

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากเซลล์ผิวหนังแบ่งตัวเร็วกว่าปกติ (hyperproliferative keratinocytes) ทำให้ชั้นหนังกำพร้าหนาตัวขึ้นและเป็นขุย ผื่นที่เกิดขึ้นมีลักษณะที่นูนแดง ขอบเขตชัดเจนปกคลุมด้วยสะเก็ดสีเงิน (silver-white scale) นอกจากนี้จะพบผื่นที่ผิวหนัง ศีรษะ เช้า คอ หรือผื่นทั่วตัวแล้ว ยังพบความผิดปกติของเล็บร่วมด้วย (1) โดยประมาณร้อยละ 5-42 ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีอาการข้ออักเสบ (arthritis) (2) ผู้ป่วยโรคนี้จะมีอาการปรากฏให้เห็นตั้งแต่แรกเกิดไปจนถึงวัยชราส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 10-30 ปี ผู้ชายจะมีโอกาสเป็นโรคนี้มากกว่าผู้หญิงเล็กน้อย (3,4) ในปัจจุบัน มีรายงานว่า ประชากรโลกป่วยเป็นโรคสะเก็ดเงินประมาณ 125 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 0.5-4 ของประชากรทั่วโลก เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของจำนวนผู้ป่วย และไม่มีการรักษาที่ทำให้หายขาด จึงเป็นเหตุผลที่ชาวโลกควรตระหนัก โดยให้ความสำคัญกับโรคนี้เพิ่มขึ้น ทั้งนี้มีการกำหนดให้วันที่ 29 ตุลาคมของทุกปี เป็นวันโรคสะเก็ดเงินโลก (world psoriasis day) เพื่อกระตุ้นให้สังคมโลกมีความตื่นตัวต่อโรค โดยถือว่ปี 2547 เป็นปีแรกที่มีการจัดงานวันสะเก็ดเงินโลกในกลุ่มประชากรไทย โรคนี้จัดอยู่ในอันดับ 1 ใน 5 ของโรคผิวหนังทั้งหมดที่พบบ่อยสำหรับประชากรไทย โดยมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ (5)

ในอดีต มีความเข้าใจกันว่าโรคสะเก็ดเงินมีสาเหตุจากความผิดปกติของการแบ่งเซลล์ผิวหนัง (abnormal keratinocyte proliferation) เท่านั้น แต่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่า ความผิดปกติดังกล่าวไม่ได้เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรค โดยสาเหตุที่สำคัญมาจากระบบภูมิคุ้มกันมีความบกพร่อง และจัดเป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองชนิด T-cell-mediated autoimmune disease (6,7) ซึ่งมีการพิสูจน์ว่า มีผลมาจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่ชัดเจน (8) โดยพบว่ามีความไม่สมดุลของ cytokines ที่สร้างมาจาก T helper cells type-1 (Th1 cells) และ T helper cells type-2 (Th2 cells) นั่นคือ cytokines ที่สร้างมาจาก Th2 cells ลดลง แต่มีการเพิ่มปริมาณของ cytokines ที่สร้างมาจาก Th1 cells การเปลี่ยนแปลงของระดับ cytokines ที่เกิดขึ้น ไม่ได้มีผลกระทบต่อผิวหนังบริเวณรอยโรค (local) เท่านั้น แต่ลักษณะที่เกิดขึ้นยังเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันทั่วร่างกาย (systemic) อีกด้วย (9,10,11) โดยในที่สุด เม็ดเลือดขาวชนิด T cells เคลื่อนที่เข้ามาในชั้นหนังแท้ จนนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพที่ผิวหนัง

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคทางพันธุกรรมชนิดหนึ่งที่มีแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ค่อนข้างไม่ชัดเจน โดยมีหลักฐานที่แสดงว่า อัตราการเกิดโรคมีความเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม โดยพบว่าในเครือญาติอันดับต้น (first degree relatives) ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน มี

โอกาสเป็นโรคสูงขึ้นถึง 50 เท่า กล่าวคือถ้าบิดาหรือมารดาเป็นโรค บุตรที่เกิดมาจะมีโอกาสเป็นโรคนี้สูงถึงร้อยละ 65-83 และถ้าบิดาหรือมารดาเพียงคนเดียวเป็นโรค บุตรที่เกิดมาจะมีโอกาสเป็นโรคนี้ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 28-50 แต่ถ้าบิดาหรือมารดาไม่เป็นโรคนี้เลย บุตรจะยังมีโอกาสเป็นโรคนี้น้อยลงไปอีกเหลือเพียงร้อยละ 4 และถ้ามีพี่น้องในครอบครัวเป็นโรคนี้โดยที่บิดามารดาไม่เป็นโรค บุตรคนถัดไปมีโอกาที่จะเป็นโรคสูงขึ้นร้อยละ 24 (12) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทางด้านพันธุกรรมที่แสดงถึงบทบาทของยีนหลายยีนบนโครโมโซมต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคนี้ เช่น human leukocyte antigen (HLA), immunoglobulin super family gene cluster, epidermal differentiation complex gene cluster และ Interleukin (IL) -10 เป็นต้น (13) อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบดีว่า นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรมแล้ว ยังมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและปัจจัยอื่นๆ เป็นตัวกระตุ้น และมีผลต่อการเกิดโรค การดำเนินโรคและความรุนแรงของโรค ได้แก่ ความเครียด (stress) การบาดเจ็บทางกาย (physical trauma หรือ Koebner phenomenon) การติดเชื้อบางประเภท เช่น Human Immunodeficiency Virus และ Streptococcus อากาศเย็น และผลของการใช้ยาบางประเภท เช่น lithium, beta-adrenergic antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, iodine, digoxin และ clonidine เป็นต้น (14) ดังนั้น สาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรคสะเก็ดเงินจึงอาจจะเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันและทางพันธุกรรม รวมถึงมีปัจจัยเสริมอื่นๆ จากสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้น อย่างไรก็ตาม กลไกหรือปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อโรคยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน แม้โรคนี้จะไม่ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ แต่มีผลต่อสภาพทางจิตใจ สังคมและเศรษฐกิจของผู้ป่วย รวมทั้งผู้ใกล้ชิดอย่างยิ่ง

การรักษาโรคสะเก็ดเงินมีหลายรูปแบบตั้งแต่การทายาเฉพาะที่ไปจนถึงการรักษาโดยการให้ยาชนิดฉีดหรือรับประทาน การรักษาที่ผ่านมาก็ยังไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจนัก และมักจะประสบปัญหาเรื่องผลข้างเคียงของการรักษา เนื่องจากกลไกการเกิดหรือการดำเนินของโรคสะเก็ดเงิน ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด คณะนักวิจัยหลายกลุ่มจึงได้พยายามศึกษาค้นคว้ายีนและโมเลกุลต่างๆ ซึ่งคาดว่าจะสัมพันธ์กับโรคนี้ (15) โดยส่วนใหญ่เป็นหลักฐานการศึกษาที่แสดงถึงกลไกของโรคว่ามีความสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกัน แนวทางการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในยุคปัจจุบัน จึงมุ่งเน้นไปในการรักษาแบบเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory therapy) จากการศึกษาสารชีวโมเลกุลในระบบภูมิคุ้มกันที่มีบทบาทต่อพยาธิสภาพของโรคนี้ เป็นที่ทราบกันว่า สาเหตุหนึ่งที่สำคัญของโรคผิวหนังชนิดต่างๆ รวมถึงโรคสะเก็ดเงิน คือ สภาวะเครียด โดยเฉพาะความเครียดทางอารมณ์ (emotional stress) ที่เกิดขึ้นจากเหตุการณ์ต่างๆ ในชีวิตประจำวันนั้น มีอิทธิพลอย่างยิ่ง (16) ดังนั้น บทบาทของซีโรโทนิน [serotonin หรือ 5-

hydroxytryptophan (5-HT)] ในฐานะที่เป็นสารสื่อประสาทที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการแสดงอารมณ์ จึงได้รับความสนใจที่จะศึกษาวิจัยในโรคสะกดเงิน ซีโรโทนินมิได้มีบทบาทต่อระบบประสาทเท่านั้น แต่มีรายงานว่า สารซีโรโทนินนี้มีบทบาทสำคัญในการปฏิสัมพันธ์ระหว่างระบบประสาท และระบบภูมิคุ้มกัน (neuroimmune interaction) (17) นอกจากนี้ ยังมีรายงานที่ชี้ให้เห็นว่า ซีโรโทนินเป็นตัวกลางเชื่อมโยงการทำงานอย่างใกล้ชิด ระหว่างระบบประสาท ระบบภูมิคุ้มกัน และระบบผิวหนัง (neuro-immuno-cutaneous system) (18) ความสัมพันธ์ระหว่างซีโรโทนินและพยาธิสภาพของโรคสะกดเงินยิ่งมีน้ำหนักมากขึ้น เมื่อมีรายงานว่า ยาต้านโรคซึมเศร้า (anti-depressant drug) ประเภทที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการส่งกลับของซีโรโทนิน ให้ผลดีต่อการรักษาโรคสะกดเงิน (19) และเมื่อเร็วๆ นี้ มีการศึกษาโดยใช้เทคนิค immunohistochemistry ซึ่งพิสูจน์ให้เห็นว่า มีการแสดงออกของซีโรโทนินบริเวณผิวหนังที่มีรอยโรค (lesion) ของผู้ป่วยโรคสะกดเงิน แต่ไม่พบการแสดงออกดังกล่าวในผิวหนังของคนปกติ (20) ทำให้การศึกษบทบาทของซีโรโทนินที่มีต่อพยาธิสภาพหรือกลไกการเกิดโรคสะกดเงินมีความสำคัญและน่าสนใจมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานการวิจัยใดๆ ศึกษาถึงบทบาทของซีโรโทนินในระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยโรคสะกดเงิน ดังนั้น การศึกษบทบาทของซีโรโทนินในระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยโรคนี้ จึงเป็นประเด็นที่ไม่ควรมองข้ามไป โดยคณะผู้วิจัยมุ่งจะศึกษาระดับแอนติบอดีต่อซีโรโทนิน (autoantibodies to serotonin) การหาปริมาณของซีโรโทนินในกระแสเลือด และการวิเคราะห์ความหลากหลาย (polymorphism) ของยีนซีโรโทนินทรานสปอร์เตอร์ (serotonin transporter gene) ที่บริเวณ promoter (5HTTLPR) และ intron2 (5HTTVNTR, STin2) นอกจากนี้แล้วยังนำผลการศึกษามาหาความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคด้วย ซึ่งคณะผู้วิจัยหวังว่าผลของการศึกษาในโครงการวิจัยนี้ จะเป็นองค์ความรู้ใหม่ เพื่อให้เข้าใจกลไกที่ผ่านทางซีโรโทนินที่มีต่อโรคสะกดเงิน ซึ่งจะนำไปสู่การป้องกัน วินิจฉัยและการดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพในอนาคต

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อวิเคราะห์หาความหลากหลายของยีนซีโรโทนินทรานสปอร์เตอร์ ที่บริเวณ promoter และ intron2 ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและคนปกติ
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปริมาณของซีโรโทนินในซีรัม (serum) พลาสมาที่มีปริมาณเกล็ดเลือดสูง (platelet-rich plasma) และเกล็ดเลือด (platelet) ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินกับคนปกติโดยใช้ชุดตรวจวัดสำเร็จรูปซึ่งอาศัยหลักการ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) และเทคนิคโครมาโตกราฟีแบบของเหลวแรงดันสูง (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) ที่พัฒนาขึ้นในห้องปฏิบัติการ
3. เพื่อพัฒนาเทคนิคที่ใช้ในการตรวจหาแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินชนิด IgG และ IgM ในซีรัมของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและคนปกติ
4. เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณซีโรโทนินในกระแสเลือด กับข้อบ่งชี้ความรุนแรงของโรค (PASI score) ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน
5. เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินชนิด IgG และ IgM กับข้อบ่งชี้ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน
6. เพื่อหาความสัมพันธ์ทางด้านโลหิตวิทยาในการบ่งชี้ความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สร้างองค์ความรู้ใหม่ที่แสดงให้เห็นถึงบทบาทของซีโรโทนินและแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินในซีรัม ข้อมูลที่ได้เกี่ยวกับระดับของสารชีวโมเลกุลเหล่านี้ จะนำไปสู่การวินิจฉัย และติดตามการรักษาโรคสะเก็ดเงินได้อย่างมีประสิทธิภาพขึ้น
2. เกิดความเข้าใจในกลไกการเกิดโรคที่แท้จริงโดยนำองค์ความรู้ใหม่ที่เกิดขึ้นไปสู่การพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินได้อย่างถูกต้อง และมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นต่อไป
3. ประยุกต์วิธีการตรวจหาปริมาณแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนิน ซึ่งสามารถนำไปตรวจวัดหาค่า ในซีรัมของผู้ป่วยโรคอื่นๆ ได้ด้วย เช่น Alzheimer's disease, Chronic alcoholism, Depression, Multiple sclerosis, Paranoid schizophrenia, Rheumatoid arthritis และ Schizoaffective psychosis เป็นต้น
4. ได้เทคนิคที่มีการพัฒนาเพื่อใช้ในการตรวจวัดซีโรโทนินในซีรัม พลาสมาที่มีปริมาณเกล็ดเลือดสูง และเกล็ดเลือด ซึ่งมีความจำเพาะและความไวสูง และเป็นวิธีที่ง่ายขั้นตอนไม่ยุ่งยาก ใช้เวลาในการตรวจน้อย การอ่านผลง่าย

การดำเนินงานวิจัยโดยย่อ

1. การแยกเก็บตัวอย่างในส่วนของเลือดครบส่วน (whole blood) ซีรัม พลาสมาที่มีปริมาณเกล็ดเลือดสูง และเกล็ดเลือด
2. การสกัดดีเอ็นเอ (DNA) จากเลือดครบส่วน และนำไปตรวจวิเคราะห์หาความหลากหลายของยีนซีโรโทนินทรานสคริปเตอร์ ที่บริเวณ promoter และ intron2
3. การตรวจหาปริมาณซีโรโทนินในซีรัม พลาสมาที่มีปริมาณเกล็ดเลือดสูง และเกล็ดเลือด โดยใช้ชุดตรวจวัดสำเร็จรูปซึ่งอาศัยหลักการ ELISA และการตรวจวัดโดยเทคนิค HPLC ที่พัฒนาขึ้นในห้องปฏิบัติการ
4. การตรวจหาแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินชนิด IgG และ IgM ในซีรัม โดยใช้เทคนิค ELISA ที่พัฒนาขึ้นในห้องปฏิบัติการ
5. การวิเคราะห์และหาความสัมพันธ์ของผลการทดลองทั้งหมด โดยใช้โปรแกรม SPSS 12.0 และ SigmaPlot 9.0 เพื่อหานัยสำคัญทางสถิติ

ขอบเขตของการวิจัย

คณะผู้วิจัยจะทำการศึกษาเปรียบเทียบ โดยใช้เลือดของกลุ่มผู้ป่วยโรคสะกดเจ็บซึ่งมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ กับกลุ่มคนปกติ ซึ่งเป็นผู้บริจาคโลหิตของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย นิสิต/นักศึกษาและบุคลากรจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ปัญหาจริยธรรม

โครงการวิจัยผ่านการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ และการเจาะเก็บตัวอย่างเลือดนั้น ต้องได้รับการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากเจ้าของเลือด โดยจะเก็บเลือดประมาณ 10 ml ซึ่งนับว่าเป็นการเจาะเลือดเพียงเล็กน้อย โดยทั่วไปจะไม่เกิดอันตรายใดๆ