

## บทที่ 2

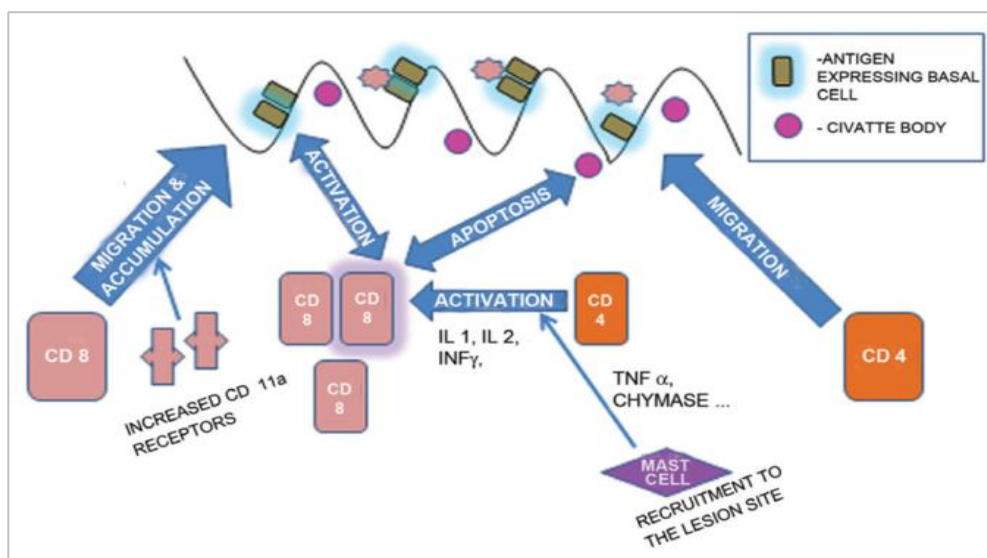
### สรุปสาระสำคัญจากเอกสารที่เกี่ยวข้อง

#### ไลเคนแพลนัสในช่องปาก

เป็นรอยโรคที่เกิดขึ้นในเยื่อเมือกช่องปาก เชื่อว่ามีสาเหตุจากการอักเสบเรื้อรังโดยการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย (host immune system) <sup>(13-18)</sup> มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป มีค่าเฉลี่ยความชุกร้อยละ 1.27 และมีอัตราส่วนในเพศหญิงต่อเพศชายเป็น 1.5 ต่อ 1 โดยประมาณ <sup>(19)</sup> สำหรับในประเทศไทยไลเคนแพลนัสช่องปากเป็นรอยโรคที่พบได้บ่อยในช่องปาก พบในช่วงอายุ 30 ถึง 60 ปี ในผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 4 ต่อ 1 พบผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยไลเคนแพลนัสช่องปากชนิดฝ่อลีบ (atrophic type) ได้มากที่สุดทั้งในภาคเหนือ ภาคกลาง และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ <sup>(20)</sup>

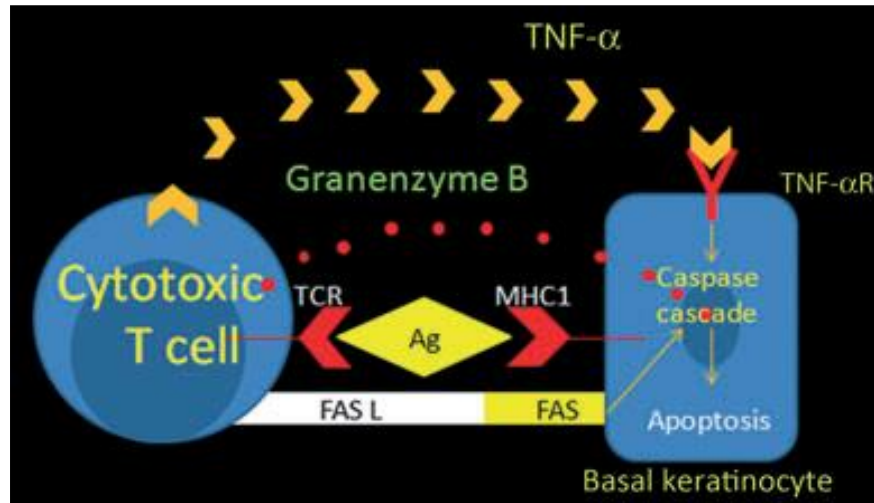
#### พยาธิกำเนิดของไลเคนแพลนัสช่องปาก <sup>(14, 17, 18, 21)</sup>

ไลเคนแพลนัสเป็นโรคอักเสบเรื้อรัง เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์เป็นสื่อ (cell mediated immunity) โดยเกิดความผิดปกติในการทำงานของทีเซลล์ (T-Cell) มีการกล่าวถึงตัวอย่างแอนติเจน (antigen) ที่อาจทำให้เกิดโรคได้หลายชนิดเช่น ยา สารเคมี เชื้อไวรัส เชื้อแบคทีเรีย หรือแอนติเจนในตัวของผู้ป่วยเอง <sup>(13, 17, 22)</sup> อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงชนิดแอนติเจนที่เป็นสาเหตุ แอนติเจนเหล่านี้จะกระตุ้นให้เซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cell) และเคอราติโนไซต์หลั่งคีโมไคน์ (chemokines) และไซโตไคน์ (cytokines) ออกมาดึงดูดเซลล์อักเสบให้มาบริเวณที่เกิดรอยโรคและทำลายเซลล์เบซัลเคอราติโนไซต์ (basal keratinocyte cell) ทำให้เกิดรอยโรคขึ้น (ภาพที่ 2.1)



ภาพที่ 2.1 สมมุติฐานการเกิดไลเคนแพลนัสช่องปาก เชื่อว่าแอนติเจนจะกระตุ้นให้เซลล์นำเสนอแอนติเจนและเคอราติโนไซต์หลังทีโมไคโนและไซโตไคโนออกมาดึงดูดเซลล์อักเสบให้เข้ามาสู่บริเวณที่เกิดรอยโรค (แหล่งที่มา:ดัดแปลงจาก<sup>(18)</sup>)

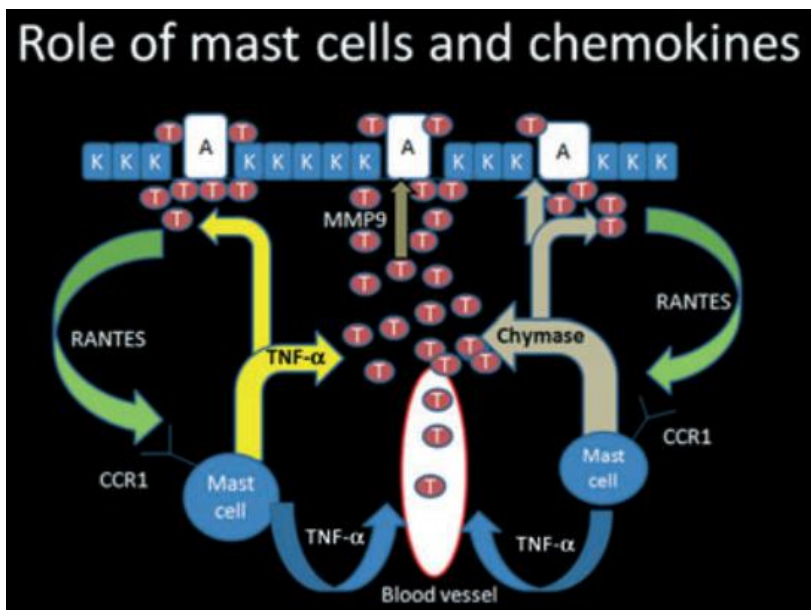
การแสดงออกของแอนติเจนในโรคไลเคนแพลนัสในระยะแรกของโรคสัมพันธ์กับการแสดงออกของ MHC class I ของเคอราติโนไซต์และถูกจดจำโดย  $CD8^+$  T cells ซึ่งเป็นทีเซลล์หลักที่เป็นพิษต่อเซลล์โดย  $CD8^+$  cytotoxic T cell จะกระตุ้นให้เกิดการตายของเคอราติโนไซต์ด้วยการหลั่งทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์-อัลฟา (Tumor necrosis factor- $\alpha$  ; TNF- $\alpha$ ), ฟาสไลแกน (FasL) และแกรนไซม์ บี (granzyme B) ไปจับกับตัวรับ (receptor) ที่อยู่บนเคอราติโนไซต์กระตุ้นกระบวนการแคสเพส (caspase cascade) ทำให้เกิดการตายของเคอราติโนไซต์ (ภาพที่ 2.2) นอกจากนี้เคอราติโนไซต์และเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhan cell) บริเวณรอยโรคยังมีการเพิ่มระดับการแสดงออกของ MHC class II ให้กับ  $CD4^+$  helper T cell แล้วกระตุ้นให้  $T_H1$  (T-helper1) หลั่งอินเตอร์ลิวคิน -1, 2 (IL-1, 2) และอินเตอร์เฟอรอน-แกมมา (interferon gamma; IFN- $\gamma$ ) ไปกระตุ้น  $CD8^+$  cytotoxic T cell ทำให้เกิดการตายของเคอราติโนไซต์ชั้นเบซัลและ IFN- $\gamma$  ยังทำให้เกิดการแสดงออกของ MHC class I บนเคอราติโนไซต์ให้คงอยู่และเกิดความเรื้อรังของไลเคนแพลนัสช่องปาก



ภาพที่ 2.2 บทบาทของ  $CD8^+$  cytotoxic T cell ในโรคเอนเพลนัสช่องปาก  $CD8^+$  cytotoxic T cell จะกระตุ้นให้เกิดการตายของเคอราติโนไซต์ด้วยการหลั่ง  $TNF-\alpha$ , ฟาสไลแกน และแกรนไซม์ บีกระตุ้นกระบวนการแคสเพสทำให้เกิดการตายของเคอราติโนไซต์ (แหล่งที่มา: <sup>(17)</sup>)

มีรายงานการเพิ่มขึ้นของมาสต์เซลล์ (mast cells) ในโรคเอนเพลนัสช่องปาก มาสต์เซลล์ที่พบ มีการแตกตัวของเม็ดเล็ก ๆ ในเซลล์ (degranulation) และหลั่งสารก่อการอักเสบ (proinflammatory mediators) เช่น  $TNF-\alpha$ , ทริปเตส (tryptase) และไคเมส (chymase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ (enzyme) ที่ย่อยโปรตีนได้ไปเป็นตัวกระตุ้นให้เซลล์หลั่ง MMP-9 ไปทำลายเยื่อฐาน (basement membrane) ในโรคเอนเพลนัสช่องปากและชั้นเยื่อฐานที่ลึกจะกระตุ้นการตายของเคอราติโนไซต์ นอกจากนี้ที่เซลล์ยังหลั่ง RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted; RANTES) ย้อนกลับมาก่อกระตุ้นมาสต์เซลล์ให้เกิดการแตกตัวของเม็ดเล็ก ๆ ในเซลล์เพิ่มขึ้น (ภาพที่ 2.3)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved



ภาพที่ 2.3 บทบาทของมาสต์เซลล์ ในไลเคนแพลนัสช่องปากมาสต์เซลล์หลั่งสารก่อเกิดการอักเสบ ซึ่ง  $\text{TNF-}\alpha$  และไคเมสไปเป็นตัวกระตุ้นให้ทีเซลล์ที่มาจากหลอดเลือดหลั่ง MMP-9 ไปทำลายเยื่อฐานในโรคไลเคนแพลนัสช่องปาก นอกจากนี้ทีเซลล์ยังหลั่ง RANTES ย้อนกลับมากระตุ้นมาสต์เซลล์ให้เกิดการแตกตัวของเม็ดเลือดขาวในเซลล์เพิ่มขึ้น (แหล่งที่มา:<sup>(17)</sup>)

จากการทดลองเลี้ยงทีเซลล์จากบริเวณรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากพบว่าทีเซลล์จากรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากมีความเข้มข้นของ MMP-9 มากกว่าทีเซลล์ที่มาจากเลือดผู้ป่วยไลเคนแพลนัสช่องปากและทีเซลล์ที่มาจากเนื้อเยื่อปกติ<sup>(3)</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการแสดงออกเกินของ MMP-9 ซึ่งมาจากทีเซลล์ในบริเวณรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากและยังมีการศึกษาพบว่าการแสดงออกเกินของ MMP-9 ในเนื้อเยื่อของไลเคนแพลนัสช่องปากเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ<sup>(5-7)</sup> โดยพบ MMP-9 ในบริเวณที่มีการแทรกซึมของเซลล์อักเสบ (inflammatory infiltrate)<sup>(6)</sup> ผลจากการที่ MMP-9 ทำลายเยื่อฐานทำให้เคอราติโนไซต์หลุดออกจากกันทำให้  $\text{CD8}^+$  cytotoxic T cell สามารถเคลื่อนเข้ามาในชั้นเยื่อผิวได้ และ RANTES ที่หลั่งจากทีเซลล์จะทำให้เซลล์อักเสบคงอยู่ในบริเวณนั้นนานขึ้น

## ลักษณะทางคลินิก

เป็นรอยโรคมีลักษณะเป็นลายเส้นวิคแฮม (Wickham's striae) ไปจนถึงลักษณะเป็นปื้นขาว (plaque) ขูดไม่ออกอาจพบรอยแดงร่วมกับรอยโรคสีขาวหรือพบการหลุดลอกของเยื่อบุผิวได้ โดยมักพบทั้งสองข้างของช่องปากแต่อาจไม่สมมาตรกันก็ได้<sup>(22)</sup> ผู้ป่วยมักไม่มีอาการใดๆ แต่สามารถพบได้ว่าผู้ป่วยจะมีการแสบร้อนบริเวณที่เป็น กลืนลำบาก และมีอาการมากขึ้นเมื่อทานอาหารร้อนหรืออาหารที่มีรสจัดตำแหน่งที่พบไคเคนเพลนัสช่องปากได้มากที่สุดคือ บริเวณด้านท้ายของกระพุ้งแก้ม นอกจากนั้นยังพบได้ที่ลิ้น เหงือก เยื่อเมือกด้านริมฝีปาก และบริเวณริมฝีล่างปาก<sup>(23)</sup> นอกจากนี้ยังอาจพบไคเคนเพลนัสช่องปากปรากฏบริเวณเพดานปาก พื้นของช่องปาก (floor of the mouth) และริมฝีปากบนได้บ้างแต่ไม่บ่อยนัก<sup>(23)</sup> ไคเคนเพลนัสในช่องปากแบ่งได้เป็น 5 ชนิด<sup>(21, 24)</sup> ได้แก่

ชนิดร่างแห (Reticular type) เป็นชนิดที่พบได้บ่อยพบได้บริเวณกระพุ้งแก้ม ด้านข้างของลิ้น และ เหงือก รอยโรคมีลักษณะเป็นร่างแหหลายลูก ไม่สีขาวหรือพบเป็นปื้นสีขาวที่เซ็ดไม่ออกและผู้ป่วยไม่มีอาการใด ๆ

ชนิดตุ่มตัน (Papular type) พบตุ่มตันสีขาวขนาดเล็กหลายตำแหน่งกระจายโดยทั่วไปในเยื่อเมือกช่องปากพบได้มากบริเวณกระพุ้งแก้ม

ชนิดปื้นขาว (Plaque type) ลักษณะเป็นแผ่นนูนเรียบสีขาวที่ขูดไม่ออก ไคเคนเพลนัสช่องปากชนิดนี้มีลักษณะคล้ายคลึงกับรอยโรคในกลุ่มลิวโคเพลเกีย (leukoplakia)<sup>(22)</sup> และมักพบได้บริเวณกระพุ้งแก้มและด้านข้างของลิ้น

ชนิดฝ่อลีบ (Atrophic type) มีการฝ่อลีบ (atrophy) ของเยื่อบุผิวช่องปากลักษณะเป็นรอยสีแดงเรียบร่วมกับรอยโรคสีขาวที่มีลักษณะเป็นร่างแหหรือปื้นขาวที่เซ็ดไม่ออกร่วมด้วย

ชนิดแผลถลอก (Ulcerative type) พบลักษณะเป็นรอยถลอกสีแดง บริเวณขอบของแผลพบเส้นสีขาว แผลมักปกคลุมด้วยเยื่อเมือกเทียม (pseudomembrane) ซึ่งสามารถเช็ดออกได้ หากเป็นที่เหงือกจะพบลักษณะของเหงือกอักเสบหลุดลอก (desquamative gingivitis)

นอกจากในช่องปากแล้ว ในผู้ป่วยไคเคนเพลนัสช่องปากร้อยละ 15 สามารถพบพบรอยโรคได้บ่อยที่ผิวหนังอวัยวะสืบพันธุ์ข้อพับต่าง ๆ และอาจพบบ้างที่ตา หู จมูก กล้องเสียง กระเพาะอาหาร ลักษณะเป็นปื้นหรือตุ่มตัน (papule) สีแดงจนถึงม่วงรูปร่างหลายเหลี่ยมและมีอาการคันร่วมด้วยได้และยังมีรายงานการเกิดไคเคนเพลนัสที่เหงือกปากช่องคลอดและที่ช่องคลอดร่วมกัน (vulvovaginal-gingival syndrome) อีกด้วย<sup>(25)</sup>

## รอยโรคไลเคนอยด์ (Lichenoid lesion) <sup>(16, 26)</sup>

เป็นรอยโรคที่มีลักษณะทางคลินิกเช่นเดียวกับไลเคนแพลนัสช่องปาก รอยโรคไลเคนอยด์ถูกจัดเป็นรูปแบบหนึ่งของไลเคนแพลนัสช่องปากโดยอาจเป็นรอยโรคด้วยตัวเอง หรือเป็นการกำเริบ (exacerbation) ของไลเคนแพลนัสช่องปากที่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น เช่น ยาบางกลุ่ม เช่น ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง ยารักษาโรคเบาหวาน และยาระงับปวด หรือวัสดุทางทันตกรรมบางชนิด <sup>(26)</sup>

## การวินิจฉัยแยกโรค <sup>(18)</sup>

ไลเคนแพลนัสช่องปากชนิดร่างแห ตุ่มคัน และปื้นขาวนั้นต้องแยกโรคกับการมีนิสัยชอบเคี้ยวแก้ม (cheek chewing) ภาวะเยื่อหุ้มหนังด้านเหตุแรงเสียดสี (frictional keratosis) กลุ่มอาการไลเคนอยด์ (lichenoid reactions) ลิวโคเพลเกียลูปัส อิริทีมาโตซัส (lupus erythematosus) การวินิจฉัยโรคจะทำได้ยากขึ้นถ้ามีการติดเชื้อราด้วยไลเคนแพลนัสช่องปากชนิดฟลอลิบและชนิดแผลถลอก ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับเพมฟิกัส (pemphigus) มีวักส์เมมเบรน เพมฟิกอยด์ (mucous membrane pemphigoid) โรคราแคนดิดาชนิดผื่นแดง (erythematous candidiasis) และ chronic ulcerative stomatitis (ตารางที่ 2.1)

**ตารางที่ 2.1** การวินิจฉัยแยกโรคทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาของไลเคนแพลนัสช่องปากกับรอยโรคบางชนิดที่คล้ายคลึงกัน (แหล่งที่มา: ดัดแปลงจาก <sup>(18)</sup>)

| โรค                                                         | ลักษณะทางคลินิก                                                                                                               | ลักษณะทางพยาธิวิทยา                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| รอยโรคไลเคนอยด์จากยา<br>(lichenoid drug reaction )          | พบรอยโรคข้างเดียวหรือ<br>สองข้างร่วมกับมีประวัติเริ่มใช้<br>ยาอาการของโรคดีขึ้นเมื่อหยุด<br>ใช้ยา                             | คล้ายกับของไลเคนแพลนัส<br>ช่องปากแต่พบมีการกระจาย<br>ของลิมโฟไซต์<br>(lymphocyte) ไม่อยู่รวมกัน                    |
| รอยโรคไลเคนอยด์จากการสัมผัส<br>(lichenoid contact reaction) | สัมพันธ์กับวัสดุทันตกรรม<br>ลักษณะรอยโรคคล้าย<br>ไลเคนแพลนัสช่องปากแต่ พบ<br>เพียงด้านใดด้านหนึ่งสัมพันธ์<br>กับวัสดุทันตกรรม | เป็นแถบ และพบมีเซลล์<br>อักเสบชนิดอื่นเซลล์อีโอซิน<br>โนฟิล พลาสมาเซลล์ และ<br>แกรนูโลไซต์ร่วมด้วย <sup>(27)</sup> |

ตารางที่ 2.1 (ต่อ)

| โรค                           | ลักษณะทางคลินิก                                                                                                                                                                 | ลักษณะทางพยาธิวิทยา                                                                                                                                                         |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ลูปัส อิริทีมาโตซัส           | รอยโรคคล้ายไลเคนแพลนัสชนิดแผลถลอก แต่การกระจายของรอยโรคไม่สมมาตร<br>ลักษณะรอยโรคสีขาวเป็นเส้นละเอียดมากกว่าและเรียงตัวเป็นรัศมีออกจากจุดศูนย์กลางของรอยโรค                      | คล้ายไลเคนแพลนัสช่องปาก แต่พบแถบของเซลล์อักเสบอยู่ในชั้นเยื่อเกี่ยวพันระดับลึกกว่าและพบการแทรกซึมของเซลล์อักเสบรอบเส้นเลือด                                                 |
| เพมฟิกัส และ เพมฟิกอยด์       | มีการอักเสบหลุดลอกของเนื้อเยื่อแต่ไม่สัมพันธ์กับรอยโรคที่เป็นร่างแหหรือปื้นขาวทดสอบด้วยวิธีนิโคลสกี (Nikolsky's test) ได้ผลบวก                                                  | พบมีรอยแยกในชั้นเยื่อผิวหนังหรือใต้ต่อชั้นเยื่อผิวหนัง                                                                                                                      |
| Chronic ulcerative stomatitis | ลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาคล้ายไลเคนแพลนัสช่องปากแต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ต้องวินิจฉัยโดยตรวจหาแอนติบอดี (antibody) ต่อ p63 ที่ชั้นเบซัลและพาราเบซัล (parabasal) | คล้ายไลเคนแพลนัสช่องปาก แต่พบว่ามีพลาสมาเซลล์มากกว่า และพบรอยแยกเทียมของเยื่อ (artificial epithelial separation) จากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) <sup>(28)</sup> |

**ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา** <sup>(24, 28, 29)</sup>

การวินิจฉัยไลเคนแพลนัสในช่องปาก จำเป็นต้องพิจารณาลักษณะทางคลินิก ร่วมกับลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา โดยไลเคนแพลนัสช่องปากมีลักษณะจุลพยาธิวิทยาที่ใช้วินิจฉัยโรคได้แก่ พบมีการหนาตัวของชั้นเคอราติน (hyperkeratosis) มีการหนาตัวของเยื่อผิวหนังชั้นพริกเกิล (prickle cell layer) เรียกว่า อะแคนโทซิส (acanthosis) พบลักษณะเยื่อผิวหนังชั้นเบซัลเซลล์มีการสลายตัว (liquefaction degeneration of basal cell layer) และพบมีลิมโฟไซต์เป็นแถบ (lymphocyte band infiltration) อย่างหนาแน่นใต้ชั้นเยื่อผิวหนัง

วิธีการรักษาที่ใช้กันแพร่หลาย คือการรักษาด้วยสเตียรอยด์<sup>(23)</sup> ซึ่งมีทั้งแบบทาเฉพาะที่ (topical) หรือใช้สเตียรอยด์แบบให้ทางระบบ (systemic) การรักษาพิจารณาตามความรุนแรงของรอยโรคในกรณีสเตียรอยด์แบบทาเฉพาะที่ ใช้ทาบริเวณรอยโรคอาการมักดีขึ้นภายใน 1 - 2 สัปดาห์ แต่หากไม่ตอบสนองหรือรอยโรคไคเคนแพลนัสมีความรุนแรง พิจารณาให้สเตียรอยด์แบบให้ทางระบบเริ่มต้นที่ 30 มิลลิกรัมต่อวัน และลดขนาดเมื่อผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาและอาการดีขึ้น ในกรณีที่ยังคงมีรอยโรคไคเคนแพลนัสช่องปากบางตำแหน่งตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์แบบทาเฉพาะที่ หรือสเตียรอยด์ทางระบบได้ไม่เป็นที่น่าพอใจ อาจพิจารณาให้สเตียรอยด์ด้วยวิธีการฉีดเข้าในรอยโรค การใช้ยาในกลุ่มสเตียรอยด์นั้นจะต้องมีการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อหรือเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้

สารกดภูมิคุ้มกันและสารชีวภาพเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาไคเคนแพลนัสช่องปาก<sup>(18)</sup> ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์หรือผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยาสเตียรอยด์ ซึ่งได้แก่ 1. ยากดภูมิต้านทาน เช่น อะซาไทโอพรีน (azathioprine) 2. ยากลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของแคลซินูริน (calcineurin inhibitors) ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้ทีเซลล์ไม่มีการเจริญเติบโตและยับยั้งการพัฒนาการของทีเซลล์ ตัวอย่างยาได้แก่ ไซโคลสปอริน (cyclosporine) ทาโครลิมัส (tacrolimus) และพิมิโครลิมัส (pimecrolimus) 3. อนุพันธ์ของวิตามินเอ 4. ยาด้านจุลชีพ เช่น เตตระไซคลิน (tetracycline) และยาอื่นๆ เช่น แดปโซน (dapsone) เลวามิโซล (levamisole) อินอกซาพาริน (enoxaparin)<sup>(30)</sup> เอฟาลิซุมาบ (efalizumab)<sup>(31)</sup> นอกจากการใช้ยาแล้ว ยังมีการนำเสนอการใช้การศัลยกรรมโดยใช้การศัลยกรรมตัดออก (surgical excision) ในกรณีที่มีฝ้าขาวแยกได้ชัดเจนหรือมีแผลที่ไม่หายมีการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตความความยาวคลื่นยาว (long wave ultraviolet light (PUVA)) การใช้คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ (CO<sub>2</sub> laser) และการรักษาด้วยความเย็น (cryotherapy) เข้ามาช่วยในการให้การรักษาไคเคนแพลนัสช่องปากที่มีอาการรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่นอีกด้วย

## ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงของไคเคนแพลนัสช่องปากยังไม่ชัดเจน พบว่าวัสดุและยาบางชนิดทำให้เกิดรอยโรคไคเคนอยด์ได้ นอกจากนี้ยังมีบางรายงานพบความสัมพันธ์ของระดับคอร์ติซอล (cortisol) ซึ่งเป็นฮอร์โมนความเครียดอาจสัมพันธ์กับไคเคนแพลนัสในช่องปากมีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดไคเคนแพลนัสช่องปากกับความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับความเครียด<sup>(32-35)</sup> นอกจากนี้ โรคตับอักเสบเรื้อรังภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดซี พันธุกรรม และ ภาวะสเต็มเซลล์-

ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย (Graft versus host disease) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดรอยโรคไลเคนแพลนัสและไลเคนอยด์ได้ (ตารางที่ 2.2) <sup>(16)</sup>

ตารางที่ 2.2 ปัจจัยเสี่ยงของไลเคนแพลนัสช่องปาก (แหล่งที่มา:ดัดแปลงจาก <sup>(16)</sup>)

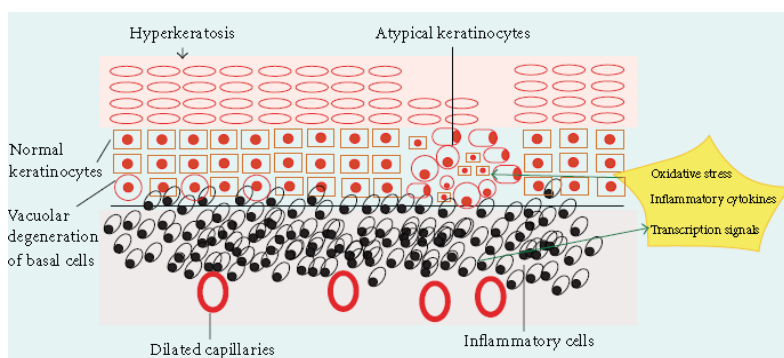
| ปัจจัยเสี่ยงของไลเคนแพลนัสช่องปาก |                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ยา                                | Antimalarial, Diuretics, $\beta$ -blockers, Oral hypoglycemic<br>Non-steroidal anti-inflammatory drugs<br>Angiotensin converting enzyme inhibitors<br>Gold salt, penicillamine, anti-retroviral |
| วัสดุทางทันตกรรม                  | อะมัลกัม คอมโพสิต เรซิน โลหะและโลหะผสม                                                                                                                                                          |
| ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ                 | ตับอักเสบเรื้อรัง ไวรัสตับอักเสบนิกซ์ ความเครียด<br>พันธุกรรม ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย                                                                                              |

### การเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็ง

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้จำแนกกลุ่มความผิดปกติที่มีความเสี่ยงเปลี่ยนไปเป็นมะเร็ง (potentially malignant disorders; PMDs) <sup>(36)</sup> ได้แก่ ลิ่วโคเพลเกีย อีรีโทรเพลเกีย (erythroplakia) ไลเคนแพลนัสช่องปากชนิดมีดิสไฟโบรซิสในช่องปาก (oral submucous fibrosis) และความผิดปกติอื่นๆ ซึ่งมีความเสี่ยงจะเปลี่ยนไปเป็นมะเร็ง อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งของไลเคนแพลนัสช่องปาก

มีการสันนิษฐานว่าไลเคนแพลนัสช่องปากเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งเนื่องจากภาวะอักเสบเรื้อรังซึ่งเป็นพยาธิสภาพของโรคซึ่งมีการหลั่งสารกระตุ้นหลายชนิดออกมาอยู่ตลอดเวลา รบกวนวงจรของเซลล์ (cell cycle) นอกจากนี้ยังเกิดผลิตภัณฑ์จากกระบวนการออกซิเดชัน (oxidative product) ทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ส่งผลให้ดีเอ็นเอถูกทำลายและเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งในที่สุด <sup>(37)</sup> (ภาพที่ 2.4) แต่ไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าไลเคนแพลนัสช่องปากเพียงอย่างเดียวสามารถเปลี่ยนแปลงเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งหรือมะเร็งได้ เนื่องจากยังไม่มีรายงานการพบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกลักษณะทางจุลพยาธิวิทยากับการวินิจฉัยโรค <sup>(38)</sup> มีรายงานถึงการเปลี่ยนแปลงเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งของไลเคนแพลนัสในช่องปากเพียงร้อยละ 0.65 ต่อปีและการเปลี่ยนไปเป็นมะเร็งมักเกิดในไลเคนแพลนัสช่องปากชนิดฟอสิบและแผลถลอก <sup>(39)</sup> และมีรายงานถึงความสัมพันธ์ของไลเคนแพลนัสช่องปากกับฮิวแมนแพพพิโลมา ไวรัส

(human papilloma virus; HPV) ซึ่งเป็นไวรัสที่เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดโรคมะเร็งในช่องปากได้<sup>(40)</sup> และยังไม่มีการรายงานถึงวิธีการป้องกันการเปลี่ยนไปเป็นมะเร็งที่ได้ผลสำหรับไลเคนแพลนัสช่องปาก<sup>(38)</sup>

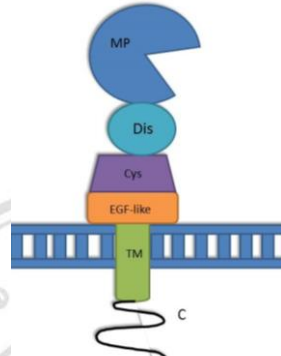


ภาพที่ 2.4 สมมุติฐานการเปลี่ยนไปเป็นมะเร็งของไลเคนแพลนัสช่องปากภาวะอักเสบเรื้อรังในไลเคนแพลนัสช่องปาก ทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและมีการหลั่งสารอักเสบ (inflammatory cytokines) และปัจจัยการถอดรหัส (transcription factor) ส่งผลให้เคอราติโนไซต์เกิดความผิดปกติและเชื่อมประสานเสียความเป็นระเบียบ (disorganize) และเปลี่ยนไปเป็นมะเร็ง (แหล่งที่มา:<sup>(37)</sup>)

#### A Disintegrin And Metalloproteinase 9 (ADAM9)

เป็นโมเลกุลที่น้ำหนัก 84 กิโลดอลตันเป็นโปรตีนที่ทอดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ชนิดที่1 ถูกค้นพบในปี ค.ศ.1995 มีชื่อเรียกอื่น ได้แก่ Meltrigamma หรือ Metalloprotease-disintegrin cysteine rich domain9 (MDC9) โดย ADAM9 ที่อยู่ในรูปพร้อมทำงาน (active form) มีโครงสร้างโดเมน (domain) ได้แก่ เมทัลโลโปรตีนเนส คิสตินเทกริน ซิสทีอินริช อีพิดีเอมัลโกรทไลค์ ทรานส์เมมเบรน และมีไซโตพลาส-มิกเทิลอยู่ภายในเซลล์ (metalloprotenase, disintregrin, cysteine-rich, epidermal growth-like, transmembranedomain, cytoplasmic-tail)<sup>(41)</sup> (ภาพที่ 2.5) พบ ADAM9 ได้ในหลายอวัยวะเช่น ผิวหนัง<sup>(1)</sup> ไต<sup>(42)</sup> และปอด<sup>(43)</sup> เป็นต้น สามารถพบ ADAM9 ได้บนพื้นผิวเซลล์ โดยทำหน้าที่เกี่ยวกับการตอบสนองระหว่างเซลล์ (cell-cell interaction)<sup>(44, 45)</sup> มีบทบาทในหลายกระบวนการของร่างกายเช่น การปฏิสนธิ การหลั่ง-ไซโตไคน์ การสร้างกล้ามเนื้อและกระบวนการที่จำเป็นต้องอาศัยการยึดติดของเซลล์ (cell adhesion) โดยคิสตินเทกรินและซิสทีอินริช โดเมนใน ADAM9 เป็นแอดฮีซีฟโมเลกุล (adhesive molecule) จับกับอินเทกริน (integrin) ได้<sup>(1)</sup> ในปัจจุบันยังมีการศึกษาเกี่ยวกับหน้าที่ทางชีววิทยาของ ADAM9 ไม่มากนัก มีการแสดงออกของ ADAM9 ได้ตั้งแต่ในระหว่างที่มีการพัฒนาร่างกาย การศึกษาในหนูที่ทำให้ขาด ADAM9 ไม่พบว่าการแสดงออกที่ผิดปกติในช่วงที่กำลังมีการพัฒนาการซึ่งเชื่อว่าการขาดจากการขาดการทำหน้าที่กับโมเลกุลชนิดอื่น ๆ หรืออาจมีการทำหน้าที่ทับซ้อนกับโมเลกุลชนิดอื่น อย่างไรก็ตามการขาด ADAM9 ร่วมกับโมเลกุลอื่น อาจทำให้

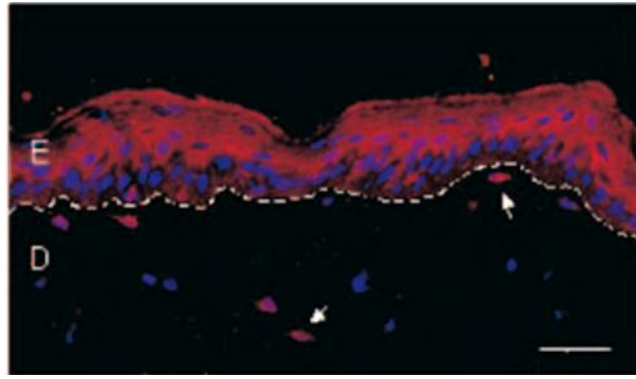
เกิดความผิดปกติได้ เช่นในหนูที่มีการกำจัด ADAM9 และADAM19 พบว่าเกิดความผิดปกติของลิ้นหัวใจไมทรัล วาล์ว (mitral valve) <sup>(46)</sup> จึงมีการเสนอว่าการแสดงออกของ ADAM9 นั้นมีความสำคัญต่อเซลล์แต่ไม่มีความจำเป็นในระหว่างที่มีการพัฒนาการ



ภาพที่ 2.5 โครงสร้างโดเมนของ ADAM9 ที่พร้อมทำหน้าที่ ซึ่งได้แก่ เมทัลโลโปรตีนเนส(MP), ดิสอินเทกริน (Dis), ซิสทีอินริช (Cys), อีพีเคอรัลโกรทไลค์ (EGF-like), ทรานส์เมมเบรน (TM) และไซโตพลาสมิคเทล(C) (แหล่งที่มา: ดัดแปลงจาก <sup>(1)</sup>)

#### ADAM9 กับการหายของแผล

ในกระบวนการหายของแผลนั้นประกอบด้วยหลายเหตุการณ์ตั้งแต่การเกิดการเพิ่มจำนวนเนื้อเยื่อการย้ายที่(migration)หรือการปรับรูปแบบ(remodeling) <sup>(47, 48)</sup> ซึ่งเคอราติโนไซต์เป็นองค์ประกอบหนึ่งที่สำคัญในกระบวนการหายของแผลจึงมีการศึกษาความสัมพันธ์ของ ADAM9 กับการทำงานของเคอราติโนไซต์ พบว่าในผิวหนังมนุษย์ในภาวะปกติมีการแสดงออกของ ADAM9 ทั้งในชั้นอีพีเดอร์มัล (epidermal)และเดอร์มัล (dermal) โดยพบรูปแบบการแสดงออกของ ADAM9 ในเคอราติโนไซต์ส่วนเหนือชั้นเบซัล (suprabasal) มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับชั้นเบซัล (basal)และยังพบการแสดงออกที่เซลล์รูปกระสวย (spindle shape cell) <sup>(1)</sup> (ภาพที่2.6)

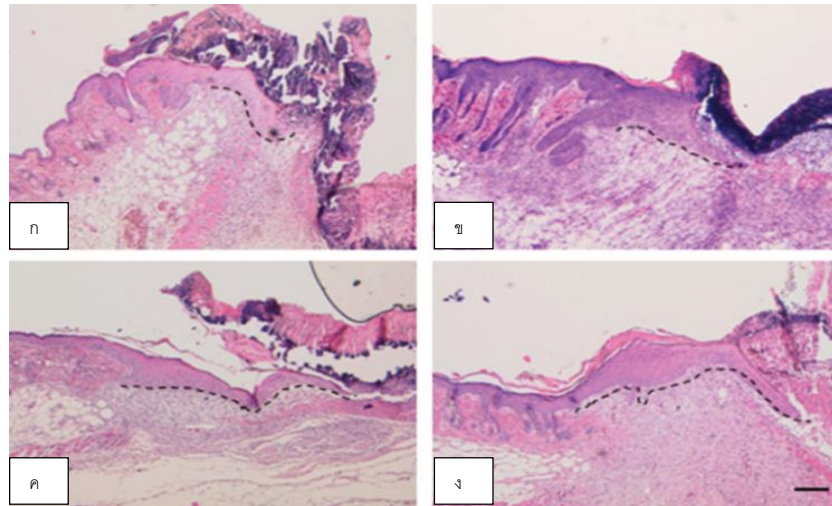


ภาพที่ 2.6 การแสดงออกของ ADAM9 ในผิวหนังมนุษย์ มีการแสดงออกเซลล์เคอราติโนไซต์ส่วนเหนือชั้นเบซัลมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับชั้นเบซัล และยังพบการแสดงออกที่เซลล์รูปกระสวย (ลูกศรชี้) (แหล่งที่มา: <sup>(1)</sup>)

ในกระบวนการหายของแผล ADAM9 มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ของเคอราติโนไซต์ โดยแอตตีชีฟโมเลกุลของ ADAM9 สามารถจับกับอินเทกรินชนิด  $\beta 1$  ( $\beta 1$ -integrin) เหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่ง MMP-9 และทำให้เคอราติโนไซต์สามารถเกิดการเคลื่อนที่ได้ <sup>(1)</sup> และ ADAM9 ยังทำให้เกิดการ shedding ของคอลลาเจนชนิดที่ 17 (collagen XVII) <sup>(49)</sup> ผลคือยับยั้งให้เคอราติโนไซต์เคลื่อนที่ช้าลงในระหว่างมีหายของแผลพบระดับการถอดรหัส (transcription level) ของ ADAM9 ในช่วงตั้งแต่ 6 ชั่วโมงถึง 6 วันแรกหลังเกิดแผลสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังที่ไม่มีแผลหรือเมื่อเปรียบเทียบกับแผลในวันที่ 7 – 14 <sup>(2)</sup> จึงสันนิษฐานว่า ADAM9 ทำหน้าที่ในช่วงแรกของกระบวนการหายของแผล โดยพบการแสดงออกของ ADAM9 บนอีพิเดอร์มัลเคอราติโนไซต์ (epidermal keratinocyte) สัมพันธ์กับการเคลื่อนที่ของเคอราติโนไซต์ (keratinocyte migration)

จากการศึกษาการหายของแผลในหนูตัดแปลงพันธุกรรมพบว่าหลังมีแผล ในวันที่ 1 และ 3 แผลของหนูที่ถูกตัดแปลงพันธุกรรมให้ไม่มีการแสดงออกของ ADAM9 มีการลดขนาดพื้นที่ลงมากกว่าในหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญแต่ความเร็วของการหายกลับมากใกล้เคียงกันในวันที่ 5 หลังเกิดบาดแผลในขณะเดียวกันก็มีการตรวจพบการถอดรหัส (transcription) ของ ADAM10 และ ADAM17 เพิ่มขึ้นในวันที่ 3 <sup>(2)</sup> เนื่องจาก ADAM10 และ ADAM17 สามารถsheddingคอลลาเจนชนิดที่ 17 ได้ <sup>(50)</sup> เช่นเดียวกับ ADAM9 และทำให้เคอราติโนไซต์เคลื่อนที่ช้าลง ซึ่งสอดคล้องกันและแสดงให้เห็นว่า ADAM9 มีความสำคัญในช่วงระยะเริ่มต้น (initial phase) ของการหายแผลและสามารถถูกทดแทนการทำหน้าที่ได้ด้วย ADAM ชนิดอื่นๆ เมื่อตรวจและศึกษาทางวิทยาเนื้อเยื่อ (histology) พบว่ามีการเพิ่มความยาวของ keratinocyte migratory tongue ในบริเวณพื้นของแผลในหนูตัดแปลงพันธุกรรมมากกว่าหนูปกติอย่างมีนัยสำคัญ (ภาพที่ 2.7) และเมื่อตรวจด้วย Ki67 ซึ่งเป็นสิ่งบ่งชี้

การเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation marker) กลับได้ผลเป็นบวกทั้งในหนูที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมให้ไม่มีการแสดงออกของ ADAM9 และหนูปกติ เป็นสิ่งบ่งชี้ว่า ADAM9 นั้นสัมพันธ์กับการเคลื่อนที่ของเคอราติโนไซต์ในกระบวนการหายของแผลแต่ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนเซลล์ของเคอราติโนไซต์ในกระบวนการหายของแผล <sup>(2)</sup>



ภาพที่ 2.7 เปรียบเทียบการหายในหนูที่มีการแสดงออกของ ADAM9 ต่างกัน จากภาพแสดงความยาวของ keratinocyte migratory tongue (เส้นประ) ในบริเวณพื้นของแผลเปรียบเทียบหลังสร้างแผล 3 วัน (ภาพ ก ข) และระยะเวลาผ่านไป 5 วันหลังเกิดแผล (ภาพ ค ง) พบว่าในหนูดัดแปลงพันธุกรรม (ภาพ ง) มีความยาวของ keratinocyte migratory tongue มากกว่าหนูปกติ (ภาพ ข) อย่างมีนัยสำคัญ (ดัดแปลงจาก <sup>(2)</sup>)

การแสดงออกของ MMP-9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการหายของแผลและเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ของเคอราติโนไซต์ ในการทดลองโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์เคอราติโนไซต์เมื่ออินทรีกรีนจับกับแอสซีซีฟโมเลกุลของ ADAM9 จะกระตุ้นการหลั่ง MMP-9 <sup>(1)</sup> การทดลองในหนูที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมให้ไม่มีการแสดงออกของ ADAM9 พบว่ามีการแสดงออกของ MMP-9 ลดลงเล็กน้อยในวันที่ 3 และ 5 ซึ่งแตกต่างจากในหนูปกติอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เคอราติโนไซต์สามารถเคลื่อนที่ได้เร็วขึ้น <sup>(2)</sup> เมื่อศึกษาการทำงานของเอนไซม์ MMP-9 (MMP-9 activity) พบว่าไม่มีความแตกต่างของกิจกรรมของเอนไซม์ MMP-9 หลังเกิดแผลช่วง 1-5 วันในแผลของหนูที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมให้ไม่มีการแสดงออกของ ADAM9 แต่มีความแตกต่างเล็กน้อยในวันที่ 5 ซึ่งเชื่อว่าเกิดจาก MMP-9 เปลี่ยนตำแหน่ง (localization) มาจากตำแหน่งอื่น <sup>(2)</sup>

## ADAM9 กับการเกิดมะเร็ง

พบการแสดงออกเกิน (overexpression) ของ ADAM9 ในมะเร็งหลายชนิด เช่น เมลาโนมา (melanoma) มัลติเพิลมัยอิโลมา (multiple myeloma) มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งในเซลล์ไต และมะเร็งตับอ่อน<sup>(51)</sup> มีรายงานว่า ADAM9 สัมพันธ์กับการเปลี่ยนสภาพของมะเร็งต่อมลูกหมากในหนู พบมีการแสดงออกเกินของ ADAM9 ในมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีพัฒนาการระดับดี (well differentiation) นอกจากนี้หนูที่ถูกกำจัด ADAM9 ออกไปจะพบการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งที่มีพัฒนาการระดับเลว (poor differentiation) ได้น้อยในขณะที่หนูธรรมชาติ ซึ่งมีการแสดงออกของ ADAM9 ตามปกตินั้นสามารถพบมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีพัฒนาการระดับเลวได้มากกว่า จึงอาจสันนิษฐานได้ว่า ADAM9 เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของมะเร็งไปเป็นชนิดที่มีพัฒนาการระดับเลว<sup>(51)</sup> และยังพบว่าการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการแสดงออกของ ADAM9 ที่เยื่อหุ้มต่อมลูกหมากนั้นทำให้สูญเสียความสัมพันธ์ระหว่างเยื่อหุ้มและเนื้อเยื่อข้างใต้ ซึ่งอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็ง (preneoplastic change) ได้ด้วย<sup>(52)</sup>

ความสามารถในการสร้างเส้นเลือดเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญในเนื้องอกและมะเร็งในการศึกษาในเซลล์พบว่า ADAM9 เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการปล่อยเอกโตโดเมน (ectodomain shedding) หลายชนิดจากเยื่อหุ้มหลอดเลือด (endothelial cell) ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) จึงมีการเสนอว่า ADAM9 นั้น เกี่ยวข้องกับการสร้างหลอดเลือดในเนื้องอก<sup>(53)</sup> การศึกษาโดยฉีดเซลล์มะเร็งเมลาโนมาในหนูที่ไม่มี ADAM9 พบว่า ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กกว่าหนูธรรมชาติ การที่ก้อนมะเร็งไม่สามารถเติบโตได้นี้เป็นข้อบ่งชี้หนึ่งว่าหากขาด ADAM9 จะส่งผลต่อการเจริญของเนื้องอกได้<sup>(53)</sup> แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ยังไม่พบความแตกต่างของ ADAM9 ในการแสดงออกบริเวณเส้นเลือด

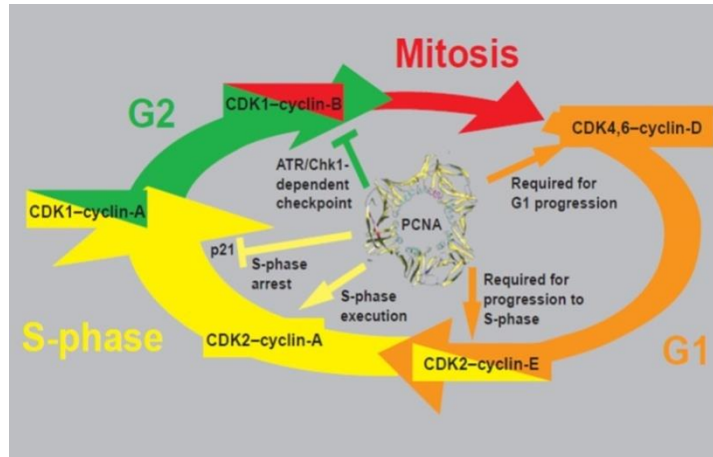
นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของ ADAM9 กับกระบวนการรุกราน (invasion) ของมะเร็งหลายชนิดเช่น ในมะเร็งตับพบว่าการแสดงออกของ ADAM9 ในส่วนหน้าของบริเวณที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (invading front of metastatic) และบริเวณที่เป็นเซลล์สโตรมา (stromal cell) แสดงว่า ADAM9 ส่งเสริมการรุกรานของเซลล์มะเร็ง<sup>(54)</sup> ADAM9 ยังเกี่ยวข้องกับอี-แคดฮีริน (E-cadherin) โดยทำให้เกิดการ shedding ของอี-แคดฮีรินและทำลายการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ (cell to cell contact) ส่งเสริมให้เกิดการแยกตัวของเซลล์ นอกจากนี้ ADAM9 ยังควบคุมกระบวนการที่เกิดขึ้นภายในเซลล์หลังการนำอี-แคดฮีรินกลับเข้าสู่เซลล์ในมะเร็งลำไส้ชนิด HT29 การแสดงออกเกินของ ADAM9 ขัดขวางกระบวนการกำจัดอี-แคดฮีรินภายในเซลล์และส่งเสริมให้เกิดการนำอี-แคดฮีรินกลับเข้าสู่ผิวเซลล์ใหม่<sup>(55)</sup> ทำให้เซลล์มะเร็งแยกออกจากกันได้ง่ายและสามารถกระจายออกไปยังบริเวณอื่นได้

มีการศึกษาการแสดงออกของ ADAM9 ในรอยโรคช่องปากน้อยมาก ในการศึกษาเกี่ยวกับการแสดงออกของ ADAM9 ในมะเร็งช่องปากสควมัสเซลล์ คาร์ซิโนมา (oral squamous cell carcinoma) ในระดับอาร์เอ็นเอ (RNA) พบว่ามีการหายไปของอาร์เอ็นเอในตำแหน่งที่จะทำการแปลผลเป็น ADAM9<sup>(56)</sup> ซึ่งขัดแย้งกับอีกการศึกษาหนึ่งซึ่งพบการแสดงออกเกินของ ADAM9 ในมะเร็งช่องปากสควมัสเซลล์ คาร์ซิโนมา โดยพบมากกว่าในเนื้อเยื่อปกติ 1.6 เท่า<sup>(57)</sup>

### **Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)**

PCNA ถูกค้นพบมากกว่า 30 ปี ในฐานะที่เป็นแอนติเจนในซีรัมของผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (systemic lupus erythematosus)<sup>(58)</sup> และหลังจากนั้นมีการค้นพบว่า PCNA และไซคลิน (cyclin) ซึ่งมีน้ำหนัก 37 กิโลดอลตันนั้นเป็นโปรตีนชนิดเดียวกัน<sup>(59)</sup> โดย PCNA เป็นปัจจัยร่วม (cofactor) ของเอนไซม์โพลีเมอเรส (polymerase)<sup>(60)</sup> จึงมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ดีเอ็นเอในวงจรของเซลล์ (ภาพที่ 2.8) และสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนเซลล์ โดย PCNA ในรูปของไซคลินมีบทบาททั้งกระตุ้นและยับยั้งเพื่อควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในระยะต่างๆ ทุกระยะในวงจรของเซลล์<sup>(60)</sup> นอกจากบทบาทในวงจรของเซลล์แล้ว PCNA ยังมีบทบาทในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอเนื่องจากกระบวนการซ่อมแซมเหล่านี้ต่างจำเป็นต้องใช้เอนไซม์โพลีเมอเรส ซึ่งมี PCNA เป็นปัจจัยร่วมในการสังเคราะห์ DNA<sup>(60)</sup>

จากการมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์และการซ่อมแซมดีเอ็นเอ PCNA จึงเป็นโปรตีนที่มีประโยชน์ในการตรวจสอบการเพิ่มจำนวนของเซลล์ของรอยโรค ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากกระบวนการหายของแผล การซ่อมแซมดีเอ็นเอการอักเสบหรืออาจเกิดจากกระตุ้นของไซโตไคน์ในรอยโรคนั้นๆ นอกจากนี้ PCNA ยังเป็นโปรตีนที่มีความเสถียร<sup>(61)</sup> ทำให้สามารถตรวจพบการแสดงออกของ PCNA ได้ง่าย แม้จะใช้เทคนิคที่มีความไว (sensitivity) ไม่สูง จึงมีศึกษาและรายงานความเกี่ยวข้องของ PCNA กับรอยโรคต่าง ๆ ในช่องปากหลายชนิดเช่น calcifying cystic odontogenic tumor (calcifying odontogenic cyst)<sup>(62)</sup>, keratocystic odontogenic tumor<sup>(63)</sup>, PMDs และ มะเร็งช่องปาก<sup>(8-12)</sup>



ภาพที่ 2.8 บทบาทของ PCNA ในวงจรของเซลล์ PCNA หรือไซคลินมีบทบาททั้งกระตุ้นและยับยั้งเพื่อควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในระยะต่าง ๆ ทุกระยะในวงจรของเซลล์<sup>(60)</sup>

### การศึกษา PCNA ในไลเคนแพลนัสช่องปาก

มีการศึกษาการแสดงออกของ PCNA ในไลเคนแพลนัสช่องปาก เนื่องจากเชื่อว่าพยาธิกำเนิดของไลเคนแพลนัสช่องปากเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ และมีข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับความสามารถในการเปลี่ยนไปเป็นมะเร็งของไลเคนแพลนัสช่องปาก จากการศึกษาของ de Silva Fonseca และ do Carmo<sup>(8)</sup> รายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบการแสดงออกของ PCNA ในเนื้อเยื่อช่องปากปกติ ในภาวะเยื่อหนา (hyperkeratosis) และในรอยโรคไลเคนแพลนัสช่องปากว่ามีการแสดงออกของ PCNA ในไลเคนแพลนัสช่องปากมากกว่าในเนื้อเยื่อปกติและในเนื้อเยื่อช่องปากที่มีภาวะเยื่อหนาอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(8)</sup> แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าพบว่าการแสดงออกของ PCNA ในไลเคนแพลนัสช่องปากน้อยกว่าใน ดิสเพลเซีย และ มะเร็งสควอโมสเซลล์ คาร์ซิโนมา อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน<sup>(11, 64)</sup>

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการแสดงออกของ PCNA มาจากพยาธิสภาพของไลเคนแพลนัสช่องปาก ร่วมกับปัจจัยภายนอกบางชนิด มีรายงานว่ามีการแสดงออกของ PCNA ในไลเคนแพลนัสช่องปากแต่ละชนิดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าในไลเคนแพลนัสชนิดผลถลอกมีการแสดงออกของ PCNA ทั้งทั้งชั้นเยื่อผิว มากกว่าไลเคนแพลนัสชนิดปื้นขาวและชนิดร่างแหอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(12)</sup> Lee และคณะ<sup>(10)</sup> รายงานถึงการแสดงออกของ PCNA ในผู้ป่วยไลเคนแพลนัสช่องปากที่มีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง โดยพบว่ามีการแสดงออกของ PCNA ในผู้ป่วยไลเคนแพลนัสที่เคี้ยวหมาก (areca nut chewing) มีมากกว่าผู้ป่วยไลเคนแพลนัสช่องปากที่ไม่เคี้ยวหมากอย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่าการแสดงออกของ PCNA เพิ่มขึ้นเป็นอย่างมากในผู้ป่วยไลเคนแพลนัสช่องปากชนิดฝ่อลิบที่เคี้ยวหมาก

โดยระดับการแสดงออกของ PCNA ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ใกล้เคียงกับการแสดงออกของ PCNA ใน รอยโรคคิสเพลเซียและในมะเร็งสควอโมสเซลล์ คาร์ซิโนมา

แต่อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของการแสดงออกของ PCNA กับ ปัจจัยอื่น ๆ เช่น อายุ เพศ การดื่มเหล้าหรือสูบบุหรี่ จากรายงานการแสดงผลการแสดงผลของ PCNA ที่ได้กล่าวมา ข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการแสดงออกของ PCNA ในไลเคนแพลนัสช่องปากนั้น สัมพันธ์กับความรุนแรงของรอยโรค และอาจมีความเป็นไปได้ที่จะมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเปลี่ยนไปเป็น มะเร็งของไลเคนแพลนัสช่องปาก

ไลเคนแพลนัสช่องปากเป็นรอยโรคที่มีลักษณะเป็นแผลเรื้อรังและมีความเสี่ยงต่อ การเปลี่ยนไปเป็นมะเร็ง แม้ว่าในปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่ศึกษาการแสดงผลการแสดงผลของ PCNA ใน ไลเคนแพลนัสช่องปากเนื่องจาก PCNA บ่งชี้การเพิ่มจำนวนของเซลล์ในรอยโรคหลายชนิดในช่อง ปากซึ่งสัมพันธ์กับมะเร็งช่องปาก<sup>(8-11)</sup> ในขณะที่ ADAM9 นั้นเกี่ยวข้องกับการพัฒนาการของเคอราติ โนไซต์<sup>(1)</sup> สัมพันธ์กับการหายของแผลในระยะเริ่มต้น<sup>(2)</sup> และเกี่ยวข้องกับมะเร็งหลายชนิด<sup>(51)</sup> แต่ใน ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่รายงานการแสดงผลการแสดงผลของ ADAM9 ในไลเคนแพลนัสช่องปาก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved