

Thesis Title Relationship Between Interferon Level in Serum,
Disease Activity and the Occurrence of Herpes
Zoster in Systemic Lupus Erythematosus Patients

Author Miss Amornrat Kanjanahaluethai

M.Sc. Master of Science in Microbiology

Examining Committee :

Assist. Prof. Dr. Niwat Maneekarn Chairman

Assist. Prof. Dr. Prakong Vithayasai Member

Assist. Prof. Dr. Vicharn Vithayasai Member

Assoc. Prof. Dr. Sanit Makonkawkeyoon Member

Abstract

The systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease which associated with numerous immunologic aberrations, ranging from abnormalities of antibody production to the impairment of cellular immunity. These patients have an increased susceptibility to various microbial infection and herpes zoster infection is one of the most common infection observed in SLE patients. It seems paradoxical that herpes zoster infection is frequently found in SLE patients during an inactive phase rather than an active phase of the disease in which cell-mediated immunity is severely defective. Although, it was reported that SLE patients who were in an active stage of the disease had interferon (IFN) level in their sera relatively higher than those of the patients who were in an inactive stage, no one has studied an association

of serum IFN levels and the occurrence of herpes zoster infection in these patients.

This study was undertaken in an effort to analyse the interrelationship of serum IFN levels and disease activity in relation to the occurrence of herpes zoster infection in SLE patients. Three hundred and ninety serum taken from 118 SLE patients at various stage of the disease were assayed for IFN levels by cytopathic effect (CPE)-inhibition method. Serum IFN titer of SLE patients at each stage of the disease was compared to those of healthy control subjects. It was found that serum IFN titer of SLE patients at any stage of the disease was significantly higher than those of healthy control subjects ($p < 0.001$). In addition, serum IFN titer in SLE patients was directly correlated with severity of the disease ie serum IFN titer was gradually increased when the disease was progressively changed from an inactive (A_0) SLE to mildly active (A_1), moderately active (A_2) and severely active (A_3) SLE respectively. This study was also evaluated the effect of prednisolone treatment on serum IFN level in SLE patients. The data indicated that treatment of SLE patients with either low or high dosage of prednisolone had no effect on the level of serum IFN of SLE patients in A_0 , A_1 and A_2 groups. However, the inhibitory effect of prednisolone both low and high dosage was observed clearly in the patients of A_3 group who were in

the most severe stage of the disease. Furthermore, this study had analysed the incidence of herpes zoster infection in SLE patients and the pattern of serum IFN levels of SLE patients who developed herpes zoster infection (SLE-HZ) at each stage of the disease. The results showed that 8.5% (11 out of 129) of SLE patients had developed herpes zoster infection and these patients had an extraordinarily low level of IFN in their sera and serum IFN level was not correlated with clinical disease activity as demonstrated in those patients who were not developed herpes zoster infection. In addition, serum IFN titer was further dropped down at the time before herpes zoster lesion was observed. However, serum IFN titer was rapidly raised up to a very high titer right after the lesion had developed and then the IFN titer was gradually decreased to the low level again.

In conclusion, serum IFN level in SLE patients was significantly higher than those of healthy control subjects and their serum IFN titer were directly correlated with clinical disease activity. An inhibitory effect of prednisolone treatment on serum IFN level was observed only when the patients were in A₃ stage but not in A₂, A₁ and A₀ stages. SLE patients who developed herpes zoster infection had an extraordinarily low level of IFN in their sera and IFN level was not correlated with disease activity.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับอินเทอร์ฟิรอนในเซรุ่มกับความรุนแรงของโรค และการเกิดโรคภูสวัคในผู้ป่วยซิสเต็มิก ลูปัส อีริยธิม่าโตซัส

ชื่อผู้เขียน

นางสาวอมรรัตน์ กาญจนหฤทัย

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชา จุลชีววิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์ :

ผศ. ดร. นิวัฒน์ มณีกาญจน์	ประธานกรรมการ
ผศ. พญ. ประคอง วิทยาศัย	กรรมการ
ผศ. นพ. วิชาญ วิทยาศัย	กรรมการ
วศ. ดร. สนิท มกรแก้วเกยูร	กรรมการ

บทคัดย่อ

โรค systemic lupus erythematosus (SLE) เป็น autoimmune disease ซึ่งมีความผิดปกติหลายอย่างของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น มีการสร้าง antibody มากผิดปกติ รวมถึงมีความบกพร่องทางระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์ (cellular immunity) ด้วยเหตุนี้จึงพบว่าผู้ป่วย เอส แอล อี เกิดการติดเชื้อได้ง่ายและโรคภูสวัคก็เป็นโรคหนึ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเหล่านี้ เป็นที่น่าประหลาดใจที่ว่า การเกิดโรคภูสวัคในผู้ป่วย เอส แอล อี นี้ จะพบได้บ่อยในขณะผู้ป่วยอยู่ในระยะที่โรคสงบหรือมีความรุนแรงน้อย แทนที่จะพบในระยะที่โรคมี่ ความรุนแรงมาก ซึ่งในระยะนี้ระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์จะมีความบกพร่องรุนแรง ซึ่งน่าจะมีโอกาส เกิดโรคภูสวัคได้มากกว่า

ต่อมา มีรายงานว่าพบอินเทอร์ฟิรอนในเซรุ่มของผู้ป่วย เอส แอล อี และระดับอินเทอร์ฟิรอนที่พบมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค คือพบระดับอินเทอร์ฟิรอนใน เซรุ่มผู้ป่วย เอส แอล อี ที่อยู่ในระยะที่โรคมี่อาการรุนแรงสูงกว่าระดับอินเทอร์ฟิรอนในเซรุ่มผู้ป่วย ที่อยู่ในระยะที่โรคสงบ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานที่ศึกษาว่าระดับของอินเทอร์ฟิรอนที่พบในผู้ป่วย เอส แอล อี นี้ว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคภูสวัคหรือไม่ ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงได้ศึกษาถึง ความสัมพันธ์ของระดับอินเทอร์ฟิรอนในเซรุ่มกับความรุนแรงของโรค และศึกษาความสัมพันธ์กับการ เกิดโรคภูสวัคในผู้ป่วย เอส แอล อี ด้วย การศึกษาครั้งนี้ได้ศึกษาเซรุ่มจำนวน 390 ตัวอย่างที่เก็บ จากผู้ป่วย เอส แอล อี ที่มีความรุนแรงของโรคระยะต่าง ๆ จำนวน 118 ราย โดยนำเซรุ่มไป

ตรวจวัดระดับอินเตอร์เฟอรอนโดยวิธี cytopathic effect inhibition และได้เปรียบเทียบระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของผู้ป่วย เอส แอล อี กับระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของคนปกติด้วย ผลการศึกษาพบว่า ระดับอินเตอร์เฟอรอนในผู้ป่วย เอส แอล อี สูงกว่าในคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของผู้ป่วย เอส แอล อี นี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค คือระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมจะมีระดับสูงขึ้นเมื่อโรคมีความรุนแรงเพิ่มขึ้น การศึกษานี้ยังได้ประเมินผลการรักษา prednisolone ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย เอส แอล อี ว่ามีผลไปกดการสร้างอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของผู้ป่วย เอส แอล อี หรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า prednisolone ไม่มีผลไปกดการสร้างอินเตอร์เฟอรอนในผู้ป่วย เอส แอล อี ซึ่งโรคอยู่ในระยะสงบ (A_0) ในระยะรุนแรงน้อย (A_1) และในระยะรุนแรงปานกลาง (A_2) แต่อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า prednisolone มีผลไปกดการสร้างอินเตอร์เฟอรอนอย่างเห็นได้ชัด เมื่อผู้ป่วยอยู่ในระยะที่โรคมีความรุนแรงมาก (A_3) ไม่ว่าจะใช้ prednisolone ในขนาดต่ำหรือสูงก็ตาม การศึกษานี้ยังได้วิเคราะห์ห่อัปเดตการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดในผู้ป่วย เอส แอล อี และการศึกษาในระดับอินเตอร์เฟอรอนในระยะต่าง ๆ ของความรุนแรงของโรคในผู้ป่วย เอส แอล อี ที่เกิดโรคหลอดเลือดด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย เอส แอล อี จำนวน 129 ราย ได้เกิดโรคหลอดเลือดร่วมด้วย จำนวน 11 ราย (คิดเป็นร้อยละ 8.5) และพบว่าระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระดับต่ำมาก และระดับอินเตอร์เฟอรอนก็ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคเหมือนกับที่พบในผู้ป่วย เอส แอล อี ที่ไม่เกิดโรคหลอดเลือดร่วมด้วย นอกจากนี้พบว่าระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของผู้ป่วย เอส แอล อี กลุ่มนี้ก็ยังลดต่ำมากเป็นพิเศษ ก่อนหน้าที่จะเกิดโรคหลอดเลือด แต่เมื่อเกิดอาการของโรคหลอดเลือดแล้วจะพบว่า ระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว และขึ้นไปอยู่ในระดับที่สูงมาก แล้วหลังจากนั้นระดับอินเตอร์เฟอรอนก็จะค่อย ๆ ลดลงสู่ระดับที่ต่ำอีกครั้งหนึ่ง

โดยสรุปแล้ว ผลจากการศึกษานี้บ่งชี้ว่า ผู้ป่วย เอส แอล อี จะมีระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมสูงกว่าอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของคนปกติ และระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของผู้ป่วย เอส แอล อี จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค และพบว่ายา prednisolone จะมีผลไปกดการสร้างอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมของผู้ป่วย เอส แอล อี เฉพาะเมื่อผู้ป่วยอยู่ในระยะที่โรคมีความรุนแรงเท่านั้น แต่จะไม่มีผลไปกดการสร้างอินเตอร์เฟอรอนเมื่อผู้ป่วยอยู่ในระยะที่โรคสงบ ในระยะที่โรคมีความรุนแรงน้อยและในระยะที่โรคมีความรุนแรงปานกลาง สำหรับผู้ป่วย เอส แอล อี ที่เกิดโรคหลอดเลือดร่วมด้วยนั้น จะมีระดับอินเตอร์เฟอรอนในเซรัมต่ำมากเป็นพิเศษ และระดับอินเตอร์เฟอรอนก็ไม่มีสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค