

ระดับของแลคโตเฟอรินในรอยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก
ที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่



นายณัฐพงศ์ แสงประสิทธิ์โชค

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

สาขาวิชาเวชศาสตร์ช่องปาก ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก

คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

LEVEL OF LACTOFERRIN IN ORAL LICHEN PLANUS AND ORAL LICHENOID LESIONS
UNDERGOING TOPICAL STEROID THERAPY

Mr. Nuttapong Saengprasittichok



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

Department of Oral Medicine

Faculty of Dentistry

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ณัฐพงศ์ แสงประสิทธิ์โชค : ระดับของแลคโตเฟอร์รินในรอยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ (LEVEL OF LACTOFERRIN IN ORAL LICHEN PLANUS AND ORAL LICHENOID LESIONS UNDERGOING TOPICAL STEROID THERAPY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ทพ. ดร.ชาญวิทย์ ประพนธ์จัญญ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. ทพ. ดร.จีรัศย์ สุจริตกุล, หน้า.

แลคโตเฟอร์รินเป็นปัจจัยสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์หลายชนิด ทั้งเชื้อรา ไวรัส และแบคทีเรียขอบเขตกว้าง มีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกและบทบาททางชีวภาพของแลคโตเฟอร์รินออกมาอย่างต่อเนื่อง รวมถึงการศึกษาที่ผ่านมา ที่พบความสัมพันธ์ของระดับแลคโตเฟอร์รินที่ลดลงและการติดเชื้อราในช่องปาก อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับแลคโตเฟอร์รินในน้ำลายของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ซึ่งทราบกันดีว่าเป็นปัจจัยหนึ่งที่เป็นช่องทางให้เกิดการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระดับของแลคโตเฟอร์รินในน้ำลายก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ชนิดขี้ผึ้งป้ายปาก ในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ผลการทดลองไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับแลคโตเฟอร์รินในน้ำลายเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ทั้งในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ($p = 0.100$ และ 0.099 ตามลำดับ) นอกจากนี้ ผลการวิเคราะห์ทางสถิติยังไม่พบความแตกต่างของอัตราการไหลของน้ำลายและอัตราการไหลของแลคโตเฟอร์รินเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ทั้งในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และจำนวนเชื้อราแคนดิดาในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก อย่างไรก็ตาม ผลการนับจำนวนโคโลนีของราแคนดิดาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.028$)

ภาควิชา	เวชศาสตร์ช่องปาก	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	เวชศาสตร์ช่องปาก	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ปีการศึกษา	2560	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5975809032 : MAJOR ORAL MEDICINE

KEYWORDS: LACTOFERRIN / LICHEN PLANUS / ORAL LICHENOID LESIONS / CANDIDA / TOPICAL STEROID

NUTTAPONG SAENGPRASITTICHOK: LEVEL OF LACTOFERRIN IN ORAL LICHEN PLANUS AND ORAL LICHENOID LESIONS UNDERGOING TOPICAL STEROID THERAPY. ADVISOR: ASST. PROF. CHANWIT PRAPINJUMRUNE, Ph.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. JEERUS SUCHARITAKUL, Ph.D., pp.

Lactoferrin is considered to be a key component of the innate host defense system that exhibits strong antimicrobial activity against fungi, virus and broad spectrum of bacteria. The mechanism and biological role of lactoferrin have been studied widely. A recent report clearly showed that the significant decrease of concentration of lactoferrin correlated with the growth of *Candida* in the oral cavity. However, the relation of lactoferrin in saliva of patients who were undergoing topical steroid therapy, which is recognized to be one of the factors that predispose to *Candida* infection in the oral cavity, has never been reported. Hence, the aim of this research was to compare the salivary lactoferrin level before and after treatment with fluocinolone acetonide 0.1% in orabase in the groups of oral lichen planus patients and oral lichenoid drug reaction patients. The results showed no statistical difference of lactoferrin level between before and after treatment with topical steroid in both oral lichen planus and oral lichenoid drug reaction patient groups ($p = 0.100$ and 0.099 respectively). The statistical analysis also showed no difference in salivary flow rate, lactoferrin flow rate before and after treatment with topical steroid in both groups, and quantity of *Candida* in oral lichen planus patient group. Nevertheless, the statistical significance of the colony count of *Candida* between before and after treatment with topical steroid was shown in oral lichenoid drug reaction patients group ($p = 0.028$).

Department: Oral Medicine

Student's Signature

Field of Study: Oral Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2017

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากความช่วยเหลืออย่างดีจากผู้มีพระคุณทุกท่าน ซึ่งผู้วิจัยขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันทแพทย์ ดร.ชาญวิทย์ ประพัฒน์จรัสญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้ แนวคิด คำแนะนำต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ในการทำวิทยานิพนธ์ ตลอดจนตรวจทาน และแก้ไขวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันทแพทย์ ดร.จิรัชย์ สุจริตกุล และรองศาสตราจารย์ ทันทแพทย์หญิง ดร.อรนาฎ มาตั้งคสมบัต ที่ให้ความอนุเคราะห์ช่วยเหลือและให้คำแนะนำในการทำวิจัย

ศาสตราจารย์ ทันทแพทย์หญิง กอบกาญจน์ ทองประสม รองศาสตราจารย์ ทันทแพทย์หญิง ดร.พรพรรณ พิบูลย์รัตนกิจ และคณาจารย์ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปากทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ และเอื้อให้ผู้ช่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันทแพทย์หญิง ดร.ภัทรายุ แต่บรรพกุล ภาควิชาศัลยศาสตร์ช่องปาก และเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่ได้ให้ความรู้ แนวคิด และคำแนะนำต่าง ๆ รวมถึงตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันทแพทย์หญิง ดร.สรนันท จันทรางศุ ที่ได้ให้คำแนะนำในการใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลในการวิจัยครั้งนี้

คณาจารย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่านในภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก ภาควิชาชีวเคมี และภาควิชาจุลชีววิทยา ที่ได้ให้คำแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์ รวมถึงคุณ จริญญาชาติศิริ ที่ให้ความช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกในการทำวิจัยครั้งนี้

ผู้ช่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บตัวอย่างน้ำลายในการทำวิจัย

คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เอื้อเพื่อสถานที่ อุปกรณ์สำหรับการทำวิจัย และให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยในครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และเพื่อน ๆ ที่ให้กำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วง ประโยชน์และความรู้ที่ได้จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยขอขอบแต่ทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้อง

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ.....	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา.....	1
คำถามการวิจัย	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
สมมติฐานการวิจัย.....	2
รูปแบบการวิจัย	2
ขอบเขตของการวิจัย	2
กรอบแนวคิดการวิจัย	3
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
ข้อจำกัดการวิจัย.....	4
คำสำคัญ.....	4
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
ตอนที่ 1 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับแลคโตเฟอริน.....	5
โครงสร้างและคุณสมบัติของแลคโตเฟอริน	5
ความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของมนุษย์.....	8
หน้าที่ของแลคโตเฟอริน.....	8
กลไกการต้านเชื้อราของแลคโตเฟอริน.....	9

ตอนที่ 2 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก	13
ระบาดวิทยา.....	13
สาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรค	13
ลักษณะทางคลินิก.....	15
ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา.....	15
การวินิจฉัย.....	19
การรักษา.....	20
การเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง	21
ตอนที่ 3 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับสเต็มรอยด 23	23
เภสัชจลศาสตร์ของสเต็มรอยด.....	23
กลไกการออกฤทธิ์ของสเต็มรอยด.....	23
การนำยาสเต็มรอยดมาใช้ในทางเวชศาสตร์ช่องปาก	25
ผลข้างเคียงของสเต็มรอยดเฉพาะที่ที่ใช้ในการรักษาโรคช่องปาก	26
ตอนที่ 4 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก	28
กิลวิทยา.....	28
กลไกการก่อโรคของราแคนดิดา.....	28
ปัจจัยส่งเสริมการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก.....	29
ลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก.....	31
การวินิจฉัย.....	33
การรักษา.....	33
ตอนที่ 5 การติดเชื้อราแคนดิดาช่องปากภายหลังการรักษาโรคไลเคนแพลนัสด้วยยา สเต็มรอยดเฉพาะที่.....	34
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	35

กลุ่มตัวอย่าง	35
การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง.....	37
จำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ.....	39
วัสดุอุปกรณ์และสารเคมี	40
วิธีการศึกษา	40
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	42
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	43
อัตราการไหลของน้ำลายของกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม.....	43
จำนวนและสายพันธุ์ของราแคนดิดาในน้ำลายของกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม.....	45
ระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม.....	49
อัตราการไหลของแลคโตเฟอรินในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม.....	51
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย.....	53
อภิปรายผลการวิจัย.....	53
สรุปผลการวิจัย.....	55
ข้อเสนอแนะ	56
รายการอ้างอิง	57
ภาคผนวก.....	69
คู่มือการตรวจหาสายพันธุ์ของราแคนดิดา.....	69
ภาพแสดงการเพาะเชื้อและการตรวจสายพันธุ์ของราแคนดิดา	70
เอกสารยินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	71

ญ

หน้า

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติ	73
ตารางแสดงข้อมูลผลการศึกษา	78
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	79



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 แสดงสายโพลีเปปไทด์ของแลคโตเฟอรินที่เป็น holo-lactoferrin	6
ภาพที่ 2 แสดงตำแหน่งจับกับไอออนของเหล็กของแลคโตเฟอริน	7
ภาพที่ 3 แสดงกลไกการต้านเชื้อราของแลคโตเฟอริน.....	12
ภาพที่ 4 แสดงกลไกการต้านการอักเสบของยาสเดียรอยด์.....	22



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของมนุษย์.....	8
ตารางที่ 2 แสดงยาที่มีรายงานจากการวิจัยว่าทำให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ..	17
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก.....	31
ตารางที่ 4 แสดงกลุ่มยาที่มีผลลดการไหลเวียนของน้ำลาย	38
ตารางที่ 5 แสดงยาที่ผู้ป่วยรับประทานในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา.....	39
ตารางที่ 6 แสดงอัตราการไหลของน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม	44
ตารางที่ 7 แสดงจำนวนโคโลนีของราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม	47
ตารางที่ 8 แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ที่ตรวจพบราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม.....	47
ตารางที่ 9 แสดงจำนวนและร้อยละของราแคนดิดาแต่ละสายพันธุ์ที่ตรวจพบในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม	48
ตารางที่ 10 แสดงระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม	50
ตารางที่ 11 แสดงอัตราการไหลของแลคโตเฟอรินของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม	52

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

สเตียรอยด์ (steroid) เป็นยาที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ และกดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย¹ ซึ่งถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคในช่องปากหลายโรค โดยเฉพาะโรคที่มีความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immunologically mediated diseases) เช่น โรคไลเคนแพลนัสช่องปาก (oral lichen planus; OLP)² และรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก (oral lichenoid lesion; OLL) อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดจากการนำยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ (topical steroid) มาใช้ในการรักษาโรคในช่องปาก คือการเกิดโรคราแคนดิดาช่องปาก (oral candidiasis)³

ราสายพันธุ์แคนดิดา (*Candida* species – *Candida* spp.) เป็นจุลชีพในกลุ่มเชื้อราที่พบบ่อยที่สุดในช่องปาก⁴ โดยปกติราแคนดิดาเป็นจุลชีพประจำถิ่น (normal flora) ซึ่งจะก่อให้เกิดโรคขึ้นเมื่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายอ่อนแอลง โดยส่วนมากโรคราแคนดิดา มักเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่ (localization) และเป็นการติดเชื้อที่พื้นผิว (superficial) แต่ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ (immunocompromised patients) อาจทำให้เกิดการติดเชื้อทางระบบและอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้⁵

โดยปกติในน้ำลายประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิดทำหน้าที่ต่อต้านการยึดติดและยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราในช่องปาก เช่น แลคโตเฟอริน (lactoferrin; Lf) อิมมูโนโกลบูลินเอ (immunoglobulin A) และดีเฟนซิน (defensin) เป็นต้น⁶ แลคโตเฟอรินเป็น iron-binding glycoprotein ขนาด 80 กิโลดาลตัน (kDa) จัดอยู่ในกลุ่มทรานสเฟอริน (transferrin) และเป็นเอฟเฟคเตอร์โมเลกุล (effector molecule) ที่มีความสำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านจุลชีพทั้งเชื้อรา ไวรัส และแบคทีเรีย⁷ ในปัจจุบันมีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับแลคโตเฟอรินออกมามากมายอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาถึงระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ที่มีผลก่อให้เกิดโรคราแคนดิดาในช่องปาก โดยในการศึกษารั้งนี้จะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาสเตียรอยด์เฉพาะที่เพื่อรักษาโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก โดยคาดหวังว่าผลการศึกษา

ในครั้งนี้จะช่วยให้เกิดความเข้าใจในเรื่องความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราในช่องปากจากการใช้ยา
สเตียรอยด์เฉพาะที่ในการรักษาผู้ป่วยโรคไคเคนแพลนัสและรอยโรคไคเคนอยด์ช่องปากเพิ่มมากขึ้น

คำถามการวิจัย

ระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยโรคไคเคนแพลนัสและรอยโรคไคเคนอยด์ช่อง-
ปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่มีความแตกต่างกันหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยโรคไคเคนแพลนัสและ
รอยโรคไคเคนอยด์ช่องปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

สมมติฐานการวิจัย

ระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยโรคไคเคนแพลนัสและรอยโรคไคเคนอยด์ช่อง-
ปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่มีความแตกต่างกัน

รูปแบบการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เป็นการวิจัยโดยการทดลอง (experimental research)

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้จะทำในผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่คลินิกบัณฑิตเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันต-
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มอาสาสมัครปกติที่ไม่มีรอยโรคใน
ช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยโรคไคเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไคเคนอยด์ช่องปากสาเหตุ
จากยา (oral lichenoid drug reaction; OLDR) ซึ่งยืนยันด้วยลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางจุล-

พยาธิวิทยา^๘ ภายใต้ขอบเขตที่ได้รับการพิจารณาผ่านคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

กรอบแนวคิดการวิจัย



ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยประกอบด้วยอาสาสมัครปกติ ผู้ป่วยโรคไลเคนแพลันัสช่องปาก และผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคจากการตรวจทางคลินิกและพิจารณาความรุนแรงของโรคโดยใช้ Thongprasom criteria score^๙ อยู่ในคะแนนระดับที่ 3, 4 หรือ 5 รวมทั้งได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโรคจากผลตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งตัดแปลงจาก van der Meij และ van der Waal ในปี 2003^๘ โดยผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่มีประวัติเป็นโรคประจำตัวที่ก่อให้เกิดภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคราแคนดิดา รวมทั้งต้องไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาสแตียรอยด์เฉพาะที่ในช่องปากมาก่อน หรือได้หยุดใช้ยาสแตียรอยด์เฉพาะที่ในช่องปากมาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือน ไม่เคยมีประวัติใช้ยาต้านเชื้อรา น้ำยาบ้วนปาก หรือสูบบุหรี่ภายในช่วงเวลา 1 เดือน ไม่มีภาวะการไหลของน้ำลายน้อย (hyposalivation) (ภาวะการไหลของน้ำลายน้อย คือ ภาวะที่มีอัตราการไหลของน้ำลายในภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้น (unstimulated salivary flow rate) น้อยกว่า 0.1 มิลลิลิตรต่อนาที)¹⁰⁻¹¹ รวมถึงไม่มีภาวะโรคปริทันต์ที่ตรวจพบร่องลึกปริทันต์ (periodontal pocket formation) ลึกมากกว่า 6 มิลลิเมตร¹²

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาเปรียบเทียบระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยโรคไลเคนแพลันัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยยาสแตียรอยด์เฉพาะที่

ซึ่งคาดหวังว่าจะทำให้เกิดความเข้าใจในเรื่องความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราในช่องปากในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง แพลนัสและรอยโรคโลหิตจางช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่เพิ่มมากยิ่งขึ้น

ข้อจำกัดการวิจัย

เนื่องจากผู้ป่วยโรคโลหิตจางแพลนัสช่องปากที่ไม่มีโรคประจำตัวหรือรับประทานยาอยู่เป็นประจำมีจำนวนค่อนข้างน้อย การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในโครงการวิจัยนี้จึงจำเป็นต้องศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางแพลนัสช่องปากทั่วไปซึ่งส่วนใหญ่จะมีโรคประจำตัวและรับประทานยาเพื่อรักษาโรคอยู่เป็นประจำที่ไม่เคยมีรายงานว่าทำให้เกิดความเสี่ยงของการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก และออกแบบโครงการวิจัยโดยศึกษาเปรียบเทียบระดับของแลคโตเฟอรินก่อนและหลังการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ เพื่อลดความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นให้น้อยที่สุด

คำสำคัญ

Lactoferrin, Lichen planus, Oral lichenoid lesions, Candida, Topical steroid

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

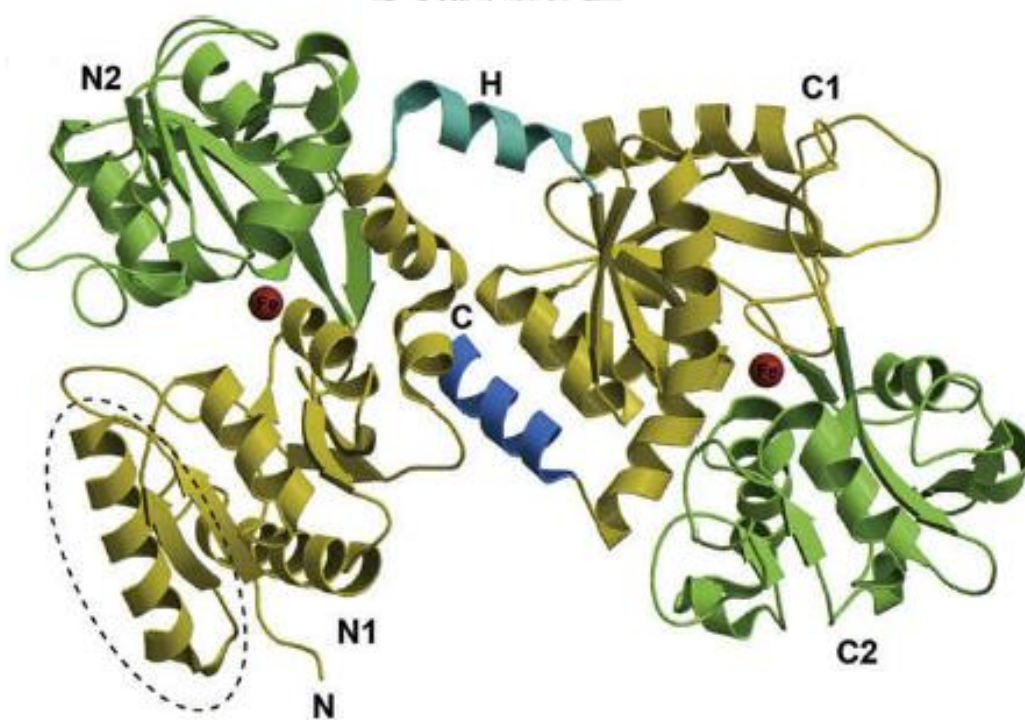
ตอนที่ 1 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับแลคโตเฟอร์ริน

แลคโตเฟอร์ริน เป็น iron-binding glycoprotein ขนาด 80 กิโลดาลตัน จัดอยู่ในกลุ่มทรานสเฟอร์ริน⁷ ในตอนแรกถูกเรียกว่า red protein ในน้ำนม นอกจากนี้ยังมีชื่อเรียกอื่น เช่น แลคโตทรานสเฟอร์ริน (lactotransferrin) หรือแลคโตซิเดอโรฟิลิน (lactosiderophilin) เนื่องจากความคล้ายคลึงกันกับทรานสเฟอร์รินและซิเดอโรฟิลิน (siderophilin) ในเลือดและโอโวทรานสเฟอร์ริน (ovotransferrin) ในไข่¹³ แลคโตเฟอร์รินถูกค้นพบครั้งแรกในน้ำนมวัวในปี ค.ศ. 1939 โดย Margrethe Sørensen และ Søren Peter Lauritz Sørensen¹⁴ และถูกสกัดได้จากน้ำนมของมนุษย์ในปี ค.ศ. 1960¹⁵⁻¹⁶ แลคโตเฟอร์รินเป็นออปโตเคอโรโมเลกุลที่มีความสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด ซึ่งมีฤทธิ์ต้านจุลชีพได้⁷ นอกจากนี้ในน้ำนมและนมแม่เหลือง (colostrum)¹⁷ แล้ว แลคโตเฟอร์รินยังสามารถพบได้ในสารคัดหลั่งอื่น ๆ ของมนุษย์ เช่น น้ำลาย น้ำตา ของเหลวในช่องคลอด น้ำอสุจิ สารคัดหลั่งจากจมูกและหลอดลม น้ำดี ของเหลวในระบบทางเดินอาหาร ปัสสาวะ¹⁸ และน้ำไขข้อ (synovial fluid)¹⁹

โครงสร้างและคุณสมบัติของแลคโตเฟอร์ริน

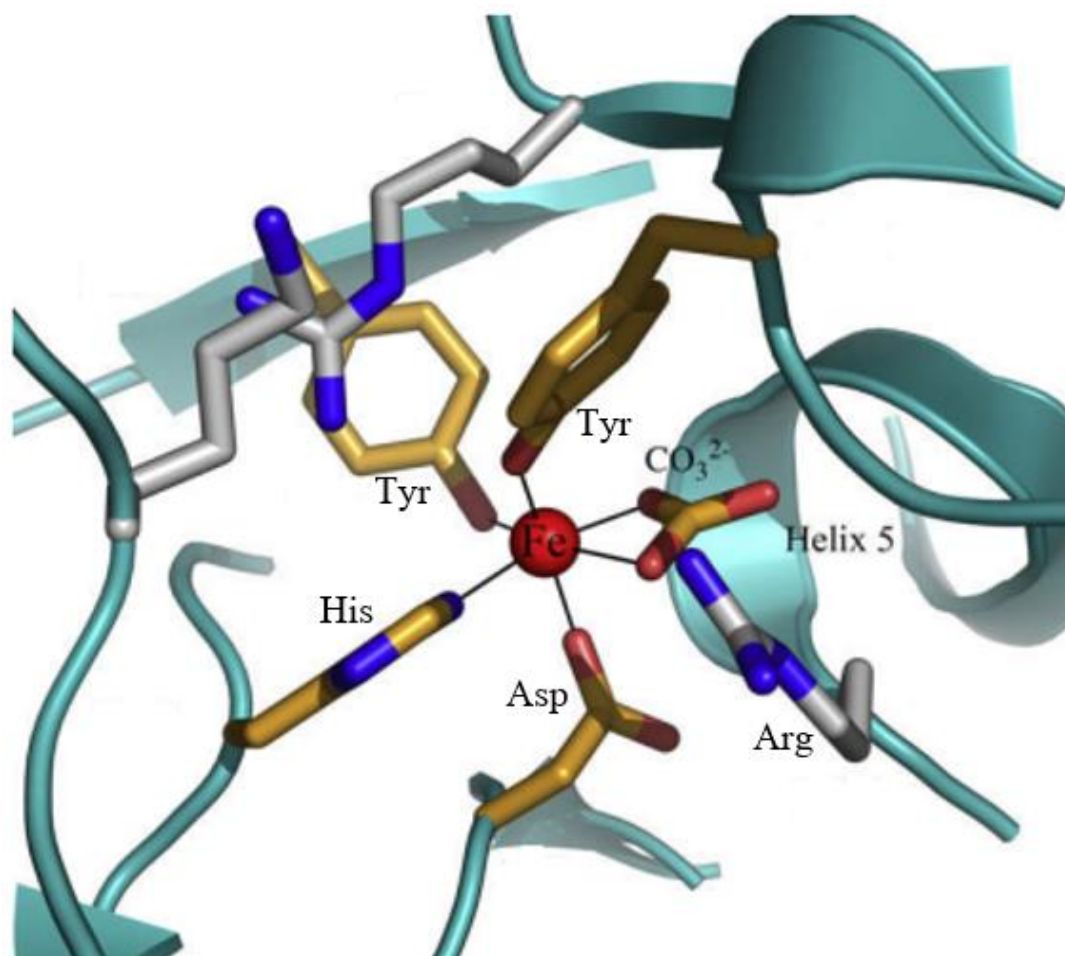
โมเลกุลของแลคโตเฟอร์รินประกอบด้วยกรดอะมิโน (amino acid) จำนวน 703 ตัว²⁰⁻²¹ ลักษณะเป็นสายโพลีเปปไทด์ (polypeptide chain) พับลงไปเป็นกลีบ (lobe) 2 กลีบอย่างสมมาตรกันที่เรียกว่า N และ C lobe ซึ่งมีความคล้ายคลึงซึ่งกันและกัน²¹⁻²² โดยทั้ง 2 กลีบนี้ถูกเชื่อมด้วยส่วนที่เป็นบานพับ (hinge region) ซึ่งประกอบด้วยส่วนของสายแอลฟาเฮลิคซ์ (α -helix) ระหว่างกรดอะมิโนตัวที่ 333 ถึง 343 ในแลคโตเฟอร์รินของมนุษย์ ทำให้มีความยืดหยุ่นในโมเลกุล สายโพลีเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนที่ 1-332 ใน N lobe และกรดอะมิโนที่ 344-703 ใน C lobe ถูกสร้างขึ้นด้วยแผ่นแอลฟาเฮลิคซ์ และเบต้าพลิทเทต (β -pleated) ทำให้เกิด 2 ส่วน (domain) ในแต่ละกลีบ²¹ ดังแสดงในภาพที่ 1 แต่ละกลีบสามารถจับกับอะตอมของโลหะ 1 อะตอม²¹⁻²² เช่น Fe^{2+} หรือ Fe^{3+} ²³ และถ้ามีคาร์บอเนตไอออน (CO_3^{2-}) ที่บริเวณที่จับกับอะตอมของโลหะ จะทำให้จับกันได้ดีขึ้น²²

นอกจากอะตอมโลหะที่เป็นไอออนของ Fe^{2+} หรือ Fe^{3+} ยังพบว่าสามารถจับกับไอออนของ Zn^{2+} ²⁴, Cu^{2+} , Mn^{3+} และ Co^{3+} ได้เช่นเดียวกัน²⁵ เนื่องจากความสามารถในการจับกับไอออนของ Fe^{3+} ที่ผันกลับได้ ทำให้แลคโตเฟอรินสามารถอยู่ได้ทั้งในสภาพที่ไม่มีไอออนของ Fe^{3+} (apo-lactoferrin; apo-Lf) หรือมีไอออนของ Fe^{3+} (holo-lactoferrin; holo-Lf)¹³ ทั้งนี้จะมีรูปแบบของโครงสร้าง 3 มิติที่แตกต่างกันโดย apo-Lf จะมีรูปแบบเป็นโมเลกุลแบบเปิด ในขณะที่ holo-Lf จะเป็นโมเลกุลในรูปแบบปิด²⁶ ซึ่งจะมีความทนทานต่อการสลายของโปรตีน (proteolysis) มากกว่า apo-Lf²⁷ กรดอะมิโนที่จับในบริเวณที่เป็นตำแหน่งจับของเหล็ก (iron binding site) ในแต่ละกลีบคือ กรดแอสปาร์ติก (aspartic acid; Asp) 1 ตัว ไทโรซีน (tyrosine; Tyr) 2 ตัว และฮิสทีดีน (histidine; His) 1 ตัว ในขณะที่อาร์จินีน (arginine; Arg) จะเชื่อมต่อกับไอออนของ CO_3^{2-} ²² ดังแสดงในภาพที่ 2 โดยแลคโตเฟอรินเป็นโปรตีนที่มีโครงสร้างพื้นฐานเป็นประจวบที่มีจุดไอโซอิเล็กทริก (isoelectric point) ที่ 6.8-8.7²⁸



ภาพที่ 1 แสดงสายโพลีเปปไทด์ของแลคโตเฟอรินที่เป็น holo-lactoferrin โดยแบ่งเป็น 2 lobe (N และ C lobe) และ 4 domain (N1, C1, N2 และ C2) N1 และ C1 domain แสดงเป็นสีทอง ส่วน N2 และ C2 domain แสดงเป็นสีเขียว วง (helix) ที่เชื่อมทั้งสอง lobe เข้าด้วยกัน (H) และส่วน C-terminal แสดงเป็นสีน้ำเงิน ตำแหน่งจับกับเหล็กแสดงเป็นวงกลมสีแดงในรูป²⁹

*ที่มา: Baker EN et al. A structural framework for understanding the multifunctional character of lactoferrin, 2009.



Fe; อะตอมของเหล็ก, Tyr; ไทโรซีน, His; ฮิสทีดีน, Asp; กรดแอสปาร์ติก, Arg; อาร์จินีน, CO_3^{2-} ; คาร์บอเนตไอออน

ภาพที่ 2 แสดงตำแหน่งจับกับไอออนของเหล็ก ประกอบด้วยลิแกนด์ (ligand) ที่เป็นโปรตีน 4 ตัว (ไทโรซีน 2 ตัว กรดแอสปาร์ติก 1 ตัว และฮิสทีดีน 1 ตัว) และคาร์บอเนตไอออน เชื่อมกันด้วยส่วนที่เหลือของอาร์จินีนและ N-terminus ของเฮลิกซ์ 5 (helix 5) ตำแหน่งที่จับกับเหล็กจะพบทั้งในส่วน C และ N lobe ของแลคโตเฟอริน²⁹

*ที่มา: Baker EN et al. A structural framework for understanding the multifunctional character of lactoferrin, 2009.

ความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของมนุษย์

ตารางที่ 1 แสดงความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของมนุษย์^{6,30}

ความเข้มข้น (μM) ของแลคโตเฟอรินในน้ำลาย	กลุ่มตัวอย่าง	อ้างอิง
4.1	ผู้ใหญ่ปกติ	Tanida T et al (2003)
0.11	ผู้ใหญ่ปกติ	Tenovo et al (1986)
0.05	เด็กปกติ	Smith et al (1981)
0.25	เด็กที่เป็นซิสติก ไฟโบรซิส (cystic fibrosis)	Smith et al (1981)

*ดัดแปลงจาก Weinberg ED et al. Human lactoferrin: a novel therapeutic with broad spectrum potential, 2001. และ Tanida T et al, Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis, 2003.

ความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินจะเพิ่มขึ้นในผู้ที่มีภาวะติดเชื้อ (infection) หรือมีการอักเสบ (inflammation)³⁰⁻³¹ อันเนื่องจากการสลายเกรนูล (degranulating) ของนิวโตรฟิล (neutrophil)³⁰ โดยประมาณว่านิวโตรฟิล 1,000,000 ตัวจะมีแลคโตเฟอริน 3-15 ไมโครกรัม³¹⁻³²

หน้าที่ของแลคโตเฟอริน

แลคโตเฟอรินเป็นองค์ประกอบสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันด่านแรก มีหน้าที่และความสามารถในการตอบสนองต่อสภาวะทางกายภาพและสิ่งแวดล้อมที่หลากหลาย⁷ โดยพบว่าแลคโตเฟอรินมีฤทธิ์ต้านจุลชีพ (antimicrobial) ทั้งฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแบบขอบเขตกว้าง (broad spectrum)^{7,33-35} ฤทธิ์ต้านเชื้อรา^{7,33-36} ไวรัส^{7,33,35,37-39} และปรสิต^{7,33-35} นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ (anti-inflammatory)^{7,33,35,40-41} ฤทธิ์ในการปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory)^{7,23,33-34,41} และต่อต้านสารก่อมะเร็ง (anticarcinogenic)^{7,33,35,42} อีกด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าแลคโตเฟอรินเป็นปัจจัยสำคัญในการรักษาสมดุลของระดับของธาตุเหล็กในร่างกาย⁴³ ซึ่งหนึ่งในฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่ค้นพบในช่วงแรกของแลคโตเฟอรินคือความสามารถในการแยกเหล็กออกจากแบคทีเรียที่ก่อโรคของ apo-lactoferrin⁴⁴ และในปัจจุบันยังพบว่าแลคโตเฟอรินสามารถกำจัดเชื้อจุลชีพได้โดยปฏิกิริยาที่ไม่ขึ้นกับเหล็ก (iron-independent mechanism) ซึ่งแลคโตเฟอรินจะทำปฏิกิริยาโดยตรงกับผิวของเซลล์แบคทีเรีย โดยทำปฏิกิริยากับโมเลกุลที่เป็นประจุลบ (negatively charged molecule) ของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) เช่น กรดไลโปเทออยคิก (lipoteicoic acid) ในแบคทีเรียแกรมบวก (gram-

positive bacteria)⁴⁵ หรือทำปฏิกิริยากับไลปิด เอ (lipid A) ของไลโปโพลีแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide) ในแบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative bacteria)⁴⁶

กลไกการต้านเชื้อราของแลคโตเฟอริน

ราแคนดิดาสามารถตรวจพบได้ในช่องปากของผู้ที่มีสุขภาพดี ซึ่งเรียกว่า พาหะราแคนดิดา (*Candida carrier*) ซึ่งอาศัยอยู่แบบพึ่งพาอาศัยกัน (commensal) ร่วมกับจุลชีพอื่นๆในช่องปาก³⁴ โดยปกติราแคนดิดาจะถูกควบคุมโดยปัจจัยที่ไม่จำเพาะของ host หลายอย่าง เช่น อิมมูโนโกลบูลินเอ ไลโซไซม์ (lysozyme) ฮิสแททิน (histatin) รวมถึงแลคโตเฟอริน ที่ถูกหลั่งจากเยื่อเมือก^{6,47} แลคโตเฟอรินมีกลไกในการต้านเชื้อราหลายอย่าง ทั้งความสามารถในการแยกเหล็ก (iron sequestration) ผลโดยตรงต่อเซลล์ของเชื้อรา ฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในการกำจัดเชื้อรา รวมถึงการนำแลคโตเฟอรินมาใช้เพื่อการเสริมฤทธิ์กับยาต้านเชื้อรา

1. การแยกเหล็ก

เนื่องจากเหล็กเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิด⁴⁸ เชื้อราต้องการเหล็กที่เพียงพอเพื่อการเจริญเติบโตและกระบวนการสันดาปตามปกติ (normal metabolism)⁴⁹ กลไกการต้านเชื้อราในช่วงแรกที่ค้นพบคือ ความสามารถในการแย่งจับกับเหล็กของ apo-lactoferrin ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวนของ *Candida albicans*⁵⁰ และ *Aspergillus fumigatus*⁵¹

2. ผลโดยตรงต่อเซลล์ของเชื้อรา

ในปัจจุบันพบว่า นอกจากความสามารถในการแย่งจับกับเหล็ก แลคโตเฟอรินยังมีกลไกหลักในการต้านเชื้อราโดยการทำปฏิกิริยากับโปรตีนที่ผิวเซลล์ของราในเชื้อราส่วนใหญ่³⁶ จากการศึกษาลักษณะของ *Candida albicans* และ *Candida krusei* ที่ทำปฏิกิริยากับแลคโตเฟอรินด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscope) พบการเปลี่ยนแปลงที่ผนังเซลล์ (cell wall) มีลักษณะเป็นเม็ดพอง (bleb) และลักษณะคล้ายเม็ดพอง (bleb-like)⁵²

หนึ่งในกลไกหลักในการต้านเชื้อราของแลคโตเฟอรินคือการทำปฏิกิริยากับ Pma1p H⁺-ATPase ซึ่งเป็นโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ที่ทำหน้าที่ควบคุมความเป็นกรดเป็นด่างภายในเซลล์ของเชื้อรา โดยการนำโปรตอน (proton; H⁺) ออกนอกเซลล์ของเชื้อรา เหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis-like process) ผ่าน 2 กลไกคือ กลไกแรก เมื่อแลคโตเฟอรินยับยั้ง Pma1p H⁺-

ATPase ของรา *Candida albicans* ทำให้มีการสะสมของโปรตอนอยู่ในเซลล์ เพื่อรักษาสมดุลของประจุภายในเซลล์ทำให้มีการดึงประจุของโพแทสเซียม (potassium ion) ออกจากเซลล์ (potassium efflux) ผ่านทาง potassium channel⁵³ ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่าแลคโตเฟอรินจะเหนี่ยวนำให้รา *Candida albicans* เกิดการตายโดยออกฤทธิ์ผ่านทาง potassium channel จากการดึงโพแทสเซียมไอออนออกจากเซลล์⁵⁴⁻⁵⁵ และกลไกที่สองคือ การที่มีภาวะความเป็นกรดในไซโตซอล (cytosol) จะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) โดยการดึงประจุของโพแทสเซียมออกจากไซโตซอล จะเหนี่ยวนำให้เกิดการดึงประจุของโพแทสเซียมออกจากของเหลวในไมโทคอนเดรีย (mitochondrial matrix) ผ่าน K^+/H^+ channel เช่น mitochondrial K^+/H^+ antiporter⁵⁶ เมื่อมีการดึงประจุของโพแทสเซียมออกจากของเหลวในไมโทคอนเดรีย จะเกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเป็นกรดในของเหลวในไมโทคอนเดรีย จากการไหลเข้ามาของโปรตอนผ่านทาง mtATPase ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นย้อนกลับ (positive feedback)⁵³ ทั้งนี้มีรายงานว่าภาวะความเป็นกรดในไมโทคอนเดรียและไซโตซอลจะกระตุ้นให้เกิดภาวะการตายของเซลล์ (apoptotic) จากการกระตุ้น caspase โดยไซโตโครมซี (cytochrome c; cytC) ที่สร้างโดยไมโทคอนเดรีย⁵⁷ ดังแสดงในภาพที่ 3

ในภายหลังมีการศึกษาเกี่ยวกับเปปไทด์สังเคราะห์ของแลคโตเฟอริน (lactoferrin-derived peptide) โดยพบว่าส่วน N-terminal peptide ของแลคโตเฟอริน (กรดอะมิโนตัวที่ 1-11) มีความสามารถในการฆ่ารา *Candida albicans* ที่ดื้อต่อยาฟลูโคนาโซล (fluconazole-resistant *Candida albicans*) ได้มีประสิทธิภาพมากกว่าแลคโตเฟอรินเดิม โดยมีกลไกการต้านเชื้อราหลายกลไก โดยส่วน N-terminal peptide ของแลคโตเฟอรินจะจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ กระตุ้นให้ไมโทคอนเดรียสังเคราะห์และปลดปล่อย ATP ออกมานอกเซลล์ และเมื่อ ATP จับกับตัวรับ (receptor) ของ ATP จะส่งผลให้เกิดรูที่ผิวเซลล์⁵⁸ นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่น ๆ เช่น การรบกวนสมดุลของแคลเซียมไอออน (calcium ion) เกิดการนำแคลเซียมไอออนเข้าไปในเซลล์ของไมโทคอนเดรีย ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้ม (membrane potential) ของไมโทคอนเดรีย⁵⁹ เกิดการสร้างอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) เกิดขึ้นในเซลล์ของราได้⁵⁹⁻⁶⁰ รวมถึงมีการลดลงของไธออล (thiol) ภายในเซลล์ของเชื้อรา⁶⁰

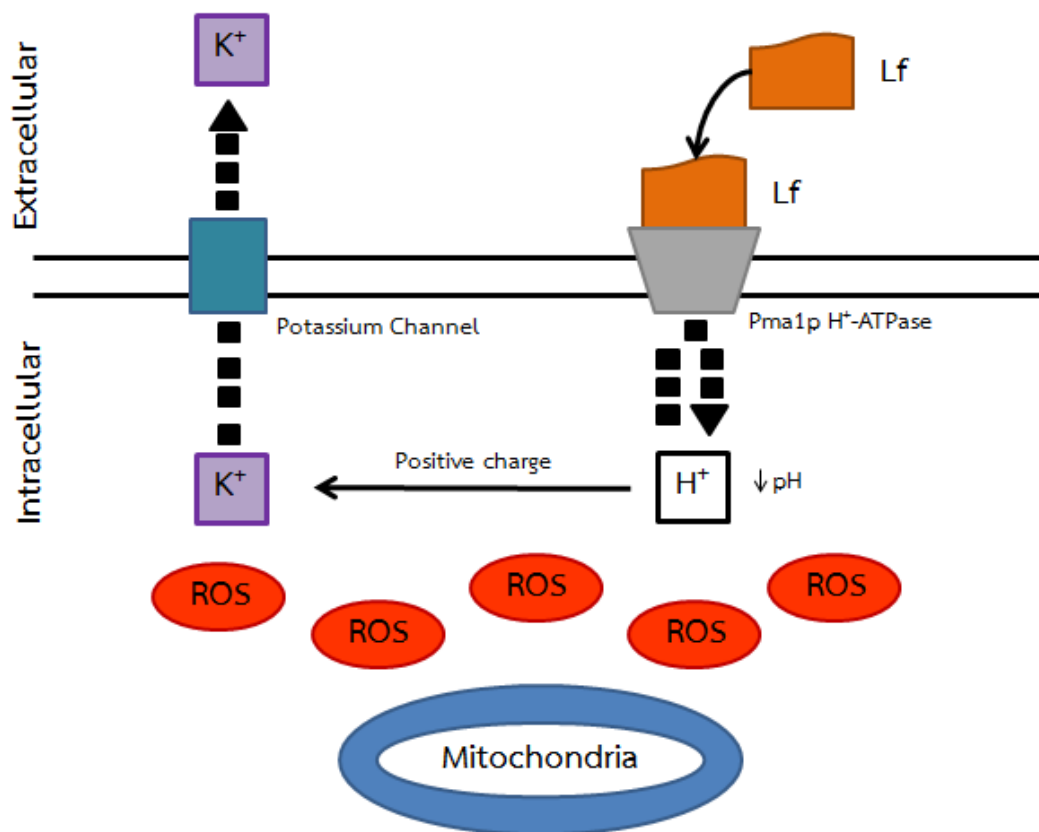
การศึกษาเปปไทด์สังเคราะห์ส่วนอื่นของแลคโตเฟอริน เช่น HLOpt2 (กรดอะมิโนตัวที่ 20-31), Lfpep (กรดอะมิโนตัวที่ 18-40) และ Kaliocin-1 (กรดอะมิโนตัวที่ 153-183) พบว่าเปปไทด์สังเคราะห์จะสามารถรบกวนเยื่อหุ้มเซลล์ของ *Candida albicans* จากการดึงประจุของโพแทสเซียมออกจากเซลล์ โดย Lfpep มีประสิทธิภาพสูงกว่า Kaliocin-1⁶¹ และ HLOpt2 จะส่งผลรบกวนผนังเซลล์ และเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียของ *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr* และ *Candida krusei*⁶²

3. ฤทธิ์ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในการกำจัดเชื้อรา

มีการศึกษาที่พบว่า การใช้แลคโตเฟอรินช่วยเพิ่มความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของ *Candida albicans* ของนิวโตรฟิลได้⁶³ รวมถึงการศึกษาในการใช้ส่วน N-terminal peptide ของแลคโตเฟอรินในระหว่างการกระตุ้นโมโนไซต์ (monocyte) ให้เกิดการเปลี่ยนแปลง (differentiation) เป็นแมคโครเฟจ (macrophage) ซึ่งทำให้มีความสามารถในการสร้างไซโตไคน์ (cytokine) หรือคีโมไคน์ (chemokine) ตามการตอบสนองต่อเชื้อจุลชีพ ที่สำคัญคืออินเตอร์ลิวคิน-10 (interleukin-10; IL-10)⁶⁴ ซึ่งการที่มีระดับของอินเตอร์ลิวคิน-10 ที่สูงขึ้นสามารถควบคุมกระบวนการอักเสบ ในขณะที่กระบวนการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น⁶⁵ และพบว่าแมคโครเฟจที่ถูกเหนี่ยวนำมาจากโมโนไซต์โดยมีส่วนของ N-terminal peptide ของแลคโตเฟอรินในระหว่างการกระตุ้น จะสามารถตรวจจับตัวกระตุ้นจากเชื้อจุลชีพในความเข้มข้นที่ต่ำกว่า และมีประสิทธิภาพในการฆ่า *Candida albicans* มากกว่าเมื่อเทียบกับแมคโครเฟจในกลุ่มควบคุม⁶⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในการใช้ส่วน N-terminal peptide ของแลคโตเฟอรินในระหว่างการกระตุ้นโมโนไซต์ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เดนไดรต์ (dendritic cell) ส่งผลให้เซลล์เดนไดรต์มีการตอบสนองต่อ *Candida albicans* ดีขึ้น รวมถึงพบการแสดงออกของเซลล์ทีเฮลเปอร์ 17 (T helper 17; Th17) เพิ่มมากขึ้นเมื่อมีการเพาะเลี้ยงร่วมกับ CD4⁺ ที-ลิมโฟไซต์⁶⁶

4. การนำแลคโตเฟอรินมาใช้เพื่อการเสริมฤทธิ์กับยาต้านเชื้อรา

มีการศึกษาถึงการนำส่วน N-terminal peptide ของแลคโตเฟอรินมาใช้เพื่อเสริมฤทธิ์กับยาฟลูโคนาโซล ในการฆ่า *Candida albicans* ที่ดื้อต่อยาฟลูโคนาโซล รวมถึง *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* และ *Candida tropicalis* ที่ตอบสนองต่อยาฟลูโคนาโซล (fluconazole-sensitive) โดยพบว่าเมื่อใช้ส่วน N-terminal peptide ของแลคโตเฟอรินในระดับความเข้มข้นที่ไม่มีผลในการฆ่าเชื้อราพร้อมกับฟลูโคนาโซลจะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อราได้ดีขึ้นในเชื้อราทุกกลุ่มเมื่อเทียบกับการใช้ส่วน N-terminal peptide ของแลคโตเฟอรินหรือฟลูโคนาโซลเพียงอย่างเดียว⁶⁷



Lf; lactoferrin, ROS; reactive oxygen species, H⁺; hydrogen ion, K⁺; potassium ion

ภาพที่ 3 แสดงกลไกการต้านเชื้อราของแลคโตเฟอริน โดยแลคโตเฟอรินจะทำปฏิกิริยากับ Pma1p H⁺-ATPase ทำให้ราแคนดิดาไม่สามารถนำโปรตอนออกนอกเซลล์ได้ เกิดภาวะความเป็นกรดภายในเซลล์เพิ่มขึ้น เพื่อรักษาสมดุลของประจุภายในเซลล์ จึงมีการดึงประจุของโพแทสเซียมออกนอกเซลล์ นอกจากนี้ยังเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มของไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระภายในเซลล์ของราแคนดิดา

*ดัดแปลงจาก Andrés MT et al. Antifungal mechanism of action of lactoferrin: Identification of H⁺-ATPase (P_{3A}-Type) as a new apoptotic-cell membrane receptor, 2016. และ Lupetti A et al. Release of calcium from intracellular stores and subsequent uptake by mitochondria are essential for the candidacidal activity of an N-terminal peptide of human lactoferrin, 2004.

โดยเมื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก พบรายงานว่าผู้ป่วยที่พบการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมีระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁶

ตอนที่ 2 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก

ไลเคนแพลนัสเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของผิวหนังและเยื่อเมือก (chronic inflammatory mucocutaneous disease)⁶⁸ ซึ่งสัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย (immune-mediated pathogenesis)⁶⁹ ถูกกล่าวถึงเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1869 โดย Sir William James Erasmus Wilson⁷⁰ รอยโรคโดยส่วนมากมักเกิดที่เยื่อเมือกช่องปาก (oral mucosa) และอาจเป็นรอยโรคเพียงตำแหน่งเดียวของผู้ป่วย⁷¹ แต่สามารถเกิดในตำแหน่งอื่นร่วมด้วย เช่น ผิวหนัง เยื่อเมือกอวัยวะเพศ (genital mucosa) หนังศีรษะ (scalp) เล็บ หลอดอาหาร (esophagus) และตา⁶⁸

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคไลเคนแพลนัสช่องปากพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0.5-2.6 ในกลุ่มประชากรทั่วไป พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 2-3:1 มักพบในช่วงอายุ 40-50 ปี⁷² และพบได้น้อยในเด็ก⁷³

สาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรค

สาเหตุของการเกิดโรคไลเคนแพลนัสยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด⁷⁴ แต่เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของการควบคุมที-ลิมโฟไซต์ จากปัจจัยกระตุ้นภายนอก (exogenous triggers) และความผิดปกติที่เกิดจากการตอบสนองต่อ autologous keratinocyte antigens (autoimmune)⁷⁵ โดยแบ่งปัจจัยกระตุ้นได้เป็น 4 ชนิด⁷⁴⁻⁷⁵ ดังนี้

1. ปัจจัยเฉพาะที่ (local) และทางระบบ (systemic) จะเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ (cell-mediated) โดยมีการแสดงออกของแอนติเจนของเคอราติโนไซต์ (keratinocyte) ในชั้นเบซัล (basal)⁷⁵
2. ความเครียด (stress) มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเครียดทางจิตใจ (psychological stress) ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง จะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันทั้งภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด และภูมิคุ้มกัน

แบบจำเพาะ (adaptive immunity) อย่างไรก็ตามความเครียดมักเป็นสาเหตุทุติยภูมิมากกว่าสาเหตุปฐมภูมิในการเหนี่ยวนำให้เกิดพยาธิสภาพของไลเคนแพลนัสช่องปาก⁷⁵

3. ภาวะภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (autoimmune) ซึ่งตอบสนองต่อแอนติเจนที่เยื่อบุผิว (epithelial antigens) โดยที-ลิมโฟไซต์ จะไปทำลายเคอราติโนไซต์บริเวณรอยโรคของผู้ป่วย⁷⁶
4. เชื้อจุลชีพ (microorganisms) มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของไลเคนแพลนัสช่องปากและการติดเชื้อไวรัสหลายชนิด เช่น ไวรัสเริม (herpes simplex virus) ไวรัสเอพ-สไตน์บาร์ (Epstein-Barr virus) ไวรัสฮิวแมน แปปิโลมา (human papilloma virus)⁷⁷ และไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus)⁷⁸ โดยเชื้อที่มีการศึกษามากที่สุดคือไวรัสตับ-อักเสบซี⁷² ซึ่งพบความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไลเคน-แพลนัสช่องปากในแถบเมดิเตอร์เรเนียน (Mediterranean) และเอเชีย (Asia) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ในแถบยุโรปเหนือ (Northern Europe)⁷⁸ สำหรับกลไกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีต่อการเกิดไลเคนแพลนัสช่องปากยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่พบเซลล์เยื่อบุผิวที่แสดงแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบซี และพบ HCV-specific CD4⁺ และ CD8⁺ ที-ลิมโฟไซต์ ในรอยโรคไลเคนแพลนัส ซึ่งอาจเป็นเป้าหมายของกลไกการเกิดพยาธิสภาพของไลเคนแพลนัสช่องปาก⁷⁹

อย่างไรก็ตาม แอนติเจนที่กระตุ้นให้เกิดรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากยังไม่ได้รับข้อสรุปที่แน่นอน พบว่ารอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากมีจำนวน CD4⁺ ที-ลิมโฟไซต์ และเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans cell) เพิ่มขึ้น⁸⁰ ทั้งเซลล์แลงเกอร์ฮานส์และเคอราติโนไซต์สามารถแสดง major histocompatibility complex (MHC) class II⁸¹ ซึ่งส่งผลให้ CD4⁺ ที-ลิมโฟไซด์ถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนที่เกี่ยวข้องกับ MHC class II ซึ่งถูกนำเสนอโดยเซลล์แลงเกอร์ฮานส์และเคอราติโนไซต์ อินเตอร์ลิวคิน-12 (interleukin-12; IL-12) ซึ่งถูกหลั่งมาจากเซลล์แลงเกอร์ฮานส์และเคอราติโนไซต์ที่นำเสนอ MHC class II บริเวณรอยโรค⁸²⁻⁸³ อาจกระตุ้นให้ทีเฮลเปอร์ 1 CD4⁺ ที-ลิมโฟไซด์หลั่งอินเตอร์ลิวคิน-2 (interleukin-2; IL-2) และอินเตอร์เฟียร์รอน แกมมา (interferon- γ)⁸⁴⁻⁸⁵ ไซโตไคน์เหล่านี้จะนำเสนอแอนติเจนกับ MHC class I บนเซลล์เคอราติโนไซต์ กระตุ้นให้ CD8⁺ ที-ลิมโฟไซด์เหนี่ยวนำให้เกิดการสลายของเคอราติโนไซต์⁸⁶

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากสามารถแบ่งออกได้เป็น 6 ลักษณะ ได้แก่ ร้างแห (reticular) ผื่นนูน (papule) ฝ้าขาว (plaque-like) เยื่อぶแดงหรือฝ่อลีบ (erythematous or atrophic) รอยถลอกหรือแผล (ulcerative or erosive) และตุ่มพอง (bullous)⁸⁷

ตำแหน่งที่เกิดรอยโรคที่พบบ่อยที่สุดคือเยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa) แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจพบที่ตำแหน่งอื่นได้ เช่น ลิ้น เหงือก ริมฝีปากกลาง และมักไม่ค่อยพบรอยโรคบริเวณเพดานปาก ฟันปาก และริมฝีปากบน⁷² ผู้ป่วยที่เป็นไลเคนแพลนัสช่องปากอาจไม่มีอาการใด ๆ แต่ประมาณสองในสามของผู้ป่วยมักรู้สึกไม่สบายในช่องปาก และอาการจะรุนแรงขึ้นเมื่อรอยโรคสัมผัสกับอาหารรสเผ็ดหรืออาหารที่เป็นกรด ผู้ป่วยบางรายอาจรู้สึกว่ายื่อเมือกในปากขรุขระ ความยืดหยุ่นของเยื่อเมือกในช่องปากลดลง หรืออาจอ้าปากได้น้อยลง⁷⁴

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา⁸⁸

ประกอบด้วย

1. มีการหนาตัวของชั้นเคอราตินที่ไม่มีหรือมีนิวเคลียส (hyperorthokeratosis or hyperparakeratosis)
2. เซลล์ในชั้นแกรนูลาร์ (granular cell layer) หนาตัว
3. เซลล์ชั้นพริกเกิล (prickle cell layer) มีการหนาตัว เรียกว่า อะแคนโทซิส (acanthosis)
4. รอยโรคบริเวณผิวหนังมักพบว่า rete ridge จะมีลักษณะเป็นฟันเลื่อย (saw tooth appearance) ส่วนรอยโรคในช่องปากไม่ค่อยพบลักษณะดังกล่าว
5. เบซิลเซลล์มีการสลายตัว
6. ลิมโฟไซต์บริเวณลามินา โพรเพรียเรียงตัวเป็นแถบแบนหนาแน่นเป็นจำนวนมาก และพบว่า ลิมโฟไซต์ส่วนใหญ่เป็น ที-ลิมโฟไซต์
7. อาจพบเคอราติโนไซต์ที่ถูกทำลายบริเวณรอยต่อของเยื่อบุผิว (epithelium) กับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) เรียกว่า คอลลอยด์บอดี (colloid bodies)
8. การตรวจด้วยวิธีทางอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยใช้เนื้อเยื่อของผู้ป่วย (direct immunofluorescence) จะพบว่า มีการติดไฟบริน (fibrin) อิมมูโนโกลบูลินเอ็ม (IgM) และคอมพลีเมนต์ 3 (C3) ที่บริเวณชั้นเยื่อฐาน

อย่างไรก็ตาม นอกเหนือจากโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก ยังพบว่ามีรอยโรคอีกกลุ่มหนึ่งที่แสดงลักษณะทางคลินิกหรือลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเหมือนรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก แต่พบว่ามีสาเหตุหรือปัจจัยที่ทำให้เกิดรอยโรคขึ้น รอยโรครดังกล่าวจะถูกเรียกว่า รอยโรคคล้ายไลเคนแพลนัส (lichen planus-like lesion) ซึ่งเกิดได้หลายรูปแบบดังนี้⁸⁹

1. รอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากที่เกี่ยวข้องกับการสัมผัส (oral lichenoid contact lesion; OLCL)

มีลักษณะคล้ายรอยโรคไลเคนแพลนัส โดยมีปัจจัยการเกิดโรคมารจากการแพ้และจากการสัมผัสวัสดุ เช่น อมัลกัม (amalgam) เรซินคอมโพสิต (resin composite) โคบอลต์ (cobalt) และทอง ซึ่งรอยโรคจะอยู่ในตำแหน่งที่สัมผัสกับวัสดุ และมีรูปร่างที่สัมพันธ์กับวัสดุที่สัมผัส⁹⁰

2. รอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา

รอยโรคนี้นพบในช่องปากและอาจพบรอยโรคที่ผิวหนังร่วมด้วย มีความเกี่ยวข้องกับการรับประทานยาบางชนิด ดังแสดงในตารางที่ 2⁹¹

วิธีที่ใช้วินิจฉัยรอยโรคนี้นี้ได้จากการซักประวัติและการสังเกตรอยโรคว่าดีขึ้นหรือหายไปหลังจากให้ผู้ป่วยหยุดยา และกลับมาเป็นใหม่เมื่อเริ่มใช้ยาใหม่อีกครั้ง อย่างไรก็ตามวิธีดังกล่าวไม่เหมาะสมในการนำมาปฏิบัติทางคลินิก อีกทั้งยังอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย⁹¹

ตารางที่ 2 แสดงยาที่มีรายงานจากการวิจัยว่าทำให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา⁹¹

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา
Antihypertensive	<ul style="list-style-type: none"> - Methyldopa - Oxprenolol - Practolol - Propanolol
Antimalarials	<ul style="list-style-type: none"> - Chloroquine - Pyrimethamine - Quinacrine
Antimicrobials	<ul style="list-style-type: none"> - Para-aminosalicylic acid - Ketoconazole - Tetracycline - Sulfamethoxazole
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	<ul style="list-style-type: none"> - Fenclofenac - Phenylbutazone - Nonspecific NSAIDs - Naproxen - Rofecoxib
Hypoglycemic drugs	<ul style="list-style-type: none"> - Tolbutamide - Chlorpropamide
Penicillamine	<ul style="list-style-type: none"> - Penicillamine
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)	<ul style="list-style-type: none"> - Captopril - Enalapril
Thyrosinase-selective immunosuppressors	<ul style="list-style-type: none"> - Imatinib

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา
Miscellaneous	<ul style="list-style-type: none"> - Allopurinol - Amiphenazole - Carbamazepine - Cyanamide - Levamisole - Lithium - Lorazepam - Escitalopram - Methopromazine - Pyritinol - Clopidogrel - Adalimumab - Hepatitis B vaccine - Interferon-alpha - Rivavacin

3. รอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนจากการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก (Graft-versus-host disease; GVHD)

รอยโรคนี้พบได้ในช่องปากของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแล้วเกิดภาวะสเต็มเซลล์ (stem cell) ใหม่ต้านเซลล์ร่างกายผู้ป่วย โดยอาจพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะเฉียบพลันและระยะเรื้อรัง⁹²

4. รอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากที่ไม่สามารถจำแนกกลุ่มได้ (OLL unclassified)

เป็นรอยโรคที่คล้ายไลเคนแพลนัสแต่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไลเคนแพลนัสทั้งทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยา และไม่สามารถจำแนกอยู่ในรอยโรคไลเคนอยด์ในกลุ่มอื่นได้⁸⁹

การวินิจฉัย⁸

การวินิจฉัยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากจะใช้หลักเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ซึ่งดัดแปลงจาก van der Meij และ van der Waal ในปี 2003 โดยมีหลักเกณฑ์ดังนี้

1. เกณฑ์ทางคลินิก (clinical criteria)

- การปรากฏของรอยโรคทั้งสองข้างในช่องปากอย่างสมมาตรหรือไม่สมมาตรกัน
- การปรากฏเส้นสีขาวหรือเทาที่ยกนูนเล็กน้อยมีลักษณะคล้ายลูกไม้
- ในรอยโรคที่มีลักษณะเป็นรอยถลอก ฝ่อลีบ ตุ่มพอง และฝ้าขาว จะได้รับการวินิจฉัยเมื่อพบรอยโรคชนิดร่าแหดำตำแหน่งอื่นในช่องปาก

รอยโรคที่คล้ายคลึงกับไลเคนแพลนัสช่องปากแต่ไม่เข้ากับเกณฑ์ทั้งหมดดังที่กล่าวข้างต้น จะใช้คำว่า “ลักษณะทางคลินิกเข้ากันได้กับ” (clinically compatible with) แทน

2. เกณฑ์ทางจุลพยาธิวิทยา (histopathologic criteria)

- การปรากฏบริเวณของเซลล์ที่เรียงตัวเป็นแถบ (band-like zone) อยู่บริเวณส่วนบน (superficial part) ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยส่วนมากเป็นลิมโฟไซต์
- ลักษณะการเสื่อมสลายของเซลล์ชั้นเบซัล
- ไม่พบภาวะการเจริญที่ผิดปกติ (dysplasia) ของเซลล์เยื่อเมือ

หากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาไม่เข้ากับเกณฑ์ทั้งหมดดังกล่าว จะใช้คำว่า “ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเข้ากันได้กับ” (histopathologically compatible with) แทน

3. การวินิจฉัยขั้นสุดท้าย (final diagnosis) ของไลเคนแพลนัสช่องปาก หรือรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก

การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายจะใช้เกณฑ์ลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาร่วมกัน โดยการวินิจฉัยไลเคนแพลนัสช่องปากจะต้องมีเกณฑ์ลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาครบทุกข้อ

สำหรับการวินิจฉัยรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก จะให้การวินิจฉัยเมื่อพบลักษณะดังต่อไปนี้

1. ลักษณะทางคลินิกเป็นไปตามเกณฑ์ของไลเคนแพลนัสช่องปาก แต่ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเข้ากันได้กับไลเคนแพลนัสช่องปากเท่านั้น
2. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเป็นไปตามเกณฑ์ของไลเคนแพลนัสช่องปาก แต่ลักษณะทางคลินิกเข้ากันได้กับไลเคนแพลนัสช่องปากเท่านั้น
3. ลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเข้ากันได้กับไลเคนแพลนัสช่องปาก

การรักษา

รอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากที่ไม่มีอาการ อาจไม่ต้องการรักษาใด ๆ อย่างไรก็ตาม การนัดติดตามอาการเป็นระยะเป็นสิ่งจำเป็น โดยหากพบว่ามีเชื้อราทับซ้อน (superimpose) อยู่บนรอยโรคก่อนหรือระหว่างการรักษา ควรรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา และควรจัดการการระคายเคืองจากปุ่มฟันที่แหลมคม วัสดุบูรณะฟันที่อยู่ในสภาพที่ไม่ดี หรือฟันที่ไม่มีคู่อุป รวมถึงการดูแลสุขภาวะช่องปาก⁹³

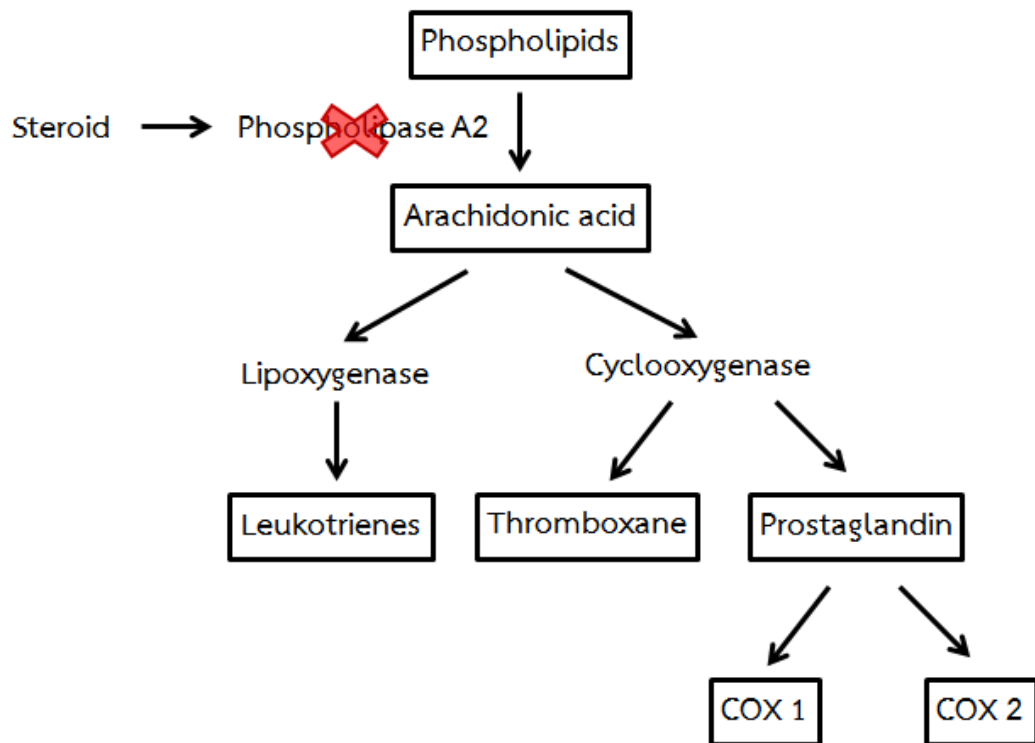
การรักษาไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากนิยมให้การรักษาโดยการให้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับการใช้สเตียรอยด์ทางระบบ (systemic steroid)⁹³ โดยสเตียรอยด์มีกลไกการต้านการอักเสบโดยยับยั้งการทำงานของฟอสโฟไลเปสเอทู (phospholipase A2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการสร้างองค์ประกอบของการอักเสบ (inflammatory compound)¹ ดังแสดงในภาพที่ 4 ตัวอย่างยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ที่ใช้รักษาโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก เช่น โคลเบทาซอล (clobetasol) ฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ (fluocinolone acetonide) ฟลูโอซิโนไนด์ (fluocinonide) เป็นต้น⁹³ ทั้งนี้อาจพิจารณาใช้สเตียรอยด์ทางระบบในกรณีที่มีรอยโรคมีการแพร่กระจายไปหลายตำแหน่ง หรือในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่³

การใช้สารต้านแคลซินิวริน (calcineurin inhibitor) อาจใช้เป็นทางเลือกที่สองในการรักษาโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก อย่างไรก็ตาม มีรายงานเตือนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration; FDA) ถึงโอกาสเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเซลล์สแควมัส (squamous cell carcinoma) และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ตัวอย่างยาในกลุ่มสารต้านแคลซินิวริน เช่น ไซโคลสปอริน (cyclosporin) ทาโครลิมีส (tacrolimus) ไพเมโครลิมีส (pimecrolimus) เป็นต้น³

มีการศึกษาถึงผลของการใช้ยาสเตียรอยด์ในการรักษารอยโรคไลเคนแพลนัส โดยพบว่าผู้ป่วยไลเคนแพลนัสช่องปากชนิดรอยถลอกที่ได้รับการรักษาด้วยเด็กซาเมทาโซนชนิดน้ำยาบ้วนปาก ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 (dexamethasone 0.1% oral rinse) มีระดับของ TNF- α , IL-1 α , IL-6 และ IL-8 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา⁹⁴ และผู้ป่วยไลเคนแพลนัสช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ชนิดขี้ผึ้งป้ายปาก ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 (fluocinolone acetonide 0.1% in orabase) มีระดับของ IFN- γ และ TNF- α ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา⁹⁵⁻⁹⁶

การเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง⁹⁷

จากการทบทวนวรรณกรรมทางระบบ พบว่าอัตราการเปลี่ยนเป็นมะเร็งของรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากอยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 0-3.5 โดยมีอัตราการเปลี่ยนเป็นมะเร็งโดยรวมของรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากประมาณร้อยละ 1.09 ในขณะที่รอยโรคไลเคนชนิดช่องปากมีอัตราการเปลี่ยนเป็นมะเร็งโดยรวมประมาณร้อยละ 3.2 ทั้งนี้พบการเปลี่ยนเป็นมะเร็งในผู้ป่วยเพศหญิงสูงกว่าเพศชายเล็กน้อย ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือ ลิ้น โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากหรือรอยโรคไลเคนชนิดช่องปากประมาณ 51.4 เดือน



ภาพที่ 4 แสดงกลไกการต้านการอักเสบของยาแอสเตียรอยด์ โดยยาแอสเตียรอยด์จะยับยั้งฟอสโฟไลเปสเอทูในการเปลี่ยนฟอสโฟไลปิด (phospholipid) เป็นกรดอะแรคิโดนิก (arachidonic acid) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการอักเสบ
 *ดัดแปลงจาก Ericson-Neilsen W et al. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues, 2014. และ Hilário MOE et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors, 2006.

ตอนที่ 3 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับสเตียรอยด์

สเตียรอยด์ เป็นยาที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ และกดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย¹ ในช่วงแรก สเตียรอยด์จะถูกแยกได้จากต่อมหมวกไต (adrenal gland) และถูกใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคแอดดิสัน (Addison's disease)⁹⁸ ในปัจจุบัน สเตียรอยด์ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหลายโรค¹ รวมถึงโรคในช่องปาก โดยเฉพาะโรคที่มีความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น โรคไลเคน-แพลนัสช่องปาก เป็นต้น³

สเตียรอยด์แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการสันดาปและการอักเสบ และมินเนอราโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoid) ทำหน้าที่ควบคุมระดับของน้ำและโซเดียม สเตียรอยด์แต่ละชนิดมีฤทธิ์ของกลูโคคอร์ติคอยด์และฤทธิ์ของมินเนอราโลคอร์ติคอยด์ที่แตกต่างกัน การรักษาจึงขึ้นอยู่กับการเลือกองค์ประกอบของสเตียรอยด์ที่เหมาะสม เช่น แม้ว่าสเตียรอยด์ชนิดนั้นจะมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบเป็นหลัก แต่ก็อาจมีฤทธิ์ของมินเนอราโลคอร์ติคอยด์ ซึ่งส่งผลต่อความดันโลหิตได้¹

เภสัชจลศาสตร์ของสเตียรอยด์

แม้ว่าการสันดาปของยาสเตียรอยด์อาจเป็นผลจากการเหนี่ยวนำของเอนไซม์ การจับกับโปรตีน การเปลี่ยนแปลงของโมเลกุล และการทำปฏิกิริยากับคอร์ติซอลภายในร่างกาย⁹⁹ แต่การสันดาปหลักของสเตียรอยด์จะเกิดในระบบพี 450 ในตับ (hepatic P450 system)¹ และมียาสเตียรอยด์จำนวนเล็กน้อยที่ถูกขับออกทางไต¹⁰⁰

กลไกการออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์

ฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) และต้านการแพ้ (antiallergic)¹⁰¹

สเตียรอยด์ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบแบบไม่จำเพาะจากสารที่เป็นอันตรายต่าง ๆ เช่น เชื้อจุลินทรีย์ การระคายเคืองจากสารเคมี หรืออุณหภูมิ ความชอกช้ำ (trauma) และสารก่อภูมิแพ้ (allergen) โดยมีกลไกดังนี้

1. ลดการจับของเม็ดเลือดขาว (leukocyte) และเซลล์พลาสมา (plasma) ส่งผลให้เกิดการลดการบวม

2. คงความสมบูรณ์ (integrity) ของเยื่อหุ้มเซลล์ ป้องกันการบวมของเซลล์
3. ยับยั้งการปลดปล่อยไลโซโซมจากแกรนูลไลโซโซม และยับยั้งกระบวนการกลืนกินของเซลล์ (phagocytosis)
4. คงความมีเสถียรภาพของเยื่อหุ้มไลโซโซมในเซลล์ (intracellular lysosome) ซึ่งมีเอ็นไซม์ย่อยสลาย (hydrolytic enzyme) ที่ทำให้เกิดการย่อย (digestion) ของเซลล์ และเกิดการขยายของเนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบ

การเพิ่มจำนวนของเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) ซึ่งเป็นผลตามจากการอักเสบ และจำกัดการติดเชื้อ จะลดลงจากการใช้ยาสเตียรอยด์ ซึ่งอาจส่งผลให้มีการแพร่กระจายของเชื้อโรคได้ สเตียรอยด์ที่ใช้ในทางคลินิกจะยับยั้งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ (cellular immune response) และหากใช้ในขนาดสูงจะส่งผลต่อการสร้างแอนติบอดีบางส่วน ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อน อย่างไรก็ตาม ผลจากการยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันของสเตียรอยด์ ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านทานตนเอง (autoimmune disorder) และยับยั้งการตอบสนองด้วยการอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

ผลต่อการสันดาปโปรตีนและคาร์โบไฮเดรต¹⁰¹

กลูโคคอร์ติคอยด์จะยับยั้งการนำกรดอะมิโนเข้าไปในกล้ามเนื้อ และลดการสังเคราะห์โปรตีนใหม่ (antianabolic effect) การที่ตับจะนำกรดอะมิโนไปใช้ในกระบวนการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) จำเป็นต้องใช้คอร์ติซอล ซึ่งช่วยให้คงระดับน้ำตาลในเลือดได้ในภาวะที่ขาดอาหาร (starvation) การสร้างกลูโคสที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการใช้สเตียรอยด์

ผลต่อน้ำและอิเล็กโทรไลต์¹⁰¹

สเตียรอยด์มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำ (hypokalemia) โดยเพิ่มการขับโพแทสเซียมทางปัสสาวะ การคั่งของโซเดียมเป็นผลหลักจากมินเนอร์โลคอร์ติคอยด์ (aldosterone, fludrocortisone, deoxycorticosterone) ส่งผลเล็กน้อยถึงปานกลางในกลูโคคอร์ติคอยด์ (hydrocortisone, corticosterone) และเป็นผลน้อยมากจากกลูโคคอร์ติคอยด์สังเคราะห์ส่วนใหญ่ (prednisone, prednisolone, dexamethasone) ในขณะที่มีสเตียรอยด์จำนวนน้อย (triamcinolone, betamethasone, methylprednisolone) ที่เพิ่มการขับโซเดียม มินเนอร์โลคอร์ติคอยด์จะเพิ่มการคั่งของน้ำและโซเดียม ในขณะที่กลูโคคอร์ติคอยด์ (ยกเว้น corticosterone) จะเพิ่มการขับน้ำออก ซึ่งเป็นผลบางส่วนจากการยับยั้งฮอร์โมนแอนติไดยูเรติก (antidiuretic

hormone) และอาจเป็นผลจากสเตียรอยด์ต่อหลอดฝอยไต (renal tubule) โดยตรง ส่งผลให้ความเข้มข้นของโซเดียมในเลือดเป็นปกติในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง (adrenal insufficiency)

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง¹⁰¹

กลูโคคอร์ติคอยด์จะเพิ่มความไวต่อการกระตุ้น (excitability) ของเปลือกสมอง (cortex) อาจเป็นผลจากการเพิ่มความเข้มข้นของโซเดียมในปมประสาท (ganglion) การได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์ในขนาดที่สูงเกินไปจะลดขีดกั้นของไฟฟ้าช็อตในสัตว์ (threshold to electric shock) และอาจเพิ่มความถี่ของอาการชัก (convulsive seizure) ในผู้ที่เป็โรคลมชัก (epilepsy) กลูโคคอร์ติคอยด์ส่วนใหญ่ (ยกเว้น triamcinolone) มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความอยากอาหาร (appetite) ซึ่งอาจเป็นผลดีหรือเป็นอันตรายขึ้นกับว่าใช้กับผู้ป่วยที่เบื่ออาหาร (anorexic) หรือมีแนวโน้มที่จะเป็นโรคอ้วน (obesity)

ผลต่อเซลล์เลือด¹⁰¹

กลูโคคอร์ติคอยด์ส่งผลต่อระบบของเม็ดเลือดขาว แกรนูโลไซต์ (granulocyte) เม็ดเลือดแดง (erythrocyte) และเกล็ดเลือด (thrombocyte) มีการกดเม็ดเลือดขาวที่เนื้อเยื่อ และลดเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดลง ทำให้มีการนำกลูโคคอร์ติคอยด์มารักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มลิมโฟไซต์ (lymphocytic leukemia) และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphosarcoma) hydrocortisone และโครงสร้างที่คล้ายกันยังมีฤทธิ์กดการจับกินสิ่งแปลกปลอมของเม็ดเลือดขาว (phagocytic activity) ของ reticuloendothelial system

จากผลต่อเซลล์เลือดของสเตียรอยด์ ทำให้มีการนำมาใช้เพื่อเพิ่มอายุขัย (prolong life-span) ของเกล็ดเลือดในผู้ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) แกรนูโลไซต์ในผู้ที่มีภาวะแกรนูโลไซต์ต่ำ (granulocytopenia) และเม็ดเลือดแดงในผู้ที่เป็นโรคโลหิตจางจากภูมิคุ้มกันตนเองทำลายเม็ดเลือดแดง (autoimmune hemolytic anemia)

การนำยาสเตียรอยด์มาใช้ในทางเวชศาสตร์ช่องปาก²

รอยโรคช่องปากหลายโรคเป็นโรครุมิคุ้มกันตนเอง ซึ่งยาสเตียรอยด์ถูกใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยาสเตียรอยด์ทางระบบเพื่อรักษาโรคเหล่านี้ ในปัจจุบัน พบว่าหลายโรคสามารถควบคุมได้ด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่มีศักยภาพสูง ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดี และมีผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับการใช้ยาสเตียรอยด์ทางระบบ

ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ที่ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในงานเวชศาสตร์ช่องปาก ตัวอย่างรอยโรคช่องปากที่รักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่มีดังต่อไปนี้

- Recurrent aphthous ulcers
- รอยโรคช่องปากของ Behcet's disease, Reiter's syndrome, acute vulvar ulcer, MAGIC syndrome, PFAPA syndrome, ulcerative colitis, Crohn's disease, Melkersson-Rosenthal syndrome, Sweet's syndrome และโรคอื่น ๆ
- Drug-induced ulcerations mediated by an immune mechanism
- Lichen planus
- Mucous membrane pemphigoid
- Bullous pemphigoid
- Erythema multiforme
- Linear IgA dermatosis
- Pemphigus vulgaris

ผลข้างเคียงของสเตียรอยด์เฉพาะที่ที่ใช้ในการรักษารอยโรคช่องปาก¹⁰²

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่เพื่อรักษารอยโรคในช่องปากที่พบได้บ่อยคือ การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก แต่ก็อาจพบอาการคลื่นไส้ รอยโรคไม่ตอบสนองต่อยา เยื่อเมือกฝ่อลีบ การหายของรอยโรคล่าช้าได้

ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อในภาวะแวดล้อมในช่องปากสูง อาจพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากได้ ซึ่งควรประเมินก่อนเริ่มการรักษา เพื่อการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากอย่างเหมาะสม โดยปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้ราแคนดิดาเพิ่มจำนวนได้แก่ ภาวะนั้น้ำลายน้อย การใช้ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่หรือทางระบบ การใช้ยาสเตียรอยด์แบบพ่นในผู้ป่วยหอบหืด ผู้ป่วยที่ใส่ฟันเทียม ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ เป็นต้น

การที่รอยโรคไม่ตอบสนองต่อยา มักพบในผู้ป่วยที่ไม่ร่วมมือในการรักษา และใช้ยาไม่เหมาะสม ซึ่งทำให้ยามีประสิทธิภาพไม่เพียงพอที่จะรักษารอยโรค การวินิจฉัยที่ผิดพลาด และการไม่กำจัดสาเหตุของโรค เช่น การกร่อน (corrode) ของอัมัลกัมที่เป็นสาเหตุของรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปาก

เยื่อเมือกฝ่อลีบ พบได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาสเตียรอยด์เป็นเวลานาน รวมถึงผู้ป่วยที่มีรอยโรคช่อง-ปากที่ทำให้เยื่อเมือกฝ่อลีบอยู่เดิม เช่น โลเคนแพลนัสช่องปาก

สำหรับการดูซึมทางระบบสามารถพบได้จากการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่เพื่อรักษาโรคช่องปาก อย่างไรก็ตาม พบว่ามีการดูซึมผ่านเยื่อเมือกช่องปากเพียงเล็กน้อย และไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยส่วนใหญ่

ผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น คลื่นไส้ การหายของรอยโรคล่าช้า มีรายงานการเกิดอุบัติเหตุทางคลินิกน้อย



ตอนที่ 4 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก

การติดเชื้อราแคนดิดา ถูกกล่าวถึงเป็นครั้งแรกในช่วงสมัยของ Hippocrates (ประมาณ 460-370 ปีก่อนคริสตกาล) การติดเชื้อราแคนดิดาถูกกล่าวไว้ว่าเป็น a disease of the diseased เนื่องจากการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) ในผู้ที่ระบบภูมิคุ้มกันอ่อนแอ¹⁰³ โดยส่วนมากโรคราแคนดิดามักเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่ และเป็นการติดเชื้อที่พื้นผิว แต่ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ อาจทำให้เกิดการติดเชื้อทางระบบและอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้⁵

กีณวิทยา (Mycology)

เชื้อรา เป็นเชื้อจุลชีพในกลุ่มยูแคริโอต (eukaryotic micro-organism) ซึ่งเชื้อราที่มีความสำคัญกับทันตแพทย์มากที่สุดคือ ราในสกุล (genus) *Candida* มีลักษณะเป็นยีสต์สีขาวที่ไม่สร้างสปอร์ (asporogenous) และมีความสามารถในการสร้างสายราเทียม (pseudohyphae)¹⁰⁴ โดยเชื้อราสายพันธุ์ (species) ที่พบมากที่สุดเ็นช่องปากคือ *Candida albicans* (พบได้ประมาณร้อยละ 60-70) รองลงมาคือ *Candida glabrata* และ *Candida tropicalis* ในขณะที่สายพันธุ์อื่น เช่น *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei* และ *Candida parapsilosis* พบได้เป็นจำนวนน้อย¹⁰⁵

กลไกการก่อโรคของราแคนดิดา

โดยปกติ ราแคนดิดามักอยู่ในช่องปากโดยไม่ก่อโรคใด ๆ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของเชื้อแคนดิดาจากเชื้อที่ไม่ก่อโรคเป็นเชื้อที่ก่อโรคมักเกิดจากภาวะแวดล้อมในช่องปากที่เปลี่ยนแปลงไป โดยมักเป็นผลจากภาวะที่ภูมิคุ้มกันอ่อนแอ ส่งผลให้ราแคนดิดาเพิ่มจำนวนมากขึ้นหรือมีการแสดงออกของปัจจัยก่อโรคของราแคนดิดา^{5,103} การที่จะก่อโรคราแคนดิดานั้น ราแคนดิดาจำเป็นที่ต้องคงอยู่ในช่องปากได้ ดังนั้นปัจจัยก่อโรคที่สำคัญของราแคนดิดาคือ ความสามารถในการเกาะบนผิวของ host โดยปกติเยื่อเมือกช่องปากจะมีการลอกออกและมีการสร้างใหม่ ทำให้ราแคนดิดาหลุดออกมาและถูกกลืนไป ดังนั้น ราแคนดิดาจึงมีการเพิ่มจำนวนขึ้นเพื่อให้มีส่วนที่คงอยู่ในช่องปาก เมื่อสัมผัสกับพื้นผิว ราแคนดิดา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Candida albicans* สามารถเปลี่ยนรูปร่างจากยีสต์เป็นใยรา (filamentous form) ซึ่งมีความสามารถในการแทรก (penetration) เข้าไปในเยื่อบุผิว และต้านทานการถูกจับกินโดยเซลล์เม็ดเลือดขาว¹⁰³ ราแคนดิดาที่รุกรานเข้าไปในเนื้อเยื่อยังสามารถหลั่ง

extracellular hydrolytic enzyme โดยเฉพาะอย่างยิ่ง secreted aspartyl proteinases (SAPs) ไปยังสภาวะแวดล้อมในบริเวณนั้น ทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อได้¹⁰⁶

ปัจจัยส่งเสริมการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก

1. การใช้ยาบางชนิด เช่น ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics) จะไปลดจำนวนแบคทีเรียที่มีคุณสมบัติโดยธรรมชาติในการยับยั้งเชื้อรา อาจทำให้เกิดการเสียสมดุลของเชื้อในช่องปาก ทำให้มีการติดเชื้อราได้ง่ายขึ้น¹⁰⁷ ยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic drug) ที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง จะลดการเพิ่มจำนวนเซลล์ของเยื่อเมือกช่องปาก ส่งผลให้เยื่อเมือกช่องปากฝ่อลีบหรือบางลง และเกิดการอักเสบที่เยื่อเมือก ทำให้มีโอกาสเกิดความชอกช้ำหรือติดเชื้อได้ง่ายขึ้น¹⁰⁸ ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) จะกีดการทำงานของที-ลิมโฟไซต์¹⁰⁷ ยาสเตียรอยด์จะกีดการตอบสนองของนิวโตรฟิลในการต่อต้านราแคนดิดา โดยจะลดการเคลื่อนย้ายนิวโตรฟิล และลดการจับกินและย่อยราแคนดิดา¹⁰⁹ รวมถึงกีดการตอบสนองของการอักเสบแบบไม่จำเพาะและกีดการตอบสนองของที-ลิมโฟไซต์¹⁰⁷ นอกจากนี้ยาหลายชนิดมีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการปากแห้ง (xerostomia) โดยเฉพาะยาในกลุ่มยาต้านซึมเศร้า (antidepressant drugs) ยาจิตเวช (antipsychotic drugs) ยาต้านโคลิเนอร์จิกส์ (anticholinergic drugs) ยาลดความดันโลหิต (antihypertensive drugs) และยาต้านฮิสตามีน (antihistamine drugs)¹¹⁰ ซึ่งจะมีผลให้ต่อมน้ำลายทำงานลดลง ส่งผลต่อการชะล้างเชื้อราแคนดิดาที่เกาะบนเยื่อเมือกเซลล์ รวมถึงทำให้สารต้านเชื้อราต่างๆ ที่อยู่ในน้ำลาย เช่น แลคโตเฟอริน ไลโซไซม์ ฮีสแทมิน และอิมมูโนโกลบูลิน มีปริมาณลดลง¹¹¹
2. ปัจจัยทางโภชนาการ (dietary factors) ผู้ป่วยที่ขาดโปรตีน ธาตุเหล็ก โฟเลต (folate) วิตามินซี (vitamin C) วิตามินบีสิบสอง (vitamin B12)¹¹² และอาจรวมถึงวิตามินเอ (vitamin A)¹¹³ อาจเป็นผลให้ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเสียไปและสูญเสียการคงสภาพของเยื่อเมือก ส่งผลให้ไวรัสสามารถบุกรุกเข้าไปในเยื่อเมือกและก่อโรคขึ้นได้¹¹² นอกจากนี้ผู้ป่วยที่รับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตปริมาณมากจะทำให้สภาวะแวดล้อมในช่องปากเกิดการเปลี่ยนแปลงซึ่งส่งผลให้เกิดการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนของราแคนดิดาได้¹¹⁴

3. การเปลี่ยนแปลงของน้ำลาย (salivary changes) น้ำลายเป็นปัจจัยสำคัญในการต่อต้านราแคนดิดา¹¹¹ ภาวะที่อัตราการไหลของน้ำลายลดลง และค่าความเป็นกรดเป็นด่าง (pH) ของน้ำลายที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนของราแคนดิดาในช่องปาก¹¹⁵ ผู้ป่วยที่เป็นโรคบางโรคที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการทำงานของต่อมน้ำลาย เช่น Sjögren syndrome, sarcoidosis, cystic fibrosis ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) อาจมีอัตราการไหลของน้ำลายลดลง และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคราแคนดิดาในช่องปากเพิ่มมากขึ้น¹¹⁶ นอกจากนี้ การดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์จะส่งผลให้อัตราการไหลของน้ำลายลดลง¹¹⁷ รวมถึงผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ทำให้เกิดภาวะปากแห้ง¹¹⁸ และเกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อเมือกที่ส่งเสริมให้มีการเกาะติดของราแคนดิดามากขึ้น¹¹⁹
4. โรคต่าง ๆ ที่ส่งเสริมการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก เช่น โรคเลือด และโรคมะเร็ง (blood dyscrasias and malignancy)¹¹¹ รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา (radiotherapy) หรือเคมีบำบัด (chemotherapy) จะมีผลให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติและมักเกิดการติดเชื้อราแคนดิดาขึ้นในช่องปาก^{109,111} ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้จะมีระดับน้ำตาลสะสม (glycosylated haemoglobin; HbA1C) ในเลือดสูง ส่งผลให้มีการเพิ่มจำนวนของราแคนดิดา¹²⁰ นอกจากนี้ผลแทรกซ้อนของผู้ป่วยโรคเบาหวาน เช่น อัตราการไหลของน้ำลายลดลง ค่าความเป็นกรดเป็นด่างของน้ำลายที่ลดต่ำลง และระดับกลูโคสในน้ำลายที่สูงขึ้น เป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดการเติบโตและการยึดติดของราแคนดิดา^{116,121-122} สำหรับโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic disorders) เช่น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี มักพบการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก โดยพบการติดเชื้อราแคนดิดาได้ตั้งแต่อายุ 12-96 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และตั้งแต่อายุ 57-93 ในผู้ป่วยเอดส์ (acquired immune deficiency syndrome; AIDS)¹²³ การติดเชื้อราในช่องปากมีความสัมพันธ์กับระดับ CD4⁺ ที-ลิมโฟไซต์ที่ต่ำลง¹²⁴ การที่ CD4⁺ ที-ลิมโฟไซต์ลดลงจะเกื้อหนุนให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า การติดเชื้อราในช่องปากเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันอื่น ๆ เช่น DiGeorge syndrome, hereditary myeloperoxidase deficiency และ Chediak-Higashi syndrome¹²⁵
5. ปัจจัยอื่น ๆ (other factors) เช่น หมู่เลือด (blood group) มีการศึกษาที่รายงานว่าหมู่เลือดที่มี H แอนติเจน จะมีตัวรับสำหรับราแคนดิดา โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีหมู่เลือดโอจะมี H แอนติเจนที่ผิวมากขึ้น ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก¹²⁶

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสที่สองและสาม และผู้ป่วยที่ใส่ฟันเทียม จะมีระดับเชื้อราแคนดิดาในช่องปากสูงขึ้น¹²⁷⁻¹²⁸

ลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก¹²⁹

Acute	Chronic	<i>Candida</i> associated lesions
Pseudomembranous	Pseudomembranous	Angular cheilitis
Erythematous	Erythematous	Denture-associated erythematous
	Hyperplastic	Median rhomboid glossitis

*ที่มา Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: a literature review. J Clin Exp Dent 2014;6:e576-82.

การติดเชื้อราแคนดิดาชนิดเยื่อเทียม⁵

การติดเชื้อราแคนดิดาชนิดเยื่อเทียม (pseudomembranous candidiasis, pseudomembranous candidosis, oral thrush) จะแสดงลักษณะทางคลินิกเป็นรอยโรคสีขาวครีม (creamy white lesion) บนเยื่อเมือกช่องปาก ซึ่งสามารถให้การวินิจฉัยได้ง่ายจากลักษณะที่ปรากฏทางคลินิก เมื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาจะพบลักษณะเยื่อเทียมที่แสดงการหลุดลอกของเซลล์เยื่อเมือกร่วมกับยีสต์ และใยราของราแคนดิดา โดยทั่วไปการติดเชื้อประเภทนี้มักพบในเด็กทารกแรกเกิด (newborn babies) ซึ่งระบบภูมิคุ้มกันยังทำงานไม่สมบูรณ์ แต่ถ้าพบในผู้ป่วยที่อายุมากขึ้น มักสัมพันธ์กับการขาดสารอาหาร ภาวะที่ภูมิคุ้มกันถูกกดเฉพาะที่ (local immune suppression) เช่น การใช้ยาพ่นสเตียรอยด์เพื่อรักษาโรคหอบหืด หรือผู้ป่วยที่มีโรคพื้นเดิม (underlying disease) โดยส่วนมากคือผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์

การติดเชื้อราแคนดิดาชนิดผื่นแดง¹¹¹

การติดเชื้อราแคนดิดาชนิดผื่นแดง (erythematous candidiasis, erythematous candidosis) เป็นการติดเชื้อราในช่องปากที่แสดงลักษณะทางคลินิกเป็นรอยแดงเฉพาะที่บนเยื่อเมือกช่องปาก ผู้ป่วยอาจมีหรือไม่มีอาการก็ได้ โดยตำแหน่งที่มักเกิดคือด้านบน (dorsum) ของลิ้น และเพดานปาก และเกิดน้อยที่เยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม

การติดเชื้อราชนิดเจริญเกินเรื้อรัง¹¹¹

การติดเชื้อราชนิดเจริญเกินเรื้อรัง (chronic hyperplastic candidiasis, chronic hyperplastic candidosis, candidal leukoplakia) ปรากฏลักษณะทางคลินิกเป็นรอยโรคสีขาวที่ยกนูนเล็กน้อย ขอบเขตชัดเจน (well-demarcated) ที่ปรากฏอยู่บนเนื้อเยื่อช่องปาก มีลักษณะแตกต่างกันตั้งแต่เป็นรอยโรคโปร่งแสงขนาดเล็ก (small translucent lesions) ไปจนถึงรอยโรคทึบแสงขนาดใหญ่ (large, dense opaque plaques) การติดเชื้อราชนิดเจริญเกินเรื้อรังอาจปรากฏเป็นหนึ่งในสองลักษณะ คือเป็นแผ่นคราบสีขาว (white plaque – homogeneous form) หรือเป็นตุ่มตันสีขาวหลายตุ่ม (multiple white nodules) อยู่บนพื้นหลังสีแดง (erythematous background – nodular or speckled form) โดยมักพบรอยโรคที่เยื่อเมือกกระพุ้งแก้มใกล้มุมปาก และพบน้อยที่ลิ้น และเพดานปากด้านหลังต่อฟันเทียมบน รอยโรคนี้สัมพันธ์กับความเสี่ยงที่จะเกิดการเจริญผิดปกติ หรือกลายเป็นมะเร็งมากกว่าลิ่วโคเพลเกียที่ไม่มีการติดเชื้อราาร่วมด้วย

มุมปากอักเสบ¹³⁰

มุมปากอักเสบ (angular cheilitis, angular stomatitis) ปรากฏลักษณะทางคลินิกเป็นร่องสีแดงสดที่มุมปากทั้งสองข้าง พบได้ในทุกช่วงอายุ มุมปากอักเสบอาจเป็นผลจากปัจจัยเฉพาะที่หรือปัจจัยทางระบบ โดยมุมปากอักเสบมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อราแคนดิดาชนิดเยื่อเทียมหรือชนิดผื่นแดง การติดเชื้อกลุ่มสแตปฟีโลคอคคัส (*Staphylococcus*) ที่ผิวหนัง การขาดสารอาหาร (nutritional deficiency) โดยเฉพาะวิตามินบี 12 หรือธาตุเหล็ก และการหายใจทางปาก (mouth breathing) ในผู้ป่วยเด็ก มุมปากอักเสบมักสัมพันธ์กับอุปนิสัยชอบเลียริมฝีปาก ดูดนิ้ว หรือกัดมุมปาก ในขณะที่ผู้ป่วยสูงอายุมักสัมพันธ์กับการตกลงของมุมปาก การมีริ้วรอยหรือมีร่องที่ผิวหนังมากขึ้นบริเวณมุมปาก ซึ่งบริเวณที่มีผิวหนังซ้อนเบียดกันและมีความชื้นจะส่งเสริมให้เชื้อราเติบโตขึ้นได้ นอกจากนี้ การใช้ฟันเทียมที่ไม่พอดี (ill-fitting denture) เป็นเวลานาน ทำให้มีการละลายตัวของกระดูกที่รองรับฟันเทียม ส่งผลให้สูญเสียมิติแนวตั้งของใบหน้าส่วนล่าง (reducing the vertical dimension of the lower face) ทำให้มีน้ำลายมาซึ่งบริเวณมุมปาก นอกจากนี้การใช้ไหมขัดฟันที่ไม่ถูกวิธีก็อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดมุมปากอักเสบได้

ปากอักเสบเหตุฟันเทียม¹¹¹

ปากอักเสบเหตุฟันเทียม (denture stomatitis, denture-related stomatitis, denture sore mouth) เป็นรอยโรคของการอักเสบของเยื่อเมือกช่องปากที่พบได้บ่อย โดยปรากฏลักษณะทางคลินิกเป็นรอยแดงบนเนื้อเยื่อที่สัมผัสกับฟันเทียม ส่วนมากมักไม่มีอาการ แต่ผู้ป่วยบางรายอาจรู้สึกเจ็บ หรือรู้สึกปวดแสบปวดร้อน (burning sensation) ได้ รอยโรคส่วนใหญ่มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อ

ราแคนดิดา โดยมีปัจจัยอื่น ๆ เช่น สุขอนามัยช่องปากและฟันที่เี่ยมที่ไม่ดี การใส่ฟันเทียมตอนนอน ฟันเทียมที่ไม่พอดี

กลางลิ้นอักเสบรูปขนมเปียกปูน

กลางลิ้นอักเสบรูปขนมเปียกปูน (median rhomboid glossitis, central papillary atrophy) เป็นรอยโรคสีแดงที่มีลักษณะสมมาตร (symmetrical) รูปไข่ (elliptical) หรือรูปสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูน (rhomboid) อยู่ตรงบริเวณด้านบนของลิ้นส่วนหลัง (posterior dorsal surface) บริเวณหน้าต่อปุ่มเซอร์คัมวาลเลท (circumvallate papilla) แสดงลักษณะฝ่อลีบของปุ่มฟิลิฟอร์ม (filiform papilla)¹¹¹ ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการปวด ระคายเคือง หรือคัน หากรอยโรคเกิดร่วมกับการอักเสบที่เพดานปาก จะเรียกว่า kissing lesion¹³¹

การวินิจฉัย¹⁰⁴

การวินิจฉัยการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก โดยปกติแล้วจะสามารถวินิจฉัยได้จากประวัติของผู้ป่วย และลักษณะทางคลินิก แต่สามารถยืนยันผลได้ด้วยการส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น การเกลี้ยป้าย (smear) เพื่อตรวจดูลักษณะทางจุลชีววิทยา การเพาะเชื้อ หรือการตัดเนื้อเยื่อออกตรวจ (biopsy) เพื่อดูลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา เป็นต้น

การรักษา¹⁰⁴

หลักการรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก ขั้นตอนแรก ควรประเมินและกำจัดหรือควบคุมสาเหตุของโรค เช่น ฟันเทียมที่สภาพไม่ดี ภาวะขาดสารอาหาร เช่น เหล็ก วิตามินบี 12 โรคทางระบบ เช่น โรคเบาหวาน การใช้ยา เช่น ยาปฏิชีวนะ และยาสเตียรอยด์ รวมถึงประวัติทางการแพทย์อื่น ๆ เช่น ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น

การรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก สามารถใช้ยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ซึ่งมีประสิทธิภาพดี เช่น นิสแตติน (nystatin) หรือ ไมโคนาโซล (miconazole) เป็นต้น หากผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง อาจพิจารณาใช้ยาต้านเชื้อราทางระบบ

ตอนที่ 5 การติดเชื้อราแคนดิดาช่องปากภายหลังการรักษาโรคไลเคนแพลนัสด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

จากการศึกษาวิจัยในอดีตพบว่าผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปากมากกว่าบุคคลทั่วไป¹³² โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์เพื่อรักษาโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก จะพบการติดเชื้อราในช่องปากในระยะเวลาตั้งแต่ 1 – 24 เดือนหลังการรักษา โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ชนิดขี้ผึ้งป้ายปาก และชนิดสารละลายร่วมกัน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ชนิดสารละลายเพียงอย่างเดียว และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ชนิดขี้ผึ้งป้ายปากเพียงอย่างเดียวมีอัตราการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากร้อยละ 38.3, 14.3 และ 13.6 ตามลำดับ⁹ รวมถึงมีรายงานว่า พบการติดเชื้อราในช่องปากของผู้ป่วยได้มากถึงร้อยละ 30 ภายหลังการใช้ยาโคลเบทาซอลโพรปิโอเนตเพื่อรักษาโรคไลเคนแพลนัสช่องปากเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์¹³³

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มประชากรตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสและผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาที่มารับการรักษาที่คลินิกบัณฑิตเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีกลุ่มควบคุมเป็นอาสาสมัครปกติที่ไม่มีรอยโรคในช่องปาก โดยผู้ป่วยจะได้รับทราบรายละเอียดของการวิจัยและลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (consent form) ก่อนเริ่มทำการวิจัย

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาได้รับการวินิจฉัยโรคจากการตรวจทางคลินิกและพิจารณาความรุนแรงของโรคโดยใช้ Thongprasom criteria score⁹ อยู่ในคะแนนระดับที่ 3, 4 หรือ 5 รวมทั้งได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโรคจากผลตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งตัดแปลงจาก van der Meij และ van der Waal ในปี 2003⁸ โดย Thongprasom criteria score มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

คะแนน 5 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวหนาตัวขึ้นจากพื้นผิว เช็ดถูไม่ออก ร่วมกับรอยแผลถลอกแดงขนาดใหญ่ตั้งแต่ 1 ตารางเซนติเมตรขึ้นไป

คะแนน 4 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวเช็ดถูไม่ออก ร่วมกับรอยแผลถลอกแดงขนาดเล็กกว่า 1 ตารางเซนติเมตรขึ้นไป

คะแนน 3 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาว เช็ดถูไม่ออก ร่วมกับรอยแดงขนาดใหญ่ ตั้งแต่ 1 ตารางเซนติเมตรขึ้นไป

คะแนน 2 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาว เช็ดถูไม่ออก ร่วมกับรอยแดงขนาดเล็กกว่า 1 ตารางเซนติเมตรขึ้นไป

คะแนน 1 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวจาง ๆ เช็ดถูไม่ออก โดยไม่พบรอยแดงหรือแผล

คะแนน 0 : ลักษณะเนื้อเยื่อผิวปกติ ไม่พบรอยโรค

2. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในช่องปากมาก่อน หรือได้หยุดใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในช่องปากมาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือน
3. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ
4. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่มีประวัติได้รับรังสีรักษา หรือเคมีบำบัด
5. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่มีภาวะการไหลของน้ำลายน้อย (ภาวะการไหลของน้ำลายน้อยคือ ภาวะที่มีอัตราการไหลของน้ำลายในภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้นน้อยกว่า 0.1 มิลลิลิตรต่อ นาที)^{10,11}
6. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่มีภาวะโรคปริทันต์ที่ตรวจพบร่องลึกปริทันต์ลึกมากกว่า 6 มิลลิเมตร¹²
7. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่มีประวัติเป็นโรคประจำตัวที่ก่อให้เกิดภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคเรื้อรัง เช่น โรคเบาหวาน hypothyroidism hypoparathyroidism และ hypoadrenocorticism หรือโรคประจำตัวร้ายแรง เช่น ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ โรคระบบทางเดินหายใจรุนแรง โรคไต โรคหัวใจที่รุนแรง ประวัติการเป็นมะเร็ง และโรคติดต่อร้ายแรง
8. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่มีประวัติการใช้ยาที่อาจมีผลให้เกิดภาวะการไหลของน้ำลายน้อยหรือก่อให้เกิดภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคเรื้อรังเรื้อรังของช่องปากเป็นประจำ ดังแสดงในตารางที่ 4
9. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่มีประวัติการใช้ยาต้านเชื้อราชนิดใด ๆ ภายในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือน
10. ผู้เข้าร่วมโครงการต้องไม่สูบบุหรี่หรือยาสูบใด ๆ ภายในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือน

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครออกจากกรวิจัย

1. ผู้เข้าร่วมโครงการมีการใช้ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานในระหว่างที่อยู่ในโครงการ
2. ผู้เข้าร่วมโครงการได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคทางระบบร่ายแรง เช่น ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ โรคระบบทางเดินหายใจรุนแรง โรคไต โรคหัวใจที่รุนแรง ประวัติการเป็นมะเร็ง โรคเบาหวานชนิดต้องพึ่งอินซูลิน โรคติดต่อร่ายแรง ในระหว่างเข้าร่วมโครงการ
3. มีการเปลี่ยนแปลงชนิด รูปแบบ หรือความถี่ของการใช้ยาสตีรอยด์เฉพาะที่ในระหว่างอยู่ในโครงการ
4. ผู้เข้าร่วมโครงการมีประวัติการใช้ยาอื่น เช่น น้ำยาบ้วนปาก หรือยาอมใด ๆ ในระหว่างที่อยู่ในโครงการ
5. ผู้เข้าร่วมโครงการขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

คำนวณจากสูตร Estimation the difference between two means (paired data) โดยอ้างอิงข้อมูลจากงานวิจัยเรื่อง Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis ของ Toyohiro Tanida และคณะ ในปี 2003 และงานวิจัยเรื่อง Levels of the antimicrobial proteins lactoferrin and chromogranin in the saliva of individuals with oral dryness ของ Fumi Mizuhashi ในปี 2014 โดยมีการคำนวณดังนี้

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.10} = 1.28$$

$$\sigma = 7$$

$$d = 6$$

$$N = \frac{(1.96 + 1.28)^2 7^2}{6^2}$$

$$= 14.29$$

ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงจำเป็นต้องกำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่างในแต่ละกลุ่มดังนี้ กลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากจำนวน 15 คน กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาจำนวน 15 คน และกลุ่มอาสาสมัครปกติ จำนวน 15 คน

ตารางที่ 4 แสดงกลุ่มยาที่มีผลการไหลเวียนของน้ำลาย¹³⁴

กลุ่มยาที่มีผลการไหลเวียนของน้ำลาย	ตัวอย่าง (ชื่อสามัญ)
Analgesic	
Nonsteroidal anti-inflammatory agent	Ibuprofen
Opioid	Morphine
Antiacne	
Retinoid	Isotretinoin
Anticholinergics	Atropine
Antidepressant	
Adrenergic uptake inhibitor	Reboxetine
Dopamine reuptake inhibitor	Bupropion
Selective serotonin reuptake inhibitor	Fluoxetine
Tricyclic antidepressant	Amitriptyline
Antihistamines	
Histamine H1-receptor blockers	Chlorphenamine
Histamine H2-receptor blockers	Cimetidine
Anti-human immunodeficiency virus drugs	Didanosine
Antihypertensives	
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	Lisinopril
Alpha-adrenergic blocking agent	Terazosin
Antimigraine	Rizatriptan
Antimuscarinic	
Bronchodilator	Tiotropium
Antipsychotic	Phenothiazines
Antispasmodic	Oxybutynin
Decongestant	Pseudoephedrine
Diuretic	Furosemide
Enzyme inhibitor	
Proton-pump inhibitor	Omeprazole
Skeletal muscle relaxants	Cyclobenzaprine

*ที่มา: ชาญวิทย์ ประพิณจำรุญ. ภาวะปากแห้ง (Xerostomia) ใน กอภกาญจน์ ทองประสม และคณะ. การรักษาโรคในช่องปากที่พบบ่อย, 2558.

จำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ

ผู้เข้าร่วมโครงการเป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเคเนแพลนัสและผู้ป่วยที่มีรอยโรคไตเคเนอยด์ช่องปาก สาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุมที่ไม่มีรอยโรคใด ๆ ในช่องปาก กลุ่มละ 15 คน โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเคเนแพลนัสช่องปากประกอบด้วยผู้ป่วยเพศชาย 2 คน และผู้ป่วยเพศหญิง 13 คน ซึ่งมีอายุโดยเฉลี่ย 46.73 ± 12.08 ปี ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไตเคเนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ประกอบด้วยผู้ป่วยเพศหญิงทั้งหมดจำนวน 15 คน มีอายุโดยเฉลี่ย 60 ± 6.83 ปี สำหรับกลุ่มควบคุม ประกอบด้วยอาสาสมัครเพศชาย 1 คน และอาสาสมัครเพศหญิง 14 คน ซึ่งมีอายุโดยเฉลี่ย 51.07 ± 11.41 ปี โดยผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเคเนแพลนัสช่องปากและผู้ป่วยที่มีรอยโรคไตเคเนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาทั้งหมดได้รับการยืนยันผลการวินิจฉัยโรคด้วยลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา⁸ รวมทั้งได้รับการจัดระดับความรุนแรงของโรคโดยใช้ Thongprasom criteria score⁹ โดยผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเคเนแพลนัสช่องปากที่มีความรุนแรงของรอยโรคอยู่ในระดับคะแนน 3 มีจำนวน 14 คน และระดับคะแนน 4 จำนวน 1 คน ส่วนผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคไตเคเนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาที่มีความรุนแรงของรอยโรคอยู่ในระดับคะแนน 3 มีจำนวน 13 คน และระดับคะแนน 4 จำนวน 2 คน สำหรับผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไตเคเนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยามีการรับประทานยาดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงยาที่ผู้ป่วยรับประทานในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไตเคเนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา

ชื่อยา	จำนวน (คน)
Hydrochlorothiazide	2
Enalapril	2
Allopurinol	1
Atenolol	1
Simvastatin	9
Levothyroxine	3

หมายเหตุ ผู้ป่วยแต่ละคนมีการรับประทานยามากกว่า 1 ชนิด

วัสดุอุปกรณ์และสารเคมี

วัสดุอุปกรณ์

1. เครื่องปั่นเหวี่ยงที่ทำความเย็นได้ (refrigerated centrifuge machine)
2. เครื่องวัดค่าการดูดกลืนแสง (spectrophotometer)
3. ตู้อบ (incubator)
4. ตู้เย็นอุณหภูมิต่ำ -80 องศาเซลเซียส
5. ELISA kits (MyBioSource Inc, USA)
6. ไมโครทูป (micro tube) ขนาด 1.5 มิลลิลิตร
7. หลอดทดลอง ขนาด 15 มิลลิลิตร
8. ปิเปตต์ทีป (pipette tip) ขนาด 100 – 1,000 ไมโครลิตร
9. จานเพาะเชื้อ (petri dish) ขนาด 90x15 มิลลิเมตร
10. ปิเปตต์อัตโนมัติ (automatic pipette)
11. ปีกเกอร์ (beaker)

น้ำยาและสารเคมี

1. วุ้นเลี้ยงเชื้อรา Sabouraud dextrose agar (Oxoid, United Kingdom)
2. วุ้นเลี้ยงเชื้อรา Chromogenic candida agar (Oxoid, United Kingdom)
3. ยาปฏิชีวนะชนิด สเตรปโตมัยซิน (streptomycin) และเพนิซิลลิน จี (penicillin G)

วิธีการศึกษา

1. การเก็บตัวอย่าง

ทำการเก็บน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการในสภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้น (whole unstimulated saliva) หลังมื้ออาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยให้ผู้เข้าร่วมโครงการบ้วนน้ำลายใส่หลอดทดลองเป็นเวลา 10 นาที หรือจนกว่าจะเก็บน้ำลายครบ 2 มิลลิลิตร¹³⁵ บันทึกข้อมูลของกลุ่มตัวอย่าง ประกอบด้วย อายุ โรคประจำตัว ยาที่ผู้ป่วยใช้ ประวัติการแพ้ยาหรือแพ้อาหาร วัดปริมาตรโดยใช้ปิเปตต์อัตโนมัติขนาดที่เหมาะสมกับปริมาตรของตัวอย่าง และคำนวณอัตราการไหล

ของน้ำลาย แบ่งน้ำลายจำนวน 1 มิลลิลิตรใส่หลอดทดลองขนาดเล็กเพื่อนำไปตรวจเชื้อราแคนดิดา ส่วนน้ำลายที่เหลือจะถูกนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส จนถึงวันที่ทำการทดลอง ก่อนนำตัวอย่างน้ำลายไปวิเคราะห์ ตัวอย่างน้ำลายจะถูกนำไปปั่นตกตะกอนด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงที่ทำให้ความเย็นได้ ด้วยความเร็ว 16,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 20 นาที ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส สำหรับผู้ป่วยโรคโลเคนแพลนัสและรอยโรคโลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาจะทำการเก็บน้ำลายก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตรอยด์แบบเฉพาะที่ คือฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ชนิดซึ้ผึ้งป้ายปาก ด้วยความถี่ 3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน

2. การตรวจหาเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก

ใช้ปิเปตต์ดูดน้ำลายออกมา 100 และ 500 ไมโครลิตรไปเพาะเชื้อราด้วยเทคนิคกระจาย (spread technique) บนวุ้นเลี้ยงเชื้อรา Sabouraud dextrose agar แล้วนำไปบเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง เพื่อบันทึกจำนวนโคโลนีของเชื้อรา โดยนับจำนวนโคโลนีในงานเพาะเชื้อที่เพาะเชื้อราด้วยน้ำลายปริมาตร 100 และ 500 ไมโครลิตรแล้วหาค่าเฉลี่ย (cfu ต่อ มิลลิลิตร) จากนั้นจึงทำการประเมินสายพันธุ์ของเชื้อรา โดยย้ายโคโลนีที่ขึ้นบนวุ้นเลี้ยงเชื้อรา Sabouraud dextrose agar มาเพาะบนวุ้นเลี้ยงเชื้อรา Chromogenic candida agar ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นจึงนำมาตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อราจากสีของโคโลนีที่ขึ้นเทียบกับคู่มือของบริษัทผู้ผลิต สำหรับผู้ป่วยโรคโลเคนแพลนัสและรอยโรคโลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาจะทำการตรวจหาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากอีกครั้งหลังการรักษาด้วยยาสเตรอยด์แบบเฉพาะที่ คือฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ชนิดซึ้ผึ้งป้ายปาก เป็นเวลา 3 เดือน ด้วยวิธีการเดิม

3. การตรวจวัดระดับของแลคโตเฟอริน

ตรวจหาระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายโดยใช้เทคนิค enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) โดยใช้ ELISA kit (MyBioSource Inc, USA) ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิต โดยทำซ้ำตัวอย่างละ 3 ครั้ง จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 450 นาโนเมตร และคำนวณความเข้มข้นของแลคโตเฟอริน จากกราฟมาตรฐานของความสัมพันธ์ระหว่างการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินที่ได้จากสารมาตรฐาน (standard) ที่เจือจางที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กัน ซึ่งจะได้ระดับของแลคโตเฟอรินเป็นนาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นนำระดับของแลคโตเฟอรินที่ได้ไปคูณกับอัตราการไหลของน้ำลาย จะได้อัตราการไหลของแลคโตเฟอรินเป็นนาโนกรัมต่ออนาที สำหรับผู้ป่วยโรคโลเคนแพลนัสและรอยโรคโลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาจะทำการ

ตรวจวัดระดับของแลคโตเฟอรินอีกครั้งหลังการรักษาด้วยยาเดี่ยวรอยด์แบบเฉพาะที่ คือฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ชนิดซี่ผึ้งป้ายปาก เป็นเวลา 3 เดือน

การวิเคราะห์ข้อมูล

เนื่องจากการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยากับผู้ที่ไม่มีรอยโรคในช่องปาก จึงเลือกใช้สถิติ Kruskal-Wallis test ในการวิเคราะห์ข้อมูล นอกจากนี้ยังเลือกใช้สถิติ Wilcoxon signed rank test เพื่อเปรียบเทียบระดับแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาเดี่ยวรอยด์เฉพาะที่ รวมถึงเปรียบเทียบปริมาณเชื้อที่ตรวจพบโดยใช้ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean) ที่คำนวณได้จากการวิเคราะห์จำนวนโคโลนีของเชื้อราโดยการแปลงข้อมูลเป็นค่าลอการิทึม (logarithm transformation) โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (p - value < 0.05)

บทที่ 4

ผลการศึกษา

อัตราการไหลของน้ำลายของกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

ก่อนการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

จากการเก็บน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการในสถานะที่ไม่ถูกกระตุ้น พบว่าอัตราการไหลของน้ำลายในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากมีค่าเฉลี่ย 0.36 ± 0.23 มิลลิลิตรต่ออนาที และอัตราการไหลของน้ำลายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยามีค่าเฉลี่ย 0.33 ± 0.2 มิลลิลิตรต่ออนาที ส่วนอัตราการไหลของน้ำลายในกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ย 0.54 ± 0.39 มิลลิลิตรต่ออนาที

จากการศึกษาอัตราการไหลของน้ำลายในผู้เข้าร่วมโครงการทั้ง 3 กลุ่ม พบว่าค่าเฉลี่ยของอัตราการไหลของน้ำลายในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของอัตราการไหลของน้ำลายในผู้เข้าร่วมโครงการทั้ง 3 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.200$) ดังแสดงในตารางที่ 6

หลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

อัตราการไหลของน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยามีค่าเฉลี่ย 0.36 ± 0.18 มิลลิลิตรต่ออนาที และ 0.43 ± 0.35 มิลลิลิตรต่ออนาที ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.955$) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่

เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ เฉพาะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.570$) ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงอัตราการไหลของน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยา สเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

กลุ่ม	อัตราการไหลของน้ำลาย (มิลลิลิตรต่อนาที)		p - value
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	
OLP	0.36 ± 0.23	0.36 ± 0.18	0.955
OLDR	0.33 ± 0.2	0.43 ± 0.35	0.570
Control	0.54 ± 0.39	-	-
p - value	0.200	-	-

OLP; ผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก, OLDR; ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา, Control; อาสาสมัครกลุ่มควบคุม

จำนวนและสายพันธุ์ของราแคนดิดาในน้ำลายของกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

ก่อนการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

จากการเพาะเชื้อราและนับจำนวนโคโลนีของเชื้อรา พบราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากจำนวน 8 คน ไม่พบเชื้อราจำนวน 7 คน โดยจำนวนโคโลนีของราแคนดิดามีค่าเฉลี่ย 227.03 ± 248.94 cfu ต่อมิลลิลิตร และพบราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาจำนวน 10 คน ไม่พบเชื้อราจำนวน 5 คน โดยจำนวนโคโลนีของราแคนดิดามีค่าเฉลี่ย 202.34 ± 133.69 cfu ต่อมิลลิลิตร ส่วนผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มควบคุมพบราแคนดิดาในช่องปากจำนวน 11 คน ไม่พบเชื้อราจำนวน 4 คน โดยจำนวนโคโลนีของราแคนดิดามีค่าเฉลี่ย 292.48 ± 207.06 cfu ต่อมิลลิลิตร

อย่างไรก็ตาม จากการเพาะเชื้อราและนับจำนวนโคโลนีของเชื้อรา ไม่พบความแตกต่างของจำนวนโคโลนีของราแคนดิดาในช่องปากผู้เข้าร่วมโครงการทั้ง 3 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.928$) ดังแสดงในตารางที่ 7

จากการตรวจหาสายพันธุ์ของราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากพบเชื้อราในกลุ่ม *Candida albicans* และ *Candida dubliniensis* จำนวน 7 คน เชื้อราในกลุ่ม *Candida glabrata*, *Candida Kefyr*, *Candida parapsilosis* และ *Candida lusitaniae* จำนวน 1 คน และไม่พบเชื้อราจำนวน 7 คน ในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาพบเชื้อราในกลุ่ม *Candida albicans* และ *Candida dubliniensis* จำนวน 9 คน เชื้อรา *Candida krusei* จำนวน 1 คน และไม่พบเชื้อราจำนวน 5 คน ส่วนผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มควบคุมพบเชื้อราในกลุ่ม *Candida albicans* และ *Candida dubliniensis* จำนวน 8 คน เชื้อรา *Candida krusei* จำนวน 3 คน และไม่พบเชื้อราจำนวน 4 คน ดังแสดงในตารางที่ 8 และ 9

หลังการรักษาด้วยยาสเตรอยด์เฉพาะที่

ตรวจพบราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไคเคนแพลน์สช่องปากจำนวน 9 คน ไม่พบเชื้อราจำนวน 6 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไคเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาพบราแคนดิดาจำนวน 12 คน ไม่พบเชื้อราจำนวน 3 คน ซึ่งจำนวนโคโลนีของเชื้อราที่พบมีค่าเฉลี่ย 285.82 ± 279.31 cfu ต่อมิลลิลิตร และ $1,086.65 \pm 403.73$ cfu ต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

จากการเพาะเชื้อราและนับจำนวนโคโลนีของเชื้อรา ไม่พบความแตกต่างของจำนวนราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไคเคนแพลน์สช่องปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตรอยด์เฉพาะที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.553$) อย่างไรก็ตาม พบความแตกต่างของจำนวนเชื้อราในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคไคเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตรอยด์เฉพาะที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.028$) ดังแสดงในตารางที่ 7

ส่วนการตรวจหาสายพันธุ์ของราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการหลังการรักษาด้วยยาสเตรอยด์เฉพาะที่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไคเคนแพลน์สช่องปากพบเชื้อราในกลุ่ม *Candida albicans* และ *Candida dubliniensis* จำนวน 8 คน เชื้อราในกลุ่ม *Candida glabrata*, *Candida Kefyr*, *Candida parapsilosis* และ *Candida lusitaniae* จำนวน 1 คน และไม่พบเชื้อราจำนวน 6 คน และผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไคเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาพบเชื้อราในกลุ่ม *Candida albicans* และ *Candida dubliniensis* จำนวน 11 คน เชื้อรา *Candida krusei* จำนวน 1 คน และไม่พบเชื้อราจำนวน 3 คน ดังแสดงในตารางที่ 8 และ 9

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนโคโลนีของราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

กลุ่ม	จำนวนโคโลนีของเชื้อราแคนดิดา (cfu ต่อมิลลิลิตร)		p - value
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	
OLP	227.03 ± 248.94	285.82 ± 279.31	0.553
OLDR	202.34 ± 133.69	1,086.65 ± 403.73	0.028
Control	292.48 ± 207.06	-	-
p - value	0.928	-	-

OLP; ผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก, OLDR; ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา, Control; อาสาสมัครกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ที่ตรวจพบราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

กลุ่ม	OLP (คน)		OLDR (คน)		Control (คน)
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	
พบเชื้อราแคนดิดา	8 (ร้อยละ 53.33)	9 (ร้อยละ 60)	10 (ร้อยละ 66.67)	12 (ร้อยละ 80)	11 (ร้อยละ 73.33)
ไม่พบเชื้อราแคนดิดา	7 (ร้อยละ 46.67)	6 (ร้อยละ 40)	5 (ร้อยละ 33.33)	3 (ร้อยละ 20)	4 (ร้อยละ 26.67)

OLP; ผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก, OLDR; ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา, Control; อาสาสมัครกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 9 แสดงจำนวนและร้อยละของราแคนดิดาแต่ละสายพันธุ์ที่ตรวจพบในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเคเนแพลนส์ช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไตเคเนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

กลุ่ม/ สายพันธุ์ของเชื้อ	OLP (คน)		OLDR (คน)		Control (คน)
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida dubliniensis</i>	7 (ร้อยละ 87.5)	8 (ร้อยละ 88.89)	9 (ร้อยละ 90)	11 (ร้อยละ 91.67)	8 (ร้อยละ 72.73)
<i>Candida glabrata</i> , <i>Candida Kefyr</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida lusitaniae</i>	1 (ร้อยละ 12.5)	1 (ร้อยละ 11.11)	0 (ร้อยละ 0)	0 (ร้อยละ 0)	0 (ร้อยละ 0)
<i>Candida krusei</i>	0 (ร้อยละ 0)	0 (ร้อยละ 0)	1 (ร้อยละ 10)	1 (ร้อยละ 8.33)	3 (ร้อยละ 27.27)

OLP; ผู้ป่วยโรคไตเคเนแพลนส์ช่องปาก, OLDR; ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไตเคเนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา, Control; อาสาสมัครกลุ่มควบคุม

ระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

ก่อนการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

จากการศึกษาระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลาย พบว่าในน้ำลายของกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากมีระดับของแลคโตเฟอรินเฉลี่ย 3.49 ± 2.52 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และในน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยามีระดับของแลคโตเฟอรินเฉลี่ย 4.39 ± 2.58 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนในน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มควบคุม มีระดับของแลคโตเฟอรินเฉลี่ย 2.36 ± 1.05 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายในผู้เข้าร่วมโครงการทั้ง 3 กลุ่ม พบว่าระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยต่ำกว่าผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของระดับแลคโตเฟอรินในน้ำลายในผู้เข้าร่วมโครงการทั้ง 3 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.079$) ดังแสดงในตารางที่ 10

หลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

ระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยามีค่าเฉลี่ย 2.1 ± 0.88 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 3.61 ± 2.98 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ พบว่ามีระดับของแลคโตเฟอรินที่ลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.100$) และเมื่อเปรียบเทียบระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ พบว่ามีระดับของแลคโตเฟอรินที่

ลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.099$) เช่นเดียวกัน ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคน-แพลนัสช่องปาก ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยา สเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

กลุ่ม	ระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลาย (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)		p - value
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	
OLP	3.49 ± 2.52	2.1 ± 0.88	0.100
OLDR	4.39 ± 2.58	3.61 ± 2.98	0.099
Control	2.36 ± 1.05	-	-
p - value	0.079	-	-

OLP; ผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก, OLDR; ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อน, Control; อาสาสมัครกลุ่มควบคุม

อัตราการไหลของแลคโตเฟอรินในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

ก่อนการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

จากการศึกษาอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน พบว่าผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากมีอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน 1.13 ± 0.99 นาโนกรัมต่อนาที กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา มีอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน 1.59 ± 1.78 นาโนกรัมต่อนาที ส่วนผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มควบคุมมีอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน 1.11 ± 0.64 นาโนกรัมต่อนาที

ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน ไม่พบความแตกต่างของอัตราการไหลของแลคโตเฟอรินในผู้เข้าร่วมโครงการทั้ง 3 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.644$) ดังแสดงในตารางที่ 11

หลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

อัตราการไหลของแลคโตเฟอรินของผู้เข้าร่วมโครงการหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยามีค่าเฉลี่ย 0.67 ± 0.28 นาโนกรัมต่อนาที และ 1.23 ± 1.23 นาโนกรัมต่อนาที ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของแลคโตเฟอรินของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.233$) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของแลคโตเฟอรินของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.156$) ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แสดงอัตราการไหลของแลคโตเฟอรินของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคน-แพลนัสช่องปาก ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อนและหลังการรักษาด้วยยา สเตียรอยด์เฉพาะที่ และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

กลุ่ม	อัตราการไหลของแลคโตเฟอริน (นาโนกรัมต่อนาที)		<i>p</i> - value
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	
OLP	1.13 ± 0.99	0.67 ± 0.28	0.233
OLDR	1.59 ± 1.78	1.23 ± 1.23	0.156
Control	1.11 ± 0.64	-	-
<i>p</i> - value	0.644	-	-

OLP; ผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก, OLDR; ผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาก่อน, Control; อาสาสมัครกลุ่มควบคุม



บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

อภิปรายผลการวิจัย

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า สเตียรอยด์ เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และกดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย¹ ดังนั้น ในงานเวชศาสตร์ช่องปาก ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ถูกรนำมาใช้อย่างกว้างขวางเพื่อรักษาหรือบรรเทาอาการของโรคที่เกิดในช่องปาก โดยเฉพาะโรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน เช่น โรคไลเคนแพลนัสช่องปาก เป็นต้น เนื่องจากให้ผลการรักษาที่ดี และมีผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ทางระบบ² อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงหนึ่งซึ่งพบได้มากจากการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่คือ การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก³ ซึ่งเป็นผลของยาสเตียรอยด์ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยลดการตอบสนองของนิวโทรฟิลต่อราแคนดิดา ลดการเคลื่อนย้ายนิวโทรฟิล และลดการจับกินและย่อยราแคนดิดา¹⁰⁹ รวมถึงกดการตอบสนองของการอักเสบแบบไม่จำเพาะและกดการตอบสนองของที-ลิมโฟไซต์¹⁰⁷ ซึ่งผลการศึกษาคอนการวิจัยนี้ พบว่าหลังการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา พบการเพิ่มจำนวนของราแคนดิดาในช่องปากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างของจำนวนราแคนดิดาก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็ตรวจพบการเพิ่มจำนวนของราแคนดิดาในช่องปากภายหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากด้วยเช่นเดียวกัน

แลคโตเฟอริน เป็นโปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพทั้งเชื้อรา ไวรัส และแบคทีเรีย⁷ ซึ่งพบในสารคัดหลั่งหลายชนิดในร่างกาย¹⁷⁻¹⁹ โดยความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินจะเพิ่มขึ้นในผู้ที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย หรือมีการอักเสบ³⁰⁻³¹ ซึ่งเกิดจากการสลายแกรนูลของนิวโทรฟิล³⁰ และพบว่าความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินในน้ำลายจะสูงขึ้นในผู้ป่วยบางโรค เช่น ปริทันต์อักเสบ¹² หรือ Sjögren syndrome¹³⁶ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก มีความเข้มข้นของแลคโตเฟอรินในน้ำลายที่ลดลง⁶ ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยามีระดับแลคโตเฟอรินในน้ำลายไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นอาสาสมัครปกติ จากผลการศึกษาครั้งนี้จึงสามารถสรุปได้ว่าการเกิดโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและรอย

โรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายของผู้ป่วย

จากการเก็บน้ำลายของผู้เข้าร่วมโครงการก่อนการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ เพื่อนำมาเพาะเชื้อ ตรวจพบราแคนดิดาในช่องปากในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากจำนวน 8 คน และตรวจพบราแคนดิดาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาจำนวน 10 คน ซึ่งจากผลการศึกษาดังกล่าวเป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่งว่า ภายหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ยังคงตรวจพบราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการทั้งหมดที่ตรวจพบราแคนดิดาตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ นอกจากนี้ยังตรวจพบผู้ที่มีราแคนดิดาในช่องปากเพิ่มขึ้น 1 คนในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และยังพบผู้ที่มีราแคนดิดาในช่องปากเพิ่มขึ้น 2 คนในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ซึ่งเมื่อทำการตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อรา ยังพบว่าสายพันธุ์ของเชื้อราที่พบในผู้เข้าร่วมโครงการที่ตรวจพบราแคนดิดาในช่องปากทั้งก่อนและหลังการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ทั้งหมดจะเป็นสายพันธุ์เดียวกันหรือสายพันธุ์ในกลุ่มเดียวกัน นอกจากนี้การศึกษาในครั้งนี่ยังพบผู้เข้าร่วมโครงการที่มีการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากระหว่างการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่จำนวน 1 คนในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และจำนวน 2 คนในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ซึ่งผู้ที่มีการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากระหว่างการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ทั้งหมดเป็นผู้ที่สามารถตรวจพบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ชี้ให้เห็นถึงแนวโน้มการตรวจพบเชื้อราเพิ่มมากขึ้นและความเสี่ยงในการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปากในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นพาหะราแคนดิดาที่มีการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่เพื่อรักษารอยโรคในช่องปาก

ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา มีจำนวนราแคนดิดาในช่องปากที่สูงขึ้นหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่าผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปากมากขึ้น¹³² ส่วนในกลุ่มผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก ถึงแม้ว่าจะพบการเพิ่มจำนวนของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดจากจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย ทำให้เห็นผลไม่ชัดเจน

ถึงแม้ว่าผลการศึกษาจะพบว่าผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยาที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์แบบเฉพาะที่ คือฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ชนิดขี้ผึ้งป้ายปาก เป็นเวลา 3 เดือน มีระดับของแลคโตเฟอรินและอัตราการไหลของแลคโตเฟอรินที่ลดลงหลังการ

ใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ อย่างไรก็ตาม เมื่อทำการวิเคราะห์ทางสถิติกลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการที่การศึกษาในครั้งนี้มีข้อจำกัดด้านเวลาทำให้จำเป็นต้องกำหนดระยะเวลาในการติดตามผลไว้ที่ 3 เดือน หลังการเริ่มต้นการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ ในขณะที่มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์เพื่อรักษาโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก มีการติดเชื้อราในช่องปากในระยะเวลาที่หลากหลายตั้งแต่ 1 – 24 เดือนหลังการรักษา⁹ ดังนั้น หากระยะเวลาในการศึกษานานขึ้น อาจทำให้ได้ผลการทดลองที่มีความชัดเจนมากขึ้น

การศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการศึกษาระดับของแลคโตเฟอริน ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีคุณสมบัติในการต้านเชื้อราที่อยู่ในน้ำลาย อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาไม่สามารถบ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายจากการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในช่องปาก กับการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากได้อย่างชัดเจน จึงเป็นไปได้ว่า การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ อาจเกิดเนื่องจากปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น โรคประจำตัวของผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยรับประทาน รวมถึงปัจจัยเฉพาะที่ เช่น การเปลี่ยนแปลงของน้ำลาย¹¹¹ รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งหรือมีอัตราการไหลของน้ำลายน้อย ซึ่งอาจเป็นผลจากการได้รับรังสีรักษา หรือการใช้ยาบางชนิด¹³⁷ ซึ่งในปัจจุบันการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในช่องปาก ยังไม่มีความชัดเจน จึงจำเป็นต้องทำการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของอัตราการไหลของน้ำลาย ปริมาณเชื้อราแคนดิดา ระดับของแลคโตเฟอริน และอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน เปรียบเทียบในผู้เข้าร่วมโครงการ 3 กลุ่ม คือ ผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของอัตราการไหลของน้ำลาย ปริมาณเชื้อราแคนดิดา ระดับของแลคโตเฟอริน และอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน โดยทำการเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ คือฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ชนิดขี้ผึ้งป้ายปากด้วยความถี่ 3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน ในผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของจำนวนเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ในขณะที่เดียวกัน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของจำนวนเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และไม่พบความ

แตกต่างของอัตราการไหลของน้ำลาย ระดับของแลคโตเฟอริน และอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน ของผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคเหงือกอักเสบ และผู้เข้าร่วมโครงการที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยในครั้งนี้มีข้อจำกัดด้านจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยและระยะเวลา ดังนั้นในงานวิจัยต่อไปอาจเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัย เพิ่มกลุ่มผู้เข้าร่วมการทดลองที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคเหงือกอักเสบหรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา ที่มีอาการแสดงของการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากภายหลังการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ เพื่อยืนยันผลของยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ต่อระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายในผู้ที่มีการติดเชื้อราแคนดิดาช่องปาก รวมทั้งมีการติดตามผลในระยะเวลานานขึ้น ซึ่งอาจทำให้ได้ผลการทดลองที่มีความชัดเจนมากขึ้น

รายการอ้างอิง

1. Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014;14:203-7.
2. González-Moles M, Scully C. Vesiculo-erosive oral mucosal disease—management with topical corticosteroids:(1) fundamental principles and specific agents available. *J Dent Res* 2005;84:294-301.
3. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:S25.e1-12.
4. Scully C, El-Kabir M, Samaranayake LP. *Candida* and oral candidosis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994;5:125-57.
5. Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *J Oral Microbiol* 2011;3:1-11.
6. Tanida T, Okamoto T, Okamoto A, Wang H, Hamada T, Ueta E, et al. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. *J Oral Pathol Med* 2003;32:586-94.
7. García-Montoya IA, Cendón TS, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:226-36.
8. van der Meij EH, van der Waal I. 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* 2003;32:507-12.
9. Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med* 2003;32:315-22.
10. Burket LW, Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's Oral Medicine*. 11th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2008. 194.

11. Hopcraft M, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J* 2010;55:238-44.
12. Glimvall P, Wickström C, Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? *J Periodontal Res* 2012;47:655-60.
13. Shimazaki KI. Lactoferrin: a marvelous protein in milk? *Anim Sci J* 2000;71:329-47.
14. Sorensen M, Sorensen SPL. The proteins in whey. *C R Trav Lab Carlsberg* 1940;23:55-99.
15. Johanson B. Isolation of an iron-containing red protein from milk. *Acta Chem Scand* 1960;14:510-2.
16. Groves ML. The isolation of a red protein from milk. *J Am Chem Soc* 1960;82:3345-50.
17. Hirai Y, Kawakata N, Satoh K, Ikeda Y, Hisayasu S, Orimo H, et al. Concentrations of lactoferrin and iron in human milk at different stages of lactation. *J Nutr Sci Vitaminol* 1990;36:531-44.
18. Masson P, Heremans J, Dive C. An iron-binding protein common to many external secretions. *Clin Chim Acta* 1966;14:735-9.
19. Bennett RM, Eddie-Quartey AC, Holt PJ. Lactoferrin—an iron binding protein in synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1973;16:186-90.
20. Metz-Boutigue MH, Jollès J, Mazurier J, Schoentgen F, Legrand D, Spik G, et al. Human lactotransferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins. *Eur J Biochem* 1984;145:659-76.
21. Anderson BF, Baker HM, Dodson EJ, Norris GE, Rumball SV, Waters JM, et al. Structure of human lactoferrin at 3.2-Å resolution. *Proc Nat Acad Sci* 1987;84:1769-73.
22. Anderson BF, Baker HM, Norris GE, Rice DW, Baker EN. Structure of human lactoferrin: Crystallographic structure analysis and refinement at 2.8 Å resolution. *J Mol Biol* 1989;209:711-34.

23. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, García-Montoya IA, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin* 2014;35:557-66.
24. Blakeborough P, Salter DN, Gurr MI. Zinc binding in cow's milk and human milk. *Biochem J* 1983;209:505-12.
25. Harrington JP. Spectroscopic analysis of the unfolding of transition metal-ion complexes of human lactoferrin and transferrin. *Int J Biochem* 1992;24:275-80.
26. Baker HM, Baker EN. Lactoferrin and iron: structural and dynamic aspects of binding and release. *Biometals* 2004;17:209-16.
27. Brines RD, Brock JH. The effect of trypsin and chymotrypsin on the in vitro antimicrobial and iron-binding properties of lactoferrin in human milk and bovine colostrum: unusual resistance of human apolactoferrin to proteolytic digestion. *Biochim Biophys Acta* 1983;759:229-35.
28. Shimazaki K, Kawaguchi A, Sato T, Ueda Y, Tomimura T, Shimamura S. Analysis of human and bovine milk lactoferrins by Rotofor and chromatofocusing. *Int J Biochem* 1993;25:1653-8.
29. Baker EN, Baker HM. A structural framework for understanding the multifunctional character of lactoferrin. *Biochimie* 2009;91:3-10.
30. Weinberg ED. Human lactoferrin: a novel therapeutic with broad spectrum potential. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:1303-10.
31. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: a natural glycoprotein involved in iron and inflammatory homeostasis. *Int J Mol Sci* 2017;18:1-26.
32. Masson PL, Heremans JF, Schonke E. Lactoferrin, an iron-binding protein in neutrophilic leukocytes. *J Exp Med* 1969;130:643-58.
33. González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:301.e1-8.
34. Jenssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie* 2009;91:19-29.

35. Moreno-Expósito L, Illescas-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Ramos-Torrecillas J, de Luna-Bertos E. Multifunctional capacity and therapeutic potential of lactoferrin. *Life Sci* 2018;195:61-4.
36. Fernandes KE, Carter DA. The antifungal activity of lactoferrin and its derived peptides: mechanisms of action and synergy with drugs against fungal pathogens. *Front Microbiol* 2017;8:1-10.
37. van der Strate BW, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DK. Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Res* 2001;52:225-39.
38. Redwan EM, Uversky VN, El-Fakharany EM, Al-Mehdar H. Potential lactoferrin activity against pathogenic viruses. *C R Biol* 2014;337:581-95.
39. Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections. *J Infect Chemother* 2014;20:666-71.
40. Conneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr* 2001;20:389S-95S.
41. Legrand D, Ellass E, Pierce A, Mazurier J. Lactoferrin and host defence: an overview of its immuno-modulating and anti-inflammatory properties. *Biometals* 2004;17:225-9.
42. Zhang Y, Lima CF, Rodrigues LR. Anticancer effects of lactoferrin: underlying mechanisms and future trends in cancer therapy. *Nutr Rev* 2014;72:763-73.
43. Ward PP, Conneely OM. Lactoferrin: role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. *Biometals* 2004;17:203-8.
44. Oram JD, Reiter B. Inhibition of bacteria by lactoferrin and other iron-chelating agents. *Biochim Biophys Acta* 1968;170:351-65.
45. Leitch EC, Willcox MD. Elucidation of the antistaphylococcal action of lactoferrin and lysozyme. *J Med Microbiol* 1999;48:867-71.
46. Ellison RT III, Giehl TJ. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest* 1991;88:1080-91.
47. Edgerton M, Koshlukova SE. Salivary histatin 5 and its similarities to the other antimicrobial proteins in human saliva. *Adv Dent Res* 2000;14:16-21.
48. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol* 2018;107:7-15.

49. Caroline L, Taschdjian CL, Kozinn PJ, Schade AL. Reversal of serum fungistasis by addition of iron. *J Invest Dermatol* 1964;42:415-9.
50. Kirkpatrick CH, Green I, Rich RR, Schade AL. Inhibition of growth of *Candida albicans* by iron-unsaturated lactoferrin: relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. *J Infect Dis* 1971;124:539-44.
51. Zarembek KA, Sugui JA, Chang YC, Kwon-Chung KJ, Gallin JL. Human polymorphonuclear leukocytes inhibit *Aspergillus fumigatus* conidial growth by lactoferrin-mediated iron depletion. *J Immunol* 2007;178:6367-73.
52. Nikawa H, Samaranayake LP, Tenovuo J, Pang KM, Hamada T. The fungicidal effect of human lactoferrin on *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Arch Oral Biol* 1993;38:1057-63.
53. Andrés MT, Acosta-Zaldívar M, Fierro JF. Antifungal mechanism of action of lactoferrin: identification of H⁺-ATPase (P_{3A}-type) as a new apoptotic-cell membrane receptor. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4206-16.
54. Andrés MT, Viejo-Díaz M, Fierro JF. Human lactoferrin induces apoptosis-like cell death in *Candida albicans*: critical role of K⁺-channel-mediated K⁺ efflux. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4081-8.
55. Viejo-Díaz M, Andrés MT, Fierro JF. Modulation of in vitro fungicidal activity of human lactoferrin against *Candida albicans* by extracellular cation concentration and target cell metabolic activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1242-8.
56. Villalobo A, Briquet M, Goffeau A. Electrogenic proton ejection coupled to electron transport through the energy-conserving site 2 and K⁺/H⁺ exchange in yeast mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1981;637:124-9.
57. Matsuyama S, Llopis J, Deveraux QL, Tsien RY, Reed JC. Changes in intramitochondrial and cytosolic pH: early events that modulate caspase activation during apoptosis. *Nat Cell Biol* 2000;2:318-25.
58. Lupetti A, Paulusma-Annema A, Welling MM, Senesi S, van Dissel JT, Nibbering PH. Candidacidal activities of human lactoferrin peptides derived from the N terminus. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3257-63.

59. Lupetti A, Brouwer CP, Dogterom-Ballering HE, Senesi S, Campa M, van Dissel JT, et al. Release of calcium from intracellular stores and subsequent uptake by mitochondria are essential for the candidacidal activity of an N-terminal peptide of human lactoferrin. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:603-8.
60. Lupetti A, Paulusma-Annema A, Senesi S, Campa M, van Dissel JT, Nibbering PH. Internal thiols and reactive oxygen species in candidacidal activity exerted by an N-terminal peptide of human lactoferrin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1634-9.
61. Viejo-Diaz M, Andrés MT, Fierro JF. Different anti-*Candida* activities of two human lactoferrin-derived peptides, Lfpep and kaliocin-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2583-8.
62. Kondori N, Baltzer L, Dolphin GT, Mattsby-Baltzer I. Fungicidal activity of human lactoferrin-derived peptides based on the antimicrobial $\alpha\beta$ region. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:51-7.
63. Okutomi T, Abe S, Tansho S, Wakabayashi H, Kawase K, Yamaguchi H. Augmented inhibition of growth of *Candida albicans* by neutrophils in the presence of lactoferrin. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997;18:105-12.
64. van der Does AM, Bogaards SJ, Ravensbergen B, Beekhuizen H, van Dissel JT, Nibbering PH. Antimicrobial peptide hLF1-11 directs granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-driven monocyte differentiation toward macrophages with enhanced recognition and clearance of pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:811-6.
65. Scott MG, Dullaghan E, Mookherjee N, Glavas N, Waldbrook M, Thompson A, et al. An anti-infective peptide that selectively modulates the innate immune response. *Nat Biotechnol* 2007;25:465-72.
66. van der Does AM, Joosten SA, Vroomans E, Bogaards SJ, Van Meijgaarden KE, Ottenhoff TH, et al. The antimicrobial peptide hLF1-11 drives monocyte-dendritic cell differentiation toward dendritic cells that promote antifungal responses and enhance Th17 polarization. *J Innate Immun* 2012;4:284-92.
67. Lupetti A, Paulusma-Annema A, Welling MM, Dogterom-Ballering H, Brouwer CP, Senesi S, et al. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human

- lactoferrin and fluconazole against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:262-7.
68. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:431-6.
 69. Porter S, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:358-66.
 70. Wilson E. On lichen planus. *J Cutan Med Dis Skin* 1869;3:117-32.
 71. Chainani-Wu N, Silverman S, Lozada-nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001;132:901-9.
 72. Shirasuna K. Oral lichen planus: malignant potential and diagnosis. *Oral Sci Int* 2014;11:1-7.
 73. Laeijendecker R, Van Joost T, Tank B, Oranje AP, Neumann HA. Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol* 2005;22:299-304.
 74. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:332-54.
 75. Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:72-80.
 76. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000;142:449-56.
 77. Yildirim B, Sengüven B, Demir C. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e170-4.
 78. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J* 2016;61:282-7.

79. Pilli M, Penna A, Zerbini A, Vescovi P, Manfredi M, Negro F, et al. Oral lichen planus pathogenesis: a role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology* 2002;36:1446-52.
80. Rich AM, Reade PC. A quantitative assessment of Langerhans cells in oral mucosal lichen planus and leukoplakia. *Br J Dermatol* 1989;120:223-8.
81. Farthing PM, Cruchley AT. Expression of MHC class II antigens (HLA DR, DP and DQ) by keratinocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1989;18:305-9.
82. Kang K, Kubin M, Cooper KD, Lessin SR, Trinchieri G, Rook AH. IL-12 synthesis by human Langerhans cells. *J Immunol* 1996;156:1402-7.
83. Müller G, Saloga J, Germann T, Bellinghausen I, Mohamadzadeh M, Knop J, et al. Identification and induction of human keratinocyte-derived IL-12. *J Clin Invest* 1994;94:1799-805.
84. Mattsson CS, Jontell M, Bergenholtz G, Heyden M, Dahlgren UI. Distribution of interferon- γ mRNA-positive cells in oral lichen planus lesions. *J Oral Pathol Med* 1998;27:483-8.
85. Mattsson CS, Bergenholtz G, Jontell M, Eklund C, Seymour GJ, Sugerman PB, et al. Distribution of interleukin-2,-4,-10, tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- β mRNAs in oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1999;44:499-507.
86. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:100-8.
87. Andreasen J. Oral lichen planus: I. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:31-42.
88. วิไลรัตน์ สฤกษ์ชัยกุล, กอบกาญจน์ ทองประสม. ไลเคน แพลนัส (Lichen planus). ใน: กอบกาญจน์ ทองประสม, บรรณาธิการ. เวชศาสตร์ช่องปากขั้นสูง. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2553. หน้า 102-3.
89. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2009;14:E310-4.

90. Issa Y, Brunton PA, Glenny AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:553-65.
91. Serrano Sánchez P, Bagán Sebastián JV, Jiménez Soriano Y, Sarrión Pérez MG. Drug-induced oral lichenoid reactions: a literature review. *J Clin Exp Dent* 2010;2:e71-5.
92. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis*. 2008;14:396-412.
93. Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Sci* 2008;50:377-85.
94. Rhodus NL, Cheng B, Bowles W, Myers S, Miller L, Ondrey F. Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone. *Oral Dis* 2006;12:112-6.
95. Youngnak-Piboonratanakit P, Dhanuthai K, Thongprasom K, Luckprom P, Sarideechaikul W, Luangjarmekorn L, et al. Expression of IFN- γ before and after treatment of oral lichen planus with 0.1% fluocinolone acetonide in orabase. *J Oral Pathol Med* 2009;38:689-94.
96. Thongprasom K, Dhanuthai K, Sarideechaikul W, Chaiyarit P, Chaimusig M. Expression of TNF- α in oral lichen planus treated with fluocinolone acetonide 0.1%. *J Oral Pathol Med* 2006;35:161-6.
97. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2014;145:45-56.
98. Kendall EC. Nobel Lecture: The development of cortisone as therapeutic agent. Nobelprize.org. 1950. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1950/kendall-lecture.html
99. Xu J, Winkler J, Derendorf H. A pharmacokinetic/pharmacodynamic approach to predict total prednisolone concentrations in human plasma. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2007;34:355-72.

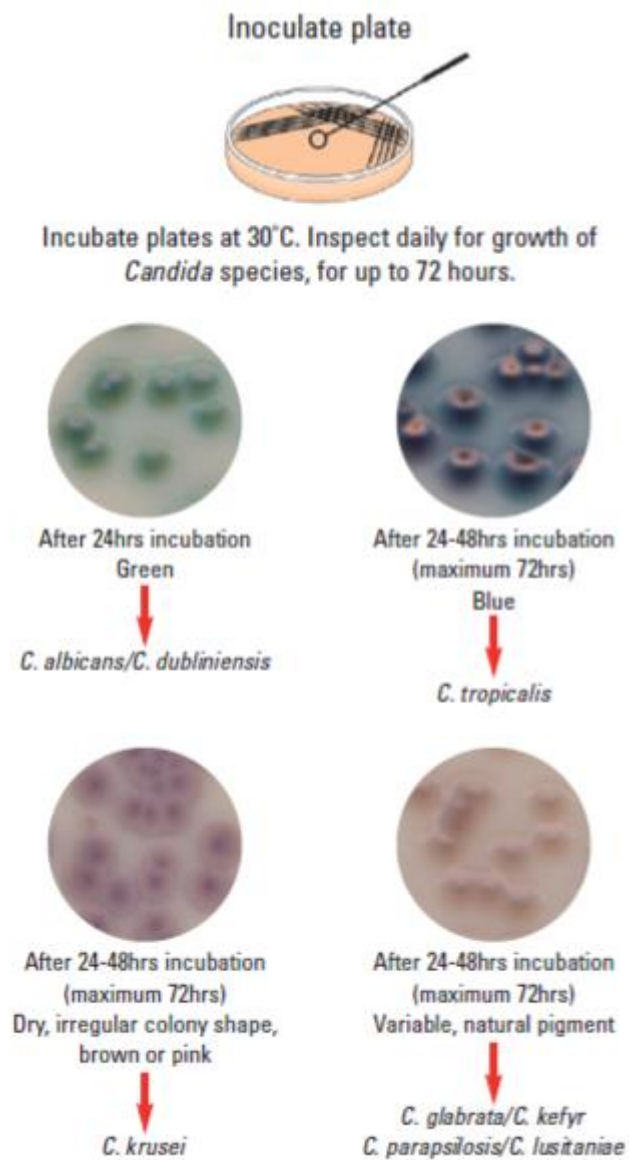
100. Pacheco LD, Ghulmiyyah LM, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetics of corticosteroids during pregnancy. *Am J Perinatol* 2007;25:79-82.
101. Streeten DH. Corticosteroid Therapy: I. Pharmacological Properties and Principles of Corticosteroid Use. *JAMA* 1975;232:944-7.
102. Savage NW, McCullough MJ. Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J* 2005;50:S40-4.
103. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J* 2017;223:675-81.
104. McCullough MJ, Savage NW. Oral candidosis and the therapeutic use of antifungal agents in dentistry. *Aust Dent J* 2005;50:S36-9.
105. Stenderup A. Oral mycology. *Acta Odontol Scand* 1990;48:3-10.
106. Naglik J, Albrecht A, Bader O, Hube B. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. *Cell Microbiol* 2004;6:915-26.
107. Muzyka BC, Glick M. A review of oral fungal infections and appropriate therapy. *J Am Dent Assoc* 1995;126:63-72.
108. Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola AN. Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncol* 2004;40:971-8.
109. Prentice AG. Oral and gastrointestinal candidosis: prophylaxis during immunosuppressive therapy. *Mycoses* 1989;32:42-6.
110. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003;9:165-76.
111. Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. *Aust Dent J* 2010;55:48-54.
112. Sherman RG, Prusinski L, Ravenel MC, Joralmon RA. Oral candidosis *Quintessence Int.* 2002;33:521-32.
113. Montes LF, Krumdieck C, Cornwell PE. Hypovitaminosis A in patients with mucocutaneous candidiasis. *J Infect Dis* 1973;128:227-30.
114. Samaranayake LP, MacFarlane TW. On the role of dietary carbohydrates in the pathogenesis of oral candidosis. *FEMS Microbiol Lett* 1985;27:1-5.
115. Figueiral MH, Azul A, Pinto E, Fonseca PA, Branco FM, Scully C. Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors—a large cohort. *J Oral Rehabil* 2007;34:448-55.

116. Scully C, Felix DH. Oral Medicine—Update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J* 2005;199:423-7.
117. Enberg N, Alho H, Loimaranta V, Lenander-Lumikari M. Saliva flow rate, amylase activity, and protein and electrolyte concentrations in saliva after acute alcohol consumption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:292-8.
118. Rad M, Kakoie S, Brojeni FN, Pourdanghan N. Effect of long-term smoking on whole-mouth salivary flow rate and oral health. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2010;4:110-4.
119. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol* 1980;25:1-10.
120. Hill LV, Tan MH, Pereira LH, Embil JA. Association of oral candidiasis with diabetic control. *J Clin Pathol* 1989;42:502-5.
121. Bánóczy J, Albrecht M, Rigó O, Ember G, Ritlop B. Salivary secretion rate, pH, lactobacilli and yeast counts in diabetic women. *Acta Diabetol Lat* 1987;24:223-8.
122. Knight L, Fletcher J. Growth of *Candida albicans* in saliva: stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids, and diabetes mellitus. *J Infect Dis* 1971;123:371-7.
123. Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1992;73:171-80.
124. Bodhade AS, Ganvir SM, Hazarey VK. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci* 2011;53:203-11.
125. Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral candidosis. *Clin Dermatol* 2000;18:553-62.
126. Sittheequa MA, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:253-67.
127. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol* 2016;7:1031.
128. Berdicevsky I, Ben-Aryeh H, Szargel R, Gutman D. Oral *Candida* in asymptomatic denture wearers. *Int J Oral Surg* 1980;9:113-5.

129. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: a literature review. *J Clin Exp Dent* 2014;6:e576-82.
130. Sharon V, Fazel N. Oral candidiasis and angular cheilitis. *Dermatol Ther* 2010;23:230-42.
131. Goregen M, Miloglu O, Buyukkurt MC, Caglayan F, Aktas AE. Median rhomboid glossitis: a clinical and microbiological study. *Eur J Dent* 2011;5:367-72.
132. Jankittivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P, Sinheng W. *Candida* in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:61-6.
133. Lodi G, Tarozzi M, Sardella A, Demarosi F, Canegallo L, Di Benedetto D, et al. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007;156:1336-41.
134. ชาญวิทย์ ประพินจำริญ. ภาวะปากแห้ง (Xerostomia). ใน: กอบกาญจน์ ทองประสม, บรรณาธิการ. การรักษาโรคในช่องปากที่พบบ่อย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2558. หน้า 104.
135. Mizuhashi F, Koide K, Toya S, Takahashi M, Mizuhashi R, Shimomura H. Levels of the antimicrobial proteins lactoferrin and chromogranin in the saliva of individuals with oral dryness. *J Prosthet Dent*. 2015;113:35-8.
136. Konttinen YT, Kulomaa M, Malmström M, Kilpi A, Reitamo S. Lactoferrin in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1984;27:462-7.
137. Saleh J, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol*. 2015;60:242-55.

ภาคผนวก

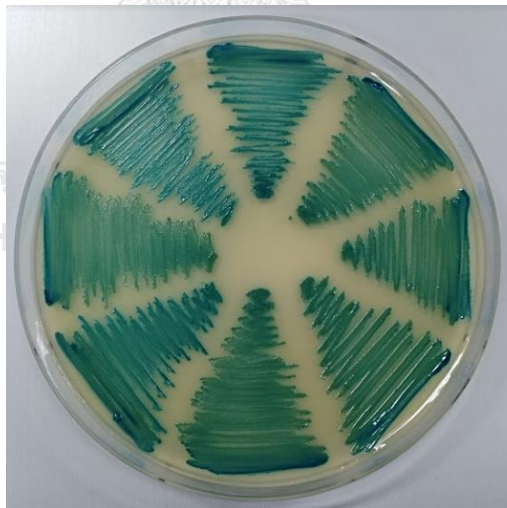
คู่มือการตรวจหาสายพันธุ์ของราแคนดิดาของ Chromogenic candida agar
(Oxoid, United Kingdom)



ภาพแสดงการเพาะเชื้อและการตรวจสอบสายพันธุ์ของราแคนดิดา



การเพาะเชื้อราแคนดิดาบนวุ้นเลี้ยงเชื้อรา Sabouraud dextrose agar



การตรวจสอบสายพันธุ์ของราแคนดิดาบนวุ้นเลี้ยงเชื้อรา Chromogenic candida agar

เอกสารยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent Form)

การวิจัยเรื่อง ระดับของแลคโตเฟอรินในรอยโรคไลเคนแพลนัสและรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากที่รับ
การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

ข้าพเจ้า (นาย/ นาง/ นางสาว/ เด็กชาย/ เด็กหญิง).....

อยู่บ้านเลขที่.....ถนน.....ตำบล/แขวง.....

อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้

1. ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดข้อมูลคำอธิบายสำหรับอาสาสมัครที่เข้าร่วมในการวิจัย รวมทั้งได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการทำวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการทำวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดและมีความเข้าใจดีแล้ว
2. ผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ
3. ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุป ผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น และผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า
4. ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าจึงสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ตามที่ระบุในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับอาสาสมัครและได้ลง นามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ และได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่ข้าพเจ้าลงนามและลงวันที่ และเอกสารยกเลิกการเข้าร่วมวิจัย อย่างละ 1 ฉบับ เป็นที่เรียบร้อยแล้ว ในกรณี
ที่อาสาสมัครยังไม่บรรลุนิติภาวะจะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ปกครองด้วย

ลงนาม..... (อาสาสมัคร) (.....) วันที่...../...../.....	ลงนาม..... (ผู้ปกครอง) (.....) วันที่...../...../.....
ลงนาม..... (ผู้วิจัยหลัก) (ทพ.ณัฐพงศ์ แสงประสิทธิ์โชค) วันที่...../...../.....	ลงนาม..... (พยาน) (.....) วันที่...../...../.....

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้วข้าพเจ้าจึงลงนาม หรือประทับลายนิ้วหัวแม่มือขวาของข้าพเจ้าในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม..... (อาสาสมัคร) (.....) วันที่...../...../.....	ลงนาม..... (ผู้ปกครอง) (.....) วันที่...../...../.....
ลงนาม..... (ผู้วิจัยหลัก) (ทพ.ณัฐพงศ์ แสงประสิทธิ์โชค) วันที่...../...../.....	ลงนาม.....(พยาน) (.....) วันที่...../...../.....

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติ

ผลการศึกษาอัตราการไหลของน้ำลาย จำนวนของราแคนดิดาในน้ำลาย ระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลาย และอัตราการไหลของแลคโตเฟอริน เปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา และอาสาสมัครกลุ่มควบคุม

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	Group	N	Mean Rank
SalivaryFlowrate	Control	15	27.90
	OLP	15	21.23
	OLDR	15	19.87
	Total	45	
CandidaLog	Control	15	24.00
	OLP	15	22.77
	OLDR	15	22.23
	Total	45	
LactoferrinConcentration	Control	15	18.00
	OLP	15	22.27
	OLDR	15	28.73
	Total	45	
LactoferrinFlowrate	Control	15	23.43
	OLP	15	20.57
	OLDR	15	25.00
	Total	45	

Test Statistics^{a,b}

	SalivaryFlowrate	CandidaLog	Lactoferrin Concentration	LactoferrinFlowrate
Chi-Square	3.214	.150	5.080	.879
df	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.200	.928	.079	.644

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Group

ผลการศึกษาอัตราการไหลของน้ำลายในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SalivaryFlowrateOLP	Negative Ranks	8 ^a	7.38	59.00
AfterTreatment –	Positive Ranks	7 ^b	8.71	61.00
SalivaryFlowrateOLP	Ties	0 ^c		
BeforeTreatment	Total	15		
SalivaryFlowrateOLDR	Negative Ranks	8 ^d	6.25	50.00
AfterTreatment –	Positive Ranks	7 ^e	10.00	70.00
SalivaryFlowrateOLDR	Ties	0 ^f		
BeforeTreatment	Total	15		

- a. SalivaryFlowrateOLPAfterTreatment < SalivaryFlowrateOLPBeforeTreatment
 b. SalivaryFlowrateOLPAfterTreatment > SalivaryFlowrateOLPBeforeTreatment
 c. SalivaryFlowrateOLPAfterTreatment = SalivaryFlowrateOLPBeforeTreatment
 d. SalivaryFlowrateOLDRAfterTreatment < SalivaryFlowrateOLDRBeforeTreatment
 e. SalivaryFlowrateOLDRAfterTreatment > SalivaryFlowrateOLDRBeforeTreatment
 f. SalivaryFlowrateOLDRAfterTreatment = SalivaryFlowrateOLDRBeforeTreatment

Test Statistics^a

	SalivaryFlowrate OLPAfterTreatment – SalivaryFlowrate OLPBeforeTreatment	SalivaryFlowrate OLDRAfterTreatment – SalivaryFlowrate OLDRBeforeTreatment
Z	-.057 ^b	-.568 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.955	.570

- a. Wilcoxon Signed Ranks Test
 b. Based on negative ranks.

ผลการศึกษารายงานของราแคนดิดาในน้ำลายในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยา สเตียรอยด์เฉพาะที่

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CandidaLogOLP	Negative Ranks	4 ^a	4.38	17.50
AfterTreatment –	Positive Ranks	5 ^b	5.50	27.50
CandidaLogOLP	Ties	6 ^c		
BeforeTreatment	Total	15		
CandidaLogOLDR	Negative Ranks	3 ^d	3.67	11.00
AfterTreatment –	Positive Ranks	9 ^e	7.44	67.00
CandidaLogOLDR	Ties	3 ^f		
BeforeTreatment	Total	15		

- a. CandidaLogOLPAfterTreatment < CandidaLogOLPBeforeTreatment
 b. CandidaLogOLPAfterTreatment > CandidaLogOLPBeforeTreatment
 c. CandidaLogOLPAfterTreatment = CandidaLogOLPBeforeTreatment
 d. CandidaLogOLDRAfterTreatment < CandidaLogOLDRBeforeTreatment
 e. CandidaLogOLDRAfterTreatment > CandidaLogOLDRBeforeTreatment
 f. CandidaLogOLDRAfterTreatment = CandidaLogOLDRBeforeTreatment

Test Statistics^a

	CandidaLogOLP AfterTreatment - CandidaLogOLPBefore Treatment	CandidaLogOLDR AfterTreatment – CandidaLogOLDRBefore Treatment
Z	-.593 ^b	-2.197 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.553	.028

- a. Wilcoxon Signed Ranks Test
 b. Based on negative ranks.

ผลการศึกษาระดับของแลคโตเฟอรินในน้ำลายในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยา สเตียรอยด์เฉพาะที่

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
LactoferrinConcentration	Negative Ranks	9 ^a	9.89	89.00
OLPAfterTreatment –	Positive Ranks	6 ^b	5.17	31.00
LactoferrinConcentration	Ties	0 ^c		
OLPBeforeTreatment	Total	15		
LactoferrinConcentration	Negative Ranks	11 ^d	8.09	89.00
OLDRAfterTreatment –	Positive Ranks	4 ^e	7.75	31.00
LactoferrinConcentration	Ties	0 ^f		
OLDRBeforeTreatment	Total	15		

a. LactoferrinConcentrationOLPAfterTreatment < LactoferrinConcentrationOLPBeforeTreatment

b. LactoferrinConcentrationOLPAfterTreatment > LactoferrinConcentrationOLPBeforeTreatment

c. LactoferrinConcentrationOLPAfterTreatment = LactoferrinConcentrationOLPBeforeTreatment

d. LactoferrinConcentrationOLDRAfterTreatment <

LactoferrinConcentrationOLDRBeforeTreatment

e. LactoferrinConcentrationOLDRAfterTreatment >

LactoferrinConcentrationOLDRBeforeTreatment

f. LactoferrinConcentrationOLDRAfterTreatment =

LactoferrinConcentrationOLDRBeforeTreatment

Test Statistics^a

	LactoferrinConcentration OLPAfterTreatment - LactoferrinConcentration OLPBeforeTreatment	LactoferrinConcentration OLDRAfterTreatment - LactoferrinConcentration OLDRBeforeTreatment
Z	-1.647 ^b	-1.647 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.100	.099

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

ผลการศึกษาอัตราการไหลของแลคโตเฟอรินในกลุ่มผู้ป่วยโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนอยด์ช่องปากสาเหตุจากยา เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยยา สเตียรอยด์เฉพาะที่

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
LactoferrinFlowrateOLP AfterTreatment –	Negative Ranks	8 ^a	10.13	81.00
LactoferrinFlowrateOLP BeforeTreatment	Positive Ranks	7 ^b	5.57	39.00
	Ties	0 ^c		
	Total	15		
LactoferrinFlowrateOLDR AfterTreatment –	Negative Ranks	9 ^d	9.44	85.00
LactoferrinFlowrateOLDR BeforeTreatment	Positive Ranks	6 ^e	5.83	35.00
	Ties	0 ^f		
	Total	15		

- a. LactoferrinFlowrateOLPAfterTreatment < LactoferrinFlowrateOLPBeforeTreatment
 b. LactoferrinFlowrateOLPAfterTreatment > LactoferrinFlowrateOLPBeforeTreatment
 c. LactoferrinFlowrateOLPAfterTreatment = LactoferrinFlowrateOLPBeforeTreatment
 d. LactoferrinFlowrateOLDRAfterTreatment < LactoferrinFlowrateOLDRBeforeTreatment
 e. LactoferrinFlowrateOLDRAfterTreatment > LactoferrinFlowrateOLDRBeforeTreatment
 f. LactoferrinFlowrateOLDRAfterTreatment = LactoferrinFlowrateOLDRBeforeTreatment

Test Statistics ^a		
	LactoferrinFlowrate OLPAfterTreatment – LactoferrinFlowrate OLPBeforeTreatment	LactoferrinFlowrate OLDRAfterTreatment – LactoferrinFlowrate OLDRBeforeTreatment
Z	-1.193 ^b	-1.420 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.233	.156

- a. Wilcoxon Signed Ranks Test
 b. Based on positive ranks.

ตารางแสดงข้อมูลผลการศึกษา

Number	Age (year)		Candida (logarithm)				Lactoferrin level (ng/ml)				Lactoferrin flow rate (ng/min)							
	Control	OLP	OLL	Control	OLP	OLL	Control	OLP	OLL	Control	OLP	OLL	Control	OLP	OLL			
1	62	61	45	0.6	2.55	3.43	0	0	2.63	2.10	2.70	5.19	3.72	0.71	0.30	0.82	0.90	1.30
2	72	55	56	1.7	2.41	2.09	1.2	2.59	2.12	1.67	1.44	2.09	0.49	0.36	1.33	1.22	0.17	0.19
3	66	54	69	1.78	1.2	1.51	2	2.93	2.57	1.11	1.58	0.54	0.40	0.49	0.07	0.39	0.16	0.30
4	53	51	68	1.15	0	0	1.86	0.3	2.94	1.11	1.12	2.22	0.81	1.09	0.72	0.43	0.58	0.25
5	42	37	59	0	0	0	0.78	2.84	1.25	1.96	0.93	3.31	1.71	0.93	0.82	0.43	0.75	0.62
6	55	40	53	0.3	0	0	2.11	2.56	2.85	1.33	1.60	5.05	3.42	2.85	0.66	0.75	1.74	0.84
7	56	42	65	1.9	2.94	1.3	0	0	0.76	4.56	4.23	3.64	1.01	0.16	0.96	1.02	0.87	1.59
8	58	30	59	3.36	0	1.85	0	2.2	2.08	4.00	1.97	2.97	4.27	0.88	2.12	0.94	2.08	2.56
9	42	51	60	0	2.42	1.78	0	0	2.94	4.72	2.71	1.65	5.05	1.15	0.47	0.24	0.45	0.99
10	48	47	65	2.82	1.9	2.45	0	1	2.69	9.07	2.88	9.04	11.29	1.18	2.36	0.58	7.50	5.08
11	51	24	62	2.34	0	0	2.72	4.52	4.74	5.35	1.43	6.75	7.81	1.35	3.21	0.73	1.65	1.04
12	45	66	61	0.9	2.78	3.63	1.88	3.52	2.19	5.91	2.42	4.68	3.12	1.62	0.38	0.45	2.18	0.83
13	45	45	64	2.51	0	0	1.15	2.85	3.36	1.99	2.60	5.60	4.12	1.58	0.79	0.81	2.18	1.42
14	46	62	49	0	0	0	1.26	0.78	1.63	6.88	1.35	3.59	1.73	1.22	2.68	0.35	0.96	0.64
15	25	36	65	0	1.51	1.2	2.06	1.78	0.62	0.57	2.54	9.56	5.20	1.02	0.12	0.89	1.67	0.74

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นาย ญัฐพงศ์ แสงประสิทธิ์โชค เกิดเมื่อวันที่ 28 พฤศจิกายน พ.ศ. 2531 ที่จังหวัดกาญจนบุรี สำเร็จการศึกษาปริญญาทันตแพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ในปี พ.ศ. 2556 และได้รับการบรรจุในตำแหน่งทันตแพทย์ปฏิบัติการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ปัจจุบันดำรงตำแหน่งทันตแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลสวนผึ้ง จังหวัดราชบุรี และในปี พ.ศ. 2559 ได้รับการอนุมัติให้ลาศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY