

การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง
ลุปัสอีรีรีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ กับการเป็นการเป็นโรคลุปัสอีรีรีมาโตซัสทั่วร่างกายใน
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Association between Quantity of Dermal Mucin in Discoid Lupus Erythematosus
Patients and the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus in King Chulalongkorn
Memorial Hospital



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผิวหนังลุปัสอีรีธิม่าโตซัส ชนิดดิสคอยด์ กับการเป็นการเป็นโรคลุปัสอีรีธิม่าโตซัสทั่วร่างกายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
โดย	นางสาวเบญจพร ศรีสันติธรรม
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วิชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร)

.....กรรมการ
(อาจารย์ ดร. นายแพทย์ ยุทธชัย ลิขิตเจริญ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันตรีหญิง แพทย์หญิง ชุตติกา ศรีสุทธียากร)

เบญจพร ศรีสันติธรรม : การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ กับการเป็นการเป็นโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (Association between Quantity of Dermal Mucin in Discoid Lupus Erythematosus Patients and the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus in King Chulalongkorn Memorial Hospital) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. พญ. ภาวณี ฤกษ์นิมิตร, หน้า.

ที่มา: การติดสีของสารมิวซินในชั้นหนังแท้เป็นองค์ประกอบหนึ่งที่ใช้ช่วยในการวินิจฉัยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ และในการระบุชนิดโรค สารมิวซินในชั้นหนังแท้เป็นสิ่งที่ทำให้ผื่นผิวหนังอักเสบมากขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาว่าการติดสีของสารมิวซินเป็นปัจจัยบอกการเกิดโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกายในผู้ป่วยมาก่อน วัตถุประสงค์: ต้องการศึกษาศามารถในการพยากรณ์การเกิดโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกาย (เอสแอลอี) ในผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ โดยใช้ระดับการติดสีของสารมิวซินในชั้นหนังแท้เป็นงานวิจัยแบบ exploratory study เพื่อมุ่งหวังงานวิจัยต่อยอด

วิธีการศึกษา: การวิจัย ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง โดยการสืบค้นผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์จากกรมพยาธิวิทยา ตั้งแต่ปี 2554-2560 จำนวน 77 คน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย นำชิ้นเนื้อมาย้อมสี H&E, PAS, Alcian blue เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และประเมินการติดสีมิวซินจากชั้น papillary dermis, supifical reticular dermis, deep reticular dermis โดยให้คะแนน 0-3 ในแต่ละชั้น (mucin score) หลังจากนั้นเก็บข้อมูลการวินิจฉัยโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยจากเวชระเบียน

ผลการศึกษา: พบผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์อย่างเดียว จำนวน 49 คน ผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ที่พัฒนาเป็นโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกาย จำนวน 8 คน ผู้ป่วยโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกายที่มีผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิสชนิดดิสคอยด์ภายหลัง จำนวน 5 คน และผู้ป่วยโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกายที่มีผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิสชนิดดิสคอยด์ พร้อมกันขณะวินิจฉัย จำนวน 15 คน พบว่าค่าเฉลี่ยของการติดสีสารมิวซิน [OR=0.97 (95%CI0.49-1.92)] ค่าสูงสุดของการติดสีสารมิวซิน [OR=0.98 (95%CI0.6-1.58)] การติดสีของสารมิวซินแต่ละชั้นหนังแท้ [Papillary dermis : OR=0.7 (95%0.31-1.57), Superficial reticular dermis: OR=1.06 (95%CI0.62-1.85), Deep reticular dermis: OR=1.04 (95%CI0.64-1.66)] และการพบการติดสีของสารมิวซิน [OR=1.01 (95%CI0.31-3.32)] ในชั้นเนื้อของผู้ป่วยผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิสชนิดดิสคอยด์ ไม่สัมพันธ์กับการเป็นโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกาย โดยปรับปัจจัยเรื่องของเพศและการกระจายของผื่น นอกจากนี้ยังพบว่าค่าเฉลี่ยของการติดสีสารมิวซินมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิสชนิดดิสคอยด์ที่สูบบุหรี่ และไม่สูบบุหรี่ (p -value=0.013)

สรุปผล: การติดสีของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ไม่สามารถใช้ในการพยากรณ์การเกิดโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกายในผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ ได้ การสูบบุหรี่อาจเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับปริมาณมิวซินในผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีรีธิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ อย่างไรก็ตามอาจมีปัจจัยจำกัดในเรื่องของจำนวนคนไข้ ความเสื่อมของชิ้นเนื้อ ตำแหน่งที่ตัดชิ้นเนื้อของผู้ป่วย และระยะเวลาติดตามการเกิดโรคลุปัสอีรีธิมาโตซิสทั่วร่างกาย

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5974072630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: DERMAL MUCIN / DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS / SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

BENJAPORN SRISANTITHUM: Association between Quantity of Dermal Mucin in Discoid Lupus Erythematosus Patients and the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus in King Chulalongkorn Memorial Hospital. ADVISOR: ASST. PROF. JADE WITITSUWANNAKUL, M.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. PAWINEE RERKNIMITR, M.D., pp.

Background: Dermal mucin is one of histologic features making diagnosis of discoid lupus erythematosus (DLE). In pathophysiology of DLE, accumulation of dermal mucin might further perpetuate inflammation of lesions. However, the utility of dermal mucin as a prognostic factor to predict the development of systemic lupus erythematosus (SLE) in DLE patients has never been studied.

Objectives: To study whether amount of dermal mucin can be a predictor of developing SLE in DLE patients

Methods: A cross-sectional study was conducted on 77 DLE lesions, histopathologically diagnosed from 2011 to 2017 at King Chulalongkorn Memorial Hospital. H&E, PAS and alcian blue staining were performed on tissue specimen to confirm the diagnosis and evaluate amount of dermal mucin from each compartment - papillary dermis, superficial reticular dermis and deep reticular dermis by scoring 0-3 (mucin score). After that medical records were reviewed about SLE status and lab investigations.

Results: Among 77 DLE patients, 49 DLE-only, 8 DLE developing SLE, 5 SLE developing DLE and 15 SLE diagnosed simultaneously with DLE patients were documented. Between DLE-only and any SLE patients, mean and maximum of mucin score had no statistically significant association with the diagnosis of SLE in our DLE patients, after adjusted for gender and extent of lesions [OR=0.97 (95%CI0.49-1.92)] [OR=0.98 (95%CI0.6-1.58) respectively]. In each compartment, dermal mucin in papillary dermis [OR=0.7 (95%CI0.31-1.57)], superficial reticular dermis [OR=1.06 (95%CI0.62-1.85)] and deep reticular dermis [OR=1.04 (95%CI0.64-1.66)] had no statistical significance to diagnosed SLE in our DLE patients either. Positive staining of mucin in DLE had no statistical relevance with the diagnosis of SLE, after adjusted for gender and extent of lesions [OR=1.01 (95%CI0.31-3.32)]. But between smoker and non-smoker DLE patients, mean of dermal mucin was statistically different (p -value<0.05)

Conclusions: Dermal mucin might not be used as prognostic marker to predict progressing of SLE from DLE. However, dermal mucin might involve in pathogenesis between DLE and smoking. Our study has small sample sizes, degeneration and unspecified locations of tissue specimens and short time to observe development of SLE from DLE as limitations.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2017

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์วิจัยชิ้นนี้จะไม่สามารถเกิดขึ้นและสำเร็จลุล่วงไปได้หากปราศจากความช่วยเหลือและความอนุเคราะห์จากบุคคลต่างๆ เหล่านี้

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล อาจารย์ประจำ หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำและความช่วยเหลือในข้อขัดข้องต่างๆ รวมทั้งประเมินผลการศึกษาและตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์ครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วงอย่างสมบูรณ์ รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิง ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร อาจารย์ประจำหน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พันตรีหญิง แพทย์หญิง ชุตিকা ศรีสุทธิยากร อาจารย์ประจำหน่วยตจวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง เพ็ญวดี พัฒนปรีชากุล อาจารย์ประจำ ภาควิชาวิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่กรุณาเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ช่วยประเมินผลการศึกษาและให้คำแนะนำเป็นอย่างดีมา

นางสาว พรเทพินทร์ จำปาพันธุ์ นักเทคนิคการแพทย์ และ นางสาว เรืองรอง กลิ่นหอม นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ ประจำหน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ทำหน้าที่ดำเนินการเตรียมตัวอย่างขึ้นเนื้อด้วยวิธีการย้อมสีฮีมาทอกซีลินและฟิรอดีคเอซิดซิฟฟ์ เพื่อทบทวนการวินิจฉัย และย้อมสีแอลเซียนบลูเพื่อให้คะแนนการติดสีของสารมิวซิน

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช แหล่งสนับสนุนด้านเงินทุนในการทำงานวิจัยครั้งนี้

บิดามารดาที่คอยช่วยเป็นกำลังใจให้ตลอดเวลากจนกระทั่งวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปได้

หากวิทยานิพนธ์ครั้งนี้สามารถเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจศึกษา ทางผู้วิจัยขอยกความดีทั้งหมดให้แก่ทุกท่านที่กล่าวมาข้างต้น ถ้าหากมีข้อผิดพลาดประการใด ทางผู้วิจัยต้องขอภัยไว้ ณ ที่นี้ และขอน้อมรับความผิดพลาดทั้งหมดไว้เพียงผู้เดียวโดยจะนำไปเพื่อปรับปรุงการศึกษาวิจัยในครั้งต่อไป

แพทย์หญิง เบญจพร ศรีสันติธรรม

8 พฤษภาคม 2561

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.4 สมมุติฐาน	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย	4
1.8 รูปแบบการวิจัย	6
1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	6
1.10 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม	7
1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย	7
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย	7
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง.....	9
โรคผิวหนังหนังภูมิคุ้มกันบกพร่อง ชนิดดิสคอยด์.....	12
สารไมวซิน	15
ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย DLE	17
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	19
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	19
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	23
3.3 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION).....	24
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS).....	24
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	26
คุณลักษณะของประชากรการศึกษา	26
ความสัมพันธ์ของการติดสีสารไมวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับการเป็นโรค SLE	30
ความสัมพันธ์ของการติดสีสารไมวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับการ Positive ANA titers (≥1:160)	31
ความต่างของค่าเฉลี่ยการติดสีสารไมวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ในกลุ่มตัวแปรอื่นๆ	31
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	33
5.1 อภิปรายผล.....	33
5.2 จุดแข็งของงานวิจัย	35
5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	35
5.4 สรุปผล.....	36
5.5 ข้อเสนอแนะ	36
รายการอ้างอิง	38
ภาคผนวก.....	42

ภาคผนวก ก	43
ภาคผนวก ข	46
ภาคผนวก ค	47
ภาคผนวก ง	48
ภาคผนวก จ	49
ภาคผนวก ฉ	54
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	55



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการแปลผลระดับ ANA, Anti-dsDNA antibody, Anti-Smith antibody.....	6
ตารางที่ 2 ตารางแสดงจำนวนและร้อยละของคุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	27
ตารางที่ 3 ตารางแสดงข้อมูลการวินิจฉัยโรคของประชากรในการศึกษา.....	29
ตารางที่ 4 ตารางแสดงการติดสีของมิวซินในหนังแท้ของผู้ป่วยโรค DLE.....	29
ตารางที่ 5 ตารางแสดงความสัมพันธ์ของการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับการเป็นโรค SLE.....	30
ตารางที่ 6 ตารางแสดงความสัมพันธ์ของการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับ Positive ANA titers ($\geq 1:160$).....	31
ตารางที่ 7 ตารางแสดงความต่างของค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ในกลุ่มตัวแปรอื่นๆ.....	31

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพ 1 แสดงกลไกการเกิดโรค SLE ⁽⁷⁾	10
รูปภาพ 2 แสดงปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและฮอร์โมนที่มีผลต่อการเกิด SLE ⁽¹⁰⁾	11
รูปภาพ 3 แสดงกลไกการเกิดโรคผื่นผิวหนัง lupus erythematosus ชนิดเรื้อรัง ⁽⁴⁾	14
รูปภาพ 4 แสดงเกณฑ์การให้คะแนนการติดสี Alcian blue (Mucin score).....	21
รูปภาพ 5 แสดงการแบ่งระดับในชั้นหนังแท้	21
รูปภาพ 6 ตัวอย่างการให้คะแนนการติดสี Alcian blue ของสารมิวซินในชั้นหนังแท้	22



สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย 3



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

โรคผื่นผิวหนัง lupus erythematosus ชนิด discoid (Discoid Lupus Erythematosus, DLE) เป็นโรคผื่นผิวหนัง lupus erythematosus ชนิดเรื้อรัง (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus, CCLE) ที่เจอได้ในเวชปฏิบัติ โดยผู้ป่วย DLE มีโอกาสที่จะเป็นโรค lupus erythematosus ชนิด systemic (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) ประมาณ 5-25%^(2,3) โรค lupus erythematosus ชนิด systemic (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในหลายระบบของร่างกาย มีความหลากหลายของอาการทางคลินิก ผื่นผิวหนัง DLE ใช้ อาการทางคลินิก คือ ลักษณะและตำแหน่งของผื่นที่อยู่บริเวณตำแหน่งที่โดนแสงแดด ร่วมกับผลทางพยาธิวิทยา คือ การมีพยาธิสภาพที่รอยต่อของหนังกำพร้ากับหนังแท้ (Interface dermatitis) ที่เส้นเลือดระดับตื้นและระดับลึกของผิวหนังรวมทั้งที่เส้นผมและต่อมเหงื่อ (Perivascular and periadnexal inflammatory infiltrate) และการติดสีของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ (Dermal mucin deposition) ก็เป็นเกณฑ์หนึ่งในการวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อ⁽⁴⁾

จากการศึกษาทั่วโลกการเกิดผื่น DLE พบว่า สารมิวซินในชั้นหนังแท้ ซึ่งประกอบด้วย กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) และ คอนโดรอิตินซัลเฟต (Chondroitin sulfate) เป็นสิ่งที่ทำให้ผื่น DLE มีการอักเสบมากขึ้น ทั้งรอยแผลหลังการรักษา และอาจเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้ผื่นต้องการรักษาเมื่อเทียบกับผื่นผิวหนังแอลอีชนิดอื่นๆ^(5,6)

ผู้วิจัยจึงคิดว่าระดับการติดสีของสารมิวซินในชั้นหนังแท้อาจเป็นปัจจัยที่สามารถพยากรณ์การเกิดโรค SLE ในผู้ป่วย DLE ได้ นอกเหนือไปจากประโยชน์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค DLE อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับการติดสีของสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรค DLE กับการเป็นโรค SLE ในผู้ป่วย DLE มาก่อน ผู้ทำงานวิจัยจึงต้องการศึกษาเพื่อเอาข้อมูลมาเป็นประโยชน์ในการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย (RESEARCH QUESTION)

คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

ค่าเฉลี่ยของระดับการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทยหรือไม่

คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

ค่าสูงสุดของระดับการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทยหรือไม่

ระดับการติดสีมิวซินในแต่ละชั้นของหนังแท้ในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทยหรือไม่

การติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทยหรือไม่

ระดับการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE สัมพันธ์กับระดับ ANA, anti-dsDNA antibody และ anti-Smith antibody ของผู้ป่วย ในประชากรไทยหรือไม่

ระดับการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคผื่นผิวหนัง DLE ในประชากรไทยหรือไม่ โดยพิจารณาจากการใช้ยารับประทานในรักษา

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVES)

- 1.3.1 เพื่อหาความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ยของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE กับการ เป็นโรค SLE ในประชากรไทย
- 1.3.2 เพื่อหาความสัมพันธ์ของค่าสูงสุดของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE กับการ เป็นโรค SLE ในประชากรไทย
- 1.3.3 เพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับการติดสีมิวซินในแต่ละชั้นของหนังแท้ในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทย
- 1.3.4 เพื่อหาความสัมพันธ์ของการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทย
- 1.3.5 เพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE กับระดับ ANA, anti-dsDNA antibody และ anti-Smith antibody ของผู้ป่วยในประชากรไทย
- 1.3.6 เพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE กับความรุนแรงของผื่นผิวหนัง DLE ในประชากรไทยหรือไม่ โดยพิจารณาจากการใช้ยารับประทานในรักษา

1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS)

Null Hypothesis

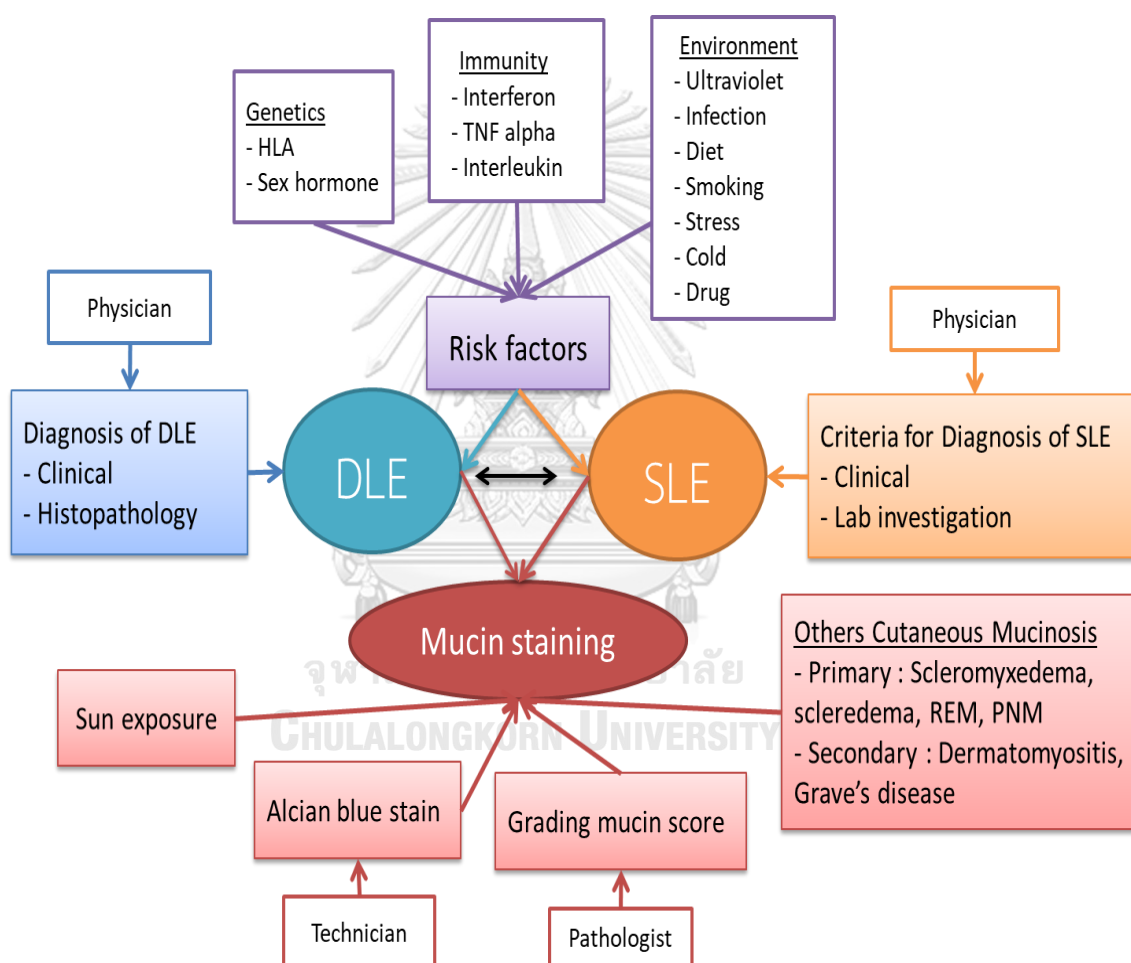
ค่าเฉลี่ยระดับการติดสีมิวซินของชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE ที่มากขึ้นไม่มีความสัมพันธ์การเกิดโรค SLE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value >0.05)

Alternative Hypothesis

ค่าเฉลี่ยระดับการติดสีมิวซินของชิ้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผิวหนัง DLE ที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์การเกิดโรค SLE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$)

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK)

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION)

ถ้าหากค่าเฉลี่ยของระดับการติดสีมิวซินของชิ้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผิวหนัง DLE ที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์การเกิดโรค SLE แสดงว่าผู้ป่วยโรคผิวหนัง DLE ที่มีค่าเฉลี่ยของระดับการติดสีมิวซินของชิ้นเนื้อที่มากกว่าจะมีโอกาสในการเกิดโรค SLE ที่มากกว่า

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION)

ผู้ป่วย Discoid Lupus Erythematosus (DLE) คือ ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาด้วยโรคผิวหนังได้รับการตัดชิ้นเนื้อ และลักษณะผลทางจุลพยาธิวิทยาเข้าได้กับ Discoid Lupus Erythematosus (DLE)

ผู้ป่วย Systemic Lupus Erythematosus (SLE) คือ ผู้ป่วยที่มีอาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ The 1997 update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria (ACR) for classification of Systemic Lupus Erythematosus โดยมีเกณฑ์ที่เข้าได้อย่างน้อย 4 ใน 11 ข้อ หรือ เข้าได้กับ The 2012 Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) revised the ACR criteria โดยมีเกณฑ์อย่างน้อย 4 ใน 17 ข้อ โดยมีเกณฑ์อาการทางคลินิกอย่างน้อย 1 ข้อ และ ผลทางห้องปฏิบัติการอย่างน้อย 1 ข้อ หรือ มีผลตรวจชิ้นเนื้อทางไต เข้าได้กับ lupus nephritis ร่วมกับการมี ANA หรือ antidsDNA ให้ผลบวก

ผู้ป่วย (patients) คือ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Discoid Lupus Erythematosus (DLE) ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

การเตรียมสไลด์ชิ้นเนื้อเพื่อย้อมสี หมายถึง การคั่นหาล็อกชิ้นเนื้อเพื่อนำมาละลายพาราฟินด้วยสารละลาย xylene และตัดชิ้นเนื้อให้ได้ความบางขนาด 3-4 ไมครอนวางลงบนสไลด์แก้ว

การย้อมสี Hematoxylin and Eosin (H&E) ประกอบด้วยขั้นตอน ดังนี้

- 1) แช่สไลด์ลงในสารละลาย Xylene จำนวน 2 โถ โถละ 10 นาที
- 2) จุ่มสไลด์ลงใน Absolute alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที และ ลงใน 95% Ethyl alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 3) ล้างสไลด์ด้วยน้ำประปาเป็นเวลา 5 นาที
- 4) จากนั้นจุ่มสไลด์ลงในสารละลาย Hematoxylin เป็นเวลา 5 นาที แล้วล้างด้วยน้ำประปาเป็นเวลา 5 นาที
- 5) จุ่มสไลด์ลงในสารละลาย Bluing solution 20 จุ่ม แล้วล้างด้วยน้ำประปาเป็นเวลา 5 นาที
- 6) จุ่มสไลด์ลงใน 95% Ethyl alcohol เป็นเวลา 1 นาที
- 7) จุ่มสไลด์ลงในสารละลาย Eosin เป็นเวลา 1 นาที
- 8) จุ่มสไลด์ลงใน 95% Ethyl alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที และจุ่มลงใน Absolute alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 9) แช่สไลด์ลงในสารละลาย Xylene จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 10) ปิดสไลด์ด้วย cover slip

การย้อมสี Periodic acid-Schiff (PAS) ประกอบด้วยขั้นตอน ดังนี้

- 1) แช่สไลด์ลงในสารละลาย Xylene จำนวน 2 โถ โถละ 10 นาที
- 2) จุ่มสไลด์ลงใน Absolute alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที และ ลงใน 95% Ethyl alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 3) ล้างสไลด์ด้วยน้ำประปาเป็นเวลา 5 นาที และ จุ่มลงในน้ำกลั่น
- 4) จุ่มสไลด์ลงในสารละลาย Periodic acid ทิ้งไว้ 15 นาที แล้วล้างด้วยน้ำประปา 5 นาที
- 5) จุ่มลงใน Coleman's Schiff reagent เป็นเวลา 10 นาที แล้วล้างด้วยน้ำประปา 5 นาที
- 6) จุ่มสไลด์ลงในสารละลาย Mayer's hematoxylin เป็นเวลา 1 นาที แล้วล้างด้วยน้ำประปา 5 นาที
- 7) จุ่มสไลด์ลงใน 95% Ethyl alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที และจุ่มลงใน Absolute alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 8) แช่สไลด์ลงในสารละลาย Xylene จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 9) ปิดสไลด์ด้วย cover slip

การย้อมสี Alcian blue (AB) ประกอบด้วยขั้นตอน ดังนี้

- 1) แช่สไลด์ลงในสารละลาย Xylene จำนวน 2 โถ โถละ 10 นาที
- 2) จุ่มสไลด์ลงใน Absolute alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที และ ลงใน 95% Ethyl alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 3) ล้างสไลด์ด้วยน้ำประปาเป็นเวลา 5 นาที และ จุ่มลงในน้ำกลั่น
- 4) จุ่มสไลด์ลงในสารละลาย 3% acetic acid ทิ้งไว้ 3 นาที
- 5) จุ่มสไลด์ลงในสีย้อม alcian blue เป็นระยะเวลา 30 นาที
- 6) ล้างสไลด์ด้วยน้ำประปาเป็นระยะเวลา 5-10 นาที
- 7) จุ่มสไลด์ลงในสารละลาย Eosin เป็นระยะเวลา 1 นาที
- 8) ล้างสไลด์ด้วยน้ำประปาเป็นระยะเวลา 1 นาที
- 7) จุ่มสไลด์ลงใน 95% Ethyl alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที และจุ่มลงใน Absolute alcohol จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 8) แช่สไลด์ลงในสารละลาย Xylene จำนวน 2 โถ โถละ 1 นาที
- 9) ปิดสไลด์ด้วย cover slip

การให้คะแนนการติดสี alcian blue ของสารมิวซินในชั้นหนังแท้

การติดสี alcian blue ของสาร mucin ในชั้นหนังแท้ (Dermis) ทั้ง 3 ระดับ คือ papillary dermis, superficial reticular dermis และ deep reticular dermis โดยมีเกณฑ์การให้เป็นคะแนน (Mucin score) ดังนี้

- 0 = ไม่ติดสีเลย (absent)
- 1 = ติดสีเล็กน้อยแทบสังเกตไม่ได้ (scant wisps of mucin that are barely noticeable)

- 2 = ตืดสีปานกลางแทรกกระหว่างช่องว่างของเส้นใยคอลลาเจน (moderate amount of mucin almost filling the spaces between collagen fibers)
- 3 = ตืดสีปริมาณมากเต็มช่องว่างของเส้นใยคอลลาเจน (abundant mucin filling and expanding the spaces between collagens fibers)

การแปลผลระดับ ANA, Anti-dsDNA antibody, Anti-Smith antibody

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการแปลผลระดับ ANA, Anti-dsDNA antibody, Anti-Smith antibody

Autoantibody	Positive	Negative	Technique
Anti nuclear antibody (ANA)	≥160	<160	Indirect fluorescence technique
Anti-dsDNA antibody	≥100	<100	ELISA
Anti-Smith antibody	≥20	<20	ELISA

หาก ANA, Anti-dsDNA และ Anti-Smith Ab จากการตรวจด้วยวิธี Immunoblot ให้ผลเป็น strongly positive, positive และ weakly positive ให้แปลผลเป็น positive ด้วยเช่นกัน

1.8 รูปแบบการวิจัย (RESEARCH DESIGN)

การวิจัย ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional analytical study) และเป็นงานวิจัยแบบ Exploratory study

1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ติดต่อประสานงานกับผู้เกี่ยวข้อง ได้แก่ ตจพยาธิแพทย์ เพื่อขอความร่วมมือในการประเมินระดับ การติดสีของมิวซินในชิ้นเนื้อ และนักเทคนิคการแพทย์ ในการเตรียมสไลด์และย้อมสีสไลด์ชิ้นเนื้อ
2. ตรวจสอบใบยินยอมการทำหัตถการจากเวชระเบียนที่มีการแจ้งวัตถุประสงค์ ข้อดี ข้อเสีย
3. เก็บข้อมูลผลพยาธิวิทยาจากระบบบันทึกข้อมูลผลตรวจทางตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของหน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เฉพาะผู้ป่วยที่ได้ลงนามรับรองใบยินยอมทำหัตถการที่มีการแจ้งวัตถุประสงค์ ข้อดี ข้อเสียแล้วในเวชระเบียน ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Discoid Lupus Erythematosus (DLE)
4. นำชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมาเข้าสู่กระบวนการเตรียมสไลด์ชิ้นเนื้อเพื่อย้อมสี Hematoxylin and Eosin (H&E) และ Periodic acid-Schiff (PAS) ตามวิธีในคำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย เพื่อนำมาทบทวนการวินิจฉัยอีกครั้ง และนำสไลด์ที่ได้รับการยืนยันวินิจฉัยว่าเป็น DLE

โดยตจพยาธิแพทย์ 3 ท่าน มาย้อมสี Alcian blue (AB) เพิ่มเติม ตามวิธีในคํานิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

5. ประเมินการติดสี Alcian blue ของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ (Dermis) ตามวิธีในคํานิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย
6. เก็บข้อมูลการวินิจฉัย SLE ของผู้ป่วย รวมทั้งผลทางห้องปฏิบัติการได้แก่ ANA, anti-dsDNA antibody และ anti-Smith antibody จากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามวิธีในคํานิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัยที่กล่าวไว้แล้วเบื้องต้น

1.10 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม (ETHICAL CONSIDERATIONS)

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for people)

งานวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก และผลชิ้นเนื้อจากระบบบันทึกคลังข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ผู้ป่วยที่ต้องตัดชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยทุกรายได้ให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) ในส่วนของการผ่าตัด หลังจากที่แพทย์เจ้าของไข้ได้แจ้งข้อดีข้อเสียของการตัดชิ้นเนื้อแล้วโดยข้อมูลดังกล่าวไม่สามารถอ้างถึงตัวบุคคลได้

ผู้วิจัยจะเริ่มทำการค้นข้อมูล หลังจากได้รับหนังสืออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และผ่านข้อพิจารณาทางจริยธรรมแล้ว

หลักความยุติธรรม (Justice)

โครงการนี้มีหลักเกณฑ์คัดเข้าคัดออก โดยไม่คำนึงถึงเพศ เชื้อชาติ ศาสนา หรือ ฐานะ

1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION)

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง จึงมีข้อจำกัดคือ การเก็บรวบรวมข้อมูลอาจทำได้ไม่ครบถ้วน ผู้ป่วยอาจจะได้รับการวินิจฉัยและการรักษา จากแพทย์ต่างบุคคล ซึ่งมีผลต่อข้อมูลที่จะนำมาวิเคราะห์ได้ นอกจากนี้ขนาดของจำนวนตัวอย่างมีขนาดน้อย และระยะในการเก็บข้อมูลค่อนข้างสั้นอาจมีผลกระทบต่อผลลัพธ์ของงานวิจัยได้

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (EXPECTED BENEFIT AND APPLICATION)

เพื่อได้ทราบว่าระดับของการติดสีมิวซินในชั้นหนังแท้ของผู้ป่วย DLE นอกเหนือจากการเป็นเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคสามารถนำมาทำนายการเกิดโรค SLE ได้หรือไม่ โดยใช้ตัวแทนของระดับ

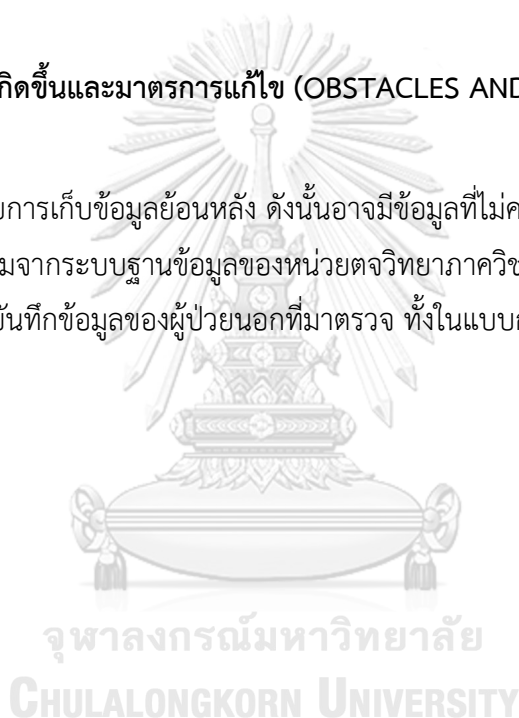
การติดสีของมิวซินเป็นค่าเฉลี่ย ค่าสูงสุดของการติดสีทั้ง 3 ชั้น การติดสีมิวซินในแต่ละระดับของหนัง
แท้ รวมทั้งพิจารณาความสำคัญของการติดสีของมิวซินด้วย

เพื่อให้ทราบความสัมพันธ์ของการระดับการติดสีมิวซินในชั้นหนังแท้ (mucin score) ของ
ผู้ป่วยกับระดับ ANA, anti-dsDNA antibody และ anti-Smith antibody ของผู้ป่วยโรค DLE โดย
ดูว่าสอดคล้องกับพยาธิกำเนิดโรคหรือไม่

เพื่อให้ทราบความสัมพันธ์ของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง
DLE กับความรุนแรงของผื่นผิวหนัง DLE ในประชากรไทยหรือไม่ โดยพิจารณาจากการใช้ยา
รับประทานในรักษา

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (OBSTACLES AND STRATEGIES TO SOLVE THE PROBLEMS)

การวิจัยอาศัยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ดังนั้นอาจมีข้อมูลที่ไม่ครบถ้วน สูญหาย มาตรการการ
แก้ไข คือสืบค้นเพิ่มเติมจากระบบฐานข้อมูลของหน่วยตจวิทยาภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีการบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยนอกที่มาตรวจ ทั้งในแบบการเขียนบันทึกและระบบฐาน
ข้อมูลคอมพิวเตอร์



บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literature)

โรคลูปัสอีริธีม่าโตซัส (Lupus erythematosus ,LE) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มีอาการทางคลินิกที่หลากหลาย มีความรุนแรงน้อย ได้แก่ อาการแสดงทางผิวหนังเพียงอย่างเดียว (Cutaneous lupus erythematosus, CLE) จนถึงรุนแรงมาก มีอาการแสดงหลายระบบ (Systemic lupus erythematosus, SLE) และอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้⁽⁷⁾

โรคลูปัสอีริธีม่าโตซัสทั่วร่างกาย (Systemic lupus erythematosus ,SLE) เป็นโรคที่พบได้ทั่วโลก โดยมีความชุกของโรค 40-80 ต่อ 100,000 คน และอุบัติการณ์ของโรคประมาณ 5 คนต่อ 100,000 คนต่อปี ทั่วโลก⁽¹⁾ พบอุบัติการณ์แตกต่างกันตามเชื้อชาติและช่วงของอายุ พบบ่อยกว่าในคนแอฟริกันอเมริกัน⁽⁸⁾ ในประเทศไทยนั้นยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงความชุกและอุบัติการณ์ของโรค โรคนี้สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ พบมากสุดในวัยเจริญพันธุ์ ช่วงอายุ 15-45 ปี โดยเพศหญิงพบได้มากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 9:1 และพบอัตราส่วนที่ลดลงในช่วงอายุที่น้อยกว่าและมากกว่า แต่พบว่าในประเทศสวีเดน ผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค SLE ใหม่ อายุมากกว่า 45 ปี สำหรับการเกิดโรค SLE ยังไม่ทราบสาเหตุและพยาธิกำเนิดที่ชัดเจน คาดว่ามีหลายปัจจัยร่วมกัน⁽⁹⁾ ได้แก่

1.) ปัจจัยทางพันธุกรรม ความผิดปกติของยีนส์ 1 ตำแหน่ง ที่เกี่ยวกับระบบคอมพลีเมนต์ C1q และ C4 เป็นสาเหตุที่พบบ่อยน้อยกว่า ความผิดปกติของหลายยีนส์รวมกันที่ทำงานเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของ ร่างกายซึ่งส่งผลโดยรวมทำให้เกิดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไปและจับทำลายกับเนื้อเยื่อของตนเอง ปัจจุบันจากการศึกษา Genome-wide association พบยีนส์ที่สัมพันธ์กับการเกิด SLE ประมาณ 30-40 ตัว โดยยีนส์ที่สัมพันธ์กับการเกิด SLE มากที่สุด คือ ยีนส์ที่สร้างโปรตีน Major histocompatibility complex ซึ่งทำหน้าที่ในการนำเสนอแอนติเจน เช่น HLA-DRB1, HLA-DQA1 ในคนยุโรปและคนจีน, HLA-DR2 subtype DRB1*1501 ในคนยุโรป ลาตินอเมริกา ญี่ปุ่น จีนและเกาหลี เป็นต้น

2.) ปัจจัยทางระบบภูมิคุ้มกัน เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (Innate immunity) ได้แก่ เซลล์ neutrophil ที่ทำให้เกิดกระบวนการ NETosis และปล่อย DNA ของตัวเองออกมา ซึ่งเป็นแหล่งสำคัญของ autoantigen หลังจากนั้น เซลล์ dendritic cell จะมาจับกิน autoantigen ของตัวเองเพื่อกระตุ้น T cell และ Bcell ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะที่ได้มาภายหลัง (Adaptive immunity) ต่อไป เพื่อให้ B cell สร้างแอนติบอดีจับกับเนื้อเยื่อตนเอง เช่น หน่วยไต(glomeruli) เซลล์ของหลอดเลือด(endothelium) เกล็ดเลือด เป็นต้น ก่อเกิดการทำลายเนื้อเยื่อตนเอง (pathogenic auto-antibodies and immune complexes) นอกจากนี้ยังพบว่าระบบการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันยังทำงานผิดปกติอีกด้วย

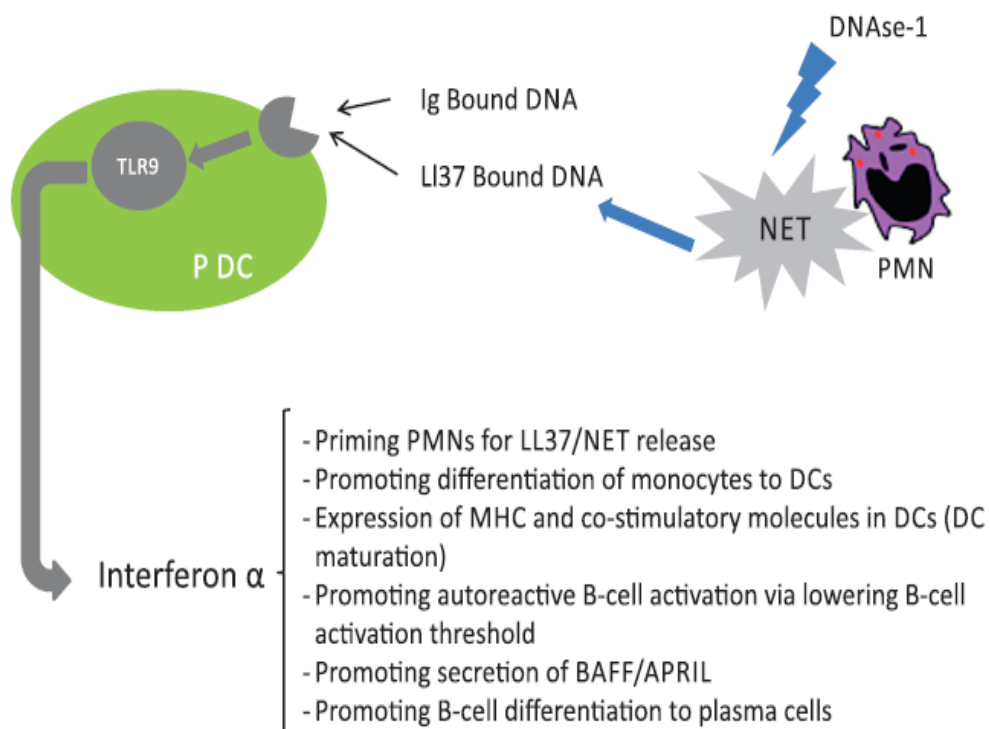
3.) ปัจจัยเรื่องฮอร์โมน ความไม่สมดุลเรื่องของฮอร์โมนเพศ พบว่าฮอร์โมน

dehydroepiandrosterone (DHEA), testosterone และ progesterone ลดลงในผู้ป่วย SLE เทียบกับ normal control และ ฮอร์โมน estradiol และ prolactin เพิ่มมากขึ้น ในผู้ป่วย SLE เทียบกับ normal control นอกจากนี้ยังพบ cortisol releasing hormone สูงขึ้น และ antithyroid antibody สูงขึ้นเช่นกันในคนไข้ SLE

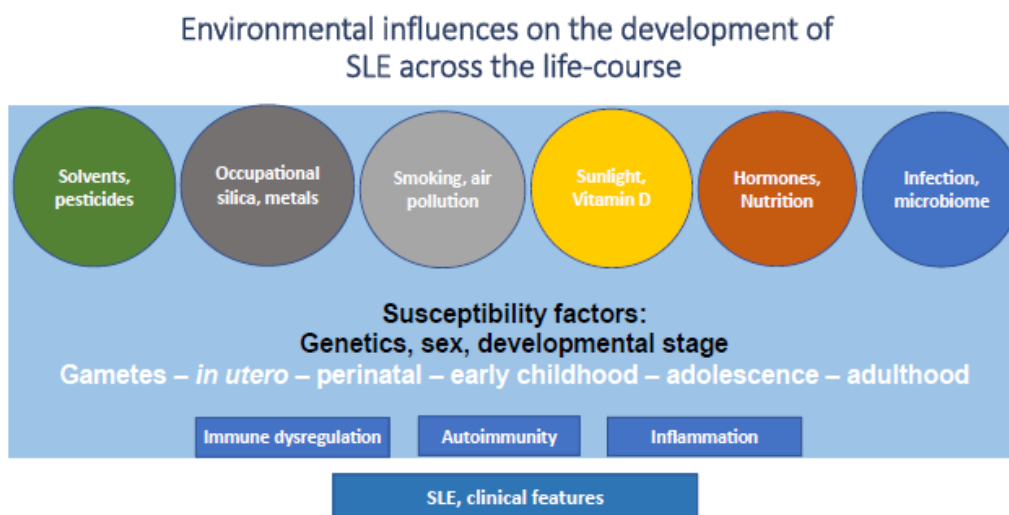
4.) ปัจจัยเรื่องสิ่งแวดล้อม ได้แก่ แสงแดดเพิ่มการสร้าง autoantibody, การสูบบุหรี่เพิ่มการสร้าง สารอนุมูลอิสระ ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของ DNA นอกจากนี้ การติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr, ยา เช่น ยาเพนนิซิลิน ยาซัลฟา และยาโคเดอีน, การใช้ยาคุมกำเนิด, การได้รับฮอร์โมนทดแทน และฝุ่น ซิลิกา ก็เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค SLE แต่พบว่าการดื่มแอลกอฮอล์ในขนาดปานกลางเป็น ปัจจัยป้องกันการเกิด SLE⁽¹⁰⁾



รูปภาพ 1 แสดงกลไกการเกิดโรค SLE⁽¹⁾



รูปภาพ 2 แสดงปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและฮอร์โมนที่มีผลต่อการเกิด SLE⁽¹⁰⁾



อาการและอาการแสดงของโรค SLE⁽⁹⁾ ประกอบด้วย

1.) อาการแสดงเฉพาะระบบ ได้แก่

1.1) อาการทางระบบกระดูกกล้ามเนื้อ ได้แก่ อาการข้ออักเสบ มักมีอาการทั้ง 2 ข้างของร่างกาย กล้ามเนื้ออ่อนแรงและปวดกล้ามเนื้อซึ่งมักเป็นบริเวณกล้ามเนื้อบริเวณต้นแขน ต้นขา คอ และสะโพก

1.2) อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ อาจเป็นความผิดปกติที่เกิดจากโรค หรือเกิดจากยา มีพยาธิสภาพที่หลากหลายซึ่งพบได้จากการตัดชิ้นเนื้อที่ไต

1.3) อาการทางระบบทางเดินอาหาร ที่พบได้บ่อย ได้แก่ เส้นเลือด mesentery อักเสบและมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันซึ่งนำมาสู่ภาวะขาดเลือดของลำไส้และทำให้ลำไส้ทะลุได้

1.4) อาการทางระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ เยื่อหุ้มปอดอักเสบ เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดซึ่งมักพบได้ในช่วงหลังของระยะโรค อาการอื่นๆที่พบได้ ได้แก่ ปอดอักเสบ เลือดออกในถุงลมปอด เป็นต้น

1.5) อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการโรคหลอดเลือดแดงแข็ง(atherosclerosis) โดยมีปัจจัยโรคอื่นๆร่วมด้วย ได้แก่ ไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง ไตวาย อาการอื่นๆที่พบ ได้แก่ ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ลิ้นหัวใจผิดปกติและการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงซึ่งสัมพันธ์กับการพบ antiphospholipid antibodies

1.6) อาการทางระบบประสาทและจิตใจ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ชัก โรคเลือดสมอง โรคซึมเศร้า โรคสมองเสื่อม

1.7) อาการทางระบบโลหิตวิทยา ได้แก่ ซีด เม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติ และเกล็ดเลือดต่ำ

1.8) อาการทางระบบตา ได้แก่ ตาแห้ง ตาแห่ง เส้นประสาทคู่ที่ 2 อักเสบ หลอดเลือด retina อุดตัน ทำให้เกิดการสูญเสียการมองเห็นได้

1.9) อาการระบบผิวหนัง เป็นระบบที่พบความผิดปกติร่วมได้ถึง 60-80% ของผู้ป่วย SLE แบ่งออกเป็นพื้นที่เฉพาะเจาะจงกับโรคลูปัส และพื้นที่ไม่เฉพาะเจาะจง เราสามารถแบ่งพื้นที่เฉพาะเจาะจงกับโรคลูปัส ออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1.9.1) ผื่นชนิดเฉียบพลัน (acute cutaneous lupus erythematosus) ซึ่งมักสัมพันธ์กับภาวะโรคกำเริบ เช่น ผื่นแดงนูนที่แก้ม 2 ข้าง และจมูก (malar rash)

1.9.2) ผื่นชนิดกึ่งเฉียบพลัน (subacute lupus erythematosus) เช่น ผื่นคล้ายสะเก็ดเงิน (papulosquamous form) และ ผื่นเป็นวงขอบแดง (annular polycyclic form)

1.9.3) ผื่นชนิดเรื้อรัง (chronic lupus erythematosus) เช่น ผื่นผิวหนังลูปัสอีรีธิม่าโตซิส ชนิดดิสคอยด์ (DLE) ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป และการอักเสบบนชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (lupus profundus) เป็นต้น

ผื่นแผลในปากเป็นความผิดปกติที่พบได้ 9-45% ในผู้ป่วย SLE และจัดเป็นหนึ่งในเกณฑ์ที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกออกจากการเจอผื่นผิวหนังปกติ แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มเช่นเดียวกับผื่นผิวหนังลูปัส มักพบเป็นแผลที่เพดานปากซึ่งจัดเป็นผื่นแผลในปากชนิดเฉียบพลัน ส่วนพื้นที่ไม่เฉพาะเจาะจง ได้แก่ ผม่วรงและบางลง เส้นเลือดอักเสบบนผิวหนัง เป็นต้น

2.) อาการข้างเคียงที่เกิดร่วม ได้แก่ ไข้ พบได้ประมาณ 50 % และอาการอ่อนเพลีย พบได้ประมาณ 80-100% ในผู้ป่วย SLE และน้ำหนักลด มักพบก่อนวินิจฉัยโรค SLE

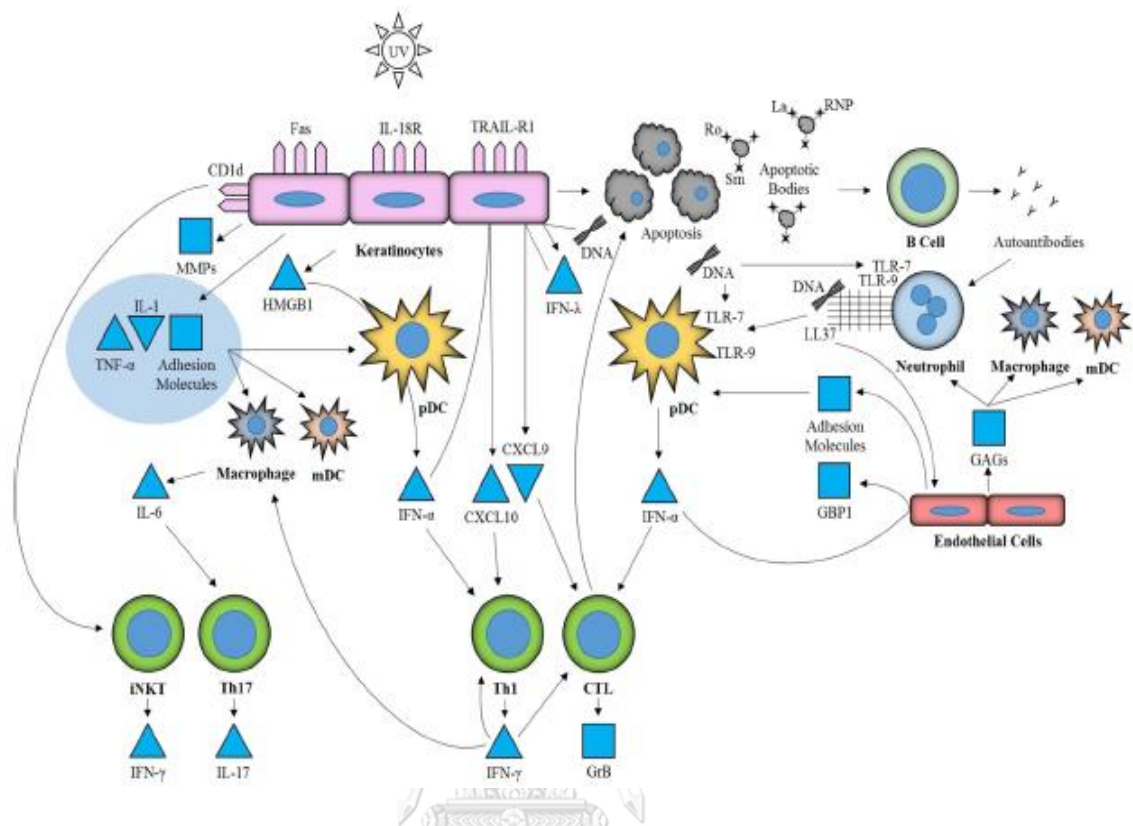
การวินิจฉัยโรค SLE อาศัยลักษณะทางคลินิกร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยโรค 1997 update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for classification of Systemic Lupus Erythematosus (ACR)⁽¹¹⁾ และ The 2012 Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) revised the ACR criteria⁽¹²⁻¹⁴⁾ (ภาคผนวก ก) สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคได้ อย่างไรก็ตามต้องตระหนักว่าอาการและอาการแสดงบางอย่างอาจจะมาไม่พร้อมกันต้องมีการตรวจติดตามต่อไป ในปัจจุบันมีการใช้ The 2015 ACR/SLICC revised Criteria for diagnosis of Systemic Lupus erythematosus ในการวินิจฉัยโรค อย่างไรก็ตามยังต้องมีการทดสอบความไวและความจำเพาะก่อนการนำมาใช้ในการพยากรณ์โรค SLE มี overall 5-year survival rates ที่ดีขึ้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา คิดเป็น 95% แต่เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปยังมีอัตราเสี่ยงในการตายมากกว่า 2-4 เท่า^(9, 15)

โรคผื่นผิวหนังลูปัสอีรีธิม่าโตซิส ชนิดดิสคอยด์ (Discoid Lupus erythematosus, DLE) เป็นโรคผื่นผิวหนังลูปัสอีรีธิม่าโตซิส ชนิดเรื้อรัง (Chronic Cutaneous Lupus erythematosus, CCLE) แบบหนึ่งซึ่งพบได้บ่อยที่สุด ประมาณ 80% ในผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลูปัสอีรีธิม่าโตซิส ซึ่ง

เป็นโรคที่อาจพบเพียงแค่อาการทางผิวหนังอย่างเดียวโดยไม่มีอาการระบบอื่นร่วมด้วย หรือ เป็นส่วนหนึ่งของโรค SLE ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น⁽⁷⁾ พบว่าอาการทางผิวหนังเป็นอาการนำมาก่อนอาการระบบอื่นๆได้ถึง 20-25% ของผู้ป่วย⁽⁸⁾ ก่อนที่จะกลายเป็นโรค SLE ถึงแม้อุบัติการณ์ของโรค SLE จะมีการศึกษาอย่างกว้างขวางแต่อุบัติการณ์ของโรคผื่นผิวหนัง lupus erythematosus มีการศึกษาค่อนข้างน้อย มีรายงานอุบัติการณ์ 4.30 คนต่อประชากร 100,000 คน ในเมือง Olmsted รัฐ Minnesota จากปี ค.ศ. 1965 ถึง 2005⁽⁷⁾ และ รายการอุบัติการณ์โรคผื่นผิวหนัง lupus 4 คนต่อประชากร 100,000 คน และโรคผื่นผิวหนัง lupus เรื้อรัง ชนิด discoid 3.2 คนต่อประชากร 100,000 คน ในประเทศสวีเดน จากปี ค.ศ. 2005 ถึง 2007⁽¹⁶⁾ อย่างไรก็ตามทั้งสองรายงานนี้ส่วนใหญ่ประชากรเป็นคนขาว อับัติการณ์ของโรคในคนเอเชียและแอฟริกันอาจต่างออกไป ผื่นผิวหนัง DLE มักพบในช่วงอายุ 20-40 ปี และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 3:1 สาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรคยังไม่ชัดเจนเช่นกัน ทราบว่ามีหลายปัจจัยร่วมด้วยคล้ายกับโรค SLE⁽⁷⁾ ดังนี้

- 1.) ปัจจัยทางพันธุกรรม พบว่า ยีนส์ HLA DQA1, HLA DRB1, Tyrosine kinase 2 (TYK2) สัมพันธ์กับ IFN- α และ ITGAM ซึ่งสร้าง cell surface receptor ที่อยู่บน immune cells สัมพันธ์กับการเกิด DLE
- 2.) ปัจจัยทางระบบภูมิคุ้มกัน พบว่า cell ระบบ innate immunity ได้แก่ keratinocyte, neutrophil และ dendritic cells และ cell ในระบบ adaptive immunity ได้แก่ Th1, Th17 สัมพันธ์กับการเกิดผื่น DLE โดยทำหน้าที่ในการสร้างสาร cytokines ที่ทำให้เกิดการอักเสบขึ้นในผิวหนัง นอกจากนี้ยังมี endothelial cells และ fibroblast ซึ่งทำหน้าที่ในการสร้างสารมีซินสะสมในชั้นหนังแท้ที่ทำให้ผื่นเกิดการอักเสบมากขึ้น ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป
- 3.) ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ได้แก่ แสงแดด ทำให้ cell ที่ผิวหนังตาย (apoptosis of keratinocyte) และปล่อยสาร cytokine ได้แก่ TNF- α เพื่อดึงดูด immune cells เข้ามา และทำให้เกิดผื่น DLE มีการศึกษาพบว่าถึงแม้ผิวหนังจะโดนแดดไปแล้วถึง 70 ชั่วโมง ก็ยังมีการพบการตายของ keratinocyte สะสมมากขึ้นเรื่อยๆ การสูบบุหรี่ทำให้ endothelium cell ตาย จำนวน T cell เพิ่มปริมาณมากขึ้นในผื่น DLE และยังทำให้ผู้ป่วยมีความไวต่อแสงแดดมากขึ้นด้วย ถึงแม้ว่าความรุนแรงของผื่น DLE ในคนที่สูบบุหรี่ยังมีความหลากหลาย แต่พบว่าผู้ป่วย DLE มีความจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษาผื่น DLE มากกว่า 1 ตัว และมักต้องต่อการรักษา⁽¹⁷⁻²⁰⁾

รูปภาพ 3 แสดงกลไกการเกิดโรคผื่นผิวหนัง lupus erythematosus ชนิดเรื้อรัง⁽⁵⁾



ลักษณะของผื่น DLE คือ ผื่นราบหรือผื่นนูนสีแดงขอบเขตชัดเจน รูปร่างกลม มีสะเก็ดด้านบน มีการอุดตันของรูขุมขน (follicular plugging) และ บริเวณขอบผื่นมีหลอดเลือดฝอยขยายตัว (telangiectasia) หากเป็นที่ศีรษะจะทำให้ผมร่วงและไม่สามารถขึ้นใหม่ได้ (scarring alopecia)⁽¹⁶⁾ เมื่อเวลาผ่านไปผื่นตรงกลางจะฝ่อลงและมีสีค่อนข้างขาว ในขณะที่ขอบของผื่นมีสีเข้มขึ้น (central atrophy and peripheral hyperpigmentation) เมื่อผื่นหายจะทิ้งรอยแผลเป็นสีจางหรือสีคล้ำไว้ โรค DLE สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ตามตำแหน่งที่พบผื่น ซึ่งมีความสำคัญในการพยากรณ์ ได้แก่ localized DLE (60-80%) คือ ผื่นผิวหนังพบบริเวณเหนือลำคอขึ้นไป และ generalized DLE (20-40%) คือ ผื่นผิวหนังพบบริเวณใต้ลำคอลลงมาโดยเฉพาะแขนขา ซึ่งแบบหลังนั้นพบได้น้อยกว่า แต่ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะกลายเป็นโรค SLE ได้มากกว่า⁽²¹⁻²⁴⁾ นอกจากนี้ยังอาจพบผื่น DLE ได้ที่บริเวณริมฝีปาก ช่องปาก และอวัยวะเพศ ตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดผื่น DLE ได้แก่ แสงแดดและการบาดเจ็บทางผิวหนัง การวินิจฉัยโรคอาศัยลักษณะของผื่น ตำแหน่งของการเกิดผื่น รวมทั้งผลทางพยาธิวิทยา คือ การมีพยาธิสภาพที่รอยต่อของหนังกำพร้ากับหนังแท้ ที่เส้นเลือดระดับตื้นและระดับลึกของผิวหนัง รวมทั้งที่เส้นผมและต่อมเหงื่อ การติดสีของสารมิวซินก็เป็นเกณฑ์หนึ่งในการวินิจฉัยจากชั้นเนื้อ โดยพบว่า การติดสีของมิวซินในชั้นหนังแท้ระดับตื้น (superficial reticular dermis) และระดับลึก (deep reticular dermis) มีความจำเพาะเจาะจงต่อการวินิจฉัยโรคผื่นผิวหนัง lupus เท่ากับ 85.7% และ 93.9% เมื่อเทียบกับโรคผิวหนังอักเสบอื่นๆ⁽⁴⁾ ความรุนแรงของผื่น DLE สามารถพิจารณาจากการใช้ Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and

Severity Index (CLASI) โดยสามารถบอก Activity ของผื่นโดยพิจารณาจากความแดง (Erythema) ขุยและความหนาของผื่น (Scale and Hypertrophy) คะแนนรวม 0-70 และ Damage ของผื่นโดยพิจารณาจากสีและรอยแผลเป็นหลังการอักเสบ (Dyspigmentation and Scarring) คะแนนรวม 0-56 โดยพิจารณาตามผิวหนังส่วนต่างๆของร่างกาย โดยคะแนนมากขึ้นแสดงถึงผื่นที่มีความรุนแรงมากขึ้นเช่นกัน CLASI score พบว่าเป็นเครื่องมือที่มี inter-rater and intrarater reliability ค่อนข้างสูง และสามารถเอามาใช้ติดตามการตอบสนองของผื่นต่อการรักษาได้ด้วย⁽²⁵⁾ การรักษาผื่น DLE นั้นเริ่มต้นจากการป้องกันการเกิดผื่นโดยการใช้ Sunscreen งดการสูบบุหรี่ และหยุดการใช้ยาที่เป็น Photosensitizing drugs ได้แก่ Griseofulvin, Terbinafine, Calcium channel blocker (Diltiazem, Verapamil), Betablockers (Acebutolol, Oxprenolol), Diuretics (Hydrochlorothiazides, spironolactone) หลักการใช้ยาในการรักษาโรคแบ่งตามความรุนแรงของผื่น ใน First-line treatment หากผื่นเป็นแค่ Local disease มีความรุนแรงน้อยสามารถให้การรักษาเป็น Topical treatment ได้แก่ Topical Corticosteroids, Topical Calcineurin inhibitors แต่หากผื่นมีความรุนแรงมากและมีการกระจายหลายจุดสามารถให้การรักษาเป็น Topical treatment ร่วมกับการให้ Antimalarial drugs คือ Hydroxychloroquine หรือ Chloroquine ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ และหากผื่นกำลัง Active สามารถให้ Systemic steroids ระยะสั้นได้ หากผื่นไม่ตอบสนองต่อการรักษาในระยะเวลา 3-6 เดือน ของการรักษาจะทำการเพิ่ม Quinacrine เข้าไปเป็นยาตัวที่ 2 ได้ สำหรับ Second-line treatment ในการรักษา ได้แก่ Methotrexate, Retinoids, Dapsone สามารถให้เพิ่มได้หากผื่นไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย First-line treatment โดยเลือกตัวใดตัวหนึ่งตามข้อบ่งชี้และข้อห้ามในการใช้ยา สำหรับ Third-line treatment ในการรักษา ได้แก่ Mycophenolate mofetil เป็นต้น สามารถให้ได้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อ Second-line treatment แต่ให้หยุดยา Second-line treatment ที่ให้เดิมด้วย⁽²⁶⁾

สารมิวซิน(mucin) เป็นส่วนประกอบนอกเซลล์ในผิวหนังชั้นหนังแท้ มีลักษณะเป็นเจลลี่ ประกอบด้วย acid glycosaminoglycans ซึ่งเป็นสารคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อน ได้แก่ Acidic sugar (Iduronic acid หรือ Glucuronic acid) สลับกับ Hexosamine (Glucosamine หรือ Galactosamine) สาร acid glycoaminoglycans อาจประกอบด้วย proteins กลายเป็น proteoglycans ได้แก่ dermatan sulfate, chondroitin sulfate, heparan sulfate หรือ อยู่เป็นสารเดี่ยวๆ ได้แก่ hyaluronic acid ซึ่งเป็น acid glycosaminoglycans ส่วนประกอบหลักของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ สารมิวซินมีคุณสมบัติในการดูดซึมน้ำได้ถึง 1000 เท่า ของน้ำหนักโมเลกุลของตัวเอง จึงทำหน้าที่ในการรักษาความสมดุลของน้ำและเกลือในหนังแท้ ในชั้นเนื้อเราสามารถมองเห็นสารมิวซินเป็นสารสีฟ้าหรือเป็นช่องว่างที่ถ่างขยายมากขึ้นแทรกกระหว่างคอลลาเจนในหนังแท้ หรือสามารถย้อมสีย้อมพิเศษเพื่อยืนยันการมีสารมิวซินได้ ได้แก่สีย้อม Alcian blue, Colloidal iron และ Toluidine blue การเก็บชิ้นเนื้อเพื่อนำมาย้อมโดยใช้ Absolute alcohol เพิ่มประสิทธิภาพในการพบการติดสีสารมิวซินที่มากกว่าการมซ์ Formaline ตามปกติ และปัจจุบันสามารถใช้ monoclonal antibody ใช้ในจับ sulfated acid glycosaminoglycans ได้เช่นกัน สารมิวซินถูกสร้างขึ้นจาก Golgi apparatus ใน cell fibroblast, endothelium และ keratinocyte การสะสมของสารมิวซิน

ที่เพิ่มขึ้นในชั้นหนังแท้สามารถทำให้เกิดโรคทางผิวหนังได้ เรียกว่า Cutaneous mucinoses แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่

1. Primary cutaneous mucinoses คือ โรคที่พบว่าการสะสมของสารมิวซินในชั้นหนังแท้เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดผื่นขึ้น ได้แก่ โรค Scleromyxedema, Scleredema, Pretibial myxedema, Reticular erythematous mucinosis, Papulonodular mucinosis, Cutaneous focal mucinosis เป็นต้น

2. Secondary cutaneous mucinoses คือ โรคที่พบการสะสมของสารมิวซินในชั้นหนังแท้เป็นส่วนประกอบหนึ่งของโรค แต่ไม่ใช่สาเหตุหลัก ได้แก่ โรค Lupus erythematosus, Dermatomyositis, Scleroderma, Granuloma annulare, Mesenchymal tumors (Myxosarcoma, Myxoid lipoblastoma, Dermatofibrosarcoma protuberans), Neural tumors (Neurofibroma, Lobular neuromyxoma) เป็นต้น

นอกจากสารมิวซินในชั้นหนังแท้ยังมีสารมิวซินที่เป็นส่วนประกอบของชั้นหนังกำพร้าด้วย หรือที่เรียกว่า Epidermal mucin ซึ่งประกอบทั้ง acid glycosaminoglycans และ neutral glycosaminoglycans ทำให้สามารถย้อมติดสี Periodic acid-Schiff (PAS) ได้ ต่างจาก Dermal mucin ที่ย้อมไม่ติด Epidermal mucin สามารถพบได้จากสารคัดหลั่งในทางเดินอาหาร ต่อม้ำลาย และทางเดินหายใจ และสามารถพบได้ในโรคทางผิวหนัง ได้แก่ Basal cell carcinoma, Squamous cell carcinoma, Keratoacanthoma, Verruca, Seborrheic keratosis และ Mycosis fungoides เป็นต้น

ในโรคผื่นผิวหนัง DLE พบการสะสมมากขึ้นของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ ประกอบด้วยทั้ง hyaluronic acid และ chondroitin sulfate โดยการพบการสะสมของสารทั้ง 2 ตัวนี้อาจสัมพันธ์กับลักษณะของผื่นผิวหนัง DLE ที่มีการอักเสบมาก หายแล้วทิ้งแผลเป็น และค่อนข้างต้องการรักษา เมื่อเทียบกับผื่นผิวหนังแอลอีแบบอื่นๆ โดยเฉพาะ TLE และ SCLE⁽⁶⁾ โดยกลไกการเกิด mucin ที่ชั้นผิวหนัง ของ DLE ยังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเกิดจากการที่ dermal fibroblast ถูกกระตุ้นโดยภูมิคุ้มกันผ่านทาง serum factor ต่างๆของผู้ป่วย เช่น immunoglobulin, autoantibody และ cytokine เป็นต้น⁽²⁷⁻²⁹⁾ นอกจากนี้ยังพบการสร้างสารมิวซินจาก endothelium cells, dendritic cells และ keratinocytes ได้โดยเฉพาะการสร้าง hyaluronic acid และจาก immune cell อื่นๆ เช่น T cells, B cells และ monocytes โดยเฉพาะการสร้าง chondroitin sulfate สารมิวซินมีความสำคัญในกระบวนการเกิดโรคคือ การทำหน้าที่เป็น pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) โดย low molecular weight hyaluronic acid ซึ่งเกิดจากการย่อย hyaluronic acid ด้วย hyaluronidase enzyme มีฤทธิ์เป็น proinflammatory effect ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ macrophages และ dendritic cells ผ่าน Toll-like receptor 2 และ Toll-like receptor 4 และดึงดูด immune cells อื่นให้เข้ามามากขึ้น ส่วน chondroitin sulfate กระตุ้นการทำงานของ neutrophils ส่งผลให้ทำให้เกิดการอักเสบของผื่นมากขึ้น มีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณมิวซินที่ผิวหนังพบว่า บริเวณผิวหนังที่โดนแสงแดดมากอาจพบการสะสมของ mucin ได้มากกว่าบริเวณที่ไม่โดนแสงแดด ดังนั้นอาจต้องระวังในใช้ mucin เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค DLE ในผิวหนังที่ถูกทำลายด้วยแสงมาก (photodamaged skin)⁽⁴⁾ นอกจากนี้แสงแดดยังเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้าง

hyaluronidase enzyme เพื่อย่อยสลาย hyaluronic acid ให้เป็น low molecular weight hyaluronic acid ทำให้ผื่นแฉ่งด้วย⁽⁵⁾

ในโรค SLE พบว่า การเพิ่มขึ้นของ Glycosaminoglycans อาจเป็นสาเหตุหนึ่งในการเกิดโรค SLE มีรายงานพบ antibody ต่อ Glycosaminoglycans ได้แก่ ในคน Heparan sulfated antibody สัมพันธ์กับการมี SLE nephritis แต่ยังไม่มีการยอมรับอย่างกว้างขวางว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติขึ้น ในหนูพบ antibody ต่อ Glycosaminoglycans ที่ทำให้เกิดการอักเสบของข้อได้มีการศึกษาในอดีตที่ศึกษาจากความรู้ที่ว่า Heparin ซึ่งเป็น Negatively charged molecules สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง autoantibodies ได้จึงมีการศึกษา Glycosaminoglycans ซึ่งเป็น negatively charged molecules เช่นกัน พบว่า ปริมาณ Glycosaminoglycans ใน plasma ของผู้ป่วย SLE กับผู้ป่วย Heparin induced thrombocytopenia(HIT) มีปริมาณเพิ่มขึ้น โดยพิจารณาจาก Glucosamine ที่พบใน Heparin และ Heparan sulfate ในผู้ป่วย SLE และ HIT มีการเพิ่มขึ้น และ Galactosamine ที่พบใน Chondroitin sulfate และ Dermatan sulfate ในผู้ป่วย SLE มีการเพิ่มขึ้นเช่นกัน อย่างไรก็ตามในงานวิจัยยังไม่สามารถบอกได้ว่าสาเหตุที่มีการเพิ่มขึ้นของ Glycosaminoglycans เกิดจากการสร้างที่มากขึ้น หรือเกิดจากการกำจัดที่ลดลง แต่เชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของ Glycosaminoglycans อาจเป็นสาเหตุหนึ่งในการเกิดโรค SLE และยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม⁽³⁰⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย DLE

เมื่อค้นหาการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย DLE ที่มีโอกาสกลายเป็นโรค SLE โดยอาศัยอาการทางคลินิก และ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้

- Callen JP. และคณะ (1982) พบว่า อาการทางคลินิก ได้แก่ การพบผื่นผิวหนัง DLE ตั้งแต่คอกลงไป (generalized DLE), เส้นเลือดฝอยขยายข้างเล็บ(Periungual telangiectasia), อาการปวดข้อ และผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ ค่าการอักเสบ ESR สูง ค่า complement ต่ำ และการพบ ANA ในเลือด สัมพันธ์กับการเกิด SLE โดยระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามตั้งแต่เกิดผื่นจนการตรวจติดตามครั้งสุดท้ายเท่ากับ 5.75 ปี⁽³¹⁾
- Healy E. และคณะ (1995) พบว่า การพบผื่นผิวหนัง DLE ตั้งแต่คอกลงไป (generalized DLE), การพบ ANA titers $\geq 1:160$ และการพบการสะสม C1q สัมพันธ์กับการเกิด SLE มากกว่า โดยระยะเวลาในการติดตามตั้งแต่เกิดผื่นจนการตรวจติดตามครั้งสุดท้ายเท่ากับ 1-34 ปี⁽³²⁾
- Tebbe B. และคณะ (1997) พบว่า ผู้ป่วยโรค CLE ที่มีการพบเม็ดเลือดแดงและโปรตีนในปัสสาวะ(signs of nephropathy: hematuria, proteinuria), อาการปวดข้อ และค่า ANA titers $\geq 1:320$ มีโอกาสพัฒนาเป็น SLE ได้มากกว่า⁽³³⁾
- Cardinal C. และคณะ พบว่า การพบผื่นผิวหนัง DLE ตั้งแต่คอกลงไป (generalized DLE), เส้นเลือดฝอยขยายข้างเล็บ(Periungual telangiectasia) สัมพันธ์กับการเกิด SLE มากกว่า⁽³⁴⁾
- เมธาวิ อินสว่าง และคณะ (2010) พบว่า ผู้ป่วยโรค DLE ในประเทศไทย ที่มีอาการทางคลินิก ได้แก่ การพบผื่นผิวหนัง DLE ตั้งแต่คอกลงไป (generalized DLE), ความไวต่อแสงแดดมากขึ้น (photosensitivity), ผื่น malar rash, อาการปวดข้อและข้ออักเสบ และ ผลทาง

ห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือดและปัสสาวะ, การพบ ANA และ anti-dsDNA มีโอกาสพัฒนาเป็นโรค SLE ได้มากกว่า และพบว่าภายใน 2 ปีหลังจากการเกิดผื่น 50% ของผู้ป่วย DLE สามารถพัฒนาไปเป็นโรค SLE ได้⁽³⁾

- Gronhagen CM และคณะ (2011) ศึกษาในประชากรชาวสวีเดน พบว่า อุบัติการณ์ เกิดโรค CLE ใกล้เคียงกับโรค SLE และผู้ป่วย DLE มีโอกาสพัฒนาเป็นผู้ป่วย SLE ในระยะตั้งแต่ 1 ปี ซึ่งสั้นกว่างานวิจัยก่อนๆ⁽¹⁶⁾
- Chong B.F. และคณะ (2012) พบว่า ผู้ป่วยโรค DLE ที่มีอาการทางคลินิก ได้แก่ การพบผื่นผิวหนัง DLE ตั้งแต่คอรอลไป (generalized DLE), เส้นเลือดฝอยขยายข้างเล็บ(periangual telangiectasias), อาการปวดข้อและข้ออักเสบ และ ผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ภาวะซีด, เม็ดเลือดขาวต่ำ, ค่าการอักเสบ ESRs สูงขึ้น , การพบ ANA ในเลือด มีโอกาสพัฒนาเป็นโรค SLE ได้มากกว่า และพบว่าภายใน 5 ปีหลังจากการวินิจฉัย 70-75% ของผู้ป่วย DLE สามารถพัฒนาไปเป็นโรค SLE ได้⁽²⁾

อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรค DLE กับการเป็นโรค SLE นอกเหนือไปจากการใช้สารมิวซินเพื่อวินิจฉัยโรค DLE จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าสารมิวซินเป็นสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบในผื่น DLE มากขึ้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาความสัมพันธ์เพื่อนำเอาข้อมูลมาเป็นประโยชน์ในการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยต่อไป งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบ exploratory study โดยมุ่งหวังเพื่อศึกษาว่าสารมิวซินในผู้ป่วย DLE สามารถเป็นตัวพยากรณ์โรคได้หรือไม่ เพื่อนำมาทำการวิจัยต่อยอดต่อไปในอนาคต

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (POPULATION) และตัวอย่าง (SAMPLE)

ประชากร (Target Population) คือ ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาด้วยโรคผิวหนังที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อและได้รับการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาว่าเป็น Discoid Lupus Erythematosus (DLE) ในประเทศไทย

ตัวอย่าง (Sample) คือ ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ด้วยโรคผิวหนังที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อและวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาเป็น Discoid Lupus Erythematosus (DLE) โดยมีการลงชื่อยินยอมในการทำหัตถการ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ด้วยโรคผิวหนังที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อ โดยมีการลงชื่อยินยอมในการทำหัตถการ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560
2. ได้รับการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาเป็น Discoid Lupus Erythematosus (DLE)

เกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ไม่สามารถตามข้อมูลทางเวชระเบียนได้
2. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอย่างอื่นที่มีสารมิวซินสะสมในชั้นหนังแท้ได้เช่นกัน ได้แก่
 - Primary mucinosis เช่น Scleromyxedema, Reticular erythematosus mucinosis, Papulonodular mucinosis
 - Secondary mucinosis ได้แก่ Dermatomyositis , Grave's disease
3. เมื่อติดตามข้อมูลทางเวชระเบียนแล้วพบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยคลินิกเป็นโรคอื่นๆ ที่ไม่ใช่ Discoid Lupus Erythematosus (DLE)
4. ผู้ป่วยที่ไม่ยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัย
5. ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (กรณีผู้ป่วยหญิง)

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample Techniques)

ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาด้วยโรคผิวหนังที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อและถูกวินิจฉัยว่าเป็น Discoid Lupus Erythematosus (DLE) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามกฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา ตั้งแต่เดือน 1 มกราคม พ.ศ. 2554 – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 (Retrospective chart review)

ขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

ใช้วิธีคำนวณตัวอย่างโดยใช้สูตร

10 Events Per Covariate Rule

10 Events Per Independent variables

$$N = 10 \text{ Events} \times \frac{1}{\text{Prevalence}}$$

Events คือ จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค SLE

Independent Variables คือ ปัจจัยที่มีผลต่อการวินิจฉัย SLE ได้แก่

Mucin score, Sex, Extent of lesion, Age, Arthritis, Proteinuria/hematuria = 7

ความชุกของ SLE ในผู้ป่วย DLE (Prevalence) เท่ากับ 5-25% ในสมการนี้แทน Prevalence = 15%

$$N = 467$$

ดังนั้น Sample size = 467 คน

อย่างไรก็ตามงานวิจัยชิ้นนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ให้เก็บข้อมูลผู้ป่วยตามจำนวนที่ค้นได้จริงเท่านั้น

การสังเกตและการวัด (OBSERVATION AND MEASUREMENT)

การให้คะแนนการติดสี alcian blue ของสารมิวซินในชั้นหนังแท้

การติดสี alcian blue ของสาร mucin ในชั้นหนังแท้ (Dermis) ทั้ง 3 ระดับ คือ papillary dermis, superficial reticular dermis และ deep reticular dermis โดยมีเกณฑ์การให้เป็นคะแนน (Mucin score) ดังนี้

0 = ไม่ติดสีเลย (absent)

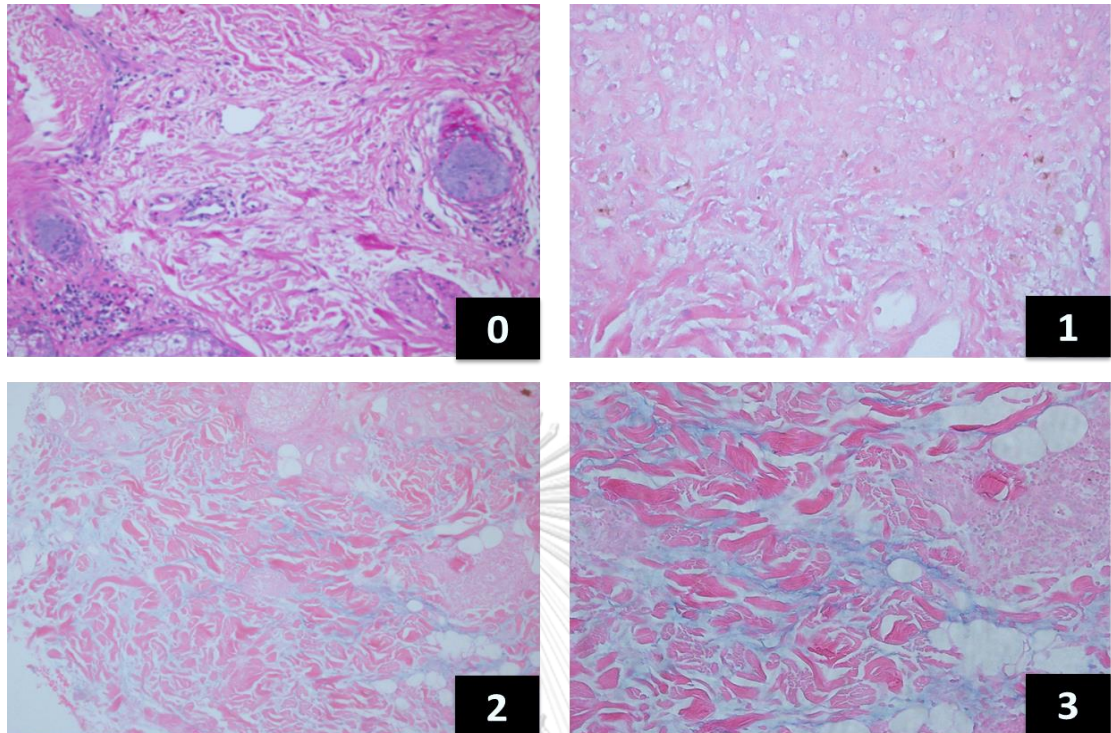
1 = ติดสีเล็กน้อยแทบสังเกตไม่ได้ (scant wisps of mucin that are barely noticeable)

2 = ติดสีปานกลางแทรกกระหว่างช่องว่างของเส้นใยคอลลาเจน (moderate amount of mucin almost filling the spaces between collagen fibers)

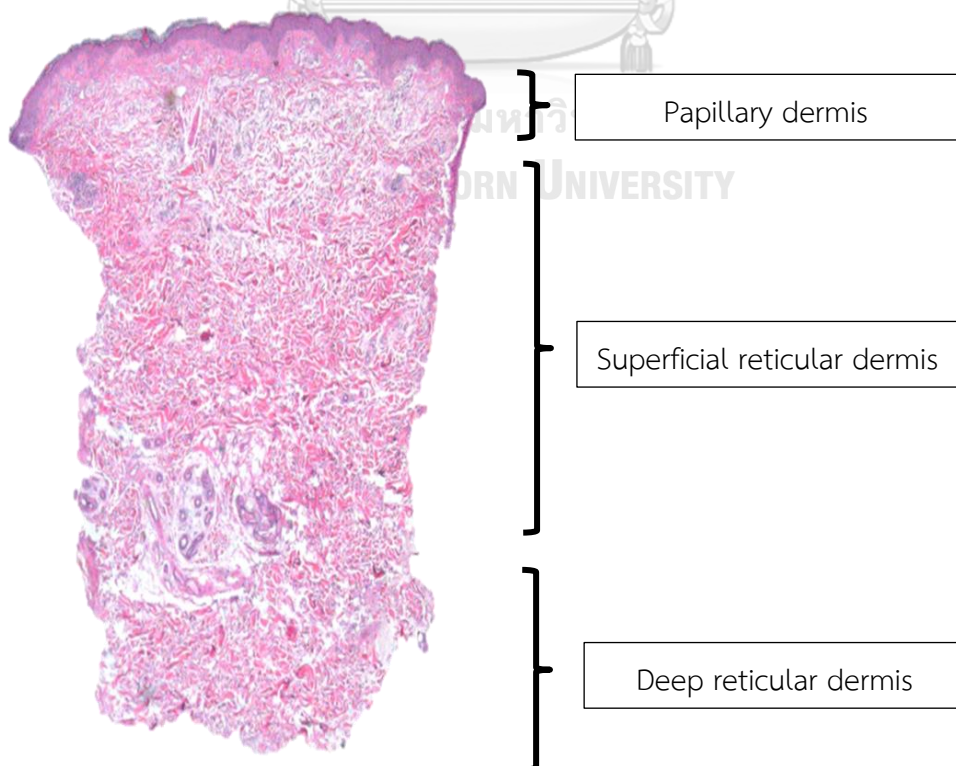
3 = ติดสีปริมาณมากเต็มช่องว่างของเส้นใยคอลลาเจน (abundant mucin filling and expanding the spaces between collagens fibers)

โดยคะแนนจะอยู่ระหว่าง 0 – 3 คะแนน ในหนังแท้ (Dermis) แต่ละระดับ โดยใช้ ตจพยาธิแพทย์ในการประเมิน 3 ท่าน และนำคะแนนของแต่ละชั้นมารวมกันเพื่อหาตัวแทนการติดสี ได้แก่ ค่ากลางและค่าสูงสุดของการติดสีมิวซิน

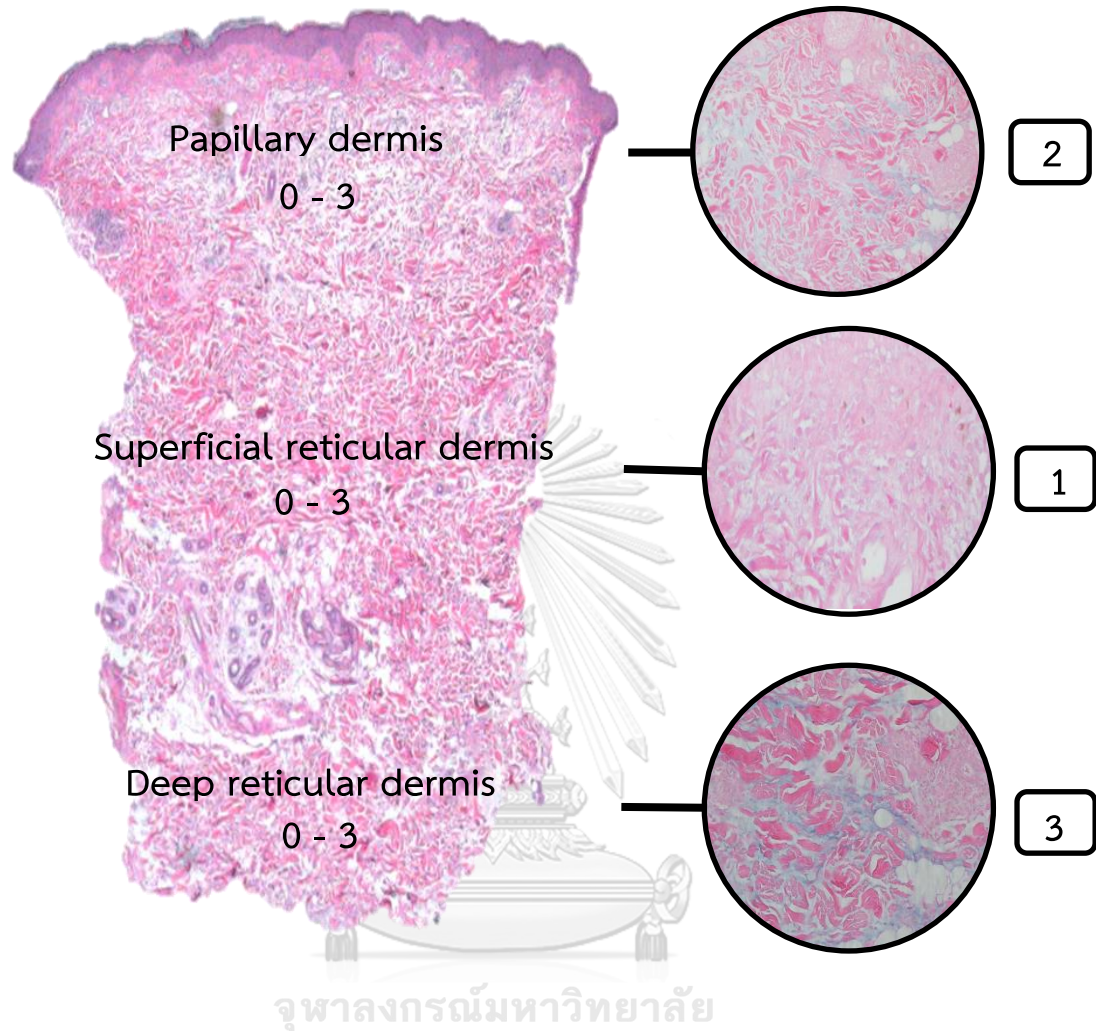
รูปภาพ 4 แสดงเกณฑ์การให้คะแนนการติดสี Alcian blue (Mucin score)



รูปภาพ 5 แสดงการแบ่งระดับในชั้นหนังแท้



รูปภาพ 6 ตัวอย่างการให้คะแนนการติดสี Alcain blue ของสารมิวซินในชั้นหนังแท้



ถ้าหากการติดสี alcian blue ในชั้น Papillary dermis = 2

ในชั้น Superficial reticular dermis = 1

ในชั้น Deep reticular dermis = 3

ค่าเฉลี่ยของระดับการติดสีของมิวซิน = $2 + 1 + 3 / 3 = 2$

ค่าสูงสุดของระดับการติดสีของมิวซิน = 3

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการแปลผลระดับ ANA, Anti-dsDNA antibody, Anti-Smith antibody

Autoantibody	Positive	Negative	Technique
Anti nuclear antibody (ANA)	≥160	<160	Indirect fluorescence technique
Anti-dsDNA antibody	≥100	<100	ELISA
Anti-Smith antibody	≥20	<20	ELISA

หาก ANA, Anti-dsDNA และ Anti-Smith Antibody จากการตรวจด้วยวิธี Immunoblot ให้ผลเป็น strongly positive, positive และ weakly positive ให้แปลผลเป็น positive ด้วยเช่นกัน

การวินิจฉัยโรค SLE

โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ดังนี้

1. ผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์ The 1997 update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for classification of Systemic Lupus Erythematosus โดยมีเกณฑ์ที่เข้าได้อย่างน้อย 4 ใน 11 ข้อ หรือ
2. ผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์ The 2012 Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) revised the ACR criteria โดยมีเกณฑ์อย่างน้อย 4 ใน 17 ข้อ โดยมีเกณฑ์อาการทางคลินิกอย่างน้อย 1 ข้อ และ ผลทางห้องปฏิบัติการอย่างน้อย 1 ข้อ หรือ มีผลตรวจชิ้นเนื้อทางไต เข้าได้กับ lupus nephritis ร่วมกับการมี ANA หรือ anti-dsDNA antibody ให้ผลบวก

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพื่อทำวิจัยในโรงพยาบาล
3. ติดต่อประสานงานกับผู้เกี่ยวข้อง ได้แก่ ตจพยาศิแพทย์ เพื่อขอความร่วมมือในการประเมินระดับการติดสีของมิวซินในชิ้นเนื้อ และนักเทคนิคการแพทย์ เพื่อขอความร่วมมือในการเตรียมสไลด์และย้อมสีสไลด์ชิ้นเนื้อ
4. เก็บข้อมูลผลพยาธิวิทยาจากระบบบันทึกข้อมูลผลตรวจทางตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของหน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เฉพาะผู้ป่วยที่ได้ลงนามรับรองในใบยินยอมทำหัตถการที่มีการแจ้งวัตถุประสงค์ ข้อดี ข้อเสียแล้วในเวชระเบียน ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Discoid Lupus Erythematosus (DLE)
5. นำชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมาเข้าสู่กระบวนการเตรียมสไลด์ชิ้นเนื้อเพื่อย้อมสี Hematoxylin and Eosin (H&E) และ Periodic acid-Schiff (PAS) ตามวิธีในค่านิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย เพื่อนำมาทบทวนการวินิจฉัยอีกครั้ง และนำสไลด์ที่ได้รับการยืนยันวินิจฉัยว่าเป็น DLE โดยตจพยาศิแพทย์ 3 ท่าน มาย้อมสี Alcian blue (AB) เพิ่มเติม ตามวิธีในค่านิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

5. ประเมินการติดสี Alcian blue ของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ (Dermis) โดยตจพยาธิแพทย์ 3 ท่าน ตามวิธีในคํายามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย
6. เก็บข้อมูลการวินิจฉัย SLE ของผู้ป่วย รวมทั้งผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ANA, anti-dsDNA antibody และ anti-Smith antibody จากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามวิธีในคํานิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัยที่กล่าวไว้แล้วเบื้องต้น
7. สรุปผลวิจัย อภิปราย และนำเสนอต่อกรรมการวิจัย

3.3 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION)

การสังเกต (Observation)

การติดสี Alcain blue ของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ โดยการใช้กล้องจุลทรรศน์ ประเมินผลทางพยาธิวิทยาโดยตจพยาธิแพทย์ 3 ท่าน

การคัดลอกข้อความบันทึก (Extracting from records)

อายุ เพศ การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว ได้แก่ โรคไทรอยด์, โรคผิวหนังและกล้ามเนื้ออักเสบ (Dermatomyosistis) ยาประจำตัว ประวัติคนในครอบครัวมีโรค SLE และ DLE

วันเดือนปีและระยะเวลาที่เริ่มเกิดผื่น DLE ตำแหน่งของร่างกายที่มีผื่น โรคผื่นผิวหนังรูปสอริรี่ ีมาโตซิสอื่น ๆ ยาที่ได้รับเพื่อรักษาผื่น DLE

อาการแสดงระบบอื่นๆ ได้แก่ ระบบโรคเลือด ระบบหายใจ ระบบข้อและกล้ามเนื้อ ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบประสาท และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ได้แก่ Complete blood count, ANA, Anti-dsDNA antibody, Anti-Smith anitbody เพื่อนำมาวินิจฉัย SLE ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS)

ชนิดของข้อมูล

ข้อมูลเชิงคุณภาพ (Categorical data) ได้แก่ เพศ ประวัติการเป็นโรค DLE และ SLE ของคนในครอบครัว การกระจายของผื่น ตำแหน่งของผื่น การรักษาผื่น DLE ที่ได้รับ การวินิจฉัยโรค SLE ผลทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้ เม็ดเลือดแดงต่ำ(anemia) เม็ดเลือดขาวต่ำ(leukopenia) เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ(lymphopenia) เกล็ดเลือดต่ำ(thrombocytopenia) Antinucleic antibody(ANA) Anti ds-DNA antibody และ anti-Sm antibody ในเลือด

ข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous data) ได้แก่ อายุที่วินิจฉัย DLE ระยะเวลาในการตรวจติดตามตั้งแต่เริ่มมีผื่น DLE จนวินิจฉัย SLE หรือการตรวจติดตามครั้งสุดท้าย คะแนนการติดสี alcian blue ของสารมิวซิน(Mucin score)

สถิติที่ใช้เพื่อการวิเคราะห์

สถิติที่ใช้เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย ค่าสูงส่ง ระดับการติดสีมิวซินในแต่ละชั้น และการติดสีมิวซินของหนังแท้ในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE กับการ เป็นโรค SLE ใน

ประชากรไทย ได้แก่ Logistic regression model โดยใช้ p -value <0.05 หรือ 95%CI $\neq 1$ มีนัยสำคัญทางสถิติ

สถิติที่ใช้เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผิวหนัง DLE กับระดับ ANA, Anti-dsDNA antibody และ Anti-Smith antibody ของผู้ป่วยในประชากรไทย ได้แก่ Logistic regression model โดยใช้ p -value <0.05 หรือ 95%CI $\neq 1$ มีนัยสำคัญทางสถิติ

สถิติที่ใช้เพื่อศึกษาหาความต่างของระดับการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผิวหนัง DLE กับความรุนแรงของผิวหนัง DLE ในประชากรไทยหรือไม่ โดยพิจารณาจากการใช้ยาทาและยารับประทานในรักษา ได้แก่ Unpaired T test โดยใช้ p -value <0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ

สถิติที่ใช้เพื่อศึกษาหาความต่างของระดับการติดสีสารมิวซินในกลุ่มผู้ป่วย DLE ที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่ และผู้ป่วยที่ได้ยารับประทานรักษาผิวหนัง DLE ได้แก่ Unpaired T test โดยใช้ p -value <0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ

สถิติที่ใช้เพื่อศึกษาความสอดคล้องในการประเมินการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผิวหนัง DLE จากตรวจพยาธิแพทย์จำนวน 3 ท่าน ได้แก่ Two-way mixed effect model

ข้อมูลทั้งหมดวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม STATA/IC (version 12.1) program

บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ทำการศึกษามาจากเกณฑ์การคัดเลือก คือ ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ด้วยโรคผิวหนังที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อ และได้รับการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาเป็น DLE และสามารถติดตามเวชระเบียนได้ โดยต้องไม่เคยได้รับการวินิจฉัยเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่มีสารมิวซินสะสมในชั้นหนังแท้เพิ่มขึ้นได้เช่นกัน ได้แก่ Primary mucinosis เช่น Scleromyxedema, Reticular erythematosus mucinosis, Papulonodular mucinosis หรือ Secondary mucinosis ได้แก่ Dermatomyositis, Grave's disease หรือ เมื่อติดตามข้อมูลทางเวชระเบียนแล้วพบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยคลินิกเป็นโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ DLE จากการเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 มกราคม 2560 พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 120 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น DLE จากการผลทางจุลพยาธิวิทยา มีผู้ป่วยจำนวน 43 คน ถูกคัดออกเนื่องจากจำนวน 16 คน ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่น ๆ จากเวชระเบียน ได้แก่ ผื่นผิวหนังลุ่ ปัสชนิดเฉียบพลัน (acute cutaneous lupus erythematosus), ไชมันใต้ผิวหนังอักเสบ (lupus panniculitis) โรค tumid lupus erythematosus, โรค lentigo maligna, โรค pemphigus foliaceus, โรค poikiloderma of Civatte, โรค En coup de sabre, โรค rocasea, โรค seborrheic keratosis, โรคผื่นผิวหนังอักเสบ (eczema), รอยดำหลังการรักษา (post-inflammatory hyperpigmentation) ผู้ป่วยจำนวน 1 คน ได้รับการวินิจฉัยเป็น Graves' disease ผู้ป่วยจำนวน 6 คน ขึ้นเนื้อตัวอย่างสุญหาย ผู้ป่วยจำนวน 3 คน ขึ้นเนื้อได้มาจากหนังศีรษะแนวตัดขวางไม่สามารถประเมินการติดตามระดับชั้นของหนังแท้ได้ และ ผู้ป่วยจำนวน 17 คน เวชระเบียนหายไปหรือไม่สามารถตามข้อมูลที่ใช้ในการวินิจฉัย SLE ได้ สุดท้ายมีผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 77 คน

ในผู้ป่วย DLE ที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด เป็นเพศหญิงจำนวน 56 คน (ร้อยละ 73) เป็นเพศชายจำนวน 21 คน (ร้อยละ 27) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 43 ปี โดยพบผู้ป่วย ตั้งแต่อายุ 13 จนถึง 78 ปี มีประวัติครอบครัวเป็น SLE จำนวน 4 คน (ร้อยละ 5.2) ไม่พบผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็น DLE ผู้ป่วยสูบบุหรี่ จำนวน 7 คน (ร้อยละ 9.1) ผู้ป่วยดื่มสุรา จำนวน 6 คน (ร้อยละ 7.8) (ตารางที่ 2)

การกระจายตัวของผื่น DLE พบว่า ผู้ป่วย จำนวน 49 คน (ร้อยละ 64) มีผื่น DLE ที่บริเวณศีรษะและลำคอ (localized DLE) ผู้ป่วย จำนวน 28 คน (ร้อยละ 36) มีผื่น DLE บริเวณใต้ศีรษะและลำคอลงมา (generalized DLE) โดยตำแหน่งที่พบผื่น DLE ได้แก่ หน้า 42 คน (ร้อยละ 54.5) หู 35 คน (ร้อยละ 45.4) หนังศีรษะ 29 คน (ร้อยละ 37.6) แขนขา 20 คน (ร้อยละ 25.9) ลำตัวและหลัง 15 คน (ร้อยละ 19.4) ริมฝีปาก 11 คน (ร้อยละ 14.2) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยสามารถมีผื่นได้มากกว่า 1 ตำแหน่ง

อาการอื่นๆ ที่พบร่วมในผู้ป่วย DLE ได้แก่ ผื่น malar rash จำนวน 10 คน (ร้อยละ 13) อาการปวดข้อและข้ออักเสบ จำนวน 7 คน (ร้อยละ 9.1) ผลตรวจทางปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดงหรือมีโปรตีนในปัสสาวะ จำนวน 11 คน (ร้อยละ 25) (ตารางที่ 2)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบผู้ป่วยที่ให้ผลบวก ANA titer $\geq 1:160$ จำนวน 50 คน (ร้อยละ 64.2) โดยรูปแบบที่พบมากที่สุดคือ fine speckled (ร้อยละ 64) รองลงมาคือ homogenous pattern (ร้อยละ 52%) โดยผู้ป่วยหนึ่งคนสามารถเจอได้มากกว่า 1 รูปแบบ ผู้ป่วยให้ผลบวก anti-dsDNA antibody (≥ 100) จำนวน 16 คน (ร้อยละ 20.7) และ ผู้ป่วยให้ผลบวก anti-Sm antibody (≥ 20) จำนวน 6 คน (ร้อยละ 7.7) นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกจำนวน 19 คน (ร้อยละ 24) ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า $4000/\text{mm}^3$ จำนวน 9 คน (ร้อยละ 11.6) ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำกว่า $1500/\text{mm}^3$ จำนวน 18 คน (ร้อยละ 23.3) และผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100,000/\text{mm}^3$ จำนวน 4 คน (ร้อยละ 5.2) (ตารางที่ 2)

การรักษาผื่น DLE ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการยาทาสเตียรอยด์ความแรงปานกลางถึงมาก (moderate to high-potency topical steroid) และยายับยั้งแคลซินูริน(Calcineurin inhibitor) จำนวน 64 คน (ร้อยละ 83) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยารับประทานได้แก่ ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) จำนวน 38 คน (ร้อยละ 49.4) ยาเพรดนิโซโลน(prednisolone) จำนวน 18 คน (ร้อยละ 23.4) และยากดภูมิอื่นๆ จำนวน 7 คน (ร้อยละ 9.1) ได้แก่ ยาเมโทเทรกเซท (methotrexate) ยาคลอโรควิน(chloroquine) ยาอะซาไธโอพรีน(azathioprine) ยาไมโคฟีโนเลต โมฟีทิล(mycophenolate mofetil) และยาแดพโซน(dapsone) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ตารางแสดงจำนวนและร้อยละของคุณลักษณะของประชากรในการศึกษา(จำนวน 77 คน)

ข้อมูล	จำนวน(คน)	ร้อยละ
อายุ	77	100
Mean age (SD) = 42.16 (16.4) ปี		
เพศ		
- ชาย	21	27
- หญิง	56	73
ประวัติคนครอบครัวเป็นโรค DLE		
- มี	0	0
- ไม่มี	77	100
ประวัติคนครอบครัวเป็นโรค SLE		
- มี	4	5.2
- ไม่มี	73	94.8
ประวัติการสูบบุหรี่*		
- มี	5	6.4
- ไม่มี	58	75.3
- ไม่ทราบประวัติ	14	18.3
ประวัติการดื่มสุรา*		
- มี	6	7.8
- ไม่มี	66	77.9

- ไม่ทราบประวัติ	5	14.3
ลักษณะของผื่น DLE		
การกระจายของผื่น DLE	49	64
- Localized	28	36
- Generalized		
ตำแหน่งของผื่น DLE**		
- ใบหน้า	42	54.5
- หนังศีรษะ	29	37.6
- หู	35	45.5
- ริมฝีปาก	11	14.2
- แขนขา	20	25.9
- ลำตัว	15	19.4
อาการอื่นๆ**		
- ผื่น malar rash	10	13
- อาการปวดข้อและข้ออักเสบ	7	9.1
- ผลตรวจทางปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง หรือมีโปรตีนในปัสสาวะ	11	25
ผลทางห้องปฏิบัติการ*		
- Postive ANA titers ($\geq 1:160$)	50	64.2
- Postive Anti-dsDNA antibody (≥ 100)	16	20.7
- Anti-Sm antibody (≥ 20)	6	7.7
- ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก (Hemolytic anemia)	19	24.6
- เม็ดเลือดขาว $< 4000/\text{mm}^3$ (Leukopenia)	9	11.6
- เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ $< 1500/\text{mm}^3$ (Lymphopenia)	18	23.3
- เกล็ดเลือด $< 100,000/\text{mm}^3$ (Thrombocytopenia)	4	5.2
การรักษาที่ได้รับ***		
- ยาทา	64	83.1
- ยากิน	44	57.1

*ผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถตามประวัติได้

**ผู้ป่วย 1 คน มีผื่นได้มากกว่าเท่ากับ 1 ตำแหน่ง

***ผู้ป่วย 1 คน ได้รับการรักษาได้มากกว่า 1 อย่าง

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค SLE จำนวน 28 คน (ร้อยละ 36.4) พบผู้ป่วย DLE ที่พัฒนาเป็นโรค SLE จำนวน 8 คน (ร้อยละ 10.4) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น SLE ก่อนแล้วมีผื่น DLE ภายหลัง จำนวน 5 คน (ร้อยละ 6.5) ผู้ป่วยมีผื่น DLE ร่วมกับอาการระบบอื่นๆ และได้รับการวินิจฉัย SLE พร้อมกัน จำนวน 15 คน (ร้อยละ 19.5) ระยะเวลาที่ใช้ในการติดตาม 1 เดือน จนถึง 8 ปี ระยะเวลาเฉลี่ย 3 ปี (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ตารางแสดงข้อมูลการวินิจฉัยโรคของประชากรในการศึกษา (จำนวน 77 คน)

ข้อมูล	จำนวน(คน)	ร้อยละ
- ผื่น DLE เท่านั้น	49	63.6
- ผื่น DLE พัฒนาเป็นโรค SLE	8	10.4
- โรค SLE ที่มีผื่น DLE ตามมา	5	6.5
- ผื่น DLE และโรค SLE วินิจฉัยพร้อมกัน	15	19.5

การติดสี alcian blue ของสารมิวซินในหนังแท้ พบว่าค่าเฉลี่ยของการติดสีของมิวซินในชั้นเนื้อทั้งชั้น เท่ากับ 0.94 ± 0.82 ค่าสูงสุดของการติดสีของมิวซินในชั้นเนื้อทั้งชั้น คะแนนเท่ากับ 3 จำนวน 13 คน (ร้อยละ 16.9) คะแนนเท่ากับ 2 จำนวน 24 คน (ร้อยละ 31.2) คะแนนเท่ากับ 1 จำนวน 20 คน (ร้อยละ 26) และ คะแนนเท่ากับ 0 จำนวน 20 คน (ร้อยละ 26) เมื่อดูการติดสีของมิวซินในแต่ละชั้นหนังแท้ของชั้นเนื้อ ในชั้น papillary dermis ไม่พบการติดสีมิวซินที่คะแนนเท่ากับ 3 แต่พบติดสีมิวซินที่คะแนนเท่ากับ 2 จำนวน 6 คน (ร้อยละ 7.8) คะแนนเท่ากับ 1 จำนวน 27 คน (ร้อยละ 35.1) และ คะแนนเท่ากับ 0 จำนวน 44 คน (ร้อยละ 57.1) ในชั้น superficial reticular dermis พบติดสีมิวซินที่คะแนนเท่ากับ 3 จำนวน 5 คน (ร้อยละ 6.5) คะแนนเท่ากับ 2 จำนวน 26 คน (ร้อยละ 33.5) คะแนนเท่ากับ 1 จำนวน 23 คน (ร้อยละ 30) และ คะแนนเท่ากับ 0 จำนวน 23 คน (ร้อยละ 30) ในชั้น deep reticular dermis พบคะแนนเท่ากับ 3 จำนวน 9 คน (ร้อยละ 11.7) คะแนนเท่ากับ 2 จำนวน 19 คน (ร้อยละ 24.7) คะแนนเท่ากับ 1 จำนวน 18 คน (ร้อยละ 23.4) และ คะแนนเท่ากับ 0 จำนวน 31 คน (ร้อยละ 40.3) และเมื่อดูการติดสีมิวซินเท่านั้น พบจำนวนผู้ป่วยที่ติดสีของการมิวซิน จำนวน 57 คน (ร้อยละ 74) ผู้ป่วยที่ไม่พบการติดสีของการมิวซิน จำนวน 20 คน (ร้อยละ 26) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ตารางแสดงการติดสีของมิวซินในหนังแท้ของผู้ป่วยโรค DLE (จำนวน 77 คน)

ข้อมูล	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซิน (Mean of mucin score) Mean (SD) 0.94 (0.82)	77	100
ค่าสูงสุดของการติดสีสารมิวซิน (Maximum of mucin score)		
- คะแนน 0	20	26

- คะแนน 1	20	26
- คะแนน 2	24	31.2
- คะแนน 3	13	16.9
ค่าการติดสีมีวชินในแต่ละชั้นของหนังแท้		
Papaillary dermis		
- คะแนน 0	44	57.1
- คะแนน 1	27	35.1
- คะแนน 2	6	7.8
- คะแนน 3	0	0
Superficial reticular dermis		
- คะแนน 0	23	30
- คะแนน 1	23	30
- คะแนน 2	26	33.5
- คะแนน 3	5	6.5
Deep reticular dermis		
- คะแนน 0	31	40.3
- คะแนน 1	18	23.4
- คะแนน 2	19	24.7
- คะแนน 3	9	11.7
การพบการติดสีมีวชินในหนังแท้		
- พบการติดสี	57	74
- ไม่พบการติดสี	20	26

ความสัมพันธ์ของการติดสีสารมีวชินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับการเป็นโรค SLE

ตารางที่ 5 ตารางแสดงความสัมพันธ์ของการติดสีสารมีวชินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับการเป็นโรค SLE

ข้อมูล	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)*
ค่าเฉลี่ยการติดสีสารมีวชิน	1.03 (0.55-1.92)	0.97 (0.49-1.92)
ค่าสูงสุดของการติดสีสารมีวชิน	1.05 (0.67-1.64)	0.98 (0.6-1.58)
การติดสีสารมีวชินในแต่ละชั้นหนังแท้		
- Papillary dermis	0.84 (0.4-1.77)	0.7 (0.31-1.57)
- Superficial reticular demis	1.15 (0.7-1.9)	1.06 (0.62-1.85)
- Deep reticular dermis	0.99 (0.64-1.54)	1.04 (0.64-1.66)
การพบการติดสีของสารมีวชิน	0.97 (0.33-2.85)	1.01 (0.31-3.32)

*ปรับปัจจัยเรื่องของเพศและการกระจายของผื่น

จากตารางที่ 5 แสดงการศึกษาความสัมพันธ์ของการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับการเป็นโรค SLE พบว่าค่าเฉลี่ยของการติดสีสารมิวซิน [OR=0.97 (95%CI0.49-1.92)] ค่าสูงสุดของการติดสีสารมิวซิน [OR=0.98 (95%CI0.6-1.58)] การติดสีของสารมิวซินแต่ละชั้นหนังแท้ [Papillary dermis : OR=0.7 (95%0.31-1.57), Superficial reticular dermis: OR=1.06 (95%CI0.62-1.85), Deep reticular dermis: OR=1.04 (95%CI0.64-1.66)] และการพบการติดสีของสารมิวซิน [OR=1.01 (95%CI0.31-3.32)] ไม่สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE โดยปรับปัจจัยเรื่องของเพศและการกระจายของผื่น

ความสัมพันธ์ของการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับ Positive ANA titers ($\geq 1:160$)

ตารางที่ 6 ตารางแสดงความสัมพันธ์ของการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับ Positive ANA titers ($\geq 1:160$)

ข้อมูล	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)*
ค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซิน	1.33 (0.7-2.53)	1.2 (0.61-2.38)
ค่าสูงสุดของการติดสีสารมิวซิน	1.14 (0.72-1.78)	1.03 (0.63-1.67)
การติดสีสารมิวซินในแต่ละชั้นหนังแท้		
- Papillary dermis	1.1 (0.52-2.3)	0.84 (0.36-1.94)
- Superficial reticular dermis	1.26 (0.76-2.11)	1.1 (0.63-1.95)
- Deep reticular dermis	1.24 (0.78-1.95)	1.28 (0.79-2.07)
การพบการติดสีของสารมิวซิน	2 (0.69-5.76)	1.91 (0.61-5.99)

*ปรับปัจจัยเรื่องของเพศและการกระจายของผื่น

จากตารางที่ 6 แสดงการศึกษาความสัมพันธ์ของการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับ Positive ANA titers ($\geq 1:160$) พบว่าค่าเฉลี่ยของการติดสีสารมิวซิน [OR=1.2 (95%CI0.61-2.38)] ค่าสูงสุดของการติดสีสารมิวซิน [OR=1.03 (95%CI0.63-1.67)] การติดสีของสารมิวซินแต่ละชั้นหนังแท้ [Papillary dermis: OR=0.84 (95%0.36-1.94), Superficial reticular dermis: OR=1.1 (95%CI0.63-1.95), Deep reticular dermis: OR=1.28 (95%CI0.79-2.07)] และการพบการติดสีของสารมิวซิน [OR=1.91 (95%CI0.61-5.59)] ไม่สัมพันธ์กับ Positive ANA titers ($\geq 1:160$) โดยปรับปัจจัยเรื่องของเพศและการกระจายของผื่น ไม่สามารถหาความสัมพันธ์ของการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับ anti-dsDNA antibody และ anti-Sm antibody เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องของจำนวนผู้ป่วยที่นำมาคำนวณทางสถิติ

ความต่างของค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ในกลุ่มตัวแปรอื่นๆ

ตารางที่ 7 ตารางแสดงความต่างของค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ในกลุ่มตัวแปรอื่นๆ

ข้อมูล	จำนวน	Mean (SD)	p-value
การกระจายของผื่น			
- Localized	27	1.07 (0.83)	0.27
- Generalized	50	0.86 (0.81)	
การใช้ยารับประทาน*			
- ไข้	44	0.93 (0.87)	0.89
- ไม่ใช่	33	0.91 (0.73)	
ประวัติการสูบบุหรี่**			
- มี	5	1.16 (0.91)	0.01
- ไม่มี	58	2.2 (0.84)	

*ผู้ป่วย 1 คน ได้รับการรักษาได้มากกว่า 1 อย่าง

**ผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถตามประวัติได้

จากตารางที่ 7 แสดงความต่างของค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ในเรื่องของการกระจายของผื่นพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ระหว่างผู้ป่วยที่มีผื่นแบบ Localized DLE และ Generalized DLE ($p\text{-value}>0.05$) ในเรื่องของการใช้ยารับประทานในการรักษาผื่น DLE ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ระหว่างผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยารับประทานในการรักษา ($p\text{-value}>0.05$) แต่พบว่าผู้ป่วย DLE ที่สูบบุหรี่มีค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อสูงกว่าผู้ป่วย DLE ที่ไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.01$)

ความสอดคล้องในการประเมินการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE จากตจพยาริแพทย์จำนวน 3 ท่าน เท่ากับ 0.78 (ความสอดคล้องดี)

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

โรคผื่นผิวหนังรูปสัณฐานรีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (Discoid Lupus Erythematosus, DLE) เป็นโรคผื่นผิวหนังรูปสัณฐานรีมาโตซัส ชนิดเรื้อรัง (Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus, CCLE) ชนิดหนึ่งที่เจอได้ในเวชปฏิบัติ โดยผู้ป่วยผื่นผิวหนัง DLE มีโอกาสที่จะเป็นโรครูปสัณฐานรีมาโตซัสทั่วร่างกาย (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) ประมาณ 5-25%^(2, 3) โรค SLE เป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในหลายระบบของร่างกาย มีความหลากหลายของอาการทางคลินิก และส่งผลให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ ก่อให้เกิดความกังวลกับผู้ป่วยผื่นผิวหนัง DLE และผู้ดูแลรักษาว่าผู้ป่วยจะพัฒนาเป็นโรค SLE ในอนาคตได้หรือไม่ มีปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางห้องปฏิบัติการที่เป็นตัวพยากรณ์การเกิดโรค SLE ในผู้ป่วยผื่นผิวหนัง DLE ดังที่กล่าวไปในบทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง แต่ยังไม่เคยมีผู้ใดศึกษาเกี่ยวกับสารมิวซินในหนังแท้ในชั้นเนื้อของผู้ป่วย DLE ในการพยากรณ์โรคมามาก่อนนอกเหนือจากการใช้เป็นส่วนหนึ่งในการวินิจฉัยโรคผื่นผิวหนัง DLE จากชั้นเนื้อ คณะผู้วิจัยจึงดำเนินการศึกษาว่าสารมิวซินในหนังแท้ในชั้นเนื้อของผู้ป่วย DLE มีความสามารถในการพยากรณ์โรค SLE ได้หรือไม่

เนื่องจากไม่เคยมีผู้ใดศึกษาว่าสารมิวซินในหนังแท้ในชั้นเนื้อของผู้ป่วย DLE มีความสามารถในการพยากรณ์โรค SLE มาก่อน คณะผู้วิจัยจึงได้หาตัวแทนของการติดสีของสารมิวซินในหนังแท้ในหลายรูปแบบได้แก่ ค่าเฉลี่ยของการติดสีสารมิวซิน ค่าสูงสุดของการติดสีสารมิวซิน จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าการติดสีของมิวซินในชั้นหนังแท้ระดับตื้น (superficial reticular dermis) และระดับลึก (deep reticular dermis) มีความจำเพาะเจาะจงต่อการวินิจฉัยโรคผื่นผิวหนังรูปสัณฐานรีมาโตซัส เท่ากับ 85.7% และ 93.9% เมื่อเทียบกับโรคผื่นหนังอักเสบอื่นๆ⁽⁴⁾ คณะผู้วิจัยจึงพิจารณาการติดสีในแต่ละชั้นของหนังแท้เป็นตัวแทนหนึ่งในการพยากรณ์โรคเช่นกัน นอกจากนี้ยังดูการติดสีของสารมิวซินเทียบกับการไม่ติดสีของสารมิวซินเพื่อพิจารณาความสำคัญของการติดสีสารมิวซิน

จากการศึกษา ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย DLE ในการศึกษา จำนวน 77 คน พบ ผู้ป่วยเพศหญิง จำนวน 56 คน ผู้ป่วยเพศชาย จำนวน 21 คน สัดส่วนผู้ป่วยเพศหญิงต่อเพศชาย 2.67 ต่อ 1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต^(3, 16, 35) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 43 ปี อายุน้อยสุดที่ 13 ปี และอายุมากที่สุดที่ 78 ปี พบว่าการกระจายของประชากรค่อนข้างกว้างครอบคลุมหลายช่วงอายุ และ อายุเฉลี่ยสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตเช่นกัน^(3, 16, 35) ลักษณะการกระจายตัวของผื่น DLE ได้แก่ Localized DLE จำนวน 49 คน และ Generalized DLE จำนวน 28 คน และตำแหน่งของการเกิดผื่น ที่พบมากที่สุดบริเวณของ หน้า ใบหู และหนังศีรษะ ผลทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยที่ให้ผลบวก ANA titers \geq 1:160 จำนวน 50 คน คิดเป็นร้อยละ 64.2 โดยรูปแบบที่พบมากที่สุด คือ fine speckled type และ homogenous pattern และพบผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ให้ผลบวก anti-dsDNA antibody และ anti-Sm antibody สอดคล้องกับการศึกษาในอดีต^(8, 36)

จากผลการศึกษา มีผู้ป่วยที่มีผื่น DLE โดยไม่มีอาการร่วมระบบอื่นๆ จำนวน 49 คน ผู้ป่วยที่

มีผื่น DLE ร่วมกับการเป็นโรค SLE จำนวน 28 คน โดยผู้ป่วยที่เป็นโรค DLE และพัฒนาเป็น SLE ภายหลังมีจำนวน 8 คน คิดเป็น ร้อยละ 10 ของจำนวนผู้ศึกษาทั้งหมด จากการศึกษาในอดีตพบว่า ผู้ป่วย DLE โอกาสจะพัฒนาเป็นโรค SLE ได้ประมาณ 5-25% ของผู้ป่วย DLE ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งของโรค โดยขึ้นกับปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ การกระจายตัวของผื่น การมีผื่น malar rash ผื่นแพ้แสง ผลการตรวจปัสสาวะมีโปรตีนรั่วหรือเม็ดเลือดในปัสสาวะ อาการปวดข้อและข้ออักเสบ รวมถึงการมีผลบวก ANA titers ในปริมาณสูง เป็นต้น^(2, 3, 33) พบว่าผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังลุปัสอีริยธึมาโตซัสชนิดเรื้อรังที่เป็นเพศหญิง มีโอกาสพัฒนาเป็นโรค SLE ได้มากกว่าเพศชาย⁽¹⁶⁾ แต่ยังไม่มียารายงานในผู้ป่วย DLE จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรค DLE และพัฒนาเป็น SLE ภายหลัง ร้อยละ 10 ของจำนวนผู้ศึกษาทั้งหมด โดยผู้ป่วย DLE เพศชายมีโอกาสพัฒนาเป็นโรค SLE ได้มากกว่าเพศหญิง ระยะเวลาในการติดตามการเกิดโรค โดยนับตั้งแต่วินิจฉัยโรค DLE จนผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น SLE หรือการตรวจติดตามครั้งสุดท้าย ระยะเวลาที่ใช้ในการติดตามตั้งแต่ 1 เดือน จนถึง 8 ปี และระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 3 ปี ซึ่งหากเทียบกับการศึกษาในอดีต เวลาเฉลี่ยอยู่ในช่วง 2-6 ปี^(2, 31, 32) อย่างไรก็ตามหากใช้เวลาติดตามมากขึ้น โอกาสที่จะพบผู้ป่วย DLE พัฒนาเป็น DLE ย่อมเพิ่มขึ้นเช่นกัน

จากผลการศึกษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผื่น DLE โดยไม่มีอาการร่วมระบบอื่นๆ กับผู้ป่วยที่มีผื่น DLE ร่วมกับการเป็นโรค SLE โดยไม่ดูลำดับการเกิดโรค ไม่พบความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ยของการติดสีสารมิวซิน ค่าสูงสุดของการติดสีสารมิวซิน การติดสีของสารมิวซินแต่ละชั้นหนังแท้และการพบการติดสีของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ กับการเป็นโรค SLE โดยปรับปัจจัยเรื่องของเพศและการกระจายของผื่น และไม่ได้นำปัจจัยพยากรณ์ตัวอื่นๆ มาคำนวณด้วยเนื่องด้วยข้อจำกัดของจำนวนผู้ป่วยในการคำนวณสถิติ หมายความว่า การติดสีของสารมิวซินไม่สามารถนำมาพยากรณ์การเกิดโรค SLE ในผู้ป่วย DLE ได้

จากผลการศึกษา ในกลุ่มผู้ป่วย DLE ทั้งหมด ไม่พบความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ยของการติดสีสารมิวซิน ค่าสูงสุดของการติดสีสารมิวซิน การติดสีของสารมิวซินแต่ละชั้นหนังแท้ และการพบการติดสีของสารมิวซินกับการได้ผลบวก ANA titers ($\geq 1:160$) โดยปรับปัจจัยเรื่องของเพศและการกระจายของผื่น จากกลไกการเกิด mucin ที่ชั้นผิวหนัง ของ DLE ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด ที่คาดว่าเกิดจากการที่ dermal fibroblast ถูกกระตุ้นโดยภูมิคุ้มกันผ่านทาง serum factor ต่างๆของผู้ป่วย เช่น immunoglobulin, autoantibody และ cytokine เป็นต้น^(27, 29) หมายความว่า ANA titers อาจไม่ใช่ serum factors ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง mucin ในชั้นหนังแท้ และคณะผู้วิจัยไม่สามารถหาความสัมพันธ์ของการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับ anti-dsDNA antibody และ anti-Sm antibody เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องของจำนวนผู้ป่วยที่นำมาคำนวณทางสถิติ

จากผลการศึกษาความต่างของค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ในเรื่องของการกระจายของผื่นพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ระหว่างผู้ป่วยที่มีผื่นแบบ Localized DLE และ Generalized DLE ซึ่งหมายความว่า การกระจายของผื่น DLE อาจไม่ได้สัมพันธ์กับการติดสีสารมิวซินในชั้นหนังแท้

จากการศึกษาในอดีตที่พบว่าสารมิวซินมีความสำคัญในกระบวนการเกิดโรคคือ การทำหน้าที่เป็น pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) มีฤทธิ์เป็น proinflammatory

effect ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ macrophages และ dendritic cells ดึงดูด immune cells อื่นให้เข้ามามากขึ้น กระตุ้นการทำงานของ neutrophils ส่งผลให้ทำให้เกิดการอักเสบของผื่นมาก แต่จากผลของงานวิจัยซึ่งวัดความรุนแรงของผื่น DLE จากการใช้ยารับประทานในการรักษา^(5, 6) กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกันระหว่างผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยารับประทานในการรักษา

และจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย DLE ที่สูบบุหรี่มีค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อสูงกว่าผู้ป่วย DLE ที่ไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาในอดีตในแง่ของการเกิดผื่น DLE การสูบบุหรี่ทำให้ endothelium cell ตาย จำนวน T cell เพิ่มปริมาณมากขึ้นในผื่น DLE ทำให้ผู้ป่วยมีความไวต่อแสงแดดมากขึ้น มีความจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษาผื่น DLE มากกว่า 1 ตัว และมักต้องต่อการรักษาถึงแม้ว่าความรุนแรงของผื่น DLE ในคนที่สูบบุหรี่ยังมีความหลากหลาย⁽¹⁷⁻²⁰⁾ คณะผู้วิจัยคาดว่าสารมิวซินอาจเป็นปัจจัยอย่างหนึ่งที่มีสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่กับการเกิดผื่น DLE อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

5.2 จุดแข็งของงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นงานวิจัย ณ จุดเวลาหนึ่ง ซึ่งน่าจะเป็นงานศึกษาแรกที่ศึกษาเกี่ยวกับติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE กับการเป็นโรค SLE โดยคณะผู้วิจัยมีเกณฑ์ในการให้คะแนนที่ชัดเจน เมื่อพิจารณาจากค่าความสอดคล้องในการประเมินการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE จากตรวจพยาธิแพทย์จำนวน 3 ท่าน ซึ่งค่อนข้างดี และเนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน เราจึงพิจารณาค่ากลางหลายแบบ ได้แก่ ค่าเฉลี่ยของการติดสีของมิวซิน ค่าสูงสุดของการติดสีของมิวซิน ความสำคัญของการติดสีของมิวซินในแต่ละชั้นของหนังแท้ และการติดสีของสารมิวซินในหนังแท้เท่านั้นด้วย นอกจากนั้นเรายังเก็บรวบรวมปัจจัยอื่นๆ ที่คาดว่าจะมีผลต่อการวินิจฉัย SLE ในผู้ป่วย DLE เพื่อนำมาคิดในกระบวนการทางสถิติด้วย

5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. จำนวนประชากรในการศึกษาจำกัด แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นงานวิจัยย้อนหลัง ณ จุดเวลาหนึ่ง
2. ไม่สามารถระบุตำแหน่งของชั้นเนื้อของผู้ป่วยที่ตัดออกมาได้ จึงอาจมีปัจจัยเรื่องของแสงซึ่งส่งผลต่อการติดสีของสารมิวซินในชั้นหนังแท้ แต่จากผลการศึกษาพบว่า การติดสีของการมิวซินในแต่ละชั้นของหนังแท้ นั้น การติดสีของสารมิวซินในชั้น superficial reticular dermis และ deep reticular dermis มีคะแนนการติดสีสารมิวซินที่มากกว่าชั้น papillary dermis หมายความว่า การติดสีของสารมิวซินมากขึ้นในชั้นที่ลึกกว่า จึงอาจกล่าวได้ว่าปัจจัยในเรื่องของแสงมีผลน้อยต่อปริมาณสารมิวซินในชั้นหนังแท้ของการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม
4. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นงานวิจัยย้อนหลัง ณ จุดเวลาหนึ่ง ยังขาดกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นกลุ่มของตัวอย่างปกติและกลุ่มของผู้ป่วย SLE เพื่อให้นำมาเปรียบเทียบปริมาณการติดสีของมิวซิน
5. ความเสื่อมของชิ้นเนื้อที่ใช้ในงานวิจัย
6. การสูญหายของข้อมูลและเวชระเบียนที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค SLE
7. อาสาสมัครทั้งหมดเป็นเชื้อชาติไทย ไม่สามารถขยายผลไปยังประชากรเชื้อชาติอื่นได้

5.4 สรุปผล

จากการประเมินการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE การเกิดโรค SLE ตามตัวแทนการติดสีมิวซินต่างๆ พบว่า

- ค่าเฉลี่ยของระดับการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE ไม่สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทย

- ค่าสูงสุดของระดับการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE ไม่สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทย

- ระดับการติดสีมิวซินในแต่ละชั้นของหนังแท้ในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE ได้แก่ Papillary dermis, Superficial reticular dermis และ Deep reticular dermis ไม่สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทย

- การติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE ไม่สัมพันธ์กับการเป็นโรค SLE ในประชากรไทย

ระดับการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE ไม่สัมพันธ์กับผลบวก ANA titer $\geq 1:160$ ของผู้ป่วย ในประชากรไทย

ค่าเฉลี่ยของระดับการติดสีมิวซินในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง DLE ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคผื่นผิวหนัง DLE ในประชากรไทย โดยพิจารณาจากการใช้ยารับประทานในรักษา

ค่าเฉลี่ยการติดสีสารมิวซินในชั้นเนื้อผู้ป่วย DLE ที่สูบบุหรี่มีค่าสูงกว่าผู้ป่วย DLE ที่ไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.5 ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาในอนาคตทำในประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้น มีกลุ่มของตัวอย่างที่ปกติและตัวอย่างที่เป็น SLE ร่วมด้วยเพื่อเปรียบเทียบ โดยการเก็บข้อมูลต้องระบุตำแหน่งของชั้นเนื้อชัดเจน เพื่อมาพิจารณาเรื่องของตำแหน่ง กระจายของผื่นและผลของแสงแดดต่อการติดสีสารมิวซิน
2. เพิ่มระยะเวลาในการตรวจตามการเกิดโรค SLE
3. ศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่และปริมาณสารมิวซินในหนังแท้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รายการอ้างอิง

1. Ahmadpoor P, Dalili N, Rostami M. An update on pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:171-84.
2. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2012;166:29-35.
3. Insawang M. KK, Chularojanamontri L.,Tuchinda P.,Pinkaw S. Discoid lupus erythematosus: Description of 130 cases and review of their natural history and clinical course. *Clin Immunol Immunopathol Res* 2010;2:1-8.
4. Vincent JG, Chan MP. Specificity of dermal mucin in the diagnosis of lupus erythematosus: comparison with other dermatitides and normal skin. *J Cutan Pathol* 2015;42:722-9.
5. Achtman JC, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2015;17:182.
6. Chang LM, Maheshwari P, Werth S, Schaffer L, Head SR, Kovarik C, et al. Identification and molecular analysis of glycosaminoglycans in cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *J Histochem Cytochem* 2011;59:336-45.
7. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:135-46.
8. Gronhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J* 2014;5:7-13.
9. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am* 2013;57:631-55.
10. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:306-20.
11. Feletar M, Ibanez D, Urowitz MB, Gladman DD. The impact of the 1997 update of the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of

- systemic lupus erythematosus: what has been changed? *Arthritis Rheum* 2003;48:2067-9.
12. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2014;48-49:14-9.
 13. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
 14. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48-49:10-3.
 15. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:365-81.
 16. Gronhagen CM, Forede CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011;164:1335-41.
 17. Bockle BC, Sepp NT. Smoking is highly associated with discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus tumidus: analysis of 405 patients. *Lupus* 2015;24:669-74.
 18. Messner B, Frotschnig S, Steinacher-Nigisch A, Winter B, Eichmair E, Gebetsberger J, et al. Apoptosis and necrosis: two different outcomes of cigarette smoke condensate-induced endothelial cell death. *Cell Death Dis* 2012;3:e424.
 19. Placzek M, Kerkmann U, Bell S, Koepke P, Przybilla B. Tobacco smoke is phototoxic. *Br J Dermatol* 2004;150:991-3.
 20. Privette ED, Werth VP. Update on pathogenesis and treatment of CLE. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:584-90.
 21. Wenzel J, Zahn S, Tuting T. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: common and different features in distinct subsets. *Lupus* 2010;19:1020-8.
 22. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity* 2006;39:433-44.
 23. Kuhn A, Bijl M. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:389-93.

24. Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:96-104.
25. Verma SM, Okawa J, Propert KJ, Werth VP. The impact of skin damage due to cutaneous lupus on quality of life. *Br J Dermatol* 2014;170:315-21.
26. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgo Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:389-404.
27. Kim JS, Werth VP. Identification of specific chondroitin sulfate species in cutaneous autoimmune disease. *J Histochem Cytochem* 2011;59:780-90.
28. Kanda N, Tsuchida T, Watanabe T, Tamaki K. Cutaneous lupus mucinosus: a review of our cases and the possible pathogenesis. *J Cutan Pathol* 1997;24:553-8.
29. Pandya AG, Sontheimer RD, Cockerell CJ, Takashima A, Piepkorn M. Papulonodular mucinosis associated with systemic lupus erythematosus: possible mechanisms of increased glycosaminoglycan accumulation. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:199-205.
30. Weiser P, Qian Y, Pan J, Zhou X, Lu H, Studelska DR, et al. Activated contact system and abnormal glycosaminoglycans in lupus and other auto- and non-autoimmune diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010;93:443-72.
31. Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol* 1982;118:412-6.
32. Healy E, Kieran E, Rogers S. Cutaneous lupus erythematosus--a study of clinical and laboratory prognostic factors in 65 patients. *Ir J Med Sci* 1995;164:113-5.
33. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol* 1997;77:305-8.
34. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus--the Italian experience. *Lupus* 2000;9:417-23.

35. Ng PP, Tan SH, Koh ET, Tan T. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in a tertiary referral centre in Singapore. *Australas J Dermatol* 2000;41:229-33.
36. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002;20:373-85, v.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

ตารางแสดง เกณฑ์การวินิจฉัยโรค

1997 update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for classification of Systemic Lupus Erythematosus (ACR) และ
The 2012 Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) revised the ACR criteria⁽¹⁴⁾

	1971 ACR	2012 SLICC
Cutaneous manifestation	4 items <ul style="list-style-type: none"> • Malar rash • Discoid rash • Photosensitivity • Oral ulcers 	4 items <ul style="list-style-type: none"> • ACLE/SCLE • CCLE • Oral ulcers • Nonscarring alopecia
Joints	1 item Nonerosive arthritis \geq 2 peripheral joints, characterized by pain, tenderness or swelling	1 item Synovitis \geq 2 peripheral joints, characterized by pain, tenderness, swelling or morning stiffness \geq 30min
Serositis	1 item Serositis (any of the following): pleuritis rub, evidence of pleural effusion, pericarditis, EKG evidence of pericardial fusion	1 item Serositis (any of the following): pleuritis, typical pleurisy > 1day, history, rub, evidence of pleural effusion, pericarditis, typical pericardial pain >1day, EKG evidence of pericardial fusion
Renal disorder	1 item Renal disorder (Any of the following): urine proteinuria > 0.5g/day, cellular casts	1 item Renal disorder (Any of the following): urine protein/creatinine ratio or urinary protein concentration of 0.5 g of protein/24 h,

	1971 ACR	2012 SLICC
		Red blood cell casts
Hematologic disorder	<p>1 item</p> <p>Hematologic disorder (any of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemolytic anemia with elevated reticulocytes • Leukopenia $<4000/\text{mm}^3$ on ≥ 2 occasions, lymphopenia $< 1500/\text{mm}^3$ or ≥ 2 occasions • Thrombocytopenia $<100,000/\text{mm}^3$ 	<p>3 items</p> <p>Hematologic disorder (any of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemolytic anemia • Leukopenia or lymphopenia ($<4000/\text{mm}^3$, $<1000/\text{mm}^3$ separately at least once) • Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$) at least once
Immunologic abnormal	<p>2 items</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive anti-dsDNA, anti-Sm or antiphospholipid antibodies • Positive ANA (by immunofluorescence or an equivalent assay) 	<p>6 items</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive ANA • Positive anti-dsDNA (except ELISA) on ≥ 2 occasions • Anti-Sm • Antiphospholipid antibody (including lupus anticoagulant, false-positive RPR, anticardiolipin, anti-β_2 glycoprotein 1) • Low complement (C3, C4 or CH50) • Direct Coombs test in the absence of hemolytic anemia
Diagnosis	Satisfy 4 or more items	Satisfy 4 items (with one having to be a clinical item and one having to be an immunologic item), e.g. lupus nephritis, in the presence of at least one of the

1971 ACR

2012 SLICC

immunologic variables



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ข

Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

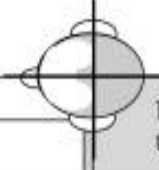
Extent	activity		damage		Anatomical Location	
	Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation		Scarring/ Atrophy/ Panniculitis
		0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentation	0 - absent 1 - scarring 2 - severely atrophic scarring or panniculitis	
	Scalp				See below	Scalp
	Ears					Ears
	Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
	Rest of the face					Rest of the face
	V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
	Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
	Chest					Chest
	Abdomen					Abdomen
	Back, buttocks					Back, buttocks
	Arms					Arms
	Hands					Hands
	Legs					Legs
	Feet					Feet

Mucous membrane	Dyspigmentation
Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)	Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient)
0-absent; 1-lesion or ulceration	0- dyspigmentation usually lasts less than 12 months 1- dyspigmentation usually lasts at least 12 months

Alopecia

Recent Hair loss (within the last 30 days / as reported by patient)

1-Yes
0-No



NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both

Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.

Alopecia (clinically not obviously scarred)	Scarring of the scalp (judged clinically)
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant	0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull

<p>Total Activity Score (For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy,</p> <div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 30px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>	<p>Total Damage Score (For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation,</p> <div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 30px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>
---	--

ภาคผนวก ค
แบบบันทึกข้อมูลส่วนตัว

Participant code

Personal Data

Gender Male Female AgeYears.....Months

Weightkg Height.....cm BMI.....

Smoking Yes No Alcohol Yes No

Family history of DLE Yes No Family history of SLE Yes No

Underlying disease Diabetes HIV Malignancy specify.....

Skin diseases specify..... Other.....

Current medication.....

ภาคผนวก ง

แบบบันทึกข้อมูลโรคผิวหนังหนังรูปัสอิริยธามาโตซัสชนิดติสคอยด์

Data of DLE

Location Generalized Localized

Face Scalp Ear Lip Neck
 Upper extremities Lower extremities Trunks

Onset of DLE.....(dd/ mm/ yy)

Duration of DLE before diagnosisMonthsDays

Date of Diagnosis.....(dd/ mm/ yy)

Others LE lesion at the same time

 ACLE please

specify.....

 SCLC please specify

.....

 CCLC please

specify.....

 Non specific

LE.....

Treatment of

DLE.....

ภาคผนวก จ

แบบบันทึกข้อมูลโรคภูมิคุ้มกันตัวเอง

Data of SLE

Diagnosis of SLE Yes No

- Rheumatologist Yes No

- 1997 ACR criteria Yes No

- 2012 SLICC Yes No

Date of Diagnosis/last follow up.....

Time DLE to diagnosis of SLEMonths.....Days

Treatment of SLE.....

Criteria for Diagnosis

- Rheumatologist :

Clinical

Lab.....

Criteria for Diagnosis

I. The 1997 update of the 1982 American College of Rheumatology (ACR) revised

criteria for classification of Systemic Lupus Erythematosus

1. Malar rash Yes No
2. Discoid rash Yes No
3. Photosensitivity Yes No
4. Oral ulcer Yes No
5. Nonerosive arthritis Yes No
6. Pleuritis or Pericarditis Yes No
7. Renal disorder Yes No
- Persistent proteinuria >0.5 grams per day or >than 3+ if quantitation not performed OR
- Cellular casts - may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurological disorder Yes (Seizure, psychosis) No
9. Hematologic disorder Yes No
- Hemolytic anemia-with reticulocytosis
- Leukopenia < 4000/mm³ on ≥ 2 occasions
- Lymphopenia < 1500/mm³ on ≥ 2 occasions
- Thrombocytopenia < 100,000/mm³ in the absence of offending drugs
10. Immunological disorder Yes No
- Anti-dsDNA antibody to native DNA in abnormal titer

Anti-Sm : presence of antibody to Sm nuclear antigen

Positive finding of antiphospholipid antibodies

(Lupus anticoagulant, Anti cardiolipin antibody, Anti B2 glycoprotein I antibody)

11. Positive Antinuclear antibody Yes No

Pattern.....



II. The 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification (SLICC) Criteria

Clinical criteria

1. Acute cutaneous lupus Yes No
2. Chronic cutaneous lupus Yes No
3. Oral ulcers or nasal ulcers Yes No
4. Nonscarring alopecia Yes No
5. Synovitis Yes No
6. Serositis Yes No
7. Renal Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein)
>500 mg protein/24 hours or RBC casts
 Yes No
8. Neurologic: seizures, psychosis, mononeuritis multiplex, myelitis, peripheral or cranial neuropathy
 Yes No
9. Hemolytic anemia Yes No
10. Leukopenia (<4,000/mm³ at least once) OR
Lymphopenia (<1,000/mm³ at least once)
 Yes No
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm³) at least once
 Yes No

Immunologic criteria

1. ANA level above laboratory reference range Yes No
2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range
(or 2-fold the reference range if tested by ELISA) Yes No
3. Anti-Sm antibody: presence of antibody to Sm nuclear antigen Yes No
4. Antiphospholipid antibody positivity Yes No
(lupus anticoagulant , Medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM) , anti-B 2-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM), False-positive test result for rapid plasma reagin)
5. Low complement Low C3 Low C4 Low CH50 Yes No
6. Direct Coombs' test in the absence of hemolytic anemia Yes No
- OR Biopsy-proven nephritis compatible with SLE + ANAs or anti-dsDNA antibodies Yes No

ภาคผนวก ฉ

แบบบันทึกข้อมูลผลทางพยาธิวิทยา

Histopathological Data

Date of biopsy.....(dd/ mm/ yy)

Location.....

First diagnosis from biopsy.....

Definite Diagnosis from biopsy

Mucin score

- | | | | | |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| - Papillary dermis | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| - Superficial reticular dermis | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| - Deep reticular dermis | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

หมายเหตุ

ประเมินการติดสี Alcian blue ของสาร mucin ในชั้นหนังแท้ (Dermis) ทั้ง 3 ระดับ คือ Papillary dermis, Superficial reticular dermis และ Deep reticular dermis โดยมีเกณฑ์การให้เป็นคะแนน

(Mucin score) ดังนี้

0 = ไม่ติดสีเลย (Absent)

1 = ติดสีเล็กน้อยแทบสังเกตไม่ได้ (Scant wisps of mucin that are barely noticeable)

2 = ติดสีปานกลางแทรกระหว่างช่องว่างของเส้นใยคอลลาเจน (Moderate amount of mucin almost filling the spaces between collagen fibers)

3 = ติดสีปริมาณมากเต็มช่องว่างของเส้นใยคอลลาเจน (Abundant mucin filling and expanding the spaces between collagens fibers)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นางสาวเบญจพร ศรีสันติธรรม
วัน/เดือน/ปีเกิด	วันที่ 19 เมษายน พ.ศ. 2532 จังหวัดกรุงเทพมหานคร
การศึกษา	
พ.ศ. 2557	แพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เกียรตินิยม อันดับ 1)
พ.ศ. 2561	นิสิตแพทย์ปริญญาโท ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาตจวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
การทำงาน	
พ.ศ. 2557-2559	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ ศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุ โรงพยาบาลชลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ