

รอยโรคไลเคนอยต์ในช่องปากและซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีในผู้ป่วยไทย

Oral Lichenoid Lesions and Serum Antinuclear Antibodies in Thai Patients

ชลากร พฤกษ์ตรากุล (Chalakorn Prucktrakul)* กอบกาญจน์ ทองประสม (Kobkan Thongprasom)**

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ในการให้ผลบวก รูปแบบการติดสีเรืองแสง และระดับไตเตอร์ของซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดี (ANA) ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนอยต์สาเหตุจากยาในช่องปาก เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยไลเคน แพลนัสในช่องปาก และกลุ่มอาสาสมัครปกติ กลุ่มศึกษาประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยไลเคนอยต์สาเหตุจากยาในช่องปากจำนวน 20 ราย กลุ่มผู้ป่วยไลเคน แพลนัสในช่องปากจำนวน 22 ราย และกลุ่มอาสาสมัครปกติจำนวน 24 ราย ผู้ป่วยทุกรายมีการยืนยันการวินิจฉัยทางคลินิกและผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ตรวจหาซีรัม ANA โดยใช้ HEp-2 cells เป็นซับสเตรท ด้วยวิธีอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์ทางอ้อม กำหนดเกณฑ์ไตเตอร์ ระดับต่ำ (1:40-1:80) ระดับกลาง (1:160-1:320) ระดับสูง (>1:640) พบว่าความถี่ของผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อซีรัม ANA ทั้งสองกลุ่มมีมากกว่าในกลุ่มอาสาสมัครปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.01$) รูปแบบการติดสีเรืองแสงชนิดสเปกเคิล และไตเตอร์ระดับต่ำพบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ABSTRACT

The objectives of this study was to evaluate for the frequencies, immunofluorescence staining patterns and titer levels of serum antinuclear antibodies (ANA) in oral lichenoid lesions (induced by medication called oral lichenoid drug reaction [OLDR]) and oral lichen planus (OLP) in Thai patients compared with healthy control group. The study groups comprised of 20 Thai OLDR cases, 22 Thai OLP cases and 24 healthy control subjects. All patients were confirmed diagnosis by clinical and histopathological. Serologic investigation by indirect immunofluorescence technique using HEp-2 cells as substrate to identify ANA under immunofluorescence microscopic. The titers of serum ANA were defined as low (1:40-1:80), medium (1:160-1:320) and high (>1:640). The results showed that frequencies of serum ANA positive in study groups were more than in healthy control subjects ($P<0.01$). Speckled pattern and low titers were the most commonly found in both OLP and OLDR groups.

คำสำคัญ: ไลเคนอยต์ ไลเคน แพลนัส แอนตินิวเคลียร์แอนติบอดี

Key Words: Lichenoid, Lichen planus, Antinuclear antibodies

* นิสิต หลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ศาสตราจารย์ ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ไลเคน แพลนัสในช่องปาก (oral lichen planus; OLP) เป็นโรคเรื้อรังชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อย เป็นโรคที่ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง เนื่องจากผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บหรือหรือปวดแสบปวดร้อน การรักษาโรคนี้ให้หายขาดนั้นทำได้ยาก (Thongprasom et al., 2011; Thongprasom et al., 2013) ในปัจจุบันเชื่อว่าโรคนี้มีพยาธิกำเนิดเกี่ยวข้องกับการทำงานที่ผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (Thomhill, 2001) ในหลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึงกลไกทางภูมิคุ้มกันของการเกิดโรคซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกที่มีแอนติเจนที่จำเพาะ และกลไกที่ไม่มีแอนติเจนที่จำเพาะในการเกิดโรคไลเคน แพลนัสในช่องปาก (Sugerman et al., 2002; Zhao et al., 2002; Lodi et al., 2005) ยังมีรอยโรคในช่องปากอีกชนิดหนึ่งซึ่งทางคลินิกคล้ายคลึงกับไลเคน แพลนัสในช่องปาก แต่พบมีสาเหตุที่ชัดเจน เช่น การสัมผัสวัสดุอุดฟัน ชนิดอะมัลกัม หรือจากการรับประทานยา ซึ่งเรียกว่า รอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปาก (oral lichenoid lesions; OLLs) (Al-hashimi et al., 2007; van der Waal, 2009) ในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างไลเคน แพลนัสในช่องปาก และรอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปาก โดยอาศัยจากลักษณะทางคลินิกหรือจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา นั้นทำได้ยากมากเนื่องจากไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองโรคนี้ (van der Waal, 2009) รอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปากยังแบ่งออกได้เป็นชนิดต่างๆ ได้แก่ รอยโรคไลเคนอยด์สาเหตุจากยาในช่องปาก (oral lichenoid drug reactions; OLDR), รอยโรคไลเคนอยด์ที่เกี่ยวข้องกับการสัมผัสวัสดุทางทันตกรรม (oral lichenoid contact lesion; OLCL) รอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปากสาเหตุจากการต่อต้านจากเนื้อเยื่อปลูกถ่าย (oral lichenoid lesion of graft-versus-host disease; OLL-GVHD) และรอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปากที่ไม่สามารถจัดกลุ่มได้ (OLL unclassified) (Al-Hashimi et al., 2007; van der Waal, 2009) รอยโรคไลเคนอยด์สาเหตุจากยาในช่องปากจะปรากฏขึ้นหลังจากผู้ป่วยมีการรับประทานยา เช่น ยารักษาโรคเบาหวาน ยารักษา

โรคความดันโลหิตสูง ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เพนนิซิลามีน เกลือของทอง (gold salts) เป็นต้น (Serrano-Sanchez et al., 2010) การวินิจฉัยโรคไลเคนอยด์สาเหตุจากยาในช่องปากที่น่าเชื่อถือได้มากที่สุด ก็คือการที่รอยโรคดีขึ้นหลังจากหยุดการรับประทานยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรค และรอยโรคลงมาเป็นซ้ำอีกหลังจากที่ผู้ป่วยกลับมารับประทานยาชนิดเดิมนั้น ในรอยโรค OLCL การที่จะวินิจฉัยแยกโรคนี้ได้รอยโรคต้องมีความสัมพันธ์กับวัสดุที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการเกิดรอยโรค เช่น รอยโรคสัมผัสกับอะมัลกัม เมื่อจัดหรือเปลี่ยนวัสดุที่เป็นสาเหตุออกไป รอยโรคที่เป็น OLCL ส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นโดยอาจใช้ระยะเวลาหลายเดือน วิธีการรักษารอยโรคไลเคน แพลนัสในช่องปาก และรอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปากนั้นมีความสำคัญที่ควรตระหนักให้ดี จึงควรมีการวินิจฉัยโรคให้ได้ถูกต้องก่อนการรักษาผู้ป่วย (Bagan et al., 2004) มีการศึกษาหนึ่งรายงานถึงการพบแอนติบอดีต่อตนเองที่จำเพาะต่อองค์ประกอบของเบซัลเซลล์เมมเบรน (basal cell membrane) ในระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วยโรคไลเคนอยด์ในช่องปาก ซึ่งเรียกว่า เบซัลเซลล์ไซโตพลาสมิก แอนติบอดี (basal cell cytoplasmic antibody) พบว่าแอนติบอดีชนิดนี้มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการรับประทานยารักษาโรคทางระบบของผู้ป่วย สัมพันธ์กับการมีผลการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาว่าเป็นรอยโรคไลเคนอยด์ (lichenoid reaction) และสัมพันธ์กับการที่มีลักษณะทางคลินิกของรอยโรคในช่องปากที่ปรากฏขึ้นเพียงข้างเดียว (unilateral) มีผู้ตั้งข้อสมมติฐานว่าการปรากฏของเบซัลเซลล์ไซโตพลาสมิก แอนติบอดีอาจมีประโยชน์ในแง่ของการเป็นตัวช่วยอีกประการหนึ่งนอกเหนือจากการตรวจทางคลินิกและการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาในการวินิจฉัยรอยโรคในช่องปากว่าอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยรับประทานยา (Lamey et al., 1995) นอกจากนั้นยังมีความน่าสนใจว่ามีการศึกษาก่อนหน้านี้รายงานว่ารอยโรคไลเคน แพลนัสในช่องปากมีความสัมพันธ์กับแอนตินิวเคลียร์

แอนติบอดี (antinuclear antibodies; ANA) อีกด้วย โดยพบซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดี (serum ANA) ถึง 60.9% ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอน แพลีสในช่องปากชาวจีนที่ศึกษา (Chang et al., 2009) จึงเป็นที่น่าสนใจว่าในผู้ป่วยโรคเอน แพลีสในช่องปาก ซึ่งเป็นโรคที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับโรคเอน แพลีสในช่องปากอาจมีความสัมพันธ์กับแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดี ในการศึกษาครั้งนี้จึงสนใจศึกษาผู้ป่วยโรคเอน แพลีสในช่องปากซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยไทย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นการศึกษาครั้งแรกในการหาความสัมพันธ์ระหว่างแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีและรอยโรคเอน แพลีสในช่องปากในผู้ป่วยไทย อีกทั้งยังศึกษารูปแบบของการติดเชื้อเรื้อรังและระดับโปรตีนซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีอีกด้วย การศึกษานี้จึงอาจเป็นประโยชน์ให้ได้มาซึ่งความรู้ใหม่เกี่ยวกับกลไกทางภูมิคุ้มกันอันเป็นพยาธิกำเนิดของโรคเอน แพลีสในช่องปาก เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรค และกระบวนการรักษาโรคทั้งสองชนิดนี้ให้ดีขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 1) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีกับโรคเอน แพลีส และรอยโรคเอน แพลีสในช่องปากในคนไทย
- 2) เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องระหว่างยา และโรคทางระบบ ที่มีผลต่อรอยโรคเอน แพลีสในช่องปาก และระดับของซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีในผู้ป่วยไทย

วิธีการวิจัย

- 1) การออกแบบวิจัย (Research design)
เป็นการวิจัยที่เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยในคลินิก (clinical research) นำข้อมูลในช่วงเวลาหนึ่งมาวิเคราะห์ผล (analytical research design, cross-sectional study)

2) ประชากร หรือ ประชากรตัวอย่าง

กลุ่มประชากรตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคเอน แพลีสและผู้ป่วยที่มีรอยโรคเอน แพลีสในช่องปากที่มารักษาที่คลินิกภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีกลุ่มควบคุม (control) เป็นอาสาสมัครปกติที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีรอยโรคในช่องปาก

การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

ใช้สูตรในการคำนวณขนาดตัวอย่างในการเปรียบเทียบค่าสัดส่วนของประชากรในตัวอย่างสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันซึ่งเหมาะสำหรับการวิจัยแบบ case control หรือ cross-sectional

$$n \text{ แต่ละกลุ่ม} = \frac{[Z_{\alpha}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$\text{เมื่อ } p = (p_1 + p_2)/2$$

ให้ p_1 = สัดส่วนของผู้ที่คาดว่าจะมีปัจจัยเสี่ยง (ANA positive) ในประชากรที่ไม่มีโรค (healthy)

p_2 = สัดส่วนของผู้ที่คาดว่าจะมีปัจจัยเสี่ยง (ANA positive) ในประชากรที่มีโรค (OLP patient)

แทนค่าตัวแปรให้ $p_1 = 0.057$, $p_2 = 0.281$ (อ้างอิงจากการศึกษาของ Chang และคณะ ในปี ค.ศ.2009)

Z_{α} คือ ค่า Z เมื่อกำหนดขนาดของ type I error มักกำหนดค่าไม่เกิน 5 %

หรืออาจเรียกว่าค่า Z ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% = 1.96 (Two – tailed)

$$\text{ดังนั้น } Z_{\alpha} = 1.96$$

Z_{β} คือ ค่า Z เมื่อกำหนดขนาดของ type II error มักกำหนดให้เท่ากับ 10%

$$\text{ดังนั้น } Z_{\beta} = 1.282$$

จากการคำนวณจะได้ค่า n ในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 57 คน

แต่ด้วยข้อจำกัดด้านงบประมาณสนับสนุนและจำนวนผู้ป่วยที่มีอยู่ ในการวิจัยนี้จึงจำเป็นต้องกำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่างในแต่ละกลุ่มดังนี้ คือ กลุ่มผู้ป่วยโรคเอน แพลีสในช่องปาก จำนวน 20 ราย กลุ่มผู้ป่วยที่

มีรอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปาก จำนวน 20 ราย และ
กลุ่มอาสาสมัครปกติ จำนวน 20 ราย

การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยไลเคน แพลนัสในช่องปากต้องมีทั้ง
ลักษณะทางคลินิกและยืนยันด้วยการตรวจทางจุลพยาธิ
วิทยา ให้การวินิจฉัยโรคเป็นไลเคน แพลนัสในช่องปาก
2. ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปาก
จะต้องมีลักษณะทางคลินิกคล้ายไลเคน แพลนัส แต่ผล
การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาเพียงเข้ากันได้กับไลเคน
แพลนัสในช่องปาก (compatible) และมีลักษณะที่ไม่
จำเพาะต่อโรคอื่นๆทั้งสิ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีประวัติ
รับประทานยารักษาโรคทางระบบที่มีรายงานว่า
เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคไลเคนอยด์สาเหตุจากยาใน
ช่องปากเป็นประจำอย่างน้อย 1 ชนิด ก่อนมีรอยโรค
ปรากฏในช่องปาก เช่น ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง
(anti-hypertensive drugs) ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่
สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยารักษาโรคเบาหวาน
(hypoglycemic drugs) ยาลดไขมันในเลือด
(hypolipidemic drugs) และรวมไปถึงยาชนิดอื่นๆที่
ผู้ป่วยรับประทานก่อนมีรอยโรคปรากฏในช่องปาก
3. ลักษณะทางคลินิกของรอยโรคทั้งสองกลุ่มต้อง
เป็นชนิดฝ่อลีบ (atrophic) และ/หรือแผลถลอก
(ulcerative)
4. ผู้ป่วยไลเคน แพลนัสในช่องปาก และผู้ป่วย
ไลเคนอยด์ในช่องปาก อาจมีหรือไม่มีรอยโรคเกิดที่
ผิวหนังร่วมด้วย
5. ผู้ป่วยไลเคน แพลนัสในช่องปาก และผู้ป่วย
ไลเคนอยด์ในช่องปาก ต้องไม่ได้รับยาเพื่อรักษารอย
โรคในช่องปากก่อนเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 3 เดือน
6. สำหรับอาสาสมัครที่ได้รับการคัดเลือกเข้า
การศึกษานี้คือ บุคคลปกติที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรค
ประจำตัวหรือโรคทางระบบใดๆ หรือกำลังตั้งครรภ์ ณ
วันที่เข้าร่วมการศึกษา อาสาสมัครต้องมีสภาพในช่อง
ปากปกติ ไม่มีรอยโรคในช่องปากและไม่มีประวัติการ

ใช้ยาภายใน 3 เดือนที่ผ่านมานับจากวันที่เข้าร่วม
การศึกษา

7. ผู้ป่วยและอาสาสมัครต้องมีเชื้อชาติไทย และมี
อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไปแต่ไม่เกิน 70 ปี โดยกลุ่มผู้ป่วย
และอาสาสมัครควรมีเพศและอายุใกล้เคียงกัน
8. ผู้ป่วยและอาสาสมัครต้องยินยอมเข้ารับ
การศึกษาโดยสมัครใจ

การคัดผู้ป่วยออกจากโครงการ (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบร้ายแรง เช่น ความดัน
โลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ โรคระบบทางเดินหายใจ
รุนแรง โรคไต โรคหัวใจที่รุนแรง
2. มีประวัติการเป็นมะเร็ง
3. เป็นโรคเบาหวานชนิดต้องพึ่งอินซูลิน
4. เป็นโรคติดต่อร้ายแรง
5. ผู้ป่วยใช้ยากดภูมิคุ้มกัน
6. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
7. มีวัสดุทางทันตกรรมสัมผัสกับรอยโรค
8. ไม่ยินยอมเข้ารับการศึกษาโดยสมัครใจ

การรวบรวมข้อมูล

1. การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะทันตแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยก่อนเริ่มการศึกษาผู้ป่วย
ได้รับการอธิบาย และเซ็นยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ทำวิจัยจะทำการซักประวัติผู้ป่วย ตรวจใน
ช่องปาก ตัดชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรคส่งไปยืนยันการ
วินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยา โดยใช้เกณฑ์ดังนี้
 - 2.1 ผู้ป่วยจะต้องมีลายเส้นสีขาวหนาแน่นชัด
ไม่ออกจุ่มกับการอักเสบแดงหรือแผลที่บริเวณเยื่อ
เมือกในช่องปาก
 - 2.2 ผู้ป่วยที่เป็นไลเคน แพลนัสในช่องปาก
ต้องไม่มีประวัติของการรับประทานยาที่เกี่ยวข้องกับ
การเกิดรอยโรคในช่องปากมาก่อน และผลการตรวจชิ้น
เนื้อทางจุลพยาธิวิทยาต้องประกอบด้วย ไฮเปอร์เคอรา
โตซิส (hyperkeratosis), อะแคนโทซิส (acanthosis)
ร่วมกับ liquefaction degeneration ของชั้นเบซิลเซลล์

(basal cells) พบแถบของกลุ่มเซลล์ลิมโฟซัยต์ (band-like lymphocytic infiltrate) ในชั้นลามินา โพรเพรีย (lamina propria) และไม่มีดิสเพลเซีย (dysplasia)

2.3 สำหรับผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ในช่องปากจะต้องมีหลักฐานยืนยันประวัติของการเป็นโรคทางระบบหรือการได้รับยารักษาโรคทางระบบเป็นประจำด้วย เช่น การนำยาที่ได้รับมาแสดง ใบรับรองแพทย์ ฯลฯ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาอาจมีลักษณะคล้ายคลึงกับ (2.2) แต่ไม่ครบเกณฑ์ และไม่เข้าเกณฑ์ของการเป็นโรคอื่นๆ (ดูรายละเอียดได้จากตารางที่ 1)

3. ทำการส่งเจาะเลือดทางหลอดเลือดดำในกลุ่มผู้ป่วยและอาสาสมัคร จำนวนรายละเอียด 5 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีโดยตรวจด้วยวิธีอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์ทางอ้อม โดยใช้เซลล์มะเร็งกล่องเสียงของมนุษย์ หรือ HEP-2 cells (human laryngeal epithelioma cancer cell line) เป็นซับสเตรท

เกณฑ์ในการแปลผลของ serum ANA คือ

1. ไม่พบแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดี ถือว่า ANA negative (ANA -ve)

2. พบแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีตั้งแต่ไตเตอร์ (titer) 1:40 ขึ้นไปถือว่า ANA positive (ANA +ve) โดยเกณฑ์ ในการแปลผลบวก (positive) ของ serum ANA มีดังนี้

ไตเตอร์ ระดับ 1:40 - 1:80 = ต่ำ (low)

ไตเตอร์ ระดับ 1:160 - 1:320 = กลาง (medium)

ไตเตอร์ ระดับ $\geq$ 1:640 = สูง (high)

วัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือตรวจฟัน เข็มฉีดยา ยาชา อุปกรณ์ตัดชิ้นเนื้อด้วยใบมีด ผ่าก๊อช เข็มและเส้นไหมสำหรับเย็บแผล

การวิเคราะห์ข้อมูล

การทดสอบสถิติต่างๆ จะใช้โปรแกรม SPSS 17.0 for windows ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการแสดงผลข้อมูลทั่วไปของแต่ละกลุ่มศึกษา วิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี Chi-squared test หรือ Fisher's exact test เพื่อเปรียบเทียบ

ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษา โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (P-value < 0.05)

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรค OLP และ

OLDR ดัดแปลงมาจากเกณฑ์ขององค์การ

อนามัยโลก (WHO, 1978) และ van der Meij

และคณะ (van der Meij et al., 2003)

ไลเคน แพลนัสในช่องปาก (OLP)	ไลเคนอยด์สาเหตุจากยาในช่องปาก (OLDR)
History - ไม่มีโรคทางระบบ - ไม่มีประวัติการรับประทานยาใดๆ	History - รอยโรคในช่องปากเกิดขึ้นหลังจากรับประทานยา
Clinical criteria - มีรอยโรคทั้งสองข้าง (bilateral) ลักษณะเป็นลายเส้นสีขาว แผ่นคราบสีขาว และ/หรือ เป็นแผลถลอก (รอยถลอก) หรือ รอยโรคที่ฝ่อลีบ	Clinical criteria - รอยโรคเป็นข้างเดียว (unilateral) หรือเป็นทั้งสองข้าง มีลักษณะเป็นลายเส้นสีขาว แผ่นคราบสีขาว และ/หรือ เป็นแผลถลอก (รอยถลอก) หรือ รอยโรคที่ฝ่อลีบ
Histopathologic criteria - พบแถบของกลุ่มลิมโฟซัยต์ที่มารวมกันจำนวนมากในชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้ต่อชั้นเยื่อฐาน - มีการเสื่อมสลายของเซลล์ในชั้นเยื่อฐานในลักษณะของ liquefaction degeneration - ไม่พบเซลล์เยื่อบุผิวที่มีดิสเพลเซีย	Histopathologic criteria - มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเหมือนที่พบในรอยโรค OLP หรือเข้ากันได้กับ OLP - ไม่พบเซลล์เยื่อบุผิวที่มีดิสเพลเซีย

ผลการวิจัย

ผู้เข้าร่วมการศึกษาในวิจัยนี้เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นผู้ป่วยเพศหญิง 18 ราย ผู้ป่วยเพศชาย 2 ราย มีอายุเฉลี่ย 50.8 ± 11.01 ปี ผู้ป่วยโรคเบาหวาน แผลบนิ้วในช่องปากจำนวน 22 ราย เป็นผู้ป่วยเพศหญิง จำนวน 20 ราย เพศชาย 2 ราย มีอายุเฉลี่ย 49.05 ± 12.32 ปี และอาสาสมัครปกติจำนวน 24 ราย เป็นเพศหญิง 20 ราย เพศชาย 4 ราย มีอายุเฉลี่ย 47.17 ± 7.87 ปี โดยไม่พบความแตกต่างทางสถิติในด้านสัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชาย อายุ และระยะเวลาของการเป็นโรค ระหว่างกลุ่มที่ศึกษา ($P > 0.05$) จากการศึกษาพบความถี่ของผู้ให้ผลบวกต่อซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เป็นผู้ป่วยกับกลุ่มควบคุม โดยทั้งกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 แผลบนิ้วในช่องปากมีความถี่ของผู้ตรวจพบ

ผลบวกต่อซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 แผลบนิ้วในช่องปากและกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แผลบนิ้วในช่องปาก ($P > 0.05$) รูปแบบของการติดสีเรืองแสงของซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีที่พบมากที่สุดของทั้งสาม กลุ่มคือรูปแบบการติดสีเรืองแสงชนิดสปีกเกิล (speckled pattern) และระดับไตเตอร์ที่พบมากที่สุดคือไตเตอร์ 1:80 ซึ่งอยู่ในช่วงระดับต่ำ (low) ไตเตอร์ระดับกลาง (medium) พบได้น้อย และไม่พบระดับไตเตอร์ในช่วงสูง (high) เลยสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แผลบนิ้วในช่องปากที่พบผลบวกของซีรัมแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดี พบว่าผู้ที่ผู้ป่วยรับประทานมากที่สุดได้แก่ ยาลดไขมันในเลือด และยาลดความดันโลหิต โดยมีจำนวน 9 และ 8 ราย ตามลำดับ ดังแสดงข้อมูลไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มที่ศึกษา และแสดงความถี่ของผู้พบผลบวกต่อซีรัม ANA ในกลุ่ม OLDR, OLP และกลุ่มควบคุม โดยแจกแจงความถี่ของรูปแบบของการติดสีเรืองแสง (patterns) และระดับไตเตอร์ (titers) ที่พบ รวมทั้งแสดงยาชนิดต่างๆที่ผู้มีผลบวกต่อซีรัม ANA ในกลุ่ม OLDR รับประทาน

กลุ่มที่ศึกษา (n)	กลุ่ม OLDR (20)	กลุ่ม OLP (22)	กลุ่มควบคุม (24)	P-value
เพศ (คน)				.720
หญิง	18 (90%)	20 (90.9%)	20 (83.3%)	
ชาย	2 (10%)	2 (9.1%)	4 (16.7%)	
อายุ (ปี)				.521
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	50.8 ± 11.01	49.05 ± 12.32	47.17 ± 7.87	
ช่วงของอายุ (range)	23-70	26-66	35-59	
ระยะเวลาของการเป็นโรค (เดือน)				.133
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	32.85 ± 56.53	41.86 ± 85.92	-	
ช่วงของระยะเวลา (range)	1-228	0.25-351	-	
ANA-ve (คน)	6 (30.0%)	6 (27.27%)	18 (75.0%)	.001
ANA+ve* (คน)	14 (70.0%)	16 (72.73%)	6 (25.0%)	
Homogeneous pattern	6 (30%)	2 (9.09%)	0	.006
Speckled pattern	11 (55%)	13 (59.09%)	5 (20.83%)	.016
Nucleolar pattern	2 (10%)	4 (18.18%)	1 (4.17%)	.318

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มที่ศึกษา และแสดงความถี่ของผู้พบผลบวกต่อซีรัม ANA ในกลุ่ม OLDR, OLP และกลุ่มควบคุม โดยแจกแจงความถี่ของรูปแบบของการติดสีเรืองแสง (patterns) และระดับไตเตอร์ (titers) ที่พบ รวมทั้งแสดงชนิดต่างๆของผู้มีผลบวกต่อซีรัม ANA ในกลุ่ม OLDR รับประทาน (ต่อ)

กลุ่มที่ศึกษา (n)	กลุ่ม OLDR (20)	กลุ่ม OLP (22)	กลุ่มควบคุม (24)	P-value
Peripheral pattern	1 (5%)	1 (4.55%)	0	.530
Centromere pattern	1 (5%)	1 (4.55%)	0	.530
Anticytoplasmic antibody	0	4 (18.18%)	0	.051
ระดับไตเตอร์ของซีรัม ANA				
1:40-1:80 (ระดับต่ำ)	11 (55%)	15 (68.18%)	5 (20.83%)	.004
1:160-1:320 (ระดับกลาง)	3 (15%)	1 (4.55%)	1 (4.17%)	.428
≥1:640 (ระดับสูง)	0	0	0	
ชนิดของยาที่ผู้ป่วยที่พบ ANA +ve รับประทาน # (คน)				
ชาลดไขมันในเลือด	9 (45%)	-	-	
ชาลดความดันโลหิต	8 (40%)	-	-	
ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	2 (10%)	-	-	
ยารักษาโรคเบาหวาน	2 (10%)	-	-	
ยากุมกำเนิด	1 (5%)	-	-	
ไทรอกซีน (Thyroxine)	1 (5%)	-	-	
ชาลดอาการกล้ามเนื้อ	1 (5%)	-	-	

*ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจตรวจพบรูปแบบการติดสีเรืองแสงได้มากกว่า 1 รูปแบบ

#ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจรับประทานมากกว่า 1 ชนิด

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาครั้งแรกเพื่อประเมินระดับของแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีในซีรัมของผู้ป่วยโรคเลน แพลงนัส และโรคเลนอยด์ในช่องปากในคนไทย ซึ่งจะเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่คลินิกบัณฑิตศึกษา ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เปรียบเทียบกับระดับของแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีในซีรัมของคนปกติ

แอนตินิวเคลียร์แอนติบอดีหรือ ANA เป็นแอนติบอดีต่อต้านตนเองชนิดหนึ่ง ซึ่งมีนิวคลีโอพลาสซึม (nucleoplasm) เป็นแอนติเจน การที่พบผลบวกต่อซีรัม

ANA ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเลน แพลงนัส ในช่องปาก และโรคเลนอยด์ในช่องปาก มากกว่าบุคคลปกติอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษานี้เป็นผลที่สนับสนุนการศึกษาของ Chang และคณะ ในปี ค.ศ. 2009 ที่ศึกษาระดับของแอนติบอดีต่อต้านตนเองในซีรัมของผู้ป่วยโรคเลน แพลงนัสในช่องปาก ซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคเลน แพลงนัสในช่องปากก็สามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อต้านตนเองหลายชนิดรวมถึงซีรัม ANA ด้วยโดยให้ผลบวกในอัตราที่มากกว่าบุคคลปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) แต่ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างความถี่ของการตรวจพบซีรัม ANA ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเลน แพลงนัสในช่องปาก

และไลเคนอยด์ในช่องปาก ทั้งนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาใด ทำการศึกษาเปรียบเทียบความถี่ของการให้ผลบวกต่อ ซีรัม ANA ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคน แพลนัสในช่อง ปาก กับกลุ่มผู้ป่วยไลเคนอยด์ในช่องปากมาก่อน มี เพียงการศึกษาของ Lamey และคณะ ในปี ค.ศ. 1995 ที่ ศึกษาในระดับของแอนติบอดีต่อเบสัลเซลล์ไซโตพลาสซึม (anti basal cytoplasmic antibody) ในซีรัมของ ผู้ป่วยไลเคน แพลนัสในช่องปาก และผู้ป่วยไลเคนอยด์ ในช่องปาก ซึ่งเป็นการศึกษาแอนติบอดีต่อตนเองคนละ ชนิดกันกับการศึกษานี้

เนื่องจากข้อจำกัดด้านงบประมาณและจำนวน ผู้ป่วยที่มี จึงทำให้การศึกษานี้จำเป็นต้องกำหนด ขนาดตัวอย่างผู้ป่วยต่ำกว่าที่คำนวณได้จากสูตร จึงอาจ ทำให้ตัวอย่างของการศึกษานี้ไม่ใช่ตัวแทนของ ประชากรผู้ป่วยจริง แต่อย่างไรก็ตามจากการสังเกต ผู้ป่วยโรคไลเคน แพลนัสในช่องปากที่มารักษาที่ ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปากคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบว่าหลายรายให้ผลบวกใน การตรวจซีรัม ANA จึงคาดว่าผลที่ได้จากการศึกษานี้ น่าจะยืนยันสมมติฐานของการวิจัยที่คาดว่าผู้ป่วยโรคไล เคน แพลนัสในช่องปาก และไลเคนอยด์ในช่องปากมี อัตราการให้ผลบวกต่อซีรัม ANA มากกว่าบุคคลปกติ

ผลจากการศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่า

1. อัตราการให้ผลบวกต่อซีรัม ANA ไม่มีความ แตกต่างกัน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคน แพลนัส และ ไลเคนอยด์สาเหตุจากยาในช่องปาก แต่มีอัตราที่ มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$)
2. ระดับไตเตอร์ที่พบมากที่สุดของผู้ที่ให้ผลบวก ต่อซีรัม ANA ในทั้งสามกลุ่มได้แก่ ระดับต่ำ (low)
3. รูปแบบของการติตติ์เรืองแสงที่พบมากที่สุด ใน ทั้งสามกลุ่ม คือ รูปแบบการติตติ์เรืองแสงชนิดสปีก เกิล
4. ผู้ป่วยไลเคนอยด์สาเหตุจากยาในช่องปากที่พบ ซีรัม ANA ให้ผลบวก พบว่ามีการรับประทานยาหลาย ชนิด แต่ยังไม่สามารถระบุถึงการเป็นเหตุเป็นผล

(cause-effect) แก่กันได้ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม อีกต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอุดหนุนวิจัยของคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับการวิจัยนี้

ขอขอบคุณ ศ.ทญ.กอบกาญจน์ ทองประสม ที่ กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำในทุกด้าน ขอขอบคุณ อ.ทพ.ดร.เอกรัฐ ภัทรธรรธิป และ รศ.ทพ.กิตติพงษ์ คนุไทย ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์ในการอ่านขึ้นเนื้อ จากการส่งตรวจทางพยาธิวิทยาในงานวิจัย

ขอบคุณอาสาสมัครและผู้ป่วยภาควิชาเวชศาสตร์ ช่องปากที่ให้ความอนุเคราะห์ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

ขอบคุณคุณวสันต์ ปัญญาแสง ที่กรุณาให้ คำปรึกษาทางสถิติในงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Al-Hashimi, I., Schifter, M., Lockheart, P., Wray, D., Brennan, M., Migliorati, CA. 2007. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 103 Suppl: S25.e1-12.
- Bagán, JV., Eisen, D., Scully, C. 2004. The diagnosis and management of oral lichen planus: a consensus approach. Oral Biosci Med 1: 21-7.
- Chang, JY., Chiang, CP., Hsiao, CK., Sun, A. 2009. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med 38: 48-54.
- Lamey, PJ., McCartan, BE., MacDonald, DG., MacKie, RM. 1995. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 79: 44-9.

- Lodi, G., Scully, C., Carozzo, M., Griffiths, M., Sugerman, PB., Thongprasom, K. 2005. Current controversies in oral lichen planus: Report on an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100: 40-51.
- Serrano-Sanchez, P., Bagán, JV., Jimenez-Soriano, Sarrion, G. 2010. Drug induced oral lichenoid reactions: a literature review. *J Clin Exp Dent* 2: e71-5.
- Sugerman, PB., Savage, NW., Walsh, LJ., Zhao, ZZ., Zhou, XJ., Khan, A., Seymour, GJ., Bigby, M. 2002. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 13: 350-65.
- Thongprasom, K., Carrozzo, M., Furness, S., Lodi, G. 2011. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* Issue 7. CD001168.
- Thongprasom, K., Prapinjumrune, C., Carrozzo, M. 2013. Novel therapies for oral lichen planus. *Journal of Oral Pathol Med* 42: 712-27.
- Thornhill, MH. 2001. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odont Scand* 59: 174-7.
- Van der Meij, EH., Van der Waal, I. 2003. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*. 32:507-12.
- Van der Waal, I. 2009. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 14: E310-4.
- WHO. 1978. World health organization collaborating centre for oral precancerous lesions, Definition of leukoplakia and related lesions; an aid to study precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 46:518-39.
- Zhao, ZZ., Sugerman, PB., Walsh, LJ., Savage, NW. 2002. Expression of RANTES and CCR1 in oral lichen planus and association with mast cell migration. *J Oral Pathol Med* 31: 158-62.