

5-1-1993

Antiphospholipid antibodies

P. Rojnukarin

T. Intragumtornchai

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Rojnukarin, P. and Intragumtornchai, T. (1993) "Antiphospholipid antibodies," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 37: Iss. 5, Article 7.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol37/iss5/7>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

แอนติบอดีต่อฟอสโฟลิปิด

พลภัทร โรจน์นครินทร์*
ธานีินทร์ อินทรกำธรชัย**

Rojnukarin P, Intragumtornchai T. Antiphospholipid antibodies. Chula Med J 1993 May; 37(5): 341-356

Antiphospholipid antibodies (aPL) are a heterogeneous group of autoantibodies to anionic phospholipids. They can be detected by solid-phase immunoassay (for anticardiolipin antibody) or phospholipid-dependent coagulation assays (for lupus anticoagulant). Each test has varying sensitivity and specificity. Clinically, aPL are related to venous and arterial thrombosis, recurrent pregnancy loss, thrombocytopenia and valvular heart disease. They can be found in patients with autoimmune disorders or other diseases as well as in healthy individuals. Antiphospholipid antibodies are believed to be the cause of thrombosis, but the pathogenic mechanisms have yet to be clarified. Symptomatic patients are given treatment. Corticosteroid, plasma exchange, intravenous immunoglobulin, heparin and antiplatelet treatments have been reported to be successful in patients with recurrent pregnancy loss. Anticoagulants and antiplatelets are used in patients with thrombosis.

Key words : Antiphospholipid antibody.

Reprint request : Rojnukarin P, Department of Medicine, Maharas Nakorn Chiang Mai Hospital, Chiang Mai University.

Received for publication. February 11,1993.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Antiphospholipid antibodies (aPL) เป็น แอนติบอดีต่อตนเอง (autoantibody) ชนิดหนึ่ง ค้นพบครั้งแรกโดย Conley และ Hartmann ในปี 1952 โดยพบว่ามีคุณสมบัติขัดขวางกระบวนการแข็งตัวของเลือดในหลอดทดลอง⁽¹⁾ เนื่องจากพบครั้งแรกในผู้ป่วยโรค systemic lupus erythematosus (SLE) จึงเรียกว่า lupus anticoagulant (LA)⁽²⁾ ซึ่งจากการค้นพบต่อมาพบว่าอาจเป็นคำที่ไม่ถูกต้องนักเพราะแอนติบอดีดังกล่าวพบได้แม้ผู้ป่วยจะไม่ได้เป็นโรค SLE และผู้ป่วยที่มีสารดังกล่าวกลับไม่มีภาวะเลือดออกง่าย แต่จะมีโอกาสเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตัน (thrombosis) และแท้งโดยไม่ทราบสาเหตุได้มากกว่าคนปกติ ในปี 1980 Thiagarajan และคณะจึงพบว่า LA เป็นแอนติบอดีต่อสารฟอสโฟลิปิด⁽³⁾ สามารถตรวจพบได้โดยตรวจหาแอนติบอดีต่อ cardiolipin (anticardiolipin antibody)

ปัจจุบันมีผู้สนใจศึกษา aPL กันมากเพราะมีความเกี่ยวข้องกับโรคโลหิตวิทยา, ประสาทวิทยา, โรคข้อ, อิมมูโนวิทยา และสูติศาสตร์ จึงมีรายงานค้นคว้าวิจัยต่าง ๆ มากมาย ทั้งทางด้าน การพัฒนาวิธีการตรวจสอบ aPL, ลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วย และการดำเนินของโรคที่สัมพันธ์กับ aPL ซึ่งอาจนำไปสู่การค้นพบกลไกการออกฤทธิ์ของ aPL รวมทั้งการรักษาที่ถูกต้องในอนาคต

อิมมูโนวิทยาของ aPL

จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่า aPL มีคุณสมบัติดังนี้

1. เป็นแอนติบอดีต่อฟอสโฟลิปิด (PL)
2. ประกอบขึ้นจากแอนติบอดีหลายชนิด⁽⁴⁾

(Heterogeneity) ในปัจจุบันพบอย่างน้อย 2 ชนิดคือ แอนติบอดีต่อ cardiolipin (aCL) และ lupus anticoagulant (LA) ซึ่งเชื่อว่าเป็นคนละตัวกันตั้งหลักฐานต่อไปนี้

2.1 ผู้ป่วยบางรายพบแอนติบอดีชนิดหนึ่งไม่พบอีกชนิดหนึ่ง⁽⁵⁾ ในผู้ป่วยบางรายที่พบมีแอนติบอดีทั้ง 2 ชนิด พบชนิดหนึ่งมีระดับสูงในขณะที่อีกชนิดหนึ่งมีระดับต่ำ นอกจากนี้ค่าความสัมพันธ์ (correlation coefficients) ของการตรวจสอบแอนติบอดี 2 ชนิดในผู้ป่วยพบไม่มาก (0.04-0.05)^(6,7) ผู้ป่วยที่ได้ยาสเตรอยด์พบว่า LA อาจกลับมาปกติในขณะที่ aCL ยังมีระดับสูง⁽⁸⁾

2.2 aCL ทำปฏิกิริยากับฟอสโฟลิปิดที่มีประจุลบโดยไม่มีเฉพาะต่อ PL ตัวใดตัวหนึ่งแต่สามารถทำปฏิกิริยาได้กับ PL หลายชนิด^(4,9) ได้แก่ cardiolipin

(CL), phosphatidic acid, phosphatidylserine, phosphatidylglycerol และ phosphatidylinositol แต่จะไม่ค่อยทำปฏิกิริยากับ PL ที่มีประจุเป็นกลางเช่น phosphatidylcholine, sphingomyelin นอกจากนี้ aCL ยังมีคุณสมบัติจับกับ PL ที่อยู่บน solid phase เช่นในการตรวจ ELISA เชื่อว่าแอนติบอดีมีความจำเพาะกับโครงสร้างที่เกิดจาก PL หลายโมเลกุลรวมกันเป็นชั้น (lamellar form)⁽⁴⁾ ส่วน LA มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของเลือดซึ่งตรวจได้ทางห้องทดลอง โดยจะทำให้เกิดความผิดปกติของขั้นตอนการตรวจที่อาศัยฟอสโฟลิปิด เช่น activated partial thromboplastin time, prothrombin time อย่างไรก็ตามก็เชื่อว่าการในร่างกาย LA ไม่ได้ทำปฏิกิริยาโดยจับกับ PL ที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือดเหมือนกับในหลอดทดลอง สำหรับชนิดของแอนติเจนที่ LA ทำปฏิกิริยาด้วยนั้น ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เข้าใจว่าต่างจากแอนติเจนซึ่งจับโดย aCL^(10,11) Rouch และคณะพบว่า LA จะทำปฏิกิริยากับ PL ที่เรียงตัวเป็นรูปหกเหลี่ยม (Hexagonal form) ได้ดีกว่า solid phase PL ซึ่งต่างจาก aCL ซึ่งมักจะทำปฏิกิริยากับ PL ที่เรียงตัวเป็นชั้น⁽¹²⁾

2.3 ในพลาสมาของผู้ป่วยที่มีทั้ง aCL และ LA พบว่าสามารถแยก aCL Ab โดยไม่มี LA ได้⁽¹³⁾

3. เป็น Immunoglobulin (Ig) ซึ่งพบทั้ง IgG, IgM และ IgA หรือหลาย class ร่วมกัน ในกรณีที่พบเป็น IgG อาจพบมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันมากกว่า Ig อื่นๆ^(5,14) ส่วน IgM จะพบบ่อยในกลุ่มที่เกิดตามหลังการได้ยา⁽⁵⁾ หรือภาวะติดเชื้อ⁽⁹⁾ ความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดอุดตันไม่ชัดเจนเท่า IgG แต่มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกและการมีแผลที่เท้าในผู้ป่วย SLE⁽¹⁵⁾ สำหรับ aPL IgA มีการศึกษาน้อยกว่า แต่เชื่อว่ามีสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดอุดตันเช่นกัน⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า Ig อาจเปลี่ยน class ได้ในผู้ป่วยคนเดียวกัน^(5,14,16) สำหรับ subclass ของ Ig พบว่า IgG เป็นได้ทุก subclass⁽¹⁴⁾ โดยเฉพาะ IgG2 และ IgG4 ซึ่งไม่กระตุ้นคอมพลีเมนต์ IgG4 มักแสดงถึงภาวะการถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนอย่างเรื้อรังความสำคัญทางคลินิกยังไม่ทราบแน่นอน โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีระดับ aPL สูงจะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับต่ำ⁽⁵⁾

4. สามารถทำปฏิกิริยากับ PL ที่ไม่มีประจุลบได้ด้วยแต่ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมักจะอ่อนกว่า PL ที่มีประจุลบ ตัวอย่างของ PL ที่ไม่มีประจุลบเหล่านี้ได้แก่

May 1993

4.1 Reagin เป็น PL ที่ทำปฏิกิริยาในการตรวจ VDRL มีคุณสมบัติเป็น CL แต่เนื่องจากเมื่อรวมกับ phosphatidylcholine และ โคลเลสเตอรอล จะจับ aPL ได้ไม่ดีจึงให้ผลบวกไม่มากนัก

4.2 Anti DNA^(14,17) ถึงแม้ anti DNA ไม่ได้มีคุณสมบัติเป็น aPL แต่พบว่าอาจมีปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกันได้เนื่องจากมีพันธะ phosphodiester ที่เหมือนกัน ในทางคลินิกเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรค SLE ที่พบทั้ง aPL ร่วมกับ Anti DNA

5. Antimitochondrial Ab⁽⁴⁾ เนื่องจาก CL เป็นส่วนประกอบของ mitochondrial membrane จึงอาจตรวจพบได้โดยวิธี immunofluorescence โดยใช้เนื้อเยื่อเป็น substrate ซึ่งจะพบว่าให้ลักษณะการเรืองแสงต่างจากโรคอื่นๆ เช่น primary biliary cirrhosis, chronic active hepatitis

6. Antiphospholipid Cofactor⁽¹⁸⁾ Oosting และคณะได้รายงานพบว่า β 2-glycoprotein I (β 2GpI) หรือ Apolipoprotein H ซึ่งเป็นโปรตีนในพลาสมา มีคุณสมบัติช่วยส่งเสริมฤทธิ์ LA⁽¹⁹⁾ และยังสามารถจับกับ aPL กับ cardiolipin ได้ดีขึ้นโดย β 2 GpI นี้สามารถจับกับ PL⁽²⁰⁾ อย่างไรก็ดีมีรายงานพบว่า aPL สามารถจับกับ PL ได้โดยไม่ต้องมี cofactor⁽²¹⁾ จึงเชื่อว่า β 2 GpI ทำหน้าที่ในการจัดเรียงโมเลกุลของ PL ให้จับกับ aPL ได้ดีขึ้น นอกจากนี้ β 2 GpI ยังสามารถยับยั้งขบวนการแข็งตัวของเลือดทาง intrinsic pathway และยับยั้งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด การทำปฏิกิริยาระหว่าง aPL กับ β 2 GpI อาจเป็นกลไกที่ทำให้เกิดเส้นเลือดอุดตันในผู้ป่วย

การวินิจฉัย aPL ทางห้องปฏิบัติการ

วิธีการตรวจซึ่งใช้สำหรับตรวจหา aPL มี 2 วิธีคือ solid phase antiphospholipid antibodies immunoassay และ lupus anticoagulant ผู้ป่วยอาจจะให้ผลบวกต่อการตรวจชนิดเดียวกันหรือเพียงอย่างเดียวอย่างใดอย่างหนึ่ง จึงควรทำการตรวจทั้ง 2 อย่างร่วมกัน⁽²²⁾ อย่างไรก็ดีในปัจจุบันยังไม่มีหลักเกณฑ์ที่แน่นอน (gold standard) ในการบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมี aPL โดยทั่วไป solid phase immunoassay จะมีความไวในการตรวจสูงกว่า LA แต่มีรายงานพบว่า LA มีความสัมพันธ์กับอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยมากกว่า aCL^(17,23) ยิ่งถ้าพบ aPL ในการตรวจทั้ง 2 วิธีจะยิ่งมีความสัมพันธ์สูงขึ้น⁽²³⁾

1. Solid - phase immunoassay⁽²²⁾

แอนติเจนที่ใช้คือ cardiolipin (CL) เป็นการตรวจซึ่งดัดแปลงมาจากการทดสอบ VDRL ซึ่งใช้ CL เหมือนกันดังที่กล่าวแล้วว่า aCL จะจับ PL ที่มีประจุลบทุกชนิดได้ใกล้เคียงกัน จึงไม่ได้ใช้ PL ชนิดอื่นแต่มีผู้พบว่า phosphatidylserine⁽²⁴⁾ หรือสูตรผสมของ PL ชนิดหนึ่ง⁽²⁵⁾ อาจให้ความแม่นยำในการตรวจดีกว่า CL แต่ยังคงรอการยืนยันจากการศึกษาอื่น

วิธีการตรวจที่นิยมใช้คือ วิธี ELISA ซึ่งมีหลักการดังนี้

1. เคลือบหลุมทดลองด้วย CL และใส่ fetal calf serum เพื่อขจัดปฏิกิริยาที่ไม่เฉพาะเจาะจง
2. ใส่ซีรัมที่ต้องการตรวจลงไป ถ้ามี aCL จะจับติดกับหลุมทดลอง
3. ใส่แอนติบอดีต่อ immunoglobulin ของคน (อาจเป็นแบบ polyvalent หรือแบบจำเพาะต่อ class หรือ subclass ของ Ig เช่น Anti IgG, Anti IgM) ที่ติดฉลากเอ็นไซม์ แอนติบอดีจะจับกับ aPL ในหลุม
4. ใส่ substrate เพื่อทำปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ในหลุมจะเปลี่ยนเป็น product ที่มีสีโดยสีที่เกิดขึ้นจะเป็นไปตามอัตราส่วนของแอนติบอดีที่จับอยู่และสามารถวัดปริมาณออกมาได้เช่น GPL unit สำหรับ IgG, MPL unit สำหรับ IgM ได้มีการจัดการประชุมนานาชาติเพื่อตกลงถึงมาตรฐานการวัด aCL แบบกึ่งปริมาณวิเคราะห์ (semi-quantitative คือ negative, low-medium-or high-positive) โดยเทียบกับตัวอย่างมาตรฐานพบว่ามีการสอดคล้องระหว่างการตรวจต่างๆ ดีพอควร⁽²⁶⁾

สำหรับพลาสมาซึ่งได้ถูกนำไปผ่านความร้อนก่อนการตรวจ เช่น เพื่อทำลายเชื้อ HIV จะทำให้เกิดผลบวกปลอม (false positive) ได้^(27,28)

2. Lupus anticoagulant

เป็นการตรวจโดยใช้หลักการของขบวนการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัย PL คือ

1. Intrinsic pathway : ใช้ทดสอบ Factor IXa, VIIIa และ Ca^{2+} โดยอาศัย PL เพื่อเปลี่ยน Factor X เป็น Xa
2. Extrinsic pathway : ใช้ทดสอบ Factor VIIa, tissue factor และ Ca^{2+} โดยอาศัย PL เปลี่ยน Factor X เป็น Xa
3. Common pathway : ใช้ทดสอบ Factor Xa, Va และ Ca^{2+} โดยอาศัย PL เปลี่ยน Factor II

เป็น IIa เชื่อว่าเป็นตำแหน่งสำคัญในการออกฤทธิ์ของ LA โดยทั่วไปปัจจัยที่มีผลต่อความไวของการตรวจ LA คือ

1. จำนวน PL ใน test system⁽²⁹⁾ โดยทั่วไป การตรวจที่มี PL มากจะมีความไวในการตรวจต่ำเนื่องจาก ถูกทำให้หมดฤทธิ์ไม่หมดโดย aPL จึงมักให้ผลปกติแม้จะมี aPL อยู่เช่น prothrombin time การตรวจ activated partial thromboplastin time ซึ่งมี PL น้อยกว่าจึงมีความไวในการตรวจดีกว่า^(30,31)

2. จำนวนเกร็ดเลือดใน test system เกร็ดเลือดซึ่งมีปะปนอยู่ในพลาสมาจะเป็นแหล่งของ PL ที่สำคัญ ที่ทำให้การตรวจไม่มีความไว ดังนั้นก่อนทำการตรวจจึงต้องเตรียมพลาสมาให้เป็นพลาสมาที่มีเกร็ดเลือดอยู่น้อย (platelet-poor plasma)^(32,33) โดยการปั่นแยกหรือจะดีกว่า โดยการกรอง (filtration) เอาเกร็ดเลือดออก

สำหรับการวินิจฉัยภาวะ LA อาศัยหลักเกณฑ์นี้⁽²⁹⁾

1. มีความผิดปกติของการตรวจการแข็งตัวของเลือดที่อาศัย PL เรียกว่าเป็นการตรวจขั้นที่ 1 หรือการตรวจกรอง (screening test)

2. พิสูจน์ได้ว่าความผิดปกติในข้อ 1 เกิดจากการมีสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ซึ่งยืนยันด้วยการตรวจ mixing study คือ เมื่อนำพลาสมาผู้ป่วยมารวมกับพลาสมาคนปกติในปริมาณเท่ากันแล้วทำการตรวจการแข็งตัวของเลือดซ้ำอีกครั้ง ยังพบว่าไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติได้ (ถ้าเกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผลจะกลับเป็นปกติ)

3. ขั้นที่ 3 คือพิสูจน์ว่าเป็น inhibitor ต่อ PL เป็นการตรวจยืนยัน (confirmatory test)

การตรวจขั้นที่ 1 การตรวจกรองเพื่อหา LA (Screening test)

1. Activated partial thromboplastin time (APTT) เป็นการตรวจที่นิยมใช้เนื่องจากทำงานง่าย ราคาถูก แต่พบว่าความไวของการตรวจขึ้นกับน้ำยาที่ใช้^(34,35) มีผู้พบว่าถ้าเจือจางน้ำยา (diluted APTT) จะทำให้ความไวดีขึ้น⁽³⁰⁾ มีหลักฐานเชื่อว่า phosphatidylserine เป็นแหล่งของ PL ที่อยู่ในการตรวจนี้⁽⁴⁾

2. Kaolin clotting time (KCT) ใช้หลักการคล้าย APTT แต่ไม่ใส่ PL ทำให้ความไวสูงขึ้น จากรายงานต่างๆ พบว่า KCT เป็นการตรวจที่มีความไวดีที่สุด⁽³⁰⁾

^{33,36,37)} โดยเฉพาะในหญิงมีครรภ์^(9,29) แต่บางรายงานพบว่าความไวจะน้อยกว่า APTT⁽²⁹⁾

3. Dilute Russel Viper Venom time (dRVVT) ใช้หลักการของการนำ RVV กระตุ้น Factor X ใน common pathway โดยตรง ข้อดีคือไม่เกิดผลบวกปลอม (false positive) จากการขาดหรือมีสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือดใน extrinsic และ intrinsic pathway⁽³¹⁾ แต่มีบางรายงานพบว่า dRVVT มีความไวไม่สูง⁽⁴⁹⁾

4. Plasma clot time (PCT) พบว่าเป็นการตรวจที่มีความไวสูง⁽³⁸⁾ แต่ข้อเสียคือต้องใช้พลาสมาที่เพิ่งเจาะมาใหม่ๆ เนื่องจากเป็นพลาสมาที่มีเกร็ดเลือดอยู่มาก จึงต้องตรวจทันทีถ้ามีการกระตุ้นเกร็ดเลือดจะเกิดผลบวกปลอม (False negative)

เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานใดที่ให้ทั้งความไว และความจำเพาะต่อ LA ดีที่สุดในการตรวจหา LA ในผู้ป่วยจึงควรทำการตรวจหลายชนิดร่วมกัน จึงให้ผลที่เชื่อถือได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางราย LA จะให้ผลบวกต่อการตรวจชนิดหนึ่งๆ เท่านั้น แม้การตรวจนั้นจะมีความไวต่ำแสดงว่า LA อาจประกอบด้วยแอนติบอดีหลายชนิด (Heterogeneity)^(30,39,40,41) การตรวจกรอง LA จึงจำเป็นต้องใช้การตรวจหลายชนิดประกอบกัน เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว

การตรวจขั้นที่ 2 Mixing study

เป็นการยืนยันว่า ความผิดปกติจากการตรวจขั้นที่ 1 เกิดจากการมี inhibitor ไม่ใช่เกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยการนำพลาสมาของผู้ป่วยรวมกับพลาสมาของคนปกติในอัตราส่วน 1:1 ทำการตรวจซ้ำพบว่าไม่สามารถแก้ไขให้ผลกลับมาปกติได้

ในรายที่ผลการตรวจขั้นที่ 1 ผิดปกติเพียงเล็กน้อย การใช้อัตราส่วนของพลาสมา 1:1 ดังกล่าวอาจให้ผลไม่ชัดเจนควรใช้พลาสมาของผู้ป่วยต่อคนปกติในอัตราส่วน 4:1 จะทำให้มีความไวต่อการตรวจดีขึ้น⁽²⁹⁾

โดยทั่วไปปฏิกิริยาของ LA ใน mixing study เกิดขึ้นทันทีโดยไม่ต้องอาศัยเวลา (incubation period) ต่างจากกรณีของแอนติบอดีต่อ Factor VIII ซึ่งมักต้องผสมพลาสมาผู้ป่วยและคนปกติแล้วทิ้งไว้ 1-2 ชั่วโมง จึงเกิดปฏิกิริยาเต็มที่ อย่างไรก็ตามก็ผู้ป่วยบางรายก็พบมี LA ที่ให้ปฏิกิริยาโดยอาศัยเวลา (time dependent inhibition) ได้^(34,40,41) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 8 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁽⁴⁹⁾

นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายพบว่าการทำปฏิกิริยากับพลาสมาคนปกติ กลับให้ผลเวลาที่ใช้ในการแข็งตัวนานมากขึ้นอธิบายได้จากการมี PL cofactor (β 2GPI) ในพลาสมาปกติช่วยให้เกิดปฏิกิริยาได้ดีขึ้น^(30,31,40,42)

การตรวจขั้นที่ 3 เพื่อยืนยันว่าเป็นแอนติบอดีต่อฟอสโฟลิปิด (Confirmatory test)

ใช้หลักเกณฑ์ของการเปลี่ยนแปลงจำนวน PL ใน test system แล้วพบว่าทำให้ผลการตรวจเปลี่ยนไปตัวอย่างเช่น เมื่อเติม PL ให้มีจำนวนมากเกินพอ แล้วพบว่าทำให้ค่ากลับมาเป็นปกติได้ซึ่งเกิดจาก PL อาจไปจับกับ LA หรือเป็นการเพิ่มพื้นผิวของฟอสโฟลิปิดที่ทำปฏิกิริยากับปัจจัยการแข็งตัวของเลือด⁽⁷⁾

1. Platelet neutralization procedure (PNP) ใช้เกร็ดเลือดที่ปั่นและแช่แข็งเป็นแหล่ง PL ทำให้มี PL มากเกินพอเป็นการตรวจที่มีความไวและความจำเพาะ⁽⁴³⁾ แต่ไม่ถึง 100%⁽⁴¹⁾

2. Tissue thromboplastin inhibition test (TTI)⁽⁴²⁾ พบว่ามีความไวสูงถ้าเจือจางน้ำยามากๆ เช่น 1:1000 แต่ไม่ค่อยมีความจำเพาะเพราะพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับเฮปารินหรือมีสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและในคนปกติ^(9,41,43) การใช้ thromboplastin ที่เจือจางเป็นแหล่ง PL พบว่าไม่ค่อยมีความไว⁽³¹⁾ และมักให้ผลลบใน LA ที่เกิดจากยา⁽⁴⁰⁾ แต่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกได้ดี⁽²³⁾

สำหรับการตรวจวิธีอื่นๆ ซึ่งใช้ PL ต่างๆ กันเช่น PL ที่เรียงตัวรูปหกเหลี่ยม⁽¹²⁾ หรือ platelet derived vesicles⁽⁴⁴⁾, ionophore-treated platelet⁽²⁵⁾ พบว่าให้ผลดีเช่นกัน

เฮปาริน และสารต้านการแข็งตัวของเลือดที่คล้ายเฮปารินหรือสารต้านการแข็งตัวของเลือดที่ไม่จำเพาะเจาะจงอื่น ๆ อาจให้ผลบวกปลอม (false positive) จากการตรวจ PNP ได้^(31,43,52) ในกรณีดังกล่าวจึงควรตรวจ thrombin time ร่วมด้วยซึ่งจะผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับเฮปาริน

ปัจจุบันยังไม่มีการตรวจที่จะวัดปริมาณของ LA แต่มีผู้รายงานการตรวจปริมาณการเกิด factor IIa และ Factor Xa ซึ่งเป็นปฏิกิริยาขั้นที่ต้องใช้ PL ในการตรวจการแข็งตัวของเลือดเพื่อใช้บอกปริมาณของ LA⁽⁴⁵⁾

ความชุกของ aPL

โดยทั่วไปอุบัติการณ์ของ aPL พบว่ามีความแตก

ต่างกันมากจากรายงานต่างๆ เนื่องจากใช้วิธีการตรวจที่แตกต่างกัน ประมาณ 50% ของผู้ป่วยที่มี LA จะเป็น SLE หรือโรคที่คล้ายลูปัส 12% เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาบางชนิด ที่เหลือเป็นโรคอื่นๆ หรือคนที่ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ^(4,14)

1. คนปกติ ประมาณว่าพบ LA ได้ 2%, aCL 0.75%⁽⁵⁾ แต่ในประชากรสูงอายุที่ปกติพบ aCL ได้ 12-52%^(4,5,49) ในคนปกติมักมี LA หรือ aCL เพียงอย่างใดอย่างหนึ่งและ aCL เพียง isotype หนึ่ง เช่น IgG หรือ IgM ไม่ใช่ทั้ง 2 อย่าง จากรายงานการศึกษาในประชากรไทยปกติ 125 รายที่มีอายุ 19-59 ปี พบมีอุบัติการณ์ของ LA เท่ากับ 0.8%⁽⁵¹⁾

2. SLE จากการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของ aPL ในผู้ป่วย SLE ซึ่งมีรายงานไว้ 1,111 ราย Love และคณะ⁵ พบว่าอุบัติการณ์ของ LA เท่ากับ 34% aCL 44% 45% ของผู้ป่วยที่มี aCL จะมี LA ร่วมด้วย 59% ของผู้ป่วยที่มี LA มี aCL ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มี biological false positive ต่อ VDRL มี LA 48% มี aCL 32% จากการศึกษาในประเทศไทยพบ IgG aCL ในผู้ป่วย SLE 46.4%⁽⁵⁰⁾ พบ LA 17.5%⁽⁵¹⁾

3. โรคอโตอิมมูนอื่นๆ เช่น Rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome ประมาณว่าพบ aPL บ่อยพอๆ กับ SLE หรือน้อยกว่าเล็กน้อย^(4,5,14) ในประเทศไทยพบ IgG aCL ใน ITP และ AIHA 15.3% และ 33% ตามลำดับ⁽⁵⁰⁾

4. APL จากยา ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ Chlorpromazine พบกว่า 70-80% ของผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 2 ปี กลไกไม่ทราบแน่นอนอาจเกิดจากยาจับกับ PL ที่ผนังเซลล์ชั้นในทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนเกิดภูมิคุ้มกันต่อตนเองขึ้น⁽⁴⁾ มักเป็น IgM และไม่ค่อยสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตัน ยาที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการคล้ายลูปัส เช่น phenytoin, hydralazine, procainamide จะทำให้เกิด aPL แต่มักไม่มีอาการแสดงของ SLE ร่วมด้วย⁽⁴⁾ สำหรับยาอื่นๆ เช่น quinidine, valproate, amoxicillin, propranolol, streptomycin มีรายงานว่าทำให้เกิด aPL ได้

5. ภาวะติดเชื้อ พบได้ทั้งในการติดเชื้อแบคทีเรีย, ไวรัส, เชื้อรา, และโปรโตซัว โดยมักเป็นชั่วคราว เมื่อการติดเชื้อหาย aPL ก็หายไปด้วย ความสัมพันธ์กับภาวะเส้นเลือดอุดตันยังไม่แน่นอน มีผู้พบ aPL ถึง 32% ในภาวะติดเชื้อเฉียบพลัน⁽⁵²⁾ ภาวะติดเชื้อที่น่าสนใจคือการติดเชื้อ HIV-1^(53,64) ซึ่งพบ LA ได้ถึง 44-58% ของผู้ป่วย พบ IgG aCL 92-94% ของผู้ป่วย AIDS และ ARC เกิดภาวะไตพิการ,

โรคของกล้ามเนื้อและเกร็ดเลือดต่ำที่สัมพันธ์กับ HIV พบ aCL ได้กว่า 90% แต่เป็นที่น่าสังเกตว่ามีรายงานภาวะเส้นเลือดอุดตันน้อยมาก บางรายงานเชื่อว่า aCL เกิดขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อมนุษย์เอดส์แต่ก็มีรายงานว่าไม่สัมพันธ์กัน นอกจากนี้ aCL ในผู้ป่วย HIV มักไม่พบร่วมกับ LA⁽⁵⁵⁾

6. ภาวะก่อนเนื้องอก มีรายงานพบ LA ในโรคต่างๆ เช่น มะเร็งตับ⁽⁵⁶⁾ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง⁽⁵⁷⁾ และโรค chronic lymphocytic leukemia⁽⁵⁷⁾ เป็นต้น

อนึ่ง ในการวิเคราะห์รายงานการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ LA กับโรคต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ เหล่านี้

1. วิธีการตรวจ aPL

เนื่องจากมีมากมายหลายวิธีดังกล่าว และแต่ละวิธีก็มีความไวและความจำเพาะต่างกันจึงต้องพิจารณาว่าในรายงานนั้นใช้การตรวจวิธีใด, ใช้หลักเกณฑ์อะไรในการวินิจฉัย LA สำหรับ aCL พิจารณาว่าใช้จุดใดแยกแยะระหว่างความปกติกับผิดปกติตั้งแต่ 2SD ถึง 5SD ของค่าปกติหรือใช้ค่า percentile, การวัดระดับของแอนติบอดี มีการปรับระดับมาตรฐานระหว่างห้องทดลองหรือไม่, ใช้ polyvalent หรือแบบเฉพาะเจาะจงต่อ Ig class specific ในการตรวจ aCL

2. ลักษณะการศึกษา (study design)

เป็นแบบรายงานผู้ป่วย, case-control, การศึกษาไปข้างหน้า หรือ การศึกษาย้อนหลัง โดยทั่วไปการศึกษาไปข้างหน้าทำได้ยากเพราะโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่มี aPL อาจจะน้อยแต่ความน่าเชื่อถือมีมาก

3. การดำเนินโรค

เนื่องจากระดับ aPL อาจเปลี่ยนแปลงตามการดำเนินของโรคเอง^(15,16) จึงต้องพิจารณาปัจจัยนี้ด้วยนอกจากนี้ aPL อาจลดลงหลังจากเกิดเส้นเลือดอุดตันแล้ว⁴³ หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกันแล้ว^(8,15,18,47,48)

ความสัมพันธ์ของ LA กับกลุ่มอาการทางคลินิก

1. ภาวะเลือดออกง่าย

พบได้น้อยมาก มักเกิดจากปัญหาอื่นๆ ที่พบร่วมด้วยมากกว่า เช่น การมีเกร็ดเลือดต่ำ, ภาวะ prothrombin ต่ำจาก factor II inhibitor (ซึ่งพบได้ร่วมกัน), จากตัวโรคเองและยาที่ผู้ป่วยได้รับ

2. ภาวะเส้นเลือดอุดตัน (Thrombosis)

ได้มีรายงานการศึกษามากมาย แสดงถึงความสัมพันธ์ของ aPL และ ภาวะเส้นเลือดอุดตัน^(5,59,60) ในผู้ป่วยที่เป็น SLE ที่มี LA และ aCL จะมีประวัติของภาวะเส้นเลือดอุดตัน 42% และ 40% ตามลำดับ แต่ผู้ป่วยที่ไม่มี LA และ aCL พบ ภาวะเส้นเลือดอุดตันเพียง 12% และ 18% เท่านั้น⁽⁵⁾

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็น SLE ความสัมพันธ์กับภาวะเส้นเลือดอุดตันจะไม่ชัดเจนเท่า SLE แต่ถ้าเป็นโรคคอโอดิมมูนจะพบภาวะเส้นเลือดอุดตันบ่อยกว่าโรคอื่นๆ เกือบ 2 เท่าทั้งๆ ที่มีแอนติบอดีเหมือนกัน⁽⁵⁾

แม้ไม่ได้มีการศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะเส้นเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มี aPL ที่ไม่มีโรคคอโอดิมมูนอย่างชัดเจน แต่มีรายงานผู้ป่วยจำนวนมากที่มี aPL ร่วมกับมีภาวะเส้นเลือดอุดตัน, ภาวะแท้งเป็นๆหายๆ (recurrent fetal loss), และเกร็ดเลือดต่ำ⁽⁶¹⁻⁶⁷⁾ เรียกว่า primary antiphospholipid syndrome (PAPS) (เรียกว่า primary เพราะไม่มีโรคประจำตัวใดๆ)

ภาวะเส้นเลือดอุดตันใน aPL เป็นได้ทั้งในเส้นเลือดแดงและเส้นเลือดดำแต่พบในเส้นเลือดดำบ่อยกว่า^(15,65) ภาวะเส้นเลือดแดงอุดตันที่มีการรายงานมากที่สุดคือ โรคหลอดเลือดสมองผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงมักมีอายุน้อย, มีระดับ prothrombin ปกติ ระดับเกร็ดเลือดสูงกว่า 50,000/ μ l⁽⁹⁾, aCL เป็น IgG⁽¹⁴⁾ และมีระดับของ aCL ในเลือดที่สูงแบบต่อเนื่อง^(15,68)

3. ภาวะครรภ์แท้ง

หญิงตั้งครรภ์ที่มี aPL ทั้งที่เป็นโรค SLE และไม่เป็นโรค SLE จะมีการแท้งได้มากคือประมาณ 38% หรือ 59% ของการตั้งครรภ์⁽¹⁴⁾ ความชุกของ aPL ในผู้ป่วยที่มีการแท้งไม่พบว่าต่างจากคนปกติ⁽⁶⁹⁾ แต่ในรายที่มีการแท้งบ่อยๆ (มากกว่า 2-3 ครั้งขึ้นไป) พบว่าสูงประมาณ 29% ซึ่งในหญิงมีครรภ์ทั่วไปพบประมาณ 5% เท่านั้น แต่ก็มีการรายงานว่าถ้าไม่รวมผู้ป่วยที่มีประวัติเส้นเลือดอุดตันและโรคที่คล้ายลูปัส ผู้ป่วยที่มีการแท้งบ่อยๆไม่พบ aPL มากกว่าคนปกติ⁽⁷⁰⁾

ภาวะการแท้งพบได้ทุกไตรมาสของการตั้งครรภ์ พยาธิกำเนิดเชื่อว่าเกิดจากการอุดตันของเส้นเลือดภายในรกซึ่งอาจทำให้แท้ง, เด็กตายในครรภ์, คลอดก่อนกำหนดหรือภาวะเติบโตช้าในครรภ์ การตรวจรกมักพบว่ามียาต้านการแข็งตัวของเลือดตายแต่ไม่เสมอไป¹⁴ โดยทั่วไปในภาวะแท้งการตรวจ aCL จะมีความไวว่าการตรวจหา LA

4. ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)

ในผู้ป่วย SLE ที่มี aPL จะพบเกร็ดเลือดต่ำมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี aPL^(15,45) ในผู้ป่วย idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) ก็พบ aPL ได้ประมาณ 30% ภาวะเกร็ดเลือดต่ำพบว่าสัมพันธ์กับ PAPS แต่ไม่มีการรวบรวมอุบัติการณ์ที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังพบว่า aPL อาจจะสัมพันธ์กับภาวะ autoimmune hemolytic anemia (AIHA) และภาวะนิ่วไตฟิลต่ำ^(14,58) กลไกยังไม่ชัดเจน

5. โรคทางประสาทวิทยา

ภาวะสมองและตาขาดเลือดเป็นโรคทางประสาทวิทยาที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มี aPL อาจเป็นแบบชั่วคราวเช่น transient ischemic attack (TIA), amaurosis fugax หรือเนื้อสมองตายก็ได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงภาวะจอประสาทตาขาดเลือดจนมี infarction, neovascularization และ vitreous hemorrhage⁽⁵⁶⁾ รวมทั้งรายงานภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน⁽⁵⁷⁾

ลักษณะเฉพาะของภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วย aPL คือ⁽⁶⁴⁾

1. อายุมักน้อยกว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโดยทั่วไป โดยมีค่าเฉลี่ย 39-46 ปี^(61,62,73,74) มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่อายุน้อยกว่า 50 ปีพบ aPL ถึง 46%⁽⁶³⁾ อาจเป็นได้ว่าการตรวจกรอง aPL ควรกระทำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอายุน้อยเป็นส่วนใหญ่ แต่มีรายงานว่าถ้าตรวจกรองผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทุกรายก็จะพบ aPL ในคนสูงอายุที่มีโรคหลอดเลือดสมองได้มากเช่นกัน^(67,75)

2. ในกลุ่ม SLE หรือโรคที่คล้าย lupus จะเป็นในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย แต่ถ้าเป็น PAPS แล้วพบในชายและหญิงพอกัน^(61,74)

3. ผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่เป็น SLE

4. มักมีประวัติของเส้นเลือดอุดตันนำมาก่อน^{61,65} ในผู้ป่วยหญิงมีประวัติแท้งมาก่อน 17-19%^(61,65)

5. ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองอาจมีหรือไม่ก็ได้^(61,65,75) โดยทั่วไป การพบ aPL อาจถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองอันหนึ่งได้ โดยมีอัตราเสี่ยงประมาณ 8.3 เท่าของคนปกติ⁽⁷⁶⁾ แต่ถ้าพบร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ จะทำให้อัตราเสี่ยงของการเป็นโรคหลอดเลือดสมองและการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองมีสูงขึ้น^(65,74,77)

6. เกิดมีการเป็นซ้ำบ่อยกว่าผู้ป่วยที่ aPL ให้ผลลบ^(69,75) โดยทั่วไปผู้ป่วย aPL มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำเท่ากับ 18.7% ต่อปี, เกิด TIA 15.2% ต่อปี⁽⁷⁴⁾ ผู้ป่วยอาจมีเนื้อสมองตายหลายแห่งจนกลายเป็น multiinfarct dementia ได้⁽⁷⁵⁾ มีผู้รายงานว่าถ้าพบ antinuclear antibody (ANA) ร่วมด้วยจะมีการกลับเป็นซ้ำสูงขึ้น⁽⁶²⁾

7. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ANA ประมาณครึ่งหนึ่ง^(55,62) แต่มักมีระดับต่ำ พบ ESR สูง, เกร็ดเลือดต่ำ⁽⁶²⁾ และผลบวกปลอมของการตรวจ VDRL ได้⁽⁶¹⁾

8. อาการที่อาจพบร่วมด้วย

- Migraine⁽⁷²⁾ ถ้าพบมักร่วมกับความผิดปกติทางระบบประสาทอื่นๆ และอาจยาวนานจนเป็นแบบซับซ้อน (complicated migraine) นอกจากนี้มีรายงานโรคหลอดเลือดสมองที่สัมพันธ์กับ migraine อย่างไรก็ดีมีการศึกษา aPL ในผู้ป่วย SLE ถึง 500 รายไม่พบว่าสัมพันธ์กับ migraine⁽¹⁵⁾

- Chorea⁽⁷²⁾ มักไม่พบว่ามีเนื้อสมองตายที่ basal ganglia จึงไม่ทราบว่าเกิดจากภาวะเส้นเลือดอุดตันหรือไม่

- Livedo reticularis ถ้าพบร่วมกับโรคหลอดเลือดสมองเรียกว่า Sneddon's syndrome เชื่อว่าอาจเป็นแขนงโรคของ PAPS⁽⁷⁸⁾

9. พยาธิสภาพ เป็นการอุดตันจากลิ่มเลือดโดยไม่มีภาวะเส้นเลือดอักเสบ⁽⁵⁵⁾

10. มักพบร่วมกับการมีพยาธิสภาพของลิ้นหัวใจ^(61,62) ซึ่งมักเป็นที่ลิ้นไมตรัล ซึ่งเป็นได้ทั้งลิ้นหัวใจหนา, ลิ้นหัวใจรั่ว หรือมีก้อน vegetation ทำให้สงสัยว่าโรคหลอดเลือดสมองอาจเกิดจาก emboli จากหัวใจ มีรายงานผู้ป่วย aPL ที่มี vegetation ที่ลิ้นไมตรัลร่วมกับโรคหลอดเลือดสมองซ้ำๆ จาก emboli⁽⁸¹⁾

สำหรับผู้ป่วย SLE มีหลักฐานว่า non-infective thrombotic endocarditis (Libbman - Sacks endocarditis) พบในผู้ป่วยที่ aPL ให้ผลบวกมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี aPL⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ เชื่อว่าลิ้นหัวใจของผู้ป่วยที่ถูกทำลายด้วยสารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (immune complex) เมื่อมีภาวะโน้มเอียงเกิดเส้นเลือดอุดตันจาก aPL จะทำให้เกิดมีลิ่มเลือดขึ้นที่ลิ้นหัวใจ ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะต่างจาก vegetation ในภาวะลิ้นหัวใจติดเชื้อคือ vegetation ใน SLE จะยึดแน่นกับส่วนโคนของลิ้นทำให้หลุดเป็น emboli ได้ยากกว่า⁽⁸²⁾

ในผู้ป่วย PAPS มีรายงานการเกิด vegetation น้อยกว่าผู้ป่วย SLE อาจเป็นได้ว่าลิ้นต้องถูกทำลายด้วยสารเชิงซ้อนทางอิมมูนก่อนแล้วจึงมีลิ้มเลือดเกิดขึ้น แต่ก็มีผู้พบ vegetation ในผู้ป่วย aPL โดยไม่เป็น SLE ได้เช่นกัน⁽⁸²⁾

สำหรับโรคทางประสาทวิทยาอื่นที่สัมพันธ์กับ aPL ได้แก่ transverse myelitis ที่เกิดในผู้ป่วย SLE พบว่ามีความสัมพันธ์ใกล้เคียงกับ aPL⁽⁸³⁾ เป็นไปได้ว่าเกิดจากเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไขสันหลังอุดตันแต่จากรายงานของ Lavelle และคณะพบรอยโรคของไขสันหลังที่เข้าได้กับ anterior spinal artery syndrome เพียง 1 ใน 12 ราย⁽⁸³⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า aPL มีความสัมพันธ์กับโรค Guillain Barre Syndrome และ acute lupus encephalopathy ด้วย

6. โรคหัวใจ

6.1 พยาธิสภาพที่ลิ้นและผนังหัวใจ

ผู้ป่วย SLE สามารถพบความผิดปกติของลิ้นหัวใจจากการตรวจ echocardiogram ถึง 23-44%⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾ และพบว่าความผิดปกตินี้สัมพันธ์กับ aPL⁽⁸⁰⁻⁸⁵⁾ ในผู้ป่วยที่ไม่เป็น SLE แต่มี aPL ก็พบอุบัติการณ์ได้มากเช่นกัน⁽⁸²⁻⁸⁶⁾ ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ ลิ้นไมตรัลรองลงมาคือ ลิ้นเอออร์ติค พยาธิสภาพพบได้ทั้งลิ้นหัวใจหนา, ลิ้นหัวใจรั่ว และก้อน vegetation โดยไม่มีการติดเชื้อลักษณะทางคลินิกมีได้ตั้งแต่มิมีอาการและตรวจร่างกายปกติ หรือมีความผิดปกติในระบบไหลเวียนเลือดจนต้องเปลี่ยนลิ้นหัวใจ⁽⁸⁰⁾ พยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่นอน แม้มีหลักฐานว่า aPL อาจทำให้มีการทำลายลิ้นหัวใจมากขึ้น จากการมีลิ้มเลือดบนลิ้นหัวใจ⁽⁸⁷⁾

6.2 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวได้ไม่ดี

พบบ่อยในผู้ป่วย SLE โดยการศึกษา echocardiogram แม้มีก็ไม่ค่อยมีอาการความผิดปกติทางคลินิก อย่างไรก็ตามความผิดปกตินี้พบมีรายงานทั้งสัมพันธ์⁽⁸¹⁾ และไม่สัมพันธ์กับ aPL⁽⁸⁴⁾ ทำให้ยังสรุปไม่ได้แน่นอน

6.3 พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มหัวใจ

พบบ่อยในผู้ป่วย SLE แต่ไม่สัมพันธ์กับ aPL

6.4 โรคหลอดเลือดโคโรนารี

มีการศึกษาพบว่า ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 45 ปี ที่พบมี aCL จะมีโรคของหัวใจและหลอดเลือดเกิดซ้ำได้สูง⁽⁸⁸⁾ การศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้สูงอายุพบ aPL ได้น้อย⁽⁸⁹⁾ แต่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย 579 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มี aPL หรือ แอนติบอดีต่อ cephalin ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายของผู้ป่วย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำหรือภาวะหลอดเลือดสมอง

อุดตัน⁽⁹⁰⁾ นอกจากนี้มีรายงานพบว่าผู้ป่วย aPL อาจเสียชีวิตเฉียบพลันจากการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจหลายเส้น

7. โรคผิวหนัง⁽⁹¹⁾

เกิดจากหลอดเลือดในชั้นหนังแท้อุดตันโดยไม่มีการอักเสบ ซึ่งลักษณะทางพยาธิวิทยาเหมือนกับในผู้ป่วยโรค thrombotic thrombocytopenic purpura, disseminated intravascular coagulation, cryoglobulinemia, purpura fulminans และ warfarin necrosis อาการแสดงพบได้หลายแบบ ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ livedo reticularis อาการอื่นๆ ที่อาจพบเช่น แผลที่ผิวหนัง ซึ่งมักเป็นแผลขอบชัด เจ็บบริเวณข้อเท้าหายช้ามากและมักเป็นแผลเป็น, หลอดเลือดดำอักเสบ, ผิวหนังขาดเลือด, อาจมีเนื้อตาย และ acral micro livedo⁽⁸³⁾ ซึ่งลักษณะเป็นจุดเล็กๆ เป็นเส้นหรือร่างแห พบที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า ปลายนิ้วมือและนิ้วเท้ากดแล้วไม่จาง นอกจากนี้ยังพบว่า aPL มีความสัมพันธ์กับ Behcet's disease และ malignant atrophic papulosis

8. โรคไต

ในภาวะไตอักเสบจากโรคภูมิคุ้มกัน พบว่า aPL มีความสัมพันธ์กับการมีลิ้มเลือดใน glomerulus แต่ไม่สัมพันธ์กับการเสื่อมของการทำงานของไตซึ่งอาจเพราะจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีน้อยและมีปัจจัยของการรักษาเกี่ยวข้องอยู่⁽⁹³⁾ มีรายงานผู้ป่วยทั้งโรคภูมิคุ้มกันและโรคอื่นๆ ที่มีไตวายเฉียบพลันหลังคลอดจากภาวะ thrombotic microangiopathy และตรวจพบมี LA ร่วมด้วย⁽⁹⁴⁾ นอกจากนี้ aPL ยังสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแดงของไตตีบตัน และเกิด renovascular hypertension ได้⁽⁹⁵⁾

9. Primary antiphospholipid syndrome (PAPS)⁽⁹⁵⁾

คือกลุ่มอาการที่มีหลอดเลือดอุดตัน อาจเป็นหลอดเลือดดำหรือหลอดเลือดแดง และ/หรือภาวะแท้งซ้ำๆ ร่วมกับมี aPL โดยไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ถ้าพบกลุ่มอาการนี้ในผู้ป่วย SLE อาจถือเป็นอาการแสดงของโรคเช่นเดียวกับโรค ITP, AIHA หรือกลุ่มอาการเนโพรติก นอกจากอาการทางประสาท, หัวใจ, ผิวหนังและไตดังกล่าวแล้ว ความผิดปกติในระบบอวัยวะอื่นๆ ที่อาจพบร่วมด้วย⁽⁹⁵⁾ เช่น ที่ตับพบมี Budd-Chiari syndrome, hepatic infarction, nodular regenerative hyperplasia จากการขาดเลือดเรื้อรัง, ต่อมหมวกไตพบมี Hypoadrenalism เชื่อว่าเกิดจากหลอดเลือดดำอุดตัน ทำให้มีเลือดออกในต่อมหมวกไต หรือส่วนน้อยเกิดจากหลอดเลือดแดงอุดตัน⁽⁹³⁾ ปอดพบมี thromboembolic pulmonary hypertension ได้ ในผู้ป่วย

catastrophic antiphospholipid syndrome จะพบมีภาวะ
อุดตันของอวัยวะต่างๆ พร้อมกัน และผู้ป่วยถึงแก่กรรมได้

พยาธิกำเนิด

จากการวิเคราะห์การศึกษาต่างๆ⁽⁹⁷⁾ บ่งว่า aPL
น่าจะเป็นสาเหตุของภาวะหลอดเลือดอุดตันดังเหตุผลต่อไปนี้

1. พบว่า aPL สัมพันธ์ใกล้ชิดกับภาวะหลอดเลือด
อุดตันประมาณว่าอัตราเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองในคนที่
มี aPL เท่ากับ 8.3 เท่าของคนปกติ⁽⁷⁶⁾

2. ความสัมพันธ์พบในเกือบทุกการศึกษา

3. ในบางรายงานการศึกษาที่เป็น cross-
sectional พบ aPL IgG ขณะมีการอุดตันของหลอดเลือด
เกิดขึ้นแสดงว่า aPL ต้องเกิดก่อนการอุดตันเพราะ
แอนติบอดีที่เป็น IgG จะเกิดหลังได้รับแอนติเจนไปแล้ว
ประมาณ 2 สัปดาห์ นอกจากนี้การศึกษาแบบไปข้างหน้า
(prospective study) ของผู้ป่วย aPL ที่มีโรคหลอดเลือด
สมองยังพบว่ามีโอกาสเกิดซ้ำสูง⁽⁷⁴⁾

4. มีผู้พบว่าภาวะหลอดเลือดอุดตันจะเกิดมากขึ้น
ในผู้ป่วยที่มีระดับของ aPL สูง⁽⁹⁾

อย่างไรก็ดีในปัจจุบันยังไม่มีผู้พิสูจน์ได้แน่ชัดว่า
aPL ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันได้อย่างไรเพียงข้อ
สมมุติฐาน ดังนี้^(9,14,17,98)

1. aPL ยับยั้งการทำงานของ prostacyclin (PGI₂)
ซึ่งสร้างจากเซลล์ผนังหลอดเลือด PGI₂ มีฤทธิ์ต้านการจับ
กลุ่มของเกล็ดเลือด มีผู้พบว่า PGI₂ จะลดในผู้ป่วยที่มีการ
อุดตันของหลอดเลือดแดงเท่านั้น aPL ที่ไม่มีการลด PGI₂
มักไม่เกิดการอุดตันของหลอดเลือด^(99,100) การอุดตันของ
หลอดเลือดใน aPL อาจเกิดจากความไม่สมดุลระหว่าง
thromboxane A₂ กับ PGI₂⁽¹⁰¹⁾

2. ยับยั้งสารต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่
antithrombin III,⁽¹⁷⁾ protein C,⁽¹⁰²⁾ protein S⁽¹⁰³⁾

3. การละลายลิ่มเลือดเสียไป

นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นๆ ซึ่งยังไม่ทราบแน่นอน
สำหรับหลักฐานว่า aPL อาจทำลายเซลล์ผนังหลอดเลือด
หรือเกล็ดเลือดโดยตรงเพราะมี PL ที่ผนังเซลล์อยู่ไม่น่าจะ
จริงเพราะ PL ที่มีประจุลบอยู่ที่ชั้นในของ lipid bilayer
ของผนังเซลล์ นอกจากนี้ยังเป็นที่น่าสังเกตว่าโดยทั่วไป
กลไกที่ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดง (PGI₂ ลด)
กับกลไกที่ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำ (การขาด
สารต้านการแข็งตัวของเลือด) แตกต่างกัน แต่ในผู้ป่วย aPL

ทำให้เกิดการอุดตันได้ทั้งหลอดเลือดแดง และหลอดเลือดดำ
แสดงว่า aPL อาจออกฤทธิ์ได้ในหลายตำแหน่ง นอกจากนี้
มีรายงานการเกิด aPL ในครอบครัวเดียวกันเป็นกันหลาย
คน⁽¹⁰⁴⁾ และมีความสัมพันธ์กับ HLA บางตำแหน่ง⁽⁴⁾ ซึ่งอาจ
แสดงถึงปัจจัยทางกรรมพันธุ์ที่ทำให้เกิดโรคออโตอิมมูน

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้รักษาผู้ป่วย aPL ที่ยังไม่
มีอาการแทรกซ้อน⁽¹⁰⁵⁾ เพราะผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่มีอาการ
แทรกซ้อนตามมา สำหรับการรักษาในรายที่มีภาวะหลอดเลือด
อุดตันหรือภาวะแท้งและตายคลอดเกิดขึ้น ก็ยังไม่มี
การศึกษาที่ทำในผู้ป่วยจำนวนมากพอที่จะยืนยันว่าวิธีใดได้
ผลแน่นอน

1. ภาวะแท้ง มีการศึกษากันมากแต่ยังไม่มีการ
เปรียบเทียบควบคุม รายงานที่ว่าได้ผลดีคือเด็กรอดชีวิต
เทียบกับครรภ์ก่อนๆ ซึ่งเด็กเสียชีวิตเป็นส่วนมาก จาก
รายงานการศึกษาต่างๆ พอสรุปได้ดังนี้

1.1 ยาต้านเกร็ดเลือด มีรายงานการใช้
แอสไพรินขนาด 60-80 มก. และ dipyridamole 75 มก.
วันละ 3 ครั้ง พบว่าได้ผลในการป้องกันการแท้ง และภาวะ
เจริญเติบโตช้าในครรภ์จากการที่เลือดไปเลี้ยงรกไม่พอ⁽¹⁰⁶⁾

1.2 ยาด้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่ เฮ-
ปารินฉีดเข้าใต้ผิวหนังเฉลี่ย 24,700 หน่วย/วัน พบว่าได้
ผลในการตั้งครรภ์ 14 ใน 15 ครั้ง⁽¹⁰⁷⁾

1.3 คอร์ติโคสเตียรอยด์ มีผู้ใช้ predni-
solone ในขนาดสูง 60-100 มก./วัน เพื่อควบคุมให้ LA
กลับมากปกติในเวลา 4-8 สัปดาห์ แล้วจึงค่อยๆ ลดขนาด
ช้าๆ, ร่วมกับแอสไพรินในขนาดต่ำ พบว่าได้ผลประมาณ
80%^(108,109) แต่ก็มีรายงานไม่สนับสนุน⁽¹⁰⁵⁾

1.4 การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา แม้มีผู้พบว่า
สามารถลดระดับ aPL ได้เพียงชั่วคราวเท่านั้น⁽¹¹⁰⁾ แต่มีรายงาน
1 รายที่เคยมีเด็กตายถึง 10 ครั้ง แต่ประสบความสำเร็จ
หลังจากการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา 1 ครั้ง/1-2 สัปดาห์ ร่วม
กับ prednisolone 40 มก/วัน, แอสไพริน 300 มก/วัน และ
dipyridomole 300 มก/วัน⁽¹¹¹⁾

1.5 Intravenous immunoglobulin
(IVIG) ส่วนมากเป็นการศึกษาแบบรายงานผู้ป่วย⁽¹¹²⁻¹¹⁷⁾
พบว่าได้ผลแม้จะไม่ประสบความสำเร็จจากการใช้ยาต่างๆ
มาก่อน กลไกการออกฤทธิ์มีผู้เชื่อว่า Ig เข้าไปจับ aPL
โดยตรง⁽¹¹⁵⁾ แต่ก็มีรายงานที่ไม่สนับสนุน^(116,117)

ในผู้ป่วยที่มี LA และการแท้งซ้ำๆ มีผู้พยายามวัด umbilical artery flow velocity wave form โดยพบว่า ถ้ามีความผิดปกติจะทำคลอดทันทีพบว่าให้ผลสำเร็จในผู้ป่วย 4 ราย (ตั้งครรภ์ 6 ครั้ง) โดยไม่ได้ใช้ยาใดๆ⁽¹¹⁸⁾

2. เส้นเลือดอุดตัน การรักษาในปัจจุบันยังคงใช้ยาต้านเกร็ดเลือดสำหรับเส้นเลือดแดงอุดตันและยาต้านการแข็งตัวของเลือดสำหรับเส้นเลือดดำอุดตันและภาวะ emboli จากหัวใจเหมือนการอุดตันของหลอดเลือดในภาวะอื่นๆ ส่วนสเตอรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันมีการศึกษากันน้อย แม้จะพบว่าสเตอรอยด์อาจทำให้ LA หายไป⁽⁸⁾ และยากดภูมิคุ้มกันอาจทำให้ระดับ aCL ต่ำลง⁽⁴⁸⁾ หรือหายไป⁽⁴⁷⁾ และทำให้ antifactor II หายไปได้⁽⁴⁸⁾

จากการศึกษาย้อนหลังพบว่า การให้แอสไพริน ร่วมกับ dipyridamole อาจมีประโยชน์ในโรคหลอดเลือดสมองที่มี aPL⁽⁷⁴⁾ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่ตีพิมพ์ นอกจากนี้มีรายงานพบว่า การใช้แอสไพรินร่วมกับ dipyridamole ในภาวะ amourosis fugax⁽¹⁰⁵⁾ สามารถให้ผลดี อย่างไรก็ตามขนาดของยาและระยะเวลาในการบริหารยาด้านเกร็ดเลือดในผู้ป่วยเส้นเลือดอุดตันยังไม่ทราบแน่นอน

ประสบการณ์การศึกษา Antiphospholipid antibody ในคนไทย

ในปีพ.ศ.2534 หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์และความสำคัญทางคลินิกของ LA ในผู้ป่วย SLE 91 ราย⁽⁵¹⁾ โดยอาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายวิธีร่วมกัน ได้แก่ standard และ diluted activated partial thromboplastin time, kaolin clotting time, tissue thromboplastin inhibition test และ platelet neutralization test พบว่า 17.5% ของผู้ป่วยพบมี LA ในเลือด ในขณะที่กลุ่มควบคุมซึ่งประกอบด้วยคนปกติ 125 ราย พบมีอุบัติการณ์เพียง 0.8% การมี LA ในเลือดมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ activity ของโรคโดยที่ผู้ป่วยที่มีภาวะชัก, เกร็ดเลือดต่ำหรือ autoimmune hemolytic anemia มีโอกาสตรวจพบ LA ในเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

Table 1. Associations between lupus anticoagulants and clinical events in 91 SLE patients.

	LA positive n=16	LA negative n=75	P-value*
Patients with active disease	7(44%)	10(13%)	0.005
Thrombocytopenia	6(37%)	4(5%)	0.001
Autoimmune hemolytic anemia	3(19%)	1(0.1%)	0.01
Convulsions	5(31%)	8(11%)	0.04
Psychosis	0(0%)	6(8%)	0.58
Myelopathy	0(0%)	1(0.1%)	1.00
Cerebrovascular accidents	2(12%)	2(3%)	0.14

* P. value. determined by Chi-square test

วันชัย วนะชีวนาวินและคณะ⁽⁵⁰⁾ ได้ทำการศึกษาถึงความถี่และความสำคัญทางคลินิกของการเกิดแอนติบอดีต่อ cardiolipin ในผู้ป่วย SLE 28 ราย, ผู้ป่วย ITP 26 ราย และผู้ป่วย autoimmune hemolytic anemia 30 ราย โดยวิธี microplate ELISA พบอุบัติการณ์เท่ากับร้อยละ 46.4, 15.3 และ 33 ตามลำดับ โดยพบว่าภาวะเส้นเลือดอุดตันและภาวะแท้งบ่อยๆมีความสัมพันธ์กับการมีแอนติบอดีในระดับสูง พรทิตา ชัยอำนาจและคณะ⁽¹¹⁹⁾ ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของแอนติบอดี cardiolipin ในผู้ป่วย SLE 178 ราย พบมีอุบัติการณ์เท่ากับ 44.9% โดยพบว่าการมีแอนติบอดีดังกล่าวมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับภาวะชัก, เกร็ดเลือดต่ำ, autoimmune hemolytic anemia, ภาวะแท้ง, เม็ดเลือดขาวต่ำ และภาวะเส้นเลือดอุดตันตามที่ต่างๆ

สรุป

aPL เป็นกลุ่มของแอนติบอดีต่อตนเองที่กำลังมีบทบาทอย่างสูงในทางการแพทย์ ความผิดปกติทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดที่สุดกับ aPL คือภาวะหลอดเลือดอุดตัน ในการตรวจหา aPL จำเป็นต้องใช้การตรวจหลายวิธีร่วมกัน เนื่องจากยังไม่มีการตรวจใดที่มีความไวและความจำเพาะดีพอ ถึงแม้ในปัจจุบันจะมีหลักฐานยืนยันถึงความสัมพันธ์ของ aPL กับภาวะความผิดปกติต่างๆ แต่กลไกการเกิดลักษณะการดำเนินโรครวมทั้งแนวทางการรักษาที่เหมาะสมยังไม่ทราบแน่นอน จึงจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางต่อไปในอนาคต

อ้างอิง

1. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952 Jun; 31(6) : 621-2
2. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation in progress. In : Spaet T, ed. *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. Vol 1. New York : Grune and Stratton. 1979 : 75-95
3. Thiagarajan P, Shapiro SS, DeMarco L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1980 Sep; 66(13) : 397-405
4. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid

antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193-280

5. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid Antibodies : anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalance and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990 Mar; 112(9) : 682-98
6. Exner T, McRea J. Studies on the relationship between antiphospholipid antibodies and the lupus anticoagulant (Abstract). *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990 Mar-Apr; 1(1) : 17-21
7. Arnout J, Huybrechts E, Vermeylen J. Further studies on the heterogeneity of antiphospholipid antibodies. *Postgrad Med J* 1989 Sep; 65(767) : 698
8. Derksen RH, Biesma D, Bouma BN, Gmelig Meyling FH, Kater L. Discordant effects of prednisone on anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant (letter). *Arthritis Rheum* 1986 Oct; 29(10) : 1295-6
9. วิชัย ประยูรวิวัฒน์. Antiphospholipid Antibodies (บทความพื้นวิชา). วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2534 ; 1: 195-218
10. Pengo V, Thiagarajan P, Shapiro SS, et al. Immunological specificity and mechanisms of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood* 1987 Jul; 70(1) : 69-76
11. Staub HL, Harris N, Khamashta MA, Hughes GR. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies : the affinities may differ. *Postgrad Med J* 1989 Sep; 65(767) : 700-1
12. Rauch J, Tannenbaum M, Tannenbaum H. Human hybridoma lupus anticoagulants distinguish between lamellar and hexagonal phase lipid system. *J Biol Chem* 1989; 261 : 9672-7
13. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants comprise separate antibody subgroups with different phospholipid binding characteristics. *Br J Haematol* 1989 Dec; 73(4) : 506-13
14. Sammaritano LR, Ghavari AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome : Immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1990 Oct; 20(2) : 81-96
15. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomrz-Pacheco L, Cabiedes J. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989 Nov; 68(6) : 353-65
16. Kalunian KC, Peter JB, Middlekauff HR, Sayre J, Ando DG, Mangotich M, Hahn BH. Clinical

- significance of a single test for anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Amm J Med* 1988 Nov; 85(5) : 602-8
17. Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies : more than just a disease marker? *Immunol Today* 1990; 11(1) : 60-5
 18. Azzudin E, Ghavari AE. Antiphospholipid Cofactor. *Stroke* 1992; 23(Suppl I) : 17-110
 19. Oosting JD, Derksen RH, Entijes HT, Bouma BN, de Groot PG. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of B2-glycoprotein I. *Thromb Haemost* 1992 May; 67(5) : 499-502
 20. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, DeBaets MH, van Breda-Vriesman PJ. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990 Jun 30; 335(8705) : 1544-7
 21. Nigel Harris E, Pierangeli S, Banquinero J, Ordi-Ros J. Anticardiolipin antibodies and binding of anionic phospholipids and serum protein (letter). *Lancet* 1990 Aug 25; 336(8713) : 505-6
 22. Harris En. Serological detection of antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 28(Suppl I) : 13-16
 23. McHugh NJ, Moyge DAH, James IE, Sampson M, Maddion PJ. Lupus anticoagulant : clinical significance in anticardiolipin positive patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991 Aug ; 50(8) : 548-52
 24. Rote NS, Dostal-Johnson D, Branch WD. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss : correlation between the APTT and antibodies against phosphatidylserine and cardiolipin. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Aug; 163(2) : 575-84
 25. Harris EN, Pierangeli S, Simpson P. A More specific phospholipid antigen for the antiphospholipid syndrome (abstract). *Arthritis Rheum* 1990; 33:S163
 26. Harris En. The second international anticardiolipin standardization workshop/ The Kingston Antiphospholipid Antibody Study (KAPS) Group. *Am J Clin Pathol* 1990 Oct; 94(4) : 476-84
 27. Layton GT, Johnston SC, Bertwistle NG. Serum Factors affecting the specificity of anticardiolipin antibodies (abstract). *Immunol Cell Biol* 1991; 69: 17-25
 28. Hasselaar P, Triplett DA, Larue A, Derksen RH, Blokzijl L, de Groot PG. Heat treatment of serum and plasma induces false positive results in the antiphospholipid antibody ELISA (abstract). *J Rheumatol* 1990 Feb; 17(2) : 186-91
 29. Triplett DA. Coagulation assays for the lupus anticoagulant : review and critique of current methodology. *Stroke* 1992 ; 23(Suppl I) : I11-I14
 30. Lo SC, Oldmeadow MJ, Howard MA, Firkin BG. Comparison do laboratory tests used for identification of the lupus anticoagulant. *Am J Hematol* 1989 Apr; 30(4) : 213-20
 31. Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS. The use of the dilute russel viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 1986 Oct; 68(4) : 869-74
 32. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemos* 1991; 65 : 320-2
 33. Exner T. Comparison of two simple tests for the lupus anticoagulant. *Am J Clin Pathol* 1985 Feb; 83(2) : 215-8
 34. Brandt JT, Triplett Da, Musgrave K, Orr C. The sensitivity of different coagulation reagents to the presence of lupus anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 1987 Feb; 111(2) : 120-4
 35. Blatt PM, Martin SE. The lupus anticoagulant (editorial). *Arch Pathol Lab Med* 1987 Feb; 111(2) : 113-4
 36. Exner T. Similar mechanisms of various anticoagulants. *Thromb Haemos* 1985 Feb; 53(1) : 15-8
 37. Lesperance B, David M, Rauch J, Infante-Rivard C, Rivard GE. Relative sensitivity of different tests in the detection of low titer lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1988 Oct; 60(2) : 217-9
 38. Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL, Bowie EJ. Lupus anticoagulant : an analysis of clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Hematol* 1985 Jul; 19(3) : 265-75
 39. Triplett DA. Laboratory identification of the lupus anticoagulant (Annotation). *Br J Haematol* 1989 Oct; 73(2) : 139-42
 40. Triplett DA, Brandt JT, Maas RL. The laboratory heterogeneity of lupus anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 1985 Oct; 109(10) : 946-51
 41. Lazarchick J, Kizer J. The laboratory diagnosis of lupus anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 1989 Feb; 113(2) : 117-80
 42. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood* 1976 Oct; 48(4) : 499-510
 43. Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, Schaeffer J. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors : a com-

May 1993

- parison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralizing procedure. *Am J Clin Pathol* 1983 Jun; 79(6) : 678-82
44. Arnout J, Huybrechts E, Vanrusselt M. A new lupus anticoagulant neutralization test based on platelet-derived vesicles. *Br J Haematol* 1992 Mar; 80(3) : 341-6
 45. Brandt JT. Assays for phospholipid-dependent formation of thrombin and Xa : A potential method for quantifying lupus anticoagulant activities. *Thromb Haemostas* 1991; 66: 453-6
 46. Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in SLE. *J Rheumatol* 1989 May; 16(5) : 614-7
 47. Sturfelt G, Nived O, Norberg R, Thorstenson R, Krook K. Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987 Apr; 30(4) : 382-8
 48. Simel DL, St Clair EW, Adams J, Geenberg CS. Correlation of hypoprothrombinemia by immunosuppressive treatment of the lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome. *Am J Med* 1987 Sep; 83(3) : 563-6
 49. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989 May ; 16(5) : 623-5
 50. วันชัย วนะชิวานวิน, เอี่ยมพร ศิริปัญญาภิญโญ, อนงค์ เพียรกิจกรรม. การศึกษาเบื้องต้น เกี่ยวกับความถี่และความสำคัญในทางคลินิกของแอนติบอดีต่อ cardiolipin ในผู้ป่วย SLE และ Autoimmune Cytopenias. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2534; 1(2) : 165-71
 51. Intragumtornchai T, Akkawat B, Mahasandana S, et al. Lupus anticoagulant in Thai systemic lupus erythematosus patients. Submitted for publication.
 52. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986 Oct; 41(1) : 8-15
 53. Stricker RB. Hemostatic abnormalities in HIV disease : *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 249-66
 54. Aboulafia DM, Mitsuyatsu RT. Hematologic abnormalities in AIDS. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991 Apr; 5(2) : 195-214
 55. Caapel P, Janssens A, Clumeck N, Gerard M, Feremans W, Vandeveld D, Fondu P. Anticardiolipin antibodies are most often not associated with lupus-like anticoagulant (LLAC) in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Hematol* 1991 Aug; 37(4) : 234-8
 56. Park CJ, Cho HI, Kin SI. A study on changes of coagulation inhibitors and fibrinolysis inhibitors in patients with liver cirrhosis and hepatoma. *J Korean Med Sci* 1991; 6(1) : 1-6
 57. Clauto M, Horellou MH, Audouin J. Lupus anticoagulant associated with primary malignant lymphoplasmatic lymphoma of the spleen : a report of four cases. *Am J Hematol* 1991; 38: 271-6
 58. Miescher PA, Tucci A, Beris P. Autoimmune hemolytic anemia and/or thrombocytopenia associated with lupus parameters. *Semin Hematol* 1992; 29 : 13-7
 59. Vianna JL, Haga HJ, Tripathi P, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. Reassessing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis* 1992 Feb; 51(2) : 160-1
 60. Harris EN. Antiphospholipid antibodies (annotation). *Br J Haematol* 1990; 74 : 1-9
 61. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990 Sep; 21(9) : 1268-73
 62. Levin SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies : 48 cases. *Neurology* 1990 Aug; 40(8) : 1181-9
 63. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990 Aug; 40(8) : 1190-5
 64. Hess DC. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke*; 1992 (Supple I) : I23-I28
 65. Asherson RA, Khamashta MA, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN. The primary antiphospholipid syndrome : major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989 Nov; 68(6) : 366-74
 66. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke a selective review. *Stroke* 1990 Aug; 21(8) : 1111-21
 67. Levine SR, Brey RL. Antiphospholipid antibodies and ischemic cerebrovascular disease. *Semin Neurol* 1991 Dec; 11(4) : 329-38
 68. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Turner C, Denburg JA, Bensen WG. The relationship of antiphospholipid antibodies to

- thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus : a cross-sectional study. *Thromb Haemost* 1991 Nov; 66(5) : 520-4
69. Infante-Rivard C, David M, Gauthier, Rivard GE. Lupus anticoagulants, Anticardiolipin antibodies and fetal loss a case-control study. *N Engl J Med* 1991 Oct 10; 325(15) : 1063-6
 70. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, Van Vliet M, Meilof JF, de Groot PG, Smeenk RJ. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. *Ann Rheum Dis* 1991 Aug; 50(8) : 553-7
 71. Kleiner RC, Najarain LV, Schatten S, Jabs DA, Patz A, Kaplan HJ. Vaso-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopath). *Ophthalmology* 1989 Jun; 96(6) : 896-904
 72. Vidailhet M, Piette JC, Wechsler B, Bousser MG, Brunet P. Cerebral venous thrombosis in SLE. *Stroke* 1990 Aug; 21(8) : 1226-31
 73. Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vazquez JJ, Chan O, Beguley E, Graham MR. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in SLE, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989 Apr; 86(4) : 391-9
 74. Levin SR, Brey RL, Joseph CLM. Risk of recurrent thrombotic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23 (Suppl 1) : I29-I32.
 75. Montalban J, Codina A, Ordi J, Vilardell M, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia. *Stroke* 1991 Jun; 22(6) : 750-3
 76. Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke : An epidemiological perspective. *Stroke* 1992; 23(suppl 1) : I19-I22
 77. McGregor AJ, Dhillon VB, binder A, Forte CA, Knight BC, Betteridge DJ, Isenberg DA. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992 Feb; 51(2) : 152-5
 78. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Kushebaeva AE, Gracheva LA. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1990 Mar; 40(3) : 464-7
 79. Anderson D, Bell D, Lodge R, Grant E. Recurrent cerebral ischemia and mitral valve vegetation in a patient with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1987 Aug; 14(4) : 839-41
 80. Khamashta MA, Cervera R, Asherson R, Font J, Gil A, Coltart D, Vazquez JJ, Pare C. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in SLE. *Lancet* 1990 Jun 30; 335(8705) : 1541-4
 81. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990 Oct; 89(4) : 411-9
 82. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus : Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990 Aug; 82(2) : 369-75
 83. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Transverse myelitis : a manifestation of SLE strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990 Jan; 17(1) : 34-7
 84. Carvera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Zoto A, Ingelmo M. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus : prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992 Feb; 51(2) : 156-9
 85. Chartash EK, Lans DM, Paget SA, Qamar T, Lockshin MD. Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989 Apr; 86(4) : 407-12
 86. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992 Feb; 116(4) : 293-8
 87. Ford SE, Charrette EJP, Knight J, Pym J, Ford P. A possible role for antiphospholipid antibodies in acquired cardiac valve deformity. *J Rheumatol* 1990 Nov; 17(11) : 1499-503
 88. Hamsten A, Bjorkholm M, Norberg R, DeFaire U. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction : an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986 Jan 18; 1(8473) : 113-5
 89. Foley-Nolan D. Antiphospholipid antibody titers in patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991 Sep; 68(8) : 830-1
 90. Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M, Arnesen H, Wisloff F. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 1992 Feb 2; 339(8791) : 451-3
 91. Stephens CJM. The antiphospholipid syndrome. Clinical correlations, cutaneous features, mechanism of thrombosis and treatment of patients with the lupus anticoagulant and cardiolipin

May 1993

- antibodies. *Br J Dermatol* 1991 Sep; 125(3) : 199-210
92. Grob JJ, San Marco M, Aillaud MF, Andrac L, Gabriel B, Mercier C, Bonerandi JJ. Unfading acral microlivedo : a discrete marker of thrombotic skin disease associated with antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1991 Jan; 24(1) : 53-58
 93. Frampton G, Hicks J, Cameron JS. Significance of antiphospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 1991 Jun; 39(6) : 1225-31
 94. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988 Oct; 69(258) : 759-815
 95. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome : a syndrome in evolution. *Ann Rheum Dis* 1992 Feb; 51(2) : 147-50
 96. McCroskey RD, Philpotts A, Mott F, Williams EC. Antiphospholipid antibodies and adrenal hemorrhage. *Am J Hematol* 1991 Jan; 36(1) : 60-2
 97. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EN. Clinical epidemiology : the Epidemiology the Essentials. 2nd ed: Baltimore : Williams & Wilkin's. 1988.
 98. Brey RL, Bruce MC. Antiphospholipid antibodies : origin, specificity and mechanism of action. *Stroke* 1992; 23 (Suppl 1) : I15-I18
 99. Watson KV, Schorer AE. Lupus anticoagulant inhibition of in vitro prostacyclin release is associated with a thrombosis-prone subset of patients. *Am J Med* 1991 Jan; 90(1) : 47-53
 100. Mayumi T, Nagasawa K, Inogochi T, Yamauchi Y, Ishii Y, Tada Y, Umeda F. Haemostatic factors associated with vascular thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1991 Aug ; 50(8) : 543-7
 101. Lellouche F, Martinuzzo M, Said P, Maclouf J, Carreras LO. Imbalance of thromboxane prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991 Dec 1; 78(11) : 2894-9
 102. Oosting JD, Derksen RH, Hackeng TM, van Vliet M, Preissner KT, Bouma BN, de Groot PG. In vitro studies of antiphospholipid antibodies and its cofactor. B2-Glycoprotein I, show negligible effects on endothelial cell mediated protein C activation. *Thromb Haemost* 1991 Dec; 66(6) : 666-71
 103. Stoeber ZM, Stoeber D, Mellnick SD, Steen D, Berrebi A. Transient anticardiolipin antibodies, functional protein S deficiency, and deep vein thrombosis. *Am J Hematol* 1991 Mar; 36(3) : 206-7
 104. Ford PM, Brunet D, Lillicrap DP, Ford SE. Premature stroke in a family with lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1990 Jan; 21(1) : 66-71
 105. Babikian VL, Levine SR. Therapeutic considerations for stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23 (Suppl 1) : I33-I37
 106. Wallenburg HCS, Rotmans N. Prophylactic low-dose aspirin and dipyridamole in pregnancy. *Lancet* 1988 Apr 23; 1(8591) : 939
 107. Rosove MH, Tabsh K, Wasserstron N, Halm BH, Howard P, Kalunian KC. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990 Apr; 75(4) : 630-4
 108. Lubbe WF, Butter WS, Palmer SS, Liggins GG. Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983 Jun 18; 1(8338) : 1361-3
 109. Lubbe WF, Pattison NS. Corticosteroid treatment of pregnant women with antiphospholipid antibodies and previous fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Mar; 162(5) : 1341-2
 110. Derksen RH, Hasselaar P, Blokzijl, de Groot PG. Lack of efficacy of plasma-exchange in removing antiphospholipid antibodies (letter). *Lancet* 1987 Jul 25; 2(8552) : 222
 111. Frampton G, Cameron JS, Thom M, Jones S, Raftery M Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisone. *Lancet* 1987 Oct 31; 2(8566) : 1023-4
 112. Scott JR, Branch DW, Kochenour NK, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnancy patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Nov; 160(5) : 1055-6
 113. Wapner RJ, Cowchock FS, Shapiro SS. Successful treatment in two women with antiphospholipid antibodies and refractory pregnancy losses with intravenous immunoglobulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Nov; 161(5) : 1271-2
 114. Carreras LO, Perez GN, Vega HR, Cassvilla F. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss : successful treatment with gammaglobulin. *Lancet* 1988 Aug 13; 2(8607) : 393-4
 115. Carreras LO, Perez GN, Martinuzzo, Malan-Borel I, Malbran A, Said PB. Partial neutralization of a lupus anticoagulant by human immunoglobulins.

- Thromb Haemost 1990 Aug; 64(1) : 32-7
116. Barbui T, Finozzi G, Falanga A. Intravenous gammaglobulin, antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia (letter). *Lancet* 1988 Oct 22; 2(8617) : 969
117. Galli M, Cortelazzo S, Barbui T. In vivo efficacy of intravenous gammaglobulin in patients with lupus anticoagulant is not mediated by an anti-idiotypic mechanism. *Am J Hematol* 1991 Nov; 38(3) : 184-8
118. Trudinger BJ, Stewart GJ, Cook CM, Connelly A, Exner T. Monitoring lupus anticoagulant-positive pregnancies with umbilical artery flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1988 Aug; 72(2) : 215-8
119. พรทิศา ชัยอำนาจ, ไพจิตร อัครนบดี, อานนท์ พงศ์ธรรกุลพานิช, อรุยา ก้องเกียรติงาม, อรุณี ทองฤทธิ์. Clinical association of anticardiolipin antibody in systemic lupus erythematosus patients in Pramongkutklao Hospital (Abstract). ในหนังสือการประชุมวิชาการประจำปี และการอบรมวิชาการระยะสั้นครั้งที่ 6 สมาคมรูมาติซึมแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2534 หน้า 8