่อกันอีกด้วย ในทางตรงกันข้ามการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่ามีการสร้างอีริโทรเฟอโรนลดลงส่งผลให้ไม่สามารถไปยับยั้งการสร้างเฮปซิดินที่เพิ่มขึ้นได้และทำให้เกิดภาวะซีดจากการอักเสบ ทั้งนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่ามีสาเหตุมาจากการสร้างฮอร์โมนอีริโทรพอยอีตินลดลง[18-19] จากข้อมูลดังกล่าวแสดงว่าบทบาทของอีริโทรเฟอโรนในกลุ่มโรคที่เกิดภาวะซีดจากการอักเสบอาจจะมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับพยาธิสรีรวิทยาในแต่ละโรคที่จะส่งผลต่อระดับอีริโทรเฟอโรนและอาจจะมีปัจจัยอื่น ๆ อีกที่ส่งผลกระทบต่อการเกิดภาวะซีดจากการอักเสบด้วย ดังเช่นการศึกษาในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่พบความผิดปกติในการตอบสนองต่อฮอร์โมนอีริโทรพอยอีตินลดลง และพบแอนติบอดีต่อฮอร์โมนอีริโทรพอยอีตินและแอนติบอดีต่อตัวรับฮอร์โมนอีริโทรพอยอีติน[26-27] ดังนั้นการที่พบอีริโทรเฟอโรนที่สูงขึ้นในการศึกษาครั้งนี้อาจจะไม่ได้มีผลมาจากฮอร์โมนอีริโทรพอยอีตินโดยตรงแต่น่าจะมาสาเหตุอื่น จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าอีริโทรเฟอโรนสามารถสร้างมาจากเซลล์กล้ามเนื้อได้ โดยปกติการสร้างอีริโทรเฟอโรนจากเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงจะอาศัยการกระตุ้นจากฮอร์โมนอีริโทรพอยอีติน แต่กลไกการสร้างอีริโทรเฟอโรนจากเซลล์กล้ามเนื้อยังไม่มีข้อสรุปและยังมีหลายทฤษฎีที่ยังคงขัดแย้งกันอยู่[28] อย่างไรก็ตามมีการอ้างถึงทฤษฎีที่ว่าการสร้างอีริโทรเฟอโรนจากเซลล์กล้ามเนื้อมาจากการออกแรงต้านการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อหรือข้อต่าง ๆ ในร่างกาย[29] ดังเช่นในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมักจะพบว่ามีอาการปวดข้อ ข้ออักเสบ หรือปวดกล้ามเนื้อ ถ้ามีการออกแรงเคลื่อนไหวข้อหรือกล้ามเนื้อที่มีการอักเสบเหล่านี้ อาจจะส่งผลให้เกิดการสร้างอีริโทรเฟอโรนเพิ่มขึ้นได้ แต่ทั้งนี้ยังคงไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะมาสนับสนุนซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ถึงแม้ว่าบทบาทของอีริโทรเฟอโรนจะทำหน้าที่ในการยับยั้งการสร้างเฮปซิดิน ซึ่งในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีการสร้างอีริโทรเฟอโรนเพิ่มสูงขึ้นน่าจะยังคงแสดงบทบาทในการยับยั้งการสร้างเฮปซิดินแต่อาจจะมีตัวแปรอื่นในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ส่งผลต่อการสร้างเฮปซิดินที่มากกว่าการยับยั้งของอีริโทรเฟอโรนเพียงอย่างเดียว เช่น ภาวะการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายที่กระตุ้นให้มีการสร้างอินเตอร์ลิวคิน 6 เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี[23] เป็นต้น และในการศึกษาครั้งนี้ระดับอีริโทรเฟอโรนยังมีความสัมพันธ์กับระดับฮีโมโกลบินแสดงว่าอีริโทรเฟอโรนยังคงมีบทบาทในการเกิดภาวะซีดในโรคเอสแอลอีแต่อาจจะมีปัจจัยอื่น ๆ มาเกี่ยวข้องในขบวนการนี้ด้วย ดังนั้นจึงควรที่จะทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

ในส่วนการประเมินประสิทธิภาพในการเป็นตัวชี้วัดภาวะซีดของเฮปซิดินและอีริโทรเฟอโรนในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี พบว่าทั้งสองค่ามีพื้นที่ใต้กราฟที่ค่อนข้างต่ำ (น้อยกว่า 0.75)[30] และเมื่อกำหนดระดับของตัวชี้วัดที่ดีที่สุดเพื่อประเมินภาวะซีดแล้วยังพบว่ามีค่าความถูกต้อง ค่าความไว และค่าความจำเพาะที่ค่อนข้างต่ำอีกด้วย ดังนั้นทั้งสองค่าจึงยังมีคุณสมบัติไม่เหมาะสมที่นำมาเป็นตัวชี้วัดภาวะซีดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคเอสแอลอีซึ่งในการศึกษานี้จะเป็นการเก็บตัวอย่างซีรัมที่เหลือจากการใช้งานแล้วมาสืบค้นข้อมูลการวินิจฉัยโรคย้อนหลังจากเวชระเบียน ซึ่งอาจจะทำให้ไม่สามารถคัดเลือกผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจากการอักเสบอย่างเดียวได้อย่างสมบูรณ์

บางส่วนของเอกสารฉบับได้ถูกเผยแพร่ใน Proceedings: Annual Conference Navamindradhiraj University Urban Resilience in Disruption: A Lesson Learned from Covid-19

หากมีการศึกษาเพิ่มเติมควรจะเป็นการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมมากขึ้น

Conflict of interests

ผู้วิจัยไม่มี conflict of interest ในการวิจัยครั้งนี้

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก “กองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช” (Navamindradhiraj University Research Fund) ผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิกและหน่วยธนาคารเลือด ฝ่ายชันสูตรโรคกลางและธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. [Updated 2020 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. [cited 2021 Feb 15] Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/
2. Shaikh MA, Memon I, Ghori RA. Frequency of anaemia in patients with systemic lupus erythaematosus at tertiary care hospitals. J Pak Med Assoc 2010;60(10):822-5.
3. Sasidharan PK, Bindya M, Sajeeth Kumar KG. Haematological manifestations of SLE at initial presentation: is it underestimated? ISRN Haematol 2012;2012:961872. doi: 10.5402/2012/961872.
4. Mittal S, Agarwal P, Wakhlu A, Kumar A, Mehrotra R, Mittal S. Anaemia in systemic lupus erythematosus based on iron studies and soluble transferrin receptor levels. J Clin Diagn Res 2016;10(6): EC08-11. doi: 10.7860/JCDR/2016/17930.7961.
5. Beyan E, Beyan C, Turan M. Haematological presentation in systemic lupus erythaematosus and its relationship with disease activity. Haematology 2007;12(3):257-61.
6. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: A review. Med Clin North Am 2017; 101(2): 285-96.
7. Ganz T. Anemia of Inflammation. N Engl J Med 2019; 381(12):1148-57.
8. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. Blood 2016; 127(23):2809-13.
9. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood 2006; 108:3204-9.
10. Dagli M, Yilmaz S, Sivrikaya A, Cehk G, Vatansev H. The role of prohepcidin and hepcidin in anemia associated with systemic lupus erythemayosus. World Appl Sci J 2011;13(9):2032-6.
11. Chun HY, Chung JW, Kim HA, Yun JM, Jeon JY, Ye YM, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. J Clin Immunol 2007;27(5):461-6.
12. Hu S, Xiao W, Kong F, Ke D, Qin R, Su M. Regulatory T cells and their molecular markers in peripheral blood of the patients with systemic lupus erythematosus. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2008;28(5):549-52.
13. Wu Y, Cai B, Zhang J, Shen B, Huang Z, Tan C, et al. IL-1β and IL-6 are highly expressed in RF+ IgE+ systemic lupus erythematous subtype. J Immunol Res 2017;2017:5096741. doi:10.1155/2017/5096741.
14. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014;46(7):678-84.
15. Pasricha SR, McHugh K, Drakesmith H. Regulation of Hepcidin by Erythropoiesis: The Story So Far. Annu Rev Nutr 2016;36:417-34.

บางส่วนของเอกสารฉบับได้ถูกเผยแพร่ใน Proceedings: Annual Conference Navamindradhiraj University Urban Resilience in Disruption: A Lesson Learned from Covid-19

16. El-Gamal RAE, Abdel-Messih IY, Habashy DM, Zaiema SEG, Pessar SA. Erythroferrone, the new iron regulator: evaluation of its levels in Egyptian patients with β thalassemia. Ann Hematol 2020; 99:31-9.
17. Mangaonkar AA, Thawer F, Son J, Ajebo G, Xu H, Barrett NJ, et al. Regulation of iron homeostasis through the erythroferrone-hepcidin axis in sickle cell disease. Br J Haematol 2020;189(6): 1204-9.
18. Hanudel MR, Rappaport M, Chua K, Gabayan V, Qiao B, Jung G, et al. Levels of the erythropoietin-responsive hormone erythroferrone in mice and humans with chronic kidney disease. Haematologica 2018;103(4):e141-2. doi: 10.3324/haematol.2017. 181743.
19. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. J Cell Physiol 2021;236(7): 4888-901.
20. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4thed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Appendix 6C, p. 79.
21. El-Shafey AM, Kamel LM, Fikry AA, Nasr MM, Abdel Galil SM. Serum hepcidin and interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients: crucial factors for correction of anemia. Egyptian Rheumatology and Rehabilitation 2020;47:14. doi: 10.1186/s43166-020-00006-5
22. Ali ET, Jabbar AS, Mohammed AN. A Comparative Study of interleukin 6, inflammatory markers, ferritin, and hematological profile in rheumatoid arthritis patients with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. Anemia 2019;2019: 3457347. doi: 10.1155/2019/3457347
23. Chen Y, Xu W, Yang H, Shao M, Xu S, Deng J, et al. Serum levels of hepcidin in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity and anemia: A meta-analysis. Immunol Invest 2021;50(2-3):243-58.
24. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, Konca C, Gulbahar O, Ozturk MA, et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. Intern Med 2009;48(6):421-6.
25. Youssef SR, Hassan EH, Morad CS, Elazab Elged AA, El-Gamal RA. Erythroferrone Expression in Anemic Rheumatoid Arthritis Patients: Is It Disordered Iron Trafficking or Disease Activity? J Inflamm Res 2021;14:4445-55.
26. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. Ann Rheum Dis 2000;59(3):217-22.
27. Luo XY, Yang MH, Peng P, Wu LJ, Liu QS, Chen L, et al. Anti-erythropoietin receptor antibodies in systemic lupus erythematosus patients with anemia. Lupus 2013;22:121–7.
28. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. J Biol Chem 2012;287(15):11968-80.
29. de Oliveira Dos Santos AR, de Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions. Int J Mol Sci 2021;22(5):2639. doi: 10.3390/ijms22052639.
30. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical Evaluation of a Biomarker. Anesthesiology 2010;112(4):1023-40.

บางส่วนของเอกสารฉบับได้ถูกเผยแพร่ใน Proceedings: Annual Conference Navamindradhiraj University Urban Resilience in Disruption: A Lesson Learned from Covid-19