

บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษานี้จะเห็นได้ว่า ผื่น PPE เป็นอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยให้มาพบแพทย์โดยไม่รู้มาก่อนว่าตนเองติดเชื้อ HIV ถึงร้อยละ 40 (จำนวน 8 ราย) ซึ่งผู้ป่วย 1 ราย มีผื่น PPE เป็นอาการแรกและอาการเดียวที่ปรากฏในขณะนั้น ส่วนอีก 7 ราย พบว่ามีอาการแสดงอื่นร่วมด้วย ผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับข้อมูลจากการศึกษาของ Liautaud และคณะ⁽²⁾ ซึ่งพบว่าผื่น PPE เป็นอาการแรกที่น่าผู้ป่วย HIV มาพบแพทย์ถึงร้อยละ 79 และอาจเป็นอาการแรกและอาการเดียวของผู้ป่วยเอดส์ถึงร้อยละ 45 แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของผื่นชนิดนี้ ซึ่งอาจใช้เป็นอาการแสดงที่ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อ HIV ได้ ความขัดแย้งดังกล่าวอาจเป็นผลมาจากอุบัติการณ์ของการเกิดผื่น PPE ในแต่ละประเทศที่ทำการศึกษา รวมถึงระยะการดำเนินโรคในกลุ่มศึกษานั้น ๆ มีความแตกต่างกัน ดังจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาของการวิจัยนี้ ร้อยละ 95 เป็นผู้ป่วยโรคเอดส์เต็มขั้น ซึ่งส่วนใหญ่มีความโน้มเอียงจะมีอาการแสดงของการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่น ๆ ร่วมด้วยอยู่แล้ว ฉะนั้นโอกาสที่จะพบผื่น PPE แต่เพียงอย่างเดียว โดยไม่พบอาการแสดงอื่น ๆ ร่วมด้วยจึงเกิดได้น้อยลง

ข้อมูลทั่วไปซึ่งแสดงลักษณะของกลุ่มศึกษาชี้ให้เห็นว่า ร้อยละ 90 ของกลุ่มศึกษาเป็นผู้ป่วยเพศชาย อายุตั้งแต่ 23 ถึง 57 ปี (ค่ามัธยฐาน 32 ปี) มีการติดต่อทางเพศสัมพันธ์เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อขึ้นในผู้ป่วยทุกราย สอดคล้องกับข้อมูลสรุปจำนวนผู้ป่วยโรคเอดส์ตั้งแต่ กันยายน 2527 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2540 จากกองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข⁽¹⁵⁾ ซึ่งได้รายงานผลการเฝ้าระวังผู้ป่วยเอดส์จากสถานบริการทั้งภาครัฐและเอกชน พบว่าผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย โดยมีอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 4.69 มีอัตราติดเชื้อสูงสุดในช่วงอายุ 20 - 39 ปีซึ่งเป็นช่วงอายุที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ และมีเพศสัมพันธ์เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักที่ทำให้เกิดโรคถึงร้อยละ 81.56 ข้อมูลที่ได้กล่าวข้างต้นนี้ เข้ากันได้กับผลการศึกษาของ Liautaud และคณะ⁽²⁾ ซึ่งพบว่าข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับอายุ, เพศ, ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อของผู้ป่วย HIV ที่มีและไม่มีผื่น PPE นั้นไม่มีความแตกต่างกัน และยังแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษานี้น่าจะเป็นตัวแทนของผู้ป่วย HIV ส่วนใหญ่ในประเทศไทยได้เป็นอย่างดี แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจาก ผู้ป่วย 19 ใน 20 ราย ในกลุ่มศึกษา มีระดับ CD 4+ T- cell count ในกระแสเลือดต่ำกว่า 200 เซลล์ ต่อ ม.ม.³ จัดเป็นผู้ป่วยโรคเอดส์เต็มขั้นจึงทำให้ผลการศึกษาที่ได้จากงานวิจัยนี้ จำกัดอยู่ในผู้ป่วยเพียงกลุ่มเดียวเท่านั้นไม่ได้เป็นตัวแทนของผู้ป่วย PPE ใน

ทุก ๆ ระยะของการติดเชื้อ HIV การที่ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยทั้งหมดเคยได้รับ ยารักษาโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่เป็นผลจากการติดเชื้อ HIV มาก่อนอันได้แก่ ยาต้านไวรัส , ยาปฏิชีวนะ , ยาฆ่าเชื้อรา และวิตามินต่าง ๆ โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับยาฆ่าเชื้อไวรัส (Anti - retroviral drug) หรือยาอื่น ๆ ที่ใช้ในการรักษาผื่น PPE นั้น ไม่น่าจะก่อให้เกิดผลกระทบต่อผลการศึกษานี้เนื่องจากในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่า ผื่น PPE ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย หรือ เชื้อราชนิดใด ๆ ^(2,9)

จากการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของผื่น PPE ที่ได้บันทึกไว้ในแบบสอบถามพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70) มีผื่นซึ่งจัดอยู่ในระดับที่มีความรุนแรงมาก และมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ร้อยละ 55) มีอาการคันอยู่ในระดับรุนแรงมากเช่นเดียวกัน โดยอาการคันเหล่านี้มักเกิดหลังจากที่มีผื่นผิวหนังขึ้นมาแล้ว แขน-ขา ด้านนอกเป็นตำแหน่งที่พบผื่น PPE ได้ในผู้ป่วยเกือบทุกราย (ร้อยละ 95) โดยไม่ทราบสาเหตุ ในขณะที่ยังไม่ทราบว่าความรุนแรงของผื่นและความรุนแรงของอาการคันที่เกิดขึ้นนี้มีความเกี่ยวข้องกับระยะเวลาดำเนินโรคเอชไอวีหรือไม่ เนื่องจากผู้ป่วยเกือบทุกรายในการศึกษานี้เป็นโรคเอชไอวีเต็มขั้นเกือบทั้งหมด

การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงด้านจำนวนของ epidermal LC ในผื่น PPE เปรียบเทียบกับผิวหนังปกติในบริเวณใกล้เคียงกัน

จากตารางที่ 4 จะเห็นว่า ความหนาแน่นของ epidermal LC ต่อ ม.ม.² ของ epidermal surface section ในผิวหนังของผู้ป่วย 20 รายนั้นมีความแตกต่างกันมาก ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่พบว่า ความหนาแน่นของ epidermal LC มีค่าตั้งแต่ 7.1 ถึง 288.2 เซลล์ ต่อ ม.ม.² มีค่ามัธยฐาน 151.80 เซลล์/ม.ม.² , ในผื่นเก่ามีความหนาแน่นตั้งแต่ 23.2 ถึง 154.1 เซลล์ ต่อ ม.ม.² มีค่ามัธยฐาน 108.95 เซลล์/ม.ม.² , และในผิวหนังปกติบริเวณใกล้เคียงกันมีความหนาแน่นตั้งแต่ 0 ถึง 155.4 เซลล์ ต่อ ม.ม.² มีค่ามัธยฐาน 83.25 เซลล์/ม.ม.² ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวนี้ ขึ้นอยู่กับ 1) ความแตกต่างในผู้ป่วยแต่ละราย ⁽⁹⁾ (interindividual variation) ที่จะมีจำนวน epidermal LC แตกต่างกันไปอันเป็นลักษณะเฉพาะของแต่ละบุคคล 2) ตำแหน่งของผิวหนังที่นำมาศึกษา ⁽⁵¹⁾ 3) อายุของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่ามีความหนาแน่นของ epidermal LC ต่ำกว่าผู้ป่วยที่อายุมากและ 4) การสัมผัสแสงแดดเป็นประจำเป็นระยะเวลานาน จะมีผลให้จำนวนของ LC ในผิวหนังลดลงได้ ถึงแม้ว่าในการศึกษานี้ผู้ทำการศึกษาได้พยายามเลือกตำแหน่งของผิวหนังที่นำมาศึกษาให้เป็นบริเวณที่สัมผัสแสงแดดน้อยที่สุดแล้วก็ตาม แต่ความแตกต่างของลักษณะนิสัยในการดำรงชีวิต และการประกอบอาชีพของผู้ป่วยแต่ละรายก็ยังคงมีความแตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ตาม

ก็ตามในการศึกษานี้เป็นการศึกษาผลต่างระหว่างความหนาแน่นของ epidermal LC ของผื่น PPE กับผิวหนังปกติในบริเวณใกล้เคียงกันจากผู้ป่วยรายเดียวกัน จึงสามารถควบคุมตัวแปรต่างๆที่ได้กล่าวมาแล้วทั้งหมด และเนื่องมาจากการศึกษาของ Nandwani และคณะ⁽⁴⁸⁾ ซึ่งพบว่าความหนาแน่นของ epidermal LC ในผิวหนังปกติของผู้ป่วย HIV ไม่มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคของผู้ป่วยเลยและไม่แตกต่างจากผิวหนังของคนปกติด้วย ฉะนั้นระยะการดำเนินโรคของการติดเชื้อ HIV ที่ต่างกันของผู้ป่วยแต่ละรายนั้น จึงเป็นตัวแปรที่ไม่น่าจะจะมีอิทธิพลต่อจำนวนของ epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วยเลยรวมทั้งในการศึกษานี้ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดอยู่ในระยะการดำเนินโรคเดียวกัน กล่าวคือผู้ป่วย 19 ราย จากทั้งหมด 20 ราย จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์เต็มขั้น ฉะนั้นตัวแปรนี้จึงไม่มีความสำคัญต่อผลการศึกษาในกลุ่มศึกษานี้เลยและไม่ถูกนำมาพิจารณาอีก

เนื่องจากยังไม่มียานวิจัยใดรายงานผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงด้านจำนวนของ epidermal LC ในผื่น PPE มาก่อน จึงไม่สามารถที่จะนำผลการศึกษาในงานวิจัยนี้ไปเปรียบเทียบได้ แตกต่างจากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงด้านจำนวนของเซลล์ชนิดนี้ในผิวหนังปกติของผู้ป่วย HIV ที่ได้มีผู้รายงานผลการศึกษาไว้มากมาย ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับผลการศึกษาในงานวิจัยนี้พบว่า ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผิวหนังปกติของผู้ป่วย HIV จากแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันมาก กล่าวคือ มีรายงานความหนาแน่นของเซลล์ดังกล่าวในผิวหนัง ตั้งแต่ 400-1,200 เซลล์/มม² ^(49,51) และแตกต่างจากผลการศึกษาในงานวิจัยนี้ด้วย จากการรวบรวมข้อมูลรายละเอียดในการศึกษาต่าง ๆ พบว่ามีปัจจัยสำคัญหลายประการที่มีผลให้เกิดความแตกต่าง ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น อันได้แก่ 1) ความผันแปรในกลุ่มตัวอย่าง เช่น อายุ , อาชีพ และการสัมผัสแสงแดดซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการลดลงของ epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วยชาวไทย เนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศที่อยู่ในเขตร้อน มีแสงแดดจัดตลอดปี , คนไทยนิยมสวมเสื้อผ้าบางเบาและน้อยชิ้น ผิวหนังจึงมีโอกาสสัมผัสกับแสงแดดได้มากและเป็นระยะเวลาานาน ปัจจัยนี้จึงน่าจะมีส่วนให้ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผิวหนังปกติของผู้ป่วย HIV ชาวไทย มีค่าต่ำกว่าผลการศึกษาจากรายงานอื่น ๆ ที่ได้ทำมาแล้ว^(49,50) 2) ตำแหน่งของผิวหนังที่นำมาศึกษา เนื่องจากผิวหนังที่ตำแหน่งต่างกันจะมีจำนวน LC แตกต่างไปด้วย ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้ผิวหนังปกติในบริเวณใกล้เคียงกับผื่น PPE เป็นกลุ่มควบคุม แต่ในบางครั้งผิวหนังบริเวณดังกล่าวอาจได้รับผลกระทบจากรังสี UV บ้างไม่มากนักน้อย แม้ว่าผู้ศึกษาจะพยายามเลือกตำแหน่งที่เหมาะสมมากที่สุดแล้วก็ตาม จึงอาจทำให้ความหนาแน่นของ epidermal LC จากงานวิจัยนี้ต่ำกว่าผลจากการศึกษาอื่น ๆ ได้ 3) ความแตกต่างในรายละเอียดและขั้นตอนของการศึกษา ซึ่งรวมถึงขั้นตอนในการเก็บชิ้นเนื้อ , ชนิดของ antibody และ dilution ที่ใช้ 4) ความผันแปรในการนับจำนวน LC ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างภายในตัวผู้ทำการนับเองหรือการกำหนดหลักเกณฑ์ในการนับที่

แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา รวมถึงการคำนวณความหนาแน่นของ LC โดยใช้หน่วยการวัด epidermal dimension ที่แตกต่างกัน ฉะนั้นจึงเป็นการไม่สมควรอย่างยิ่งที่จะนำความหนาแน่นของ epidermal LC ในการศึกษาต่าง ๆ มาเปรียบเทียบกัน

ผลการศึกษาจากผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย พบว่าค่ามัธยฐานของความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่นใหม่ สูงกว่าผื่นเก่า และผื่นเก่าสูงกว่าผิวหนังปกติ ในบริเวณใกล้เคียงกัน ตามลำดับ เนื่องจากการเปรียบเทียบความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นเก่าและผื่นใหม่กับผิวหนังปกติในผู้ป่วยรายเดียวกัน (matched-pairs) ซึ่งมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ จึงใช้สถิติที่ไม่ใช้พารามิเตอร์ (nonparametric statistics) โดยเลือกเอาการทดสอบวิลคอกสันแบบอันดับที่มีเครื่องหมาย (Wilcoxon Matched pairs Signed - rank test) มาใช้ และได้ตั้งสมมติฐานดังนี้

1. H_0 : ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่ไม่แตกต่างไปจากผิวหนังปกติบริเวณใกล้เคียงกัน

H_a : ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่ สูงกว่าผิวหนังปกติในบริเวณใกล้เคียงกัน

จากการคำนวณได้ค่า $T = 197$ ซึ่งถ้าค่า $n > 8$ ($n =$ จำนวนข้อมูล (คู่)) ค่า T จะเข้าใกล้การแจกแจงปกติ โดยมีสูตรการคำนวณดังนี้

$$E(T) = \frac{n(n+1)}{4} = 105$$

$$S(T) = \sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}} = 26.79$$

$$Z = \frac{T - E(T)}{S(T)}$$

นำค่าที่คำนวณได้มาแทนค่าในสูตร ได้ค่า $Z = 3.43$ จากตารางค่า $Z_{0.05} = 1.64$ (เมื่อเป็นการทดสอบแบบด้านเดียว) ฉะนั้นจึงคำนวณได้ค่า $p < 0.05$ ปฏิเสธ H_0 และยอมรับ H_a สรุปได้ว่า ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่สูงกว่า ผิวหนังปกติในบริเวณใกล้เคียงกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. H_0 : ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นเก่าไม่แตกต่างไปจากผิวหนังปกติบริเวณใกล้เคียงกัน

H_a : ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นเก่าสูงกว่าผิวหนังปกติ

บริเวณใกล้เคียงกัน

จากการคำนวณได้ค่า $T = 142$ เมื่อนำมาแทนค่าในสูตรดังกล่าวได้ค่า $Z = 1.38$ จากตารางค่า $Z_{0.05} = 1.64$ (เมื่อเป็นการทดสอบแบบด้านเดียว) ฉะนั้นจึงคำนวณได้ค่า $P > 0.05$ ขอมรับ H_0 สรุปได้ว่าความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นเก่าไม่แตกต่างจากผิวหนังปกติบริเวณใกล้เคียงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. H_0 : ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่ไม่แตกต่างไปจากผื่นเก่า

H_a : ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่ สูงกว่าผื่นเก่า

จากการคำนวณได้ค่า $T = 192$ เมื่อนำมาแทนค่าในสูตร ได้ค่า $Z = 3.25$ จากตารางค่า $Z_{0.05} = 1.64$ (เมื่อเป็นการทดสอบแบบด้านเดียว) ฉะนั้นจึงคำนวณได้ค่า $P < 0.05$ ปฏิเสธ H_0 และยอมรับ H_a สรุปได้ว่า ความหนาแน่นของผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่สูงกว่าผื่นเก่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการคำนวณทางสถิติดังกล่าวนี้ได้โต้แย้งกับสมมุติฐานที่ได้ตั้งไว้ก่อนทำการศึกษาว่า “พยาธิกำเนิดของผื่น PPE เกี่ยวข้องกับการที่ epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อ HIV ขึ้น ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ดังกล่าวจากการติดเชื้อโดยตรง เป็นผลให้จำนวนเซลล์ลดลงและมีการเปลี่ยนแปลงโดยโครงสร้างรวมทั้งบทบาทการทำงานของเซลล์ชนิดนี้ขึ้น ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันภายในผิวหนังขึ้น” ฉะนั้นจึงน่าจะสรุปได้ว่า พยาธิกำเนิดของผื่นชนิดนี้ไม่มีความเกี่ยวข้องกับการลดจำนวนลงของ epidermal LC แต่มีความเกี่ยวข้องโดยตรงกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ชนิดนี้มากกว่า

ได้มีการตั้งสมมุติฐานขึ้นใหม่เพื่ออธิบายผลการศึกษาดังกล่าวไว้ดังนี้

“ในผิวหนังของผู้ป่วย HIV ที่พบผื่น PPE ร่วมด้วยนั้น น่าจะมีสิ่งแปลกปลอมบางอย่างซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัด ทำหน้าที่เป็น antigen กระตุ้นให้เซลล์ชนิดต่าง ๆ ในผิวหนัง อันได้แก่ keratinocyte หรือแม้แต่ epidermal LC เอง ให้มีการหลั่งสารบางชนิด (cytokines) ที่ทำหน้าที่เป็น LC chemottractant กระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของ epidermal LC ในผิวหนังในบริเวณนั้นได้โดยตรงหรืออาจหลั่งสารที่มีผลโดยทางอ้อมให้มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ดังกล่าวได้เช่นกัน โดย keratinocyte เป็นเซลล์ที่สามารถหลั่ง cytokines ได้หลายชนิด ได้แก่ IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-8, TNF α , IFN- γ ⁽⁶³⁾ รวมทั้ง GM-CSF ซึ่งเป็น LC chemotactic factor จึงสามารถเพิ่มจำนวน epidermal LC ในผิวหนังได้โดยตรง ส่วน epidermal LC นั้น สามารถหลั่ง IL-1 β และ TNF- γ ซึ่งสามารถกระตุ้นการสร้าง GM-CSF จากเซลล์ชนิดอื่น ๆ ได้ จึงมีผลโดยทางอ้อมให้มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ดังกล่าว นอกจากนี้ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว keratinocyte ยังสามารถหลั่ง

cytokines ชนิดอื่น ๆ อันมีบทบาทในการเกิดปฏิกิริยาการอักเสบของผิวหนังได้อีกด้วย นอกจากเซลล์ทั้งสองชนิดดังกล่าวมาแล้ว ยังมีเซลล์ที่พบมากในผิวหนังจากผื่นชนิดนี้โดยมีอัตราส่วนของ CD4+/CD8+T-cell เท่ากับ 2:1⁽¹³⁾ เนื่องจากมีหลายรายงานการศึกษาพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงในสมดุลระหว่างการสร้าง Th₁ cytokines และ Th₂ cytokines ของ CD4+T-cell ในผู้ป่วย HIV กล่าวคือ มีการสร้าง Th₁ cytokines ลดลงในขณะที่ Th₂ cytokines เพิ่มขึ้น ซึ่งระดับของการเปลี่ยนแปลงนี้ มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้น ฉะนั้นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะท้ายของการติดเชื้อ HIV ซึ่งมักพบผื่น PPE ร่วมด้วยนั้น น่าจะมีการสร้าง Th₂ cytokines จาก CD4+T-cell เพิ่มขึ้นมาก รวมทั้ง IL-5 ซึ่งเป็น eosinophil chemotactic factor ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ eosinophil ในผื่นผิวหนังเป็นจำนวนมากดังที่ตรวจพบโดย light microscope และจากผลของ cytokines ชนิดต่าง ๆ นี้ อาจมีผลให้การเคลื่อนที่ของเซลล์อักเสบชนิดต่าง ๆ นอกเหนือจาก epidermal LC และ eosinophil ให้เข้ามาในผิวหนังบริเวณที่เกิดผื่นมากขึ้น ซึ่งต่อมาเซลล์เหล่านี้ อาจมีส่วนร่วมในการหลั่ง cytokines ซึ่งก่อให้เกิดการอักเสบของผิวหนังบริเวณนั้น กลายเป็นตุ่มคันขึ้นมา ต่อเมื่อปัจจัยต่าง ๆ ที่เป็นสิ่งกระตุ้นลดจำนวนและความรุนแรงลงเนื่องจากถูกร่างกายกำจัดไป ปฏิกิริยาเหล่านี้จะค่อย ๆ ลดลง และผื่นก็จะค่อย ๆ หายไปได้เอง อธิบายได้จากผลการศึกษาซึ่งพบว่าจำนวนของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นเก่าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับผื่นใหม่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และรายงานผลการศึกษาทางคลินิกพบว่าถ้าผู้ป่วยไม่เกาผื่นชนิดนี้จะหายไปได้เองภายใน 2-8 วัน^(1,5) แต่จากการศึกษาเพิ่มเติมถึงการเปลี่ยนแปลงของ cytokines ในผื่น PPE จากผิวหนังของผู้ป่วยรายเดียวกันนี้ ด้วยวิธีการ monoclonal Ab กลับพบว่า การเพิ่มขึ้นของ Th₁ cytokines (IL-2 , IFN- γ) ในขณะที่ Th₂ cytokines (IL-4 , IL-10) ไม่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผิวหนังปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเลย แต่เนื่องจากไม่ได้ทำการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของ IL-5 จึงไม่สามารถอธิบายการเพิ่มขึ้นของเซลล์ eosinophil ในผิวหนังได้

สำหรับสิ่งแปลกปลอม หรือ unknown antigen ที่เชื่อว่า มีบทบาทในการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาต่าง ๆ อันเป็นสาเหตุของผื่น PPE นั้น อาจเป็นสิ่งแปลกปลอมจากภายนอก (exogenous antigen) เนื่องจากพบว่ามีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม (environmental factors) บางอย่างมีบทบาทต่อการเกิดผื่นเป็นอย่างมาก กล่าวคือ มีรายงานผู้ป่วยชาวไฮติซึ่งเป็นผื่น PPE เมื่อมีการย้ายถิ่นฐานมาอยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกา อาการแสดงของผื่น PPE ดีขึ้น และหายได้เองภายใน 1 เดือน โดยไม่ได้รับการรักษาใด ๆ แต่ผื่นกลับเป็นซ้ำอีกหลังจากกลับสู่สิ่งแวดล้อมเดิมภายใน 48 ชั่วโมง ถึง 2 สัปดาห์ ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่า อาจมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมบางอย่างเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดผื่นชนิดนี้ขึ้น เช่น การถูกแมลงกัดต่อย , ปฏิกิริยาการแพ้สารบางอย่าง⁽²⁾ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่า ปัจจัยเหล่านี้คืออะไร หรืออาจเป็นสิ่งแปลกปลอมภายในร่างกาย (endogenous

antigen) ก็ได้ เนื่องจากผิวหนังนี้มักพบในระยะท้ายของการติดเชื้อ HIV ซึ่งร่างกายอยู่ในภาวะที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นอย่างมาก (severe immunodeficiency stage) อาจมีการเปลี่ยนแปลงบางอย่าง เช่น การติดเชื้อ (infection) การทำลายของเนื้อเยื่อ (tissue damage) เกิดขึ้นในร่างกายและทำหน้าที่เป็น antigen กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาดังกล่าวข้างต้นและเกิดผื่น PPE ในที่สุด หรืออาจเกิดจากปัจจัยทั้งภายในและภายนอกร่างกายร่วมกันได้

การวิเคราะห์ผลการตรวจเชื้อ HIV ในผื่น PPE โดยใช้ HIV - 1 specific monoclonal antibody , Anti - p 24

ไม่พบเซลล์ที่ทำปฏิกิริยากับ antibody (Ab) ชนิดนี้เลยทั้งในผิวหนังชั้นหนังกำพร้า และผิวหนังชั้นหนังแท้จากชิ้นเนื้อทั้งหมดในการศึกษานี้ ในขณะที่ HIV - infected cell line ซึ่งได้เพาะเลี้ยงไว้เป็น positive control สามารถทำปฏิกิริยากับ Anti - p 24 Ab ได้อย่างชัดเจน (ดังภาพที่ 13) ยืนยันว่าการที่ผลการศึกษาให้ผลลบทั้งหมดนั้นไม่ได้เกิดจากปัญหาในแง่ของเทคนิคการย้อม แต่อาจเกิดจาก

1. ไม่มีเชื้อไวรัส HIV อยู่ในผิวหนังบริเวณนั้นเลย
2. การตรวจหาเชื้อไวรัส HIV ด้วยวิธีนี้มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ไม่เพียงพอ⁽²¹⁾ จึงไม่สามารถตรวจพบ HIV viral Ag ซึ่งอาจมีอยู่ในปริมาณน้อยภายในผิวหนังได้ มีหลายการศึกษาที่ไม่สามารถตรวจพบเชื้อ HIV ในผิวหนังด้วย วิธีการนี้^(11,23) อาจเนื่องจากปริมาณของเชื้อไวรัสดังกล่าวในผิวหนังมีปริมาณต่ำมากเกินไป
3. อาจเกิดจากการที่เมื่อเชื้อไวรัส HIV อยู่ภายในผิวหนัง ในรูปของ "latent form" ทำให้ไม่สามารถตรวจพบได้ จนกว่าจะมีสิ่งกระตุ้นบางอย่าง เช่น การติดเชื้อ herpes simplex virus , การได้รับรังสี UVB ทำให้เกิดการหลั่ง cytokines ซึ่งสามารถกระตุ้น HIV - 1 replication และนำไปสู่ latent HIV - 1 activation ภายใน epidermal LC ได้⁽¹²⁾

การที่ตรวจไม่พบ HIV viral Ag ด้วยวิธีการนี้นั้น ถึงแม้จะไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่า "ไม่มีเชื้อไวรัส HIV อยู่ภายในผิวหนังจากผื่น PPE เลย" แต่ก็บ่งชี้ว่าถึงแม้จะมีเชื้อไวรัสชนิดนี้อยู่ภายในผิวหนังจากผื่น PPE จริง ก็น่าจะมีอยู่ในปริมาณน้อย จึงไม่สามารถตรวจพบได้และเมื่อนำผลการศึกษานี้ไปเชื่อมโยงกับพยาธิกำเนิดของผื่น PPE จึงสามารถสันนิษฐานได้ว่า "ตัวเชื้อไวรัส HIV ไม่น่าจะมีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของผื่นดังกล่าว" ฉะนั้นสมมุติฐานที่ได้ตั้งไว้ก่อนทำการศึกษาว่า พยาธิกำเนิดของผื่น PPE เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส HIV ของ epidermal LC ใน

ผิวหนัง จึงไม่น่าจะเป็นจริง พยาธิกำเนิดของผื่นน่าจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงในระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง (immunopathogenesis) มากกว่าการติดเชื้อ HIV ภายในผิวหนังโดยตรง

ฉะนั้นจึงควรต้องทำการศึกษาค้นคว้าเชื้อไวรัส HIV ในผื่น PPE ด้วยวิธีการที่มีความไวและความจำเพาะสูงกว่าวิธีการนี้ เช่น Polymerase Chain Reaction (PCR) เพื่อยืนยันผลการศึกษามาจากงานวิจัยนี้ต่อไปในอนาคต

การวิเคราะห์ผลการเปลี่ยนแปลงของ epidermal LC ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ epidermal LC ในผื่น PPE ที่ตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แสดงดังตารางที่ 5

จากผลการศึกษาดังกล่าว สรุปได้ดังนี้

1. มีการเปลี่ยนแปลงภายในโครงสร้างของ epidermal LC เกิดขึ้นจริงทั้งในผื่น PPE และผิวหนังปกติในบริเวณใกล้เคียง โดยเป็นไปในลักษณะของ การทำลายโครงสร้างทั้งภายในและภายนอกเซลล์ ตั้งแต่ระดับรุนแรงน้อยซึ่งมีการทำลายโครงสร้างเพียงบางส่วนของเซลล์เท่านั้น จนถึงระดับรุนแรงมาก ซึ่งมีการทำลายเซลล์ทั้งเซลล์ โดยการเปลี่ยนแปลงที่พบบ่อยที่สุดคือ vacuolar formation ของ cytoplasm ซึ่งพบมากใน LC จากผื่น PPE ชนิดผื่นเก่า และผิวหนังปกติของผู้ป่วย แต่พบน้อยในผื่นใหม่ รองลงมาคือ blunt dendrites ซึ่งพบทั้งในผื่น PPE ทั้งสองชนิด และผิวหนังปกติด้วย , การเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะของเซลล์ เป็น round cells และการบวมของ cytoplasmic organelles อันได้แก่ mitochondria และ RER พบได้ในอันดับถัดมา จากผลการศึกษาดูเหมือนว่า epidermal LC จะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในมากที่สุด ในผื่น PPE ชนิดผื่นเก่า แต่คงจะสรุปไม่ได้ในขณะนี้ว่า epidermal LC จากผื่น PPE ชนิดผื่นเก่าถูกทำลายมากกว่า LC ในผื่นใหม่และผิวหนังปกติคงจะต้องอาศัยผลการทดสอบทางสถิติยืนยันการเปลี่ยนแปลงที่พบนี้ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ สำหรับสาเหตุของการทำลายของ LC ที่ตรวจพบนี้ ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าน่าจะมี ความเกี่ยวข้องโดยตรงกับการติดเชื้อ HIV เนื่องจากยังไม่เคยมีรายงานการเปลี่ยนแปลงนี้ในโรคผิวหนังชนิดอื่น ๆ หรือการเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ ที่ไม่พบเซลล์อักเสบเลย⁽²¹⁾ ถึงแม้จะไม่สามารถสรุปได้ว่าเกิดจากการติดเชื้อ HIV ของ LC โดยตรง หรือเกิดจากการทำลายของ cytotoxic T - cell ก็ตาม ซึ่งในขั้นนี้ยังสรุปไม่ได้

2. จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ตรวจไม่พบหลักฐานการติดเชื้อไวรัส HIV ของ epidermal LC และ HIV-viral particles ในบริเวณใกล้เคียงกับเซลล์ชนิดนี้ในผิวหนัง ปกติรวมทั้งผิวหนังจากผื่น PPE ทั้งสองระยะ จากผลการศึกษาสามารถให้ข้อสรุปได้ในสองกรณี คือ 1) ไม่มีเชื้อไวรัส HIV ภายในและรอบ ๆ epidermal LC จาก ผิวหนังปกติและผิวหนังจากผื่น PPE เลข 2) มีเชื้อไวรัส HIV อยู่ภายใน epidermal LC แต่มีในปริมาณน้อยจึงไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยวิธีนี้อาจมีสาเหตุจากการที่วิธีนี้มีความไวและความจำเพาะไม่เพียงพอ เมื่อทำการตรวจหา epidermal LC ที่ติดเชื้อ HIV ด้วยวิธีการที่มีความไวและความจำเพาะสูงสุด คือ competitive PCR ก็ยังตรวจพบว่า มี epidermal LC ที่ติดเชื้อ HIV เพียงร้อยละ 1.1 เท่านั้น⁽²⁸⁾ ฉะนั้นในขั้นนี้ก็ยังคงสรุปไม่ได้ว่ามีการติดเชื้อไวรัส HIV ของ epidermal LC ในผื่น PPE หรือไม่ ซึ่งหากมีการติดเชื้อไวรัส HIV ของ epidermal LC ในผื่น PPE จริง ก็น่าจะเกิดขึ้นในอัตราที่ต่ำมาก ผลการศึกษาดังกล่าวนี้ เข้าได้กับผลการศึกษาด้วย monoclonal Ab ซึ่งตรวจไม่พบ HIV viral Ag ใน ผิวหนังเลข บ่งชี้ว่าอาจไม่มีเชื้อไวรัส HIV อยู่ภายในผิวหนังจริง หรือถ้ามีก็มีในปริมาณน้อย จึงสนับสนุนสมมุติฐานกำเนิดของผื่น PPE พยาธิกำเนิดของผื่นชนิดนี้น่าจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงในระบบภูมิคุ้มกันในผิวหนัง (immunopathogenesis) มากกว่าการติดเชื้อที่ผิวหนังโดยตรง

3. ตรวจพบ foam-/bubble-like structures ซึ่งเป็นโครงสร้างที่บ่งชี้ว่ามีการทำลายของเซลล์เมมเบรนเกิดขึ้น ในช่องว่างนอกเซลล์ระหว่าง epidermal LC และ keratinocytes เท่านั้น สำหรับเซลล์ชนิดอื่น ๆ ในหนังกำพร้านอกจาก LC นั้นพบว่าปกติ จึงอาจประมาณได้ว่าโครงสร้างนี้น่าจะเป็นสิ่งบ่งชี้ถึงการทำลายและความเสียหายที่เกิดขึ้นแก่ epidermal LC เป็นข้อมูลที่สนับสนุนว่าน่าจะมีความผิดปกติเกิดขึ้นแก่ epidermal LC จริง ทั้งในผิวหนังปกติและผื่น PPE

เมื่อนำข้อมูลดังกล่าวไปศึกษาทางสถิติเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดผื่น PPE ทั้งชนิดผื่นเก่าและผื่นใหม่ กับการเปลี่ยนแปลงของ epidermal LC แต่ละชนิดที่ตรวจพบโดยผิวหนังปกติในบริเวณข้างเคียงของผู้ป่วยรายเดียวกันเป็นกลุ่มควบคุม เนื่องจากการเปรียบเทียบในผู้ป่วยรายเดียวกัน (matched pairs) ในประชากรที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ และข้อมูลเป็นจำนวนนับ จึงเลือกใช้สถิติที่ไม่ใช่พารามิเตอร์ (non-parametric statistics) แบบ MC Nemar Chi-square test และได้ตั้งสมมุติฐาน ดังนี้

1. H_0 : การตรวจพบ blunt dendrites ของ epidermal LC ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่
- H_1 : การตรวจพบ blunt dendrites ของ epidermal LC มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่

		ผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่		
		จำนวนผู้ป่วยที่พบ		จำนวนผู้ป่วยที่ไม่พบ blunt dendrites (ราย)
ผิวหนังปกติ จำนวนผู้ป่วยที่ พบ/ไม่พบ blunt dendrites		พบ	ไม่พบ	รวม
	พบ	3 (f)	1 (g)	4 (a)
	ไม่พบ	1 (h)	12 (j)	13 (e)
	รวม	4 (b)	13 (d)	17

หมายเหตุ : ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้มีจำนวน 20 ราย แต่เนื่องจากตรวจไม่พบ epidermal LC ทั้งในผื่นใหม่และผิวหนังปกติของผู้ป่วย 2 รายและไม่พบในผิวหนังปกติของผู้ป่วยอีก 1 ราย จึงนำมาวิเคราะห์ผลเพียง 17 รายเท่านั้น

$$\text{สูตร } Mc \text{ test } \chi^2 = (g - h)^2 / (g + h)$$

จากตารางคำนวณได้ค่า $Mc \chi^2 = 0$

เปิดตาราง χ^2 ที่ $df = 1$, $\alpha = 0.05$ ได้ค่า $\chi^2 = 3.84$

ฉะนั้นจึงคำนวณได้ค่า $p > 0.05$ ยอมรับ H_0 สรุปได้ว่า การตรวจพบ blunt dendrites ของ epidermal LC ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่เลย

2. H_0 : การตรวจพบ blunt dendrites ของ epidermal LC ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่น PPE ชนิดผื่นเก่า

H_a : การตรวจพบ blunt dendrites ของ epidermal LC มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่น PPE ชนิดผื่นเก่า

ผื่น PPE ชนิดผื่นเก่า				
		จำนวนผู้ป่วยที่ไม่พบ blunt dendrites (ราย)		
		จำนวนผู้ป่วยที่พบ	จำนวนผู้ป่วยที่ไม่พบ	รวม
ผิวหนังปกติ จำนวนผู้ป่วยที่ พบ/ไม่พบ blunt dendrites	พบ	2 (f)	2 (g)	4 (a)
	ไม่พบ	1 (h)	11 (j)	12 (e)
	รวม	3 (b)	13 (d)	16

หมายเหตุ : ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษามีจำนวน 20 ราย แต่เนื่องจากตรวจไม่พบ epidermal LC ทั้งในผื่นเก่า และผิวหนังปกติของผู้ป่วย 1 ราย , ตรวจไม่พบ epidermal LC ในผิวหนังปกติของผู้ป่วยอีก 2 ราย จึงไม่นำผู้ป่วยทั้ง 4 รายนี้มาวิเคราะห์ทางสถิติร่วมด้วย

สูตร Mc test $\chi^2 = (g - h)^2 / (g + h)$

จากการตารางคำนวณได้ค่า Mc $\chi^2 = 0.33$

เปิดตาราง χ^2 ที่ df = 1, $\alpha = 0.05$ ได้ค่า $\chi^2 = 3.84$

ฉะนั้นจึงคำนวณได้ค่า $p > 0.05$ ขอมรับค่า H_0

สรุปได้ว่า การตรวจพบ blunt dendrites ของ epidermal LC ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่น PPE ชนิดผื่นเก่าเลย

จากการคำนวณด้วยวิธีการดังกล่าวไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดผื่น PPE ทั้งผื่นใหม่และผื่นเก่ากับการตรวจพบการเปลี่ยนแปลงทุกชนิดของ epidermal LC ดังที่แสดงในตารางที่ 5 เมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังปกติในผู้ป่วยรายเดียวกัน

ผลการศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า การเปลี่ยนแปลงของ epidermal LC พบจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนในผื่น PPE นั้น ไม่มีความแตกต่างไปจากการเปลี่ยนแปลง ๆ ที่ตรวจพบในผิวหนังปกติบริเวณใกล้เคียงเลยและการเปลี่ยนแปลงที่ตรวจพบในการศึกษานี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดเป็นลักษณะเฉพาะที่ช่วยในการวินิจฉัยผื่น PPE ได้เลย และยังสามารถพบได้ทั่วไปในผิวหนังปกติของผู้ป่วย HIV ที่ไม่มีผื่น PPE ร่วมด้วยใน ทุก ๆ ระยะของการติดเชื้อ^(12,22) จึง

สรุปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายใน และการทำลายของ epidermal LC ในผิวหนังชั้นหนัง
ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เกิดขึ้นจริงทั้งในผื่น PPE และ ผิวหนังปกติโดยไม่มี ความแตกต่างกัน
ฉะนั้นการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้จึงไม่น่าจะมีบทบาทต่อพยาธิกำเนิดของผื่น PPE เลย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย