

การตรวจคัดกรองภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคภูมิแพ้จากระดับ C-reactive protein ในเลือด

สุวรรณี วิษณุโยธิน, อารยะ ตังคโนภาส, สุขชาติ เกิดผล, อภิชาติ จิระวุฒิพงษ์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Screening Test for Infection in Children with SLE by C-reactive Protein Level

Suwannee Wisanuyotin, Araya Thungkanopas, Sukachart Kirdpon, Apichat Jiravuttipong
Diploma Thai Board of Pediatrics, Pediatric Department, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

ภาวะติดเชื้อเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเด็กที่ป่วยด้วยโรคภูมิแพ้ ซึ่งอาจเกิดจากตัวโรค หรือเพราะยากกดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ นอกจากนี้ ยังเป็นการยากที่จะแยกแยะระหว่างภาวะติดเชื้อและการกำเริบของโรค

C-reactive protein (C-RP) ในกระแสเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะการอักเสบ หรือการทำลายของเนื้อเยื่อในร่างกาย ดังนั้นระดับ C-RP น่าจะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคภูมิแพ้โดยไม่แยกเชื้อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อหาระดับ C-RP ในกระแสเลือดในการช่วยการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคภูมิแพ้โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม 2543 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2544 พบว่ามีผู้ป่วยเด็กโรคภูมิแพ้ทั้งหมด 33 ราย ได้เจาะเลือดตรวจระดับ C-RP ทุกเดือน รวมทั้งสิ้น 228 ครั้ง และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อ 41 ครั้ง (17.9%) ในการหาค่าทำนายโรคพบว่า ระดับ C-RP ที่ ≥ 6 mg/L มี sensitivity 100%, specificity 94%, positive predictive value 79%, negative predictive value 100% ในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อ ดังนั้นระดับ C-RP ในเลือดนำมามีประโยชน์ในการตรวจคัดกรองภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคภูมิแพ้ได้อย่างรวดเร็วและถูกต้อง

Background: Infections are common in children with systemic lupus erythematosus (SLE) due to the disease itself and/or the treatment of SLE with immunosuppressants. Notwithstanding, these infections may be difficult to differentiate from reactivation of SLE. C-reactive protein (C-RP) is a rapid and direct indicator for acute phase reaction. Therefore, C-RP may be useful for early detection of an infections condition in children with SLE.

Objective: To detect the cut-off point of a C-RP level for early detection of an infectious condition among SLE patients and to evaluate the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for the selected C-RP.

Design: Prospective study (diagnostic test)

Setting: Srinagarind Hospital

Measurements: C-RP levels in SLE patients with an infectious condition and those with a non-infectious condition.

Results: 228 samples of serum from 33 patients with SLE were tested for the C-RP level by turbidimeter during March 1, 2000 and February 28, 2001. Intercurrent infection were documented in 41 episodes (17.9%) of those patients. At a C-RP level ≥ 6 mg/l, the sensitivity and specificity to detect an infection was 100 and 94 percent, respectively. The positive and negative predictive values were 79 and 100 percent, respectively.

Conclusion: The C-RP level is a rapid and accurate method of detecting intercurrent infections in children with SLE patients.

บทนำ

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันชนิดหนึ่ง ผู้ป่วยโรคนี้จะมีอาการของอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย อาการและอาการแสดงจะเป็นอย่างไรนั้นขึ้นอยู่กับอวัยวะที่เกิดพยาธิสภาพ โดยมีระยะที่อาการรุนแรงเป็นครั้งคราวตามการกำเริบของโรค ในรายที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีการดำเนินของโรครุนแรงเพิ่มขึ้นจนถึงแก่กรรมในที่สุด

ภาวะการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย อาจเกิดจากตัวโรคเองที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อและจากการรักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่ายกว่าคนปกติ นอกจากนี้ยังเป็นการยากที่จะแยกแยะระหว่างภาวะติดเชื้อกับการกำเริบของโรคในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งภาวะติดเชื้อต้องการการวินิจฉัย และรักษาอย่างถูกต้องและรวดเร็ว หากได้รับการวินิจฉัยล่าช้าอาจทำให้เกิดอาการตายเพิ่มขึ้น ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงน่าที่จะมีวิธีการหรือตัวชี้วัดที่สะดวก รวดเร็ว ถูกต้อง และแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง C-RP เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งในเลือดซึ่งจะมีค่าสูงขึ้นในกรณีที่มีปฏิกิริยาการอักเสบเกิดขึ้นในร่างกาย¹⁻³ ดังนั้นระดับ C-RP ในเลือดน่าจะจะมีประโยชน์ในการตรวจค้นหาภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ตั้งแต่ระยะแรก และได้ผลที่รวดเร็ว เพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่าระดับ C-RP ในเลือดในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องมีระดับสูงกว่าคนปกติ แต่สูงไม่มากนักในขณะที่มีการกำเริบของโรค⁴⁻⁹ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁰ ยกเว้นกรณีที่มี serositis ร่วมด้วย¹¹ นอกจากนี้บางรายงานพบว่าระดับ C-RP ในเลือดของผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องไม่สัมพันธ์กับสตีรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นที่ได้รับ^{4,5,10} แต่ระดับ C-RP ในเลือดจะสูงขึ้นถ้าผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องมีการติดเชื้อในร่างกาย^{4,9,11-12}

แต่ในรายงานต่าง ๆ นั้นได้ตรวจวัดระดับ C-RP ด้วยวิธีการต่าง ๆ กัน และกำหนดระดับ C-RP ที่ให้ค่าบวกไว้แตกต่างกัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อหาระดับ C-RP ในเลือดที่มีความไวและความจำเพาะมากที่สุดในกรณีวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยใช้วิธี turbidimetric test

วิธีการศึกษา

ข้อมูลได้จากผู้ป่วยเด็กโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอย่างน้อย 4 ใน 11 ข้อตามหลักเกณฑ์ของ American College of Rheumatology ค.ศ. 1997¹³ และมารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของแผนกกุมาร โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการซักประวัติตรวจร่างกายโดยกุมารแพทย์ และได้รับการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจระดับ C-RP

C₃ และตรวจปัสสาวะทุก 1-2 เดือน โดยในรายที่ส่งสัยการติดเชื้อจากประวัติและการตรวจร่างกายจะได้รับการส่งตรวจเพิ่มเติมตามมาตรฐานการรักษาโรค ขึ้นอยู่กับชนิดของการติดเชื้อที่สงสัยนั้น

การกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจากอาการและอาการแสดงทางคลินิก ระดับ C₃ ในเลือด และผลการตรวจปัสสาวะส่วนการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อได้จากผลบวกจากการเพาะเชื้อและ/หรืออาการและอาการแสดงทางคลินิก ร่วมกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเฉพาะของชนิดการติดเชื้อนั้นๆตามแนวทางการวินิจฉัยโรค

การตรวจเลือดเพื่อหาระดับ C-RP ในเลือด ใช้เครื่อง turbidimeter หลักการคือ C-RP ในซีรัมจะทำปฏิกิริยากับ anti-CRP ทำให้เกิด immune complex ขึ้น ซึ่งสามารถวัดความขุ่นซึ่งเกิด จาก immune complex นี้ ด้วยวิธี photometry ที่ maximum reaction rate (V_{max}) และที่เวลา (TV_{max}) เมื่อมี immune complex เกิดขึ้นแสงที่ผ่านออกมาจะแปรผกผันกับความขุ่นที่เกิดขึ้น ความเข้มข้นของ C-RP สามารถคำนวณได้จากการเปรียบเทียบกับ calibration curve มาตรฐานของเครื่องค่า C-RP ที่ตรวจได้แสดงในหน่วยมิลลิกรัมต่อลิตร เครื่อง turbidimeter จะอ่านผลได้ในช่วงความเข้มข้น (0-600 mg/L) ซึ่งเป็น quantitative test

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่หรือมีโรคตับอย่างรุนแรงซึ่งจะมีผลกระทบต่อระดับ C-RP ในเลือดจะถูกคัดออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยและผู้ปกครองทุกรายได้รับการอธิบายเพื่อทำความเข้าใจ และเห็นข้อในใบอนุญาตเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้ การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่นแล้ว (เลขที่ HE43040)

ข้อมูลทั้งหมดถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อหาจุดตัดที่เหมาะสมเพื่อใช้ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยใช้ receiver operator characteristic (ROC) curve และหาข้อมูลการทำนายโรคโดยใช้ 4-cells matrix

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมดที่จำนวน 33 ราย เป็นเพศหญิง 31 ราย (94%) และเพศชาย 2 ราย (6%) อายุ 7-16 ปี (อายุเฉลี่ย 12.42 ± 1.96 ปี) เริ่มส่งเลือดเพื่อตรวจหาระดับ C-RP ที่ห้องปฏิบัติการทางเคมีคลินิก ตั้งแต่ 1 มีนาคม 2543 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2544 รวมระยะเวลา 1 ปี

ผู้ป่วยเด็กโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจำนวน 33 รายที่เข้าเกณฑ์การศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ จำนวน 41 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 17.9 จากจำนวนครั้งของการได้รับการตรวจทั้งหมด

228 ครั้ง และเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อจำนวน 187 ครั้ง คิด

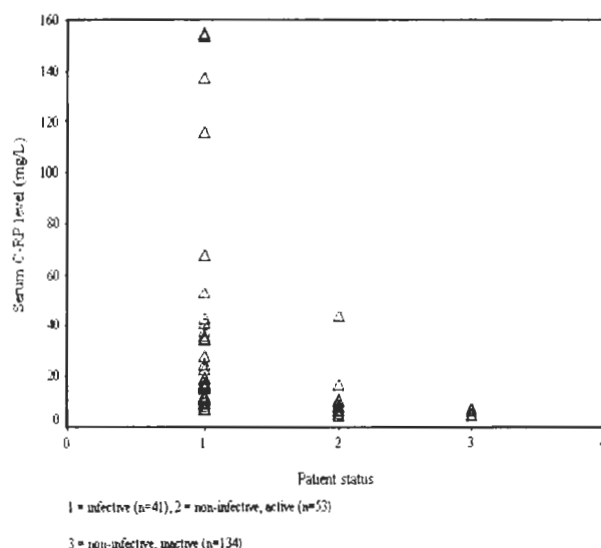
ตารางที่ 1 ชนิดของการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัส แผนก
กุมาร โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ตั้งแต่ 1 มีนาคม 2543 ถึง 28
กุมภาพันธ์ 2544

ชนิดของการติดเชื้อ	จำนวนครั้ง
Upper respiratory tract infection	7
Acute bronchitis	1
Bacterial pneumonia	5
Bacterial skin infection	2
Urinary tract infection	8
Invasive diarrhea	3
Parasitic infestation	4
Meningitis	1
Encephalitis	1
Pyomyositis	1
Septic arthritis	1
Infected wound	1
Septicemia	4
Bacterial peritonitis	2
Sinusitis	1
รวม	41

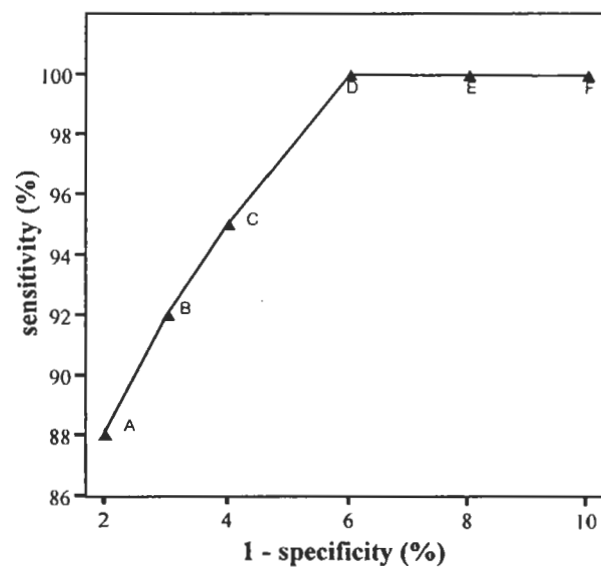
เป็นร้อยละ 82.1 ชนิดของการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัส
ดังกล่าวแสดงไว้ในตารางที่ 1

รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของระดับ C-RP กับ activity
ของโรคและภาวะติดเชื้อพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสที่มี
การกำเริบ จะมีระดับ C-RP มากกว่ากลุ่มเด็กโรคลูปัสที่โรค
ไม่กำเริบ และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเด็กโรคลูปัสที่วินิจฉัยว่า
มีการติดเชื้อ พบว่ากลุ่มเด็กโรคลูปัสที่มีการติดเชื้อมีระดับ
C-RP มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสที่มีการกำเริบของโรค
แต่ไม่ติดเชื้อ

ค่าทำนายโรคที่ระดับ C-RP ในเลือดต่าง ๆ ที่ได้จาก ROC
curve (ตารางที่ 2 และ รูปที่ 2) พบว่าระดับ C-RP ในเลือด
เท่ากับ 6 mg/L เป็นระดับที่มีความไวและความจำเพาะดี
ที่สุดในการทำนายการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัส



รูปที่ 1 กราฟแสดงระดับ C-RP, การกำเริบของโรค และการ
ติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัส



รูปที่ 2 ROC curve ที่ได้จากค่าความไว และ 1-ความจำเพาะ
ที่ระดับ C-RP ในเลือดต่าง ๆ กัน จากข้อมูลในตารางที่ 2

ในการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อตรวจพบค่า C-RP \geq 6
mg/L ถึง 41 ครั้ง ในจำนวนการติดเชื้อทั้งหมด 41 ครั้ง คิด
เป็น false negative เท่ากับศูนย์ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ
ตรวจพบค่า C-RP \geq 6 mg/L จำนวน 11 ครั้ง คิดเป็น false
positive ร้อยละ 5.88 (ตารางที่ 3 และ 4)

ตารางที่ 2 ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในเด็กโรคลูปัส เมื่อค่า C-RP ในเลือดเพิ่มขึ้น ครั้งละ 1 mg/L

ค่า C-RP ในเลือด (mg/L)	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)
≥ 4 (F)	100	90
≥ 5 (E)	100	92
≥ 6 (D)	100	94
≥ 7 (C)	95	96
≥ 8 (B)	92	97
≥ 9 (A)	88	98

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ C-RP ในเลือดและการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัส

ระดับ C-RP (mg/L)	จำนวนครั้ง		
	มีการติดเชื้อ	ไม่มีการติดเชื้อ	รวม
≥ 6	41	11	52
< 6	0	176	176
รวม	41	187	228

ตารางที่ 4 แสดงค่าทำนายการติดเชื้อจากระดับ C-RP ในเลือดที่ 6 mg/L

ค่าทำนายโรค	ร้อยละ
- ความไว (Sensitivity)	100
- ความจำเพาะ (Specificity)	94
- ค่าทำนายโรค	
Positive predictive value	79
Negative predictive value	100
ความแม่นยำ (Accuracy)	95

วิจารณ์

ในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสมักพบว่ามีภูมิคุ้มกันบกพร่องทั้งจากตัวโรคเองและจากยาที่ใช้รักษา ดังนั้นภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเหล่านี้จึงเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องรีบให้การวินิจฉัยและ

ให้การรักษาโดยยาปฏิชีวนะ จึงมีความจำเป็นที่ต้องค้นหาภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเหล่านี้อย่างรวดเร็ว ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษา ถึงคุณค่าของระดับ C-RP ในเลือด เพื่อที่จะแยกกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสที่มีภาวะติดเชื้อออกจากกลุ่มไม่ติดเชื้อ

ในการศึกษานี้พบว่าระดับ C-RP ในเลือดมีคุณค่าในการค้นหาภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสโดยพบว่าระดับ C-RP ในเลือดของผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสที่มีการติดเชื้อมีระดับสูงกว่าระดับ C-RP ในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสที่มีการกำเริบของโรค แต่ไม่มีการติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าในการศึกษานี้จะพบว่าระดับ C-RP ในเลือดอาจสูงขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคโดยมีภาวะ serositis ร่วมด้วยแต่ไม่มีภาวะติดเชื้อ ซึ่งสอดคล้องกับในรายงานการศึกษาของ Borg และคณะที่พบว่าหากผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคโดยมี serositis ร่วมด้วยจะมีระดับ C-RP ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคที่ไม่มี serositis ร่วมด้วย เนื่องจากในผู้ป่วยที่มี serositis จะมีการอักเสบของเนื้อเยื่อในปริมาณมาก ส่งผลให้ระดับ C-RP ในเลือดเพิ่มขึ้นมาก นอกจากนี้ในการศึกษาซึ่งพบผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสที่มีประวัติตกจากที่สูง ทำให้มีการทำลายของเนื้อเยื่อปริมาณมากและมีระดับ C-RP ในเลือดสูงทั้ง ๆ ที่ไม่มีการติดเชื้อ ซึ่งน่าจะอธิบายได้ด้วยเหตุผลเดียวกัน

ระดับ C-RP ในเลือดที่ใช้ในการค้นหาภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสที่เคยมีผู้รายงานไว้มีค่าแตกต่างกันตั้งแต่ 7-100 mg/L เนื่องจากวิธีการตรวจ C-RP ที่ใช้แตกต่างกัน^{10-12,14-15} แต่เมื่อตรวจด้วยวิธี turbimetric พบว่าค่า C-RP ที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสมีค่าระหว่าง 7-10 mg/L^{10,14} ในการศึกษาที่พบว่าระดับ C-RP ในเลือดโดยวิธีตรวจวัดแบบ turbimetric มีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำสูงในการตรวจค้นหาการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัส โดยพบว่าสามารถแยกภาวะติดเชื้อออกจากการกำเริบของโรค เมื่อค่า C-RP ในเลือดมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 6 mg/L โดยไม่พบภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสที่มีระดับ C-RP ในเลือดต่ำกว่า 6 mg/L

ในการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าระดับ C-RP ที่ 6mg/L ในเลือดเป็น screening test ที่มีคุณค่าทางคลินิกอย่างมาก สำหรับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อเบื้องต้นในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัส การวัดระดับ C-RP สามารถทราบผลได้ภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งรวดเร็วกว่าเพาะเชื้อในกระแสเลือด ทำให้เราสามารถตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมและรวดเร็วขึ้น ซึ่งน่าจะส่งผลให้สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสจากภาวะติดเชื้อลงได้ นอกจากนี้ยังสามารถลดอัตราการเข้ายาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็นในรายที่ไม่มีภาวะติดเชื้อลงได้เช่นกัน

สรุป

โรคลูปัสเป็นโรคที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน ซึ่งการรักษาส่วนใหญ่ต้องอาศัยยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัสได้บ่อย บางครั้งเป็นการยากที่จะแยกภาวะติดเชื้อออกจากอาการกำเริบของโรค จากการศึกษาพบว่าระดับ C-RP ในเลือดสามารถใช้แยกภาวะติดเชื้อออกจากอาการกำเริบของโรคได้เป็นอย่างดี ดังนั้นการส่งตรวจหาระดับ C-RP ในเลือดจึงควรเป็นส่วนหนึ่งในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจรอกษาภาวะการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคลูปัส เนื่องจากสามารถทำได้ง่าย มีความไว ความจำเพาะและความแม่นยำสูง จึงมีประโยชน์มากทางคลินิก

เอกสารอ้างอิง

1. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1: 653-7.
2. Chelladurai M, Macintyre SS, Kushner I. Estimation of in vivo rates of C-reactive protein synthesis from turnover studies in rabbits. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982;389:437-8.
3. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein health and disease. *Journal of Clinical Investigation* 1993;91:1351-7.
4. Bravo MG, Alarcon-Segovia D. C-reactive protein in the differential diagnosis between infection and disease reactivation in SLE. *The Journal of Rheumatology* 1981;8: 291-4.
5. Honig S, Gorevic P, Weissmann G. C-reactive in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1977;20:1065-70.
6. Linares LF, Gomez-Reino JJ, Carreira PE, Morillas L, Ibero I. C-reactive protein (CRP) levels in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clinical Rheumatology* 1986;5:66-9.
7. Hind CR, Ng SC, Feng PH, Pepys MB. Serum C-reactive protein measurement in the detection of intercurrent infection in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1985; 44:260-1.
8. Becker GJ, Waldburger M, Hughes GR, Pepys MB. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1980;39:50-2.
9. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clinics in Rheumatic Diseases* 1982;8:91-103.
10. Pereira JA, Elkon KB, Hughes GRV, Dyck RF, Pepys MB. C-reactive protein levels in systemic lupus erythematosus: a classification criterion? *Arthritis and Rheumatism* 1980;23: 770-1.
11. Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenburg CGM. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *Journal of Rheumatology* 1990;17: 1642-8.
12. Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clinical Rheumatology* 1994;8:531-2.
13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
14. Chotvittayatarakorn P. C-reactive protein in pediatrics. *Chula Med J* 1985;29:1153-60.
15. พีรวัฒน์ ลีประดิษฐวรรณ, อุษา ทิสยากร การใช้ซีรีแอคทีฟโปรตีนแยกแยะระหว่างการติดเชื้อไวรัสกับแบคทีเรีย. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2536;32:219-21.