การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก

นางสาวปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเวชศาสตร์ช่องปาก   ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก
คณะทันตแพทยศาสตร์   จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-0500-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH ORAL LICHEN PLANUS

Miss Poramaporn Klanrit

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Oral Medicine

Department of Oral Medicine

Faculty of Dentistry

Chulalongkorn University

Academic Year 2001

ISBN 974-03-0500-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก
โดย	นางสาวปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์
สาขาวิชา	เวชศาสตร์ช่องปาก
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง กอบกาญจน์ ทองประสม
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยง ภู่วรวรรณ

คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.... คณบดีคณะทันตแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ สุรสิทธิ์ เกียรติพงษ์สาร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง วิไลวรรณ อเนกสุข)

.... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง กอบกาญจน์ ทองประสม)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยง ภู่วรวรรณ)

.... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง สมศรี โรจนวัฒน์ศิริเวช)

.... กรรมการ

(อาจารย์ ทันตแพทย์ ดร. สุกิจ ภัทรมาลัย)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์ : การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก. (HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH ORAL LICHEN PLANUS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. ทพญ. กอบกาญจน์ ทองประสม, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ. ยง ภู่วรวรรณ, 114 หน้า. ISBN 974-03-0500-8.

ในช่วง 20 ปีมานี้ มีงานวิจัยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยคณะผู้ทำการศึกษาหลายคณะ ซึ่งผลการวิจัยมีความแตกต่างกัน โดยมีทั้งพบความสัมพันธ์และไม่พบความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง นอกจากนี้ปัจจัยทางภูมิศาสตร์เกี่ยวกับความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในแต่ละประเทศน่าจะมีผลต่อความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัส การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยการหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 60 คน และกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปาก 60 คน โดยจับคู่เพศและอายุให้ใกล้เคียงกันกับกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 8.33) ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยตรวจพบทั้งแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 3 ราย ตรวจพบเฉพาะแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี แต่ไม่พบ HCV-RNA ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 1 ราย และตรวจพบเฉพาะ HCV-RNA โดยที่ไม่พบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 1 ราย ในขณะเดียวกันไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มควบคุม ดังนั้นการศึกษานี้จึงพบความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.029) อย่างไรก็ตามกลไกในการอธิบายเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคทั้งสองยังไม่ทราบแน่ชัด จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มขึ้นเพื่อตอบปัญหาดังกล่าว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา................เวชศาสตร์ช่องปาก...........ลายมือชื่อนิสิต.......................................
สาขาวิชา..............เวชศาสตร์ช่องปาก..........ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา........................
ปีการศึกษา.............2544...........................ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..................

4276112532 : MAJOR ORAL MEDICINE

KEY WORD : ORAL LICHEN PLANUS / HEPATITIS C VIRUS

PORAMAPORN KLANRIT : HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH ORAL LICHEN PLANUS. THESIS ADVISOR : PROF. KOBKAN THONGPRASOM, CO-ADVISOR : PROF. YONG POOVORAWAN 114 PP. ISBN 974-03-0500-8.

For the last two decades, several studies have been conducted focusing on an association between hepatitis C virus infection and lichen planus (LP). Not all of those studies have found an association between both kinds of disease. Differences as to the patients' geographical location could be an important factor for HCV prevalence. The present study has been designed to investigate the prevalence of HCV infection based on the presence of anti-HCV and/or HCV-RNA in 60 patients with oral lichen planus (OLP) and 60 controls without OLP, matched by age and gender. We found 5 patients (8.33%) with OLP infected with HCV : 3 patients were positive for both anti-HCV and HCV-RNA, 1 patient was positive for anti-HCV only, and 1 patient was positive for HCV-RNA only, whereas all the controls were negative for both anti-HCV and HCV-RNA. Thus, the present study suggests a small, but statistically significant high prevalence of HCV infection in patients with OLP although the underlying mechanism still remains unknown. Further studies should be investigated in the mechanism of this association.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department………………Oral Medicine…………Student's signature………………………

Field of study…………....Oral Medicine…………Advisor's signature……………….………

Academic year………….2544……………………Co-advisor's signature……………………

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากได้รับความช่วยเหลือจากผู้มีพระคุณหลายท่าน ซึ่งผู้ทำวิทยานิพนธ์ขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ศ. ทพญ. กอบกาญจน์ ทองประสม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการทำวิทยานิพนธ์

ศ. นพ. ยง ภู่วรวรรณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งเอื้อเฟื้อน้ำยาและสารเคมี อีกทั้งวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิทยานิพนธ์

รศ. ทพญ. สมศรี โรจนวัฒน์ศิริเวช ที่ได้ช่วยเหลือในการอ่านผลทางจุลพยาธิวิทยาของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก

ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เอื้อเฟื้อสถานที่และอุปกรณ์ในการทำวิจัย

คุณอภิรดี เทียมบุญเลิศ คุณพจชนาถ จันทรัศมี คุณนฤภร สกอจราช คุณมธุรพจน์ ศรีโพนทอง และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่หน่วยปฏิบัติการวิจัยไวรัสตับอักเสบ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความช่วยเหลือและเอื้อเฟื้อสถานที่ในการทำวิทยานิพนธ์

ทพญ. มัณฑารพ ชัยมุกสิก ทันตแพทย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสระบุรี จ. สระบุรี ที่ให้ความช่วยเหลือในเรื่องผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและเอื้อเฟื้อสถานที่ในการทำวิทยานิพนธ์

ทพ. สมศักดิ์ ชยาวิวัฒนาวงศ์ ทันตแพทย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลมหาราช จ. นครราชสีมา ที่ให้ความช่วยเหลือในเรื่องผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและเอื้อเฟื้อสถานที่ในการทำวิทยานิพนธ์

อาจารย์ทันตแพทย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ภาควิชาวินิจฉัยโรคช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความช่วยเหลือในเรื่องผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก และเอื้อเฟื้อสถานที่ในการทำวิทยานิพนธ์

อาจารย์ไพพรรณ พิทยานนท์ ที่ช่วยแนะนำด้านสถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้ป่วยและอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บตัวอย่างเลือดในการทำวิจัยครั้งนี้

บัณฑิตศึกษา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในทุก ๆ เรื่อง

ทบวงมหาวิทยาลัย ที่ได้สนับสนุนทุนในการวิจัยครั้งนี้

กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำและตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์

ท้ายสุดนี้ผู้เขียนวิทยานิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณบิดาและมารดา รวมทั้งขอขอบพระคุณครอบครัว และเพื่อน ๆ ทุกท่านในการเป็นกำลังใจและช่วยเหลือในทุก ๆ ด้าน ตลอดระยะเวลาการศึกษาในสาขาวิชาเวชศาสตร์ช่องปาก และการทำวิทยานิพนธ์นี้

คุณความดีและประโยชน์อันพึงได้รับจากการทำวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่ผู้มีพระคุณทุกท่าน

ปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.. ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ... จ
กิตติกรรมประกาศ.. ฉ
สารบัญ.. ช
สารบัญตาราง... ซ
สารบัญภาพ... ฌ

บทที่ 1 บทนำ... 1
ความรู้พื้นฐานและแนวเหตุผล.. 1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย... 6
สมมติฐานการวิจัย... 6
ขอบเขตการวิจัย.. 6
ข้อตกลงเบื้องต้น.. 7
ความไม่สมบูรณ์ของการวิจัย.. 7
ประโยชน์ของการวิจัย... 8
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.. 9
ตอนที่ 1 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคไลเคนพลานัส.. 9
ตอนที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและโรคตับเรื้อรัง... 24
ตอนที่ 3 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบ ซี.. 27
ตอนที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี........ 43
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย.. 47
วิธีดำเนินการวิจัย.. 47
สถิติที่ใช้ในการวิจัย.. 58
บทที่ 4 ผลการวิจัย.. 59
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการศึกษา.. 73
รายการอ้างอิง.. 79
ภาคผนวก.. 92
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์... 114

สารบัญตาราง

ตารางที่ หน้า

1 ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคไลเคนอยด์.. 14
2 โรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตัวเองที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับไลเคนพลานัส...................... 16
3 การศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัส
และโรคตับเรื้อรัง.. 26
4 ระบบการจัดแบ่ง genotype ของไวรัสตับอักเสบ ซี...................................... 30
5 การกระจายตัวของ genotype ของเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
ที่แยกได้ในประเทศไทย... 31
6 ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี กับกลุ่มอาการอื่น ๆ
นอกเหนือจากการเกิดโรคตับอักเสบ (extrahepatic manifestations)............ 36
7 การศึกษาต่าง ๆ เกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
ในผู้ป่วยไลเคนพลานัส... 43
8 จำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ ระยะเวลาของการเกิดรอยโรค ชนิดและตำแหน่ง
ของรอยโรคในช่องปากของผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่เข้าร่วมการศึกษา................ 60
9 ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของอายุระหว่างกลุ่มผู้ป่วย
ไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม.. 61
10 ประวัติทางการแพทย์ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม.. 62
11 ผลการตรวจการทำงานของตับโดยการวัดระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase
และ aspartate aminotransferase ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและ
กลุ่มควบคุม.. 65
12 การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate
aminotransferase ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม... 66
13 ผลการตรวจ hepatitis B surface antigen ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก
และกลุ่มควบคุม... 67
14 ผลการตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA ในซีรั่มของผู้ป่วย
ไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม... 69
15 ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยไลเคนพลานัส
ในช่องปากที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี.................................. 70

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่

1 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปาก.................. 20

2 แผนผังแสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลานัส...................................... 23

3 โครงสร้างทางพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบ ซี... 29

4 แนวโน้มของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มประชากรที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 1982 – 1991..................... 33

5 แผนผังแสดงการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี........................ 35

6 การเปลี่ยนแปลงทางไวรัสวิทยาและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี แบบเฉียบพลัน... 37

7 การเปลี่ยนแปลงทางไวรัสวิทยาและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี แบบเรื้อรัง.. 37

8 โครงสร้างทางพันธุกรรมของเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และยีนบริเวณที่ใช้ผลิตแอนติเจนต่าง ๆ ที่ใช้ในชุดการตรวจ.. 38

9 Agarose gel electrophoresis แสดงแถบของ HCV-RNA ที่ได้จากการเพิ่มจำนวนจากการทำ nested PCR amplifications 71

10 Agarose gel electrophoresis แสดงแถบของ HCV-RNA ที่ได้จากการเพิ่มจำนวนจากการทำ nested PCR amplifications................. 72

บทที่ 1

บทนำ

ความรู้พื้นฐานและแนวเหตุผล

ไลเคนพลานัส (lichen planus) เป็นโรคเรื้อรังของเยื่อเมือกและผิวหนังโรคหนึ่ง (chronic mucocutaneous disease) อาจพบรอยโรคของไลเคนพลานัสที่ผิวหนังเพียงอย่างเดียว หรือพบรอยโรคเฉพาะในช่องปาก นอกจากนี้ยังอาจพบรอยโรคทั้งบริเวณผิวหนังและในช่องปากได้ ลักษณะรอยโรคในช่องปากของไลเคนพลานัสมีหลายรูปแบบ โดยลักษณะเฉพาะของโรคนี้จะเป็นลายเส้นสีขาวเรียงตัวคล้ายตาข่าย ร่างแห หรือลายลูกไม้ เส้นสีขาวดังกล่าวจะหนาตัวขึ้นมาจากเยื่อเมือกปกติ เช็ดถูไม่ออก อาจปรากฏการอักเสบแดงหรือมีแผลถลอกลึกร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ผู้ป่วยที่มาพบทันตแพทย์ส่วนใหญ่มักจะมาด้วยอาการปวดแสบปวดร้อน หรือระคายเคืองในช่องปาก รับประทานอาหารรสจัดไม่ได้ ไลเคนพลานัสเป็นรอยโรคที่พบได้บ่อยในช่องปาก และไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคชัดเจน แต่ในปัจจุบันเชื่อว่าความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคนี้ (กอบกาญจน์, 2543) นอกจากนี้ได้มีรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสกับโรคทางระบบต่างๆของร่างกาย เช่น เบาหวาน (diabetes mellitus) ความดันโลหิตสูง (hypertension) แผลของลำไส้ใหญ่ (ulcerative colitis) มัยแอสทีเนียเกรวิส (myasthenia gravis) และลูปัสอีริทีมาโตซัส (lupus erythematosus) อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์กับโรคทางระบบต่างๆ ดังกล่าวยังไม่ได้รับการสนับสนุนที่ชัดเจน (Scully และคณะ, 1985)

ในช่วงประมาณ 20 กว่าปีที่ผ่านมา ได้มีความสนใจในการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) ซึ่งรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ดังกล่าวได้ปรากฏครั้งแรกในปี 1978 โดย Rebora และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไลเคนพลานัสชนิดแผลถลอก 7 ราย พบว่าผู้ป่วย 5 ราย มีพยาธิสภาพของตับแข็ง (cirrhotic liver complication) และในจำนวนนั้นมีผู้ป่วย 2 รายที่มีภาวะของ chronic active hepatitis ต่อมาได้มีรายงานความสัมพันธ์ของไลเคนพลานัสและ primary biliary cirrhosis ในผู้ป่วย 5 ราย (Graham-Brown และคณะ,1982) นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วย primary biliary cirrhosis จำนวน 268 ราย พบว่าเป็นไลเคนพลานัส 7 ราย (ร้อยละ 2.6) และมีผู้ป่วย primary biliary cirrhosis 17 ราย ได้มีรอยโรคไลเคนพลานัสเกิดขึ้นในระหว่างการรักษาด้วย

D-penicillamine (Powell และคณะ, 1983) แต่ก็มีการศึกษาบางรายงานที่ขัดแย้งกับการศึกษาดังกล่าวข้างต้น โดยที่ไม่พบอุบัติการณ์ของ primary biliary cirrhosis ในผู้ป่วยไลเคนพลานัส 14 ราย (Wiles และLynch, 1984) และไม่พบการเกิดรอยโรคไลเคนพลานัสในผู้ป่วย primary biliary cirrhosis จำนวน 280 ราย ที่ได้รับการติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 19 ปี (Roll และคณะ, 1983) อย่างไรก็ตามได้มีการเสนอว่าไวรัสที่ทำให้เกิดโรคตับ (hepatotropic viruses) อาจจะมีบทบาทในการทำให้เกิดไลเคนพลานัส แต่ไม่สามารถที่จะอธิบายบทบาทดังกล่าวอย่างชัดเจนได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสกับโรคไวรัสตับอักเสบ บี ด้วย (Jorge Jr และคณะ, 1994)

การศึกษาแบบ multicentre case control ในผู้ป่วยชาวอิตาเลียนที่เป็นไลเคนพลานัส โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นไลเคนพลานัสชนิดที่มีรอยโรคบริเวณผิวหนังจำนวน 577 ราย ยืนยันว่าไลเคนพลานัสอาจจะมีความสัมพันธ์กับโรคตับเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญและผู้ป่วยที่มี HBs Ag-positive จะมีอัตราเสี่ยงในการเป็นไลเคนพลานัสอย่างน้อย 2 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี HBsAg-negative (GISED, 1990) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่สามารถอธิบายถึงความสัมพันธ์ของไลเคนพลานัสกับความผิดปกติของตับอย่างชัดเจนได้

นอกจากนี้พบว่าอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคตับเรื้อรังยังคงสูงอยู่แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบ บี แล้วก็ตาม สำหรับการศึกษา markers ของการมีประวัติการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี อันได้แก่ แอนติบอดีต่อ hepatitis B surface antigen (HBsAb) และแอนติบอดีต่อ hepatitis B core antigen (HBcAb) ในผู้ป่วยชาวสเปนและอิตาเลียนที่เป็นไลเคนพลานัสพบว่ามี markers ดังกล่าวร้อยละ 21-30 ซึ่งใกล้เคียงกับของประชากรทั่วไปในแถบเมดิเตอเรเนียน (Carrozzo และคณะ, 1996) ดังนั้นจึงอาจมีความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสกับไวรัสที่ทำให้เกิดโรคตับอักเสบชนิดอื่น ซึ่งมีลักษณะการถ่ายทอดโรคคล้ายกับไวรัสตับอักเสบ บี ซึ่งต้องทำการศึกษาต่อไป

หลังจากที่มีรายงานการค้นพบสารพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบ ซี ในปี 1989 (Choo และคณะ, 1989) ทำให้ในช่วงประมาณ 10 ปีมานี้ได้มีความสนใจศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างไวรัสตับอักเสบ ซี (hepatitis C virus : HCV) กับไลเคนพลานัส ซึ่งความสัมพันธ์ดังกล่าวอาจจะสามารถอธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสกับโรคตับเรื้อรังได้

ไวรัสตับอักเสบ ซี เป็นไวรัสชนิด enveloped, single-stranded RNA และมีนิวคลีโอไทด์ (nucleotides) 9,400 เบส ไวรัสชนิดนี้เป็นสาเหตุสำคัญของโรคตับอักเสบชนิดไม่ใช่

เอ ไม่ใช่บี ที่มีการติดต่อโรคโดยการได้รับเลือด ผลิตภัณฑ์เลือด การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน และการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ กลุ่มเสี่ยงที่มีอุบัติการณ์ติดเชื้อสูง ได้แก่ ผู้ป่วยติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น (intravenous drug users) ผู้ป่วยฮีโมฟิเลีย (hemophilia) ผู้ป่วยทาลาสซีเมีย (thalassemia) นอกจากนี้ได้มีรายงานการตรวจพบ HCV-RNA ในน้ำลายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และมีรายงานการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ผ่านทางรอยกัดของคนที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ด้วย (Dusheiko และคณะ, 1990; Figueiredo และคณะ, 1994)

ไวรัสตับอักเสบ ซี มีอย่างน้อย 6 genotypes และยังแบ่งย่อยๆได้อีกประมาณ 40 subtypes ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จะเป็นโรคตับเรื้อรัง โดยจะเป็นตับแข็งมากกว่าร้อยละ 20 และบางรายอาจเป็น hepatocellular carcinoma นอกจากนี้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ยังสามารถทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันซึ่งเกิดที่อวัยวะอื่นนอกเหนือจากตับ (extrahepatic immunologically mediated abnormalities) หลายโรค ได้แก่ การมี tissue specific และ non-specific autoantibodies (Clifford และคณะ, 1995) , cryoglobulinaemia (Gumber และ Chopra, 1995) , autoimmune thyroiditis (Tran และคณะ, 1993) , lymphocytic sialadenitis ที่มีอาการแสดงคล้าย Sjogren's syndrome (Haddad และคณะ, 1992) , เบาหวาน (Allison และคณะ, 1994) และ non-Hodgkin's lymphoma (Ferri และคณะ, 1995)

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคตับอักเสบ ซี เรื้อรังคือ อินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า (interferon alpha : IFN-α) ซึ่งอาจจะไปยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส และประมาณร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วยอาจจะสามารถรักษาการติดเชื้อได้ ข้อด้อยของการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่าคือมีประสิทธิผลค่อนข้างจำกัด นอกจากนี้ยังมีราคาแพงและมีผลข้างเคียงหลายประการ เช่น ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia), เม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia), ภาวะ hyper- หรือ hypothyroidism, เบาหวาน และเกิดกลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ชั่วคราว (transient influenza - like syndrome) ภายหลังการให้ยาประมาณ 2-3 ชั่วโมงเป็นต้น (Hoofnagle และ Di Bisceglie, 1997; Lodi และคณะ, 1998) สำหรับการรักษาในปัจจุบันพบว่าการใช้อินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่าร่วมกับยาต้านไวรัสไรบาไวริน (ribavirin) จะทำให้มีประสิทธิผลในการรักษาเพิ่มขึ้น (Reichard และคณะ, 1998)

หลังจากที่กระบวนการตรวจทางอณูชีววิทยาเพื่อหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี มีการพัฒนาขึ้น จึงเริ่มมีรายงานการตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคน

พลานัส โดยในปี 1991 ได้มีรายงานการพบรอยโรคไลเคนพลานัสในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ซี (hepatitis C virus related chronic hepatitis) ซึ่งเชื่อว่ารอยโรคอาจจะเกิดขึ้นเนื่องจากการตอบสนองต่อไวรัสตับอักเสบ ซี (Mokni และคณะ, 1991) หลังจากนั้นได้มีการศึกษาทางระบาดวิทยาหลายการศึกษาที่แสดงถึงความเป็นไปได้เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสกับโรคตับอักเสบเรื้อรังที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ซี (Gandolfo และคณะ, 1994; Bagan และคณะ, 1994) โดยการศึกษาครั้งแรก ๆ เป็นการตรวจทางซีรั่มเพื่อหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ซึ่งการตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี เพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่ามีไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัส ดังนั้นในการศึกษาต่อ ๆ มาจึงได้มีการตรวจหา HCV-RNA ในซีรั่มของผู้ป่วยร่วมด้วย (Nagao และคณะ,1995; Carrozzo และคณะ, 1996; Bagan และคณะ, 1998) และในปัจจุบันยังไม่สามารถตรวจแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบ ซี (HCV-antigen) ได้

ถึงแม้จะพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และไลเคนพลานัสในการศึกษาจากประเทศทางยุโรปตอนใต้และประเทศญี่ปุ่น แต่ก็ยังมีข้อขัดแย้งเนื่องจากมีรายงานว่าไม่พบความสัมพันธ์ของโรคทั้งสองจากการศึกษาของประเทศอังกฤษและเนเธอร์แลนด์ (Ingafou และคณะ, 1998; van der Meij และ van der Waal, 2000) นอกจากนี้ความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่ได้มีการศึกษาในประเทศไทยมาก่อน

เนื่องจากความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในประเทศอังกฤษมีค่าต่ำ (ร้อยละ 0.08) เมื่อเปรียบเทียบกับประเทศอื่น เช่น อิตาลี (ร้อยละ 1.37) และญี่ปุ่น (ร้อยละ 1.5) ดังนั้นจึงดูเหมือนว่าความชุกของการมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสจะมีค่าสูงในกลุ่มประชากรของประเทศที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี (Roy และ Bagg, 1999) สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาความชุกของการมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้บริจาคเลือดโดยศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย จำนวน 50,868 ราย พบว่าร้อยละของการตรวจพบมีค่า 1.34 (ยง, 2539) ซึ่งใกล้เคียงกับประเทศญี่ปุ่นและอิตาลี

ในปี 1996 Carrozzo และคณะ ได้ศึกษาความชุกของการมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้ป่วยชาวอิตาเลียนที่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 70 ราย พบว่ามีความชุกร้อยละ 27.1 ซึ่งมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 4.3) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.014) และจากการศึกษาเดียวกันพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จะพบบ่อยในผู้ป่วยที่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดแผลถลอก (ร้อยละ 58.8) มากกว่าในผู้ป่วยที่เป็นไลเคน

พลานัสในช่องปากชนิดที่ไม่ใช่แผลถลอก (ร้อยละ 13.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.004) การศึกษาดังกล่าวมีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบหรือแผลถลอกจะมีแนวโน้มในการมีโรคตับเรื้อรัง (Bagan และคณะ, 1992) Carrozzo และคณะจึงได้เสนอว่า ผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากโดยเฉพาะชนิดแผลถลอกควรได้รับการตรวจทางระบบเพื่อหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี

อย่างไรก็ตาม Mignogna และคณะ (2000) ได้ทำการศึกษาลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากในผู้ป่วย 263 ราย โดยที่เป็นผู้ป่วย HCV-positive 76 ราย และผู้ป่วย HCV-negative 187 ราย และพบว่าไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดที่มีรอยโรคเป็นสีขาวคล้ายตาข่ายหรือร่างแห (reticular form) จะพบในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มี HCV-positive (ร้อยละ 25) มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มี HCV-negative (ร้อยละ 18.7) (p<.01) คณะผู้ทำการศึกษาจึงได้เสนอถึงความสำคัญในการตรวจการทำงานของตับในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากทุกราย รวมทั้งผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดที่ไม่มีอาการและมีเพียงรอยโรคสีขาวด้วย

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับ genotypes ของไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้ป่วยชาวอิตาเลียนที่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปากและมี HCV seropositive 39 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 33 ราย (ร้อยละ 84.6) ที่ตรวจพบไวรัสในกระแสโลหิต โดยเป็น HCV subtype 1b 17 ราย (ร้อยละ 51) รองลงมาคือ HCV subtype 2a 9 ราย (ร้อยละ 27) ซึ่งไม่แตกต่างจากประชากรชาวอิตาเลียนทั่วๆไปที่มี HCV seropositive (Lodi และคณะ, 1997b)

จากการศึกษาเนื้อเยื่อบริเวณรอยโรคไลเคนพลานัสพบว่ามีที-ลิมโฟซัยต์เป็นจำนวนมากในบริเวณที่เกิดรอยโรค (Regezi และ Sciubba, 1993) ซึ่งเป็นที่เชื่อกันว่าการเกิดพยาธิสภาพของไลเคนพลานัสเกี่ยวข้องกับ T-cell mediated process ที่มีเบซัลเคอราติโนซัยต์ (basal keratinocytes) เป็นเซลล์เป้าหมาย ต่อมาในปี 1994 Rebora ได้เสนอว่ากระบวนการทางพยาธิวิทยาดังกล่าวอาจจะเกิดจากการมี cell-mediated cytotoxicity ต่อ epitope ของไวรัสตับอักเสบ ซี ในเยื่อบุผิวหรือเคอราติโนซัยต์อาจมี epitope ที่เหมือนกับเซลล์ตับซึ่งถูกทำลายโดยไวรัสตับอักเสบ ซี อย่างไรก็ตามจากการศึกษาต่อๆมาเกี่ยวกับการตรวจหาไวรัสตับอักเสบ ซี ในเคอราติโนซัยต์ของผิวหนังและเยื่อเมือกของผู้ป่วยไลเคนพลานัสปรากฏผลที่แตกต่างกัน โดยในบางการศึกษาไม่พบว่ามีไวรัสตับอักเสบ ซี ในเนื้อเยื่อของรอยโรคไลเคนพลานัส (Boyd และคณะ, 1998 ; Roy และคณะ, 2000) ในขณะที่ Arrieta และคณะ (2000) พบว่ามีไวรัสตับอักเสบ ซี

ในเซลล์เยื่อบุผิวของผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ทั้งในกลุ่มที่มีและไม่มีไลเคนพลานัสในช่องปาก

จากการศึกษาทั้งหมดที่เสนอข้างต้น จะพบว่ายังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ดังกล่าวจึงมีความจำเป็น เพื่อที่จะเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสกับไวรัสตับอักเสบ ซี ซึ่งยังไม่มีรายงานในผู้ป่วยคนไทยมาก่อน ข้อมูลที่ได้อาจจะมีประโยชน์ในการศึกษาหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไลเคนพลานัสในช่องปากและแนวทางในการรักษาโรคต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มประชากรปกติ โดยการหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มประชากรปกติ

สมมติฐานการวิจัย

อัตราความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากมากกว่าของกลุ่มประชากรปกติ

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้จะทำการศึกษาหาอัตราความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยการหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA ในประชากรปกติและผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มารับการรักษาที่

- คลินิกบัณฑิตศึกษา ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- คลินิกตรวจพิเคราะห์โรคในช่องปาก ภาควิชาวินิจฉัยโรคช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

- กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสระบุรี จ.สระบุรี

- กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลมหาราช จ.นครราชสีมา

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่ได้รับเลือกเข้าการศึกษานี้มีอายุระหว่าง 20 - 70 ปี ไม่มีประวัติได้รับยา หรือมีวัสดุทางทันตกรรมใดๆในช่องปากที่สัมผัสกับรอยโรคไลเคนพลานัสและสงสัยว่าเป็นรอยโรคที่คล้ายไลเคนพลานัส (drug- or restoration- related lichenoid lesions)

2. กลุ่มประชากรปกติ เป็นอาสาสมัครที่ไม่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปาก โดยจับคู่ให้มีเพศเหมือนกันและอายุใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก

ความไม่สมบูรณ์ของการวิจัย

เนื่องจากการศึกษาเกือบทั้งหมดเป็นการศึกษาในห้องปฏิบัติการซึ่งสามารถที่จะควบคุมได้ ความคลาดเคลื่อนในการวิจัยที่อาจเกิดขึ้นจะน้อยมาก สำหรับการตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยใช้วิธี ELISA generation ที่ 3 ค่อนข้างจะมีความไวและความจำเพาะสูง และแอนติเจนที่นำมาใช้ในการทดสอบมีราคาแพง การศึกษานี้จึงไม่สามารถทดสอบกับกลุ่มตัวอย่างมากกว่า 1 ครั้งได้ การตรวจยืนยันผลจะตรวจในบางรายที่ต้องการยืนยันผลเท่านั้น โดยเฉพาะในรายที่ตรวจแล้วพบว่าค่า OD (optical density) ไม่เกิน 2 เท่าของ cut off โดยจะตรวจซ้ำโดยใช้น้ำยาของอีกบริษัท

นอกจากนี้งานวิจัยครั้งนี้ได้ทำในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดเล็ก เนื่องจากข้อจำกัดเกี่ยวกับการหาตัวอย่างและงบประมาณ อย่างไรก็ดีผลจากงานวิจัยนี้อาจสามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยคนไทยต่อไป

ประโยชน์ของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาถึงอัตราความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรคไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มประชากรปกติว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ ซึ่งจะทำให้ทราบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และไลเคนพลานัสในช่องปากในผู้ป่วยคนไทย ข้อมูลดังกล่าวจะเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาระดับสูงและในวงกว้างในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นต่อไป นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้ยังอาจนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจถึงความจำเป็นในการตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และสภาวะการทำหน้าที่ของตับในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก และอาจทำให้ทราบถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคซึ่งจะเป็นแนวทางสำคัญในการรักษาโรคนี้ต่อไปในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ตอนที่ 1 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคไลเคนพลานัส

ไลเคนพลานัสเป็นโรคของเยื่อบุผิวชนิด stratified squamous ที่พบได้บ่อยและปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค (Scully และ El-Kom,1985; Scully และคณะ,1998) ได้มีการอธิบายลักษณะทางคลินิกของไลเคนพลานัสเป็นครั้งแรกโดย Wilson ในปี ค.ศ. 1869 (อ้างถึงใน Neville และคณะ, 1995) และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาโดย Dubreuilh ในปี ค.ศ. 1906 (อ้างถึงใน Neville และคณะ, 1995) สามารถพบรอยโรคไลเคนพลานัสได้ที่ผิวหนังและ/หรือเยื่อเมือกในบริเวณอื่นๆของร่างกาย ซึ่งรอยโรคของไลเคนพลานัสในช่องปากมักจะปรากฏเป็นรอยโรคสีขาวโดยพบทั้งสองข้างของเยื่อเมือกช่องปาก บางครั้งอาจมีแผลร่วมด้วย นอกจากนี้รอยโรคในช่องปากมักจะเป็นเรื้อรังกว่ารอยโรคที่ผิวหนัง ความสำคัญของโรคนี้จะเกี่ยวข้องกับระยะเวลาที่เป็นโรค ความคล้ายคลึงกับโรคของผิวหนังและเยื่อเมือกอื่นๆบางโรค อาการเจ็บหรือปวดแสบปวดร้อน และมีรายงานพบความเป็นไปได้ในการเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (Regezi และ Sciubba,1993; Walsh และคณะ,1990; Neville และคณะ, 1995)

ระบาดวิทยา (epidemiology)

ผู้ป่วยไลเคนพลานัสส่วนใหญ่อยู่ในช่วงวัยกลางคนและวัยสูงอายุ (middle aged and elderly) ส่วนในเด็กและวัยรุ่นพบได้น้อย อัตราส่วนในการเป็นโรคนี้ในเพศหญิงต่อเพศชายมีค่าประมาณ 3:2 โดยไลเคนพลานัสชนิดที่มีรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนัง (cutaneous lichen planus) พบได้ประมาณร้อยละ 1 ของประชากร ในขณะที่ไลเคนพลานัสในช่องปาก (oral lichen planus) พบได้ร้อยละ 0.1-4 ขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ศึกษา (Neville และคณะ,1995; Scully และคณะ ,1998) ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากคนไทยที่มารับการรักษาที่ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบว่าอัตราส่วนในการเป็นโรคนี้ในเพศหญิงต่อเพศชายมีค่าเป็น 4:1 (กอบกาญจน์, 2543)

ลักษณะรอยโรคไลเคนพลานัสที่ปรากฏภายนอกช่องปาก (extra-oral manifestations)

รอยโรคบริเวณผิวหนังของไลเคนพลานัส มีลักษณะเป็นตุ่มนูนขนาดเล็ก 1-2 มิลลิเมตร มีสีค่อนข้างม่วงจนถึงแดง มักพบบริเวณข้อพับแขน ขา และบริเวณหลัง การเรียงตัวของรอยโรคพบได้หลายรูปแบบ ผู้ป่วยอาจมีอาการคันร่วมด้วย นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายอาจพบลายเส้นสีขาวที่พื้นผิวของรอยโรค ลักษณะคล้ายตาข่ายหรือร่างแหสีขาว เรียกว่า เส้นตาข่ายวิกแฮม (Wickham's striae) ถ้ารอยโรคถูกรบกวน เช่น ถูกเกา จะทำให้รอยโรคมีการเรียงตัวเป็นแนวยาว ลักษณะดังกล่าวเรียกว่า ปรากฏการณ์เคอบเนอร์ (Koebner's phenomenon) บริเวณอื่นๆ ที่สามารถพบรอยโรคไลเคนพลานัส ได้แก่ glans penis เยื่อเมือกช่องคลอด (vulvar mucosa) และเล็บ (Neville และคณะ,1995; Scully และคณะ,1998)

ลักษณะรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปาก (oral manifestations)

รอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากมีหลายรูปแบบ โดยพบลักษณะตุ่มนูนสีขาวหรือเส้นสีขาวหนานูนขึ้นจากเยื่อเมือกปกติ อาจพบรอยแดงหรือแผลร่วมด้วย สามารถแบ่งลักษณะของโรคอย่างกว้างๆได้เป็น 2 ชนิดคือ ชนิดไม่ถลอก (non-erosive) และชนิดถลอก (erosive) นอกจากนี้ในปี 1968 Andreasen ได้แบ่งรูปแบบของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากออกเป็น 6 รูปแบบ ได้แก่ reticular, papular, plaque, atrophic, bullous และ erosive แต่ถ้าแบ่งอย่างละเอียดโดยอาศัยชนิดการเรียงตัวของลายเส้นสีขาวและรอยอักเสบแดงของรอยโรค จะสามารถแบ่งได้ 10 รูปแบบ (กอบกาญจน์,2543; Regezi และ Sciubba,1993; Scully และคณะ,1998) ดังนี้

1. ร่างแห (reticular)

รูปแบบนี้พบได้บ่อย มีลักษณะเป็นลายเส้นสีขาวเรียงตัวคล้ายตาข่าย ร่างแห หรือลายลูกไม้ เรียกว่าเส้นตาข่ายวิกแฮม บริเวณที่พบบ่อยที่สุดคือ บริเวณเยื่อบุกระพุ้งแก้มโดยมักจะพบบริเวณทั้งสองข้าง (symmetric pattern) นอกจากนี้บริเวณอื่นที่อาจพบได้คือ ลิ้น เหงือก และริมฝีปาก ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการและอาจตรวจพบรอยโรคโดยบังเอิญ

2. เส้นตรง (linear)

มีลักษณะเป็นเส้นตรงสีขาว หนานูนจากพื้นผิวของเยื่อเมือกช่องปาก รูปแบบนี้จะต้องแยกออกจากเส้นนูนที่กระพุ้งแก้มที่มีเยื่อเมือกหนาตัวเนื่องจากกระพุ้งแก้มกดเยื่อเมือกลงไปที่บริเวณแนวสบของฟัน (linea alba buccalis)

3. แผ่นฝ้าขาว (plaque)

มีลักษณะเป็นแผ่นสีขาว นูน เรียบ มีลักษณะคล้ายลิวโคเพลเคีย (leukoplakia) อาจพบได้ในหลายบริเวณในช่องปาก

4. ตุ่มตัน (papular)

มีลักษณะเป็นตุ่มตันสีขาวหลายตุ่มกระจัดกระจาย โดยพบบ่อยที่กระพุ้งแก้ม นอกจากนี้ยังพบได้ที่บริเวณเหงือก ถ้าพบที่กระพุ้งแก้มต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากฟอร์ดัยส์กรานูลส์ (fordyce's granules)

5. ถลอกหรือแผล (erosive หรือ ulcerative)

รูปแบบนี้จะพบว่ามีการถลอกหรือฉีกขาดของเยื่อบุผิวที่บริเวณตรงกลางของรอยโรค และมี fibrinous plaque หรือ pseudomembrane ปกคลุมบริเวณแผล บริเวณขอบของรอยโรคมักจะพบลายเส้นสีขาวร่วมด้วย รูปแบบนี้พบได้บ่อยและก่อให้เกิดความเจ็บปวดในช่องปากแก่ผู้ป่วยอย่างมาก

6. ตุ่มน้ำขนาดเล็กหรือตุ่มน้ำขนาดใหญ่ (vesicular หรือ bullous)

รูปแบบนี้พบได้น้อย ตุ่มน้ำมีขนาดตั้งแต่ 2-3 มิลลิเมตร ไปจนถึงเซนติเมตร ตุ่มน้ำใสอาจจะแตกออกได้ง่าย เนื่องจากการเคลื่อนไหวของช่องปาก ทำให้เกิดเป็นแผลถลอกและมีอาการเจ็บได้ มักพบรอยโรคบริเวณเยื่อบุกระพุ้งแก้มโดยเฉพาะส่วนล่างด้านหลังบริเวณใกล้กับฟันกรามซี่ที่สองและสาม ส่วนบริเวณลิ้น เหงือก และเยื่อบุริมฝีปากด้านในจะพบรอยโรคนี้ได้น้อย นอกจากนี้ควรจะพบลักษณะลายเส้นสีขาวร่วมด้วย รูปแบบนี้ต้องวินิจฉัยแยกโรคทางคลินิกจากเพมฟิกัสวัลการิส (pemphigus vulgaris) และบีไนน์มิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ (benign mucous membrane pemphigoid)

7. วงแหวน (annular)

รูปแบบนี้อาจพบได้ที่บริเวณลิ้น กระพุ้งแก้ม และริมฝีปาก โดยตุ่มตันเล็กๆ จะเรียงตัวกันเป็นเส้นวงกลมสีขาว

8. ผิวขรุขระ (verrucous)

ลักษณะของรอยโรคจะเป็นฝ้าขาวหนาตัว เช็ดถูไม่ออกและขรุขระยื่นออกจากพื้นผิวของเยื่อเมือกช่องปาก

9. ฝ่อลีบ (atrophic)

เยื่อเมือกช่องปากมีลักษณะเป็นรอยแดงร่วมกับลายเส้นสีขาว พบบ่อยบริเวณเหงือกยึด (attached gingiva) และกระพุ้งแก้ม ผู้ป่วยมักจะมีอาการปวดแสบปวดร้อนและรู้สึกไม่สบายในช่องปาก

10. ติดสี (pigmented)

พบลายเส้นสีขาวและมีรอยโรคสีน้ำตาลเข้มแทรกอยู่ระหว่างลายเส้นสีขาว รอยโรคชนิดนี้มักพบที่บริเวณกระพุ้งแก้ม และพบน้อยมาก

สาเหตุของการเกิดโรคไลเคนพลานัส (etiology)

ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับสาเหตุที่แท้จริงของโรคไลเคนพลานัส แต่เชื่อว่าภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์เป็นสื่อ (cell-mediated immunity) มีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรค นอกจากนี้ได้มีการศึกษาและรายงานถึงปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับโรคไลเคนพลานัส ดังนี้

1. ปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic background)

- Lowe และคณะ (1976) รายงานเป็นครั้งแรกว่ามีการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญของ HLA-A3 ในกลุ่มประชากรอังกฤษที่เป็นไลเคนพลานัสที่ผิวหนัง

- Halevy และคณะ (1979) รายงานถึงอุบัติการณ์การเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญของ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

HLA-A28 ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสชาวอิสราเอลที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

- Simon และคณะ (1984) รายงานถึงการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญของ HLA-B8 ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่ผิวหนังชาวเยอรมัน

- Powell และคณะ (1986) Valsecchi และคณะ (1988) และ Contu และคณะ (1988) ได้พบการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญของ HLA-DR1 ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่ผิวหนัง และอาจมีการเพิ่มของ HLA-DQ1 ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่ผิวหนังได้

อย่างไรก็ตาม Saurat และคณะ (1977) และ Veien และคณะ (1979) กลับไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยที่เป็นไลเคนพลานัสที่ผิวหนังกับ HLA โดยศึกษาในผู้ป่วยชาวฝรั่งเศสและเดนมาร์ก ตามลำดับ

สำหรับการศึกษาในกลุ่มประชากรที่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปากเกี่ยวกับความสัมพันธ์กับ HLA antigens มีไม่มาก ได้แก่

- Watanabe และคณะ (1986) ได้รายงานว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของ HLA-DRw9 ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากชาวญี่ปุ่น และมีการเพิ่มของ HLA-DR3 ในไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดแผลถลอก

- Lin และ Sun (1990) พบการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญของ HLA-DR9 ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากชาวจีน

- Porter และคณะ (1993) พบการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญของ HLA-B27 , HLA-B51 และ HLA-Bw57 ในกลุ่มผู้ป่วยผิวขาวชาวอังกฤษที่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปากและบางรายมีไลเคนพลานัสที่ผิวหนังร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ HLA-DQ1 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

อย่างไรก็ตามการศึกษาข้างต้นแสดงถึงผลการศึกษาที่แตกต่างกัน เนื่องจากความแตกต่างของเชื้อชาติ เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยและความสามารถในการทำ HLA typing รวมทั้งผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนพลานัสที่มีลักษณะไม่ชัดเจนก็ถูกรวมมาอยู่ในกลุ่มการศึกษาด้วย ดังนั้นความสัมพันธ์ระหว่าง HLA antigens และไลเคนพลานัสจึงจัดเป็นความสัมพันธ์อย่างอ่อนเท่านั้น (weak association)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. วัสดุทางทันตกรรม

อาจพบรอยโรคที่คล้ายไลเคนพลานัสได้ที่บริเวณเยื่อเมือกช่องปากที่สัมผัสกับวัสดุทางทันตกรรม เช่น อะมัลกัม (amalgam) ครอบฟันโลหะ ฟันปลอมชนิดถอดได้ เรียกว่า ไลเคนอยด์มิวโคไซติส (lichenoid mucositis) ซึ่งผู้ป่วยจะให้ประวัติการเกิดรอยโรคภายหลังการบูรณะฟัน และในผู้ป่วยบางรายพบว่ารอยโรคจะหายไปหรือมีลักษณะดีขึ้นเมื่อรื้อวัสดุอะมัลกัมออกและอุดใหม่ด้วยวัสดุอื่นที่เหมาะสม (Finne และคณะ, 1982; Lind และคณะ, 1986; Laine และคณะ,1992) อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าวัสดุอุดชนิดคอมโพสิต (composite restorations) สามารถทำให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ได้เช่นกัน (Lind, 1988)

สำหรับการทดสอบการแพ้ที่ผิวหนังด้วยแผ่นที่มีสารต่างๆ (patch test) พบว่าผู้ป่วยไลเคนพลานัสบางรายมีภาวะภูมิไวเกินต่อปรอท (mercury) หรือเกลือของปรอท (mercuric salts) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Finne และคณะ, 1982)

3. ยา (drugs)

การใช้ยาในการรักษาโรคทางระบบต่างๆ ของร่างกายอาจกระตุ้นให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ได้ ยาที่มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคไลเคนอยด์แสดงในตารางที่ 1

Allopurinol	Mepacrine
Amiphenazole	Mercury
Arsenic	Methyldopa
Bismuth	NSAIDs
Captopril	Oxprenolol
Chloroquine	Palladium
Carbamazepine	Para-amino salicylic acid
Chlorpropamide	Penicillamine
Cyamide (calcium carbamide)	Phenothiazine
Dapsone	Phenylbutazone
Demeclocycline	Practolol
Furosemide	Quinacrine

Gold	Quinidine
Indomethacin	Spironolactone
Ketoconazole	Streptomycin
Labetalol	Tetracycline
Levamisole	Thiazides
Lithium	Tolbutamide
Lorazepam	Zidovudine

ตารางที่ 1 แสดงยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคไลเคนอยด์ (กอบกาญจน์, 2543)

อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่ามียาที่ทำให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์บางตัวเป็นยาที่ใช้ในการรักษาไลเคนพลานัสด้วย เช่น แดปโซน (dapsone), ลีวาไมโซล (levamisole) และ เตตราซัยคลิน (tetracycline)

การวินิจฉัยแยกโรคไลเคนพลานัสออกจากรอยโรคไลเคนอยด์ทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากมีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกัน มีบางรายงานกล่าวว่ารอยโรคไลเคนอยด์มักจะเกิดข้างเดียวของช่องปาก (unilateral) (Lamey และคณะ, 1995) และมักจะเป็นชนิดแผลถลอก (Potts และคณะ, 1987) แต่ลักษณะดังกล่าวก็ไม่อาจนำมาใช้เป็นเกณฑ์ได้เสมอไป สำหรับลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาอาจพบว่ารอยโรคไลเคนอยด์จะมีลิมโฟซัยต์ (lymphocytes) ที่บริเวณรอยโรคมากกว่า รวมทั้งมีอีโอซิโนฟิล (eosinophils) และพลาสมาเซลล์ (plasma cells) ร่วมด้วย นอกจากนี้อาจพบคอลลอยด์บอดี้ (colloid bodies) มากกว่าไลเคนพลานัส และอาจพบแอนติบอดีต่อซัยโตพลาสซึมของเบซัลเซลล์ (basal cell) อย่างไรก็ตามไม่มีลักษณะเฉพาะเด่นชัดในการวินิจฉัยแยกโรค ในทางคลินิกจะวินิจฉัยรอยโรคไลเคนอยด์ที่เกิดจากยาเมื่อพบว่ารอยโรคเกิดขึ้นภายหลังจากที่ผู้ป่วยรับประทานยาแล้ว และเมื่อเปลี่ยนยาหรือหยุดยารักษาโรคนั้นรอยโรคจะหายไปได้ (van den Haute และคณะ, 1989; Lamey และคณะ, 1995; Scully และคณะ,1998; กอบกาญจน์, 2543)

4. จุลชีพที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ (infectious agents)

มีรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสในช่องปากกับแบคทีเรีย เช่น gram-negative anaerobic bacillus และ spirochetes แต่ความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่ได้รับการยืนยันจากการศึกษาอื่น นอกจากนี้มีการศึกษาหลายงานที่แสดงให้เห็นว่ามีความชุกของเชื้อรา

แคนดิดาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก และพบว่ารอยโรคไลเคนพลานัสดีขึ้นเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา (Silverman และคณะ, 1991; Eisen, 1993; Scully และคณะ, 1998)

สำหรับความเกี่ยวข้องกับไวรัสที่มีรายงาน ได้แก่ การติดเชื้อเอช ไอ วี (HIV) (Ficarra และคณะ, 1993) Human papillomaviruses (HPV) (Jontel และคณะ,1990) และ Epstein-Barr virus (EBV) (Walsh และคณะ, 1990) ส่วนความเกี่ยวข้องกับไวรัสตับอักเสบ (hepatitis viruses) จะกล่าวถึงในตอนต่อไป

5. ภูมิต้านเนื้อเยื่อตัวเอง (autoimmunity)

มีรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของไลเคนพลานัสกับโรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตัวเองหลายโรค (Boyd และ Neldner, 1991) (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างโรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตัวเองกับโรคไลเคนพลานัสเมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยไลเคนพลานัสจำนวนมากกว่า 50 ราย กับกลุ่มควบคุมจำนวนเท่ากัน (Shuttleworth และคณะ, 1986)

Alopecia areata	Pemphigus foliateus
Dermatitis herpetiformis	Pemphigus vulgaris
Dermatomyositis	Pernicious anaemia
Hashimoto's thyroiditis	Rheumatoid arthritis
Hyperthyroidism	Sjogren's syndrome
Lupus erythematosus	Scleroderma
Morphea	Vitiligo
Myasthenia gravis	

ตารางที่ 2 แสดงโรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตัวเองที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับไลเคนพลานัส (ดัดแปลงจาก Scully และคณะ, 1998)

6. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiencies)

มีรายงานพบไลเคนพลานัสในผู้ป่วย hypogammaglobulinemia (Tan, 1974) และอาจพบรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากในผู้ป่วยเอช ไอ วี (Ficarra และคณะ, 1993)

อย่างไรก็ดีการศึกษาอื่นอีกหลายงานไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ที่แน่ชัดของไลเคนพลานัสกับระดับของ immunoglobulins ในเลือดได้ (Scully และคณะ, 1998)

7. การแพ้อาหาร (food allergies)

ผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากหรือรอยโรคไลเคนอยด์บางรายมีปฏิกิริยาแพ้ต่ออาหารหรือส่วนประกอบของอาหารบางอย่าง เช่น ซินนามอน (cinnamon) อัลดีไฮด์ (aldehyde) (Scully และคณะ, 1998)

8. ความเครียด (stress)

เชื่อว่าไลเคนพลานัสมีความเกี่ยวข้องกับความเครียดทางอารมณ์ โดยมีผู้ศึกษาพบว่าการเพิ่มระดับของความเครียดและการรบกวนจิตใจมีส่วนสัมพันธ์กับไลเคนพลานัส (Hampf และคณะ,1987) แต่ก็มีรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางจิตใจกับไลเคนพลานัส (MacLeod, 1992; McCartan, 1995)

9. อุปนิสัย (habits)

Pindborg และคณะ (1972) ได้ทำการศึกษาในประชากรชาวอินเดียกลุ่มหนึ่งพบว่าผู้ป่วยชาวอินเดียที่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปากจะมีนิสัยในการสูบบุหรี่และเคี้ยวหมากมากกว่าประชากรชาวอินเดียที่ไม่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปาก

10. โรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง (diabetes and hypertension)

มีผู้รายงานว่าไลเคนพลานัสมีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจำนวนมากพบว่า ความชุกของโรคไลเคนพลานัสในช่องปากในผู้ป่วยมีค่าต่ำ (Borghelli และคณะ, 1993) เชื่อว่ารอยโรคในช่องปากที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระตุ้นให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปากจะพบความชุกสูงในการเกิดรอยโรคที่ลิ้นและเป็นชนิดแผลถลอก (Bagan และคณะ, 1992)

สำหรับความดันโลหิตที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไลเคนพลานัสไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Christensen และคณะ, 1977) นอกจากนี้ Grinspan ได้รายงานผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่สัมพันธ์กับโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงจำนวน 7 รายในปี 1966

ซึ่งต่อมาเป็นที่รู้จักในชื่อ Grinspan's syndrome อย่างไรก็ตามเชื่อว่าเป็นความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นอย่างบังเอิญหรืออาจเป็นรอยโรคไลเคนอยด์ที่เป็นผลจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคทั้งสอง (Lamey และคณะ, 1990)

11. เนื้องอกชนิดร้ายแรง (malignant neoplasms)

พบรอยโรคไลเคนอยด์ในผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกของผิวหนังและ/หรือ เยื่อเมือกหลายโรค นอกจากนี้ยังพบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม, metastatic adenocarcinoma, retroperitoneal sarcoma, stomach cancer, thymoma, Castleman's tumor, craniopharyngioma, pituitary adenoma, และ non-Hodgkin's lymphoma (Scully และคณะ, 1998)

12. โรคของลำไส้ (bowel disease)

มีรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและแผลของลำไส้ใหญ่ (ulcerative colitis) หลายรายงาน (GISED, 1991) ส่วนโรคลำไส้อื่นๆที่มีรายงานได้แก่ coeliac disease และ Crohn's disease (Scully และคณะ, 1998) อย่างไรก็ดีบางรายงานกลับไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (Scully และคณะ, 1993)

13. ความสัมพันธ์อื่นๆ

ความสัมพันธ์ของไลเคนพลานัสกับโรคอื่นๆที่มีรายงาน ได้แก่ psoriasis, lichen sclerosis, urolithiasis, สารที่ใช้ในการรักษาโรคนิ่วในถุงน้ำดี, mesangioproliferative glomerulonephritis, erythema dyschromicum, และ Turner's syndrome with endocrinopathies (Scully และคณะ, 1998)

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่ไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ที่เด่นชัดระหว่างสภาวะขาดสารอาหารและไลเคนพลานัสได้ แม้ว่า Jolly และ Nobile (1977) จะรายงานว่า วิตามินบีหนึ่ง บีสอง และซี สามารถช่วยให้รอยโรคไลเคนพลานัสดีขึ้น

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของไลเคนพลานัส (histopathologic features) มีดังนี้ (WHO, 1978; Neville และคณะ, 1995)

1. มีการหนาตัวของชั้นเคอราตินที่ไม่มีหรือมีนิวเคลียส (hyperorthokeratosis or hyperparakeratosis)

2. เซลล์ชั้นกรานูลาร์ (granular cell layer) หนาตัว

3. เซลล์ชั้นพริกเกิล (prickle cell layer) มีการหนาตัว เรียกว่า อะแคนโทซิส (acanthosis)

4. รอยโรคบริเวณผิวหนังมักพบว่า rete process จะมีลักษณะเป็นฟันเลื่อย (saw tooth appearance) ส่วนรอยโรคในช่องปากไม่ค่อยพบลักษณะดังกล่าว

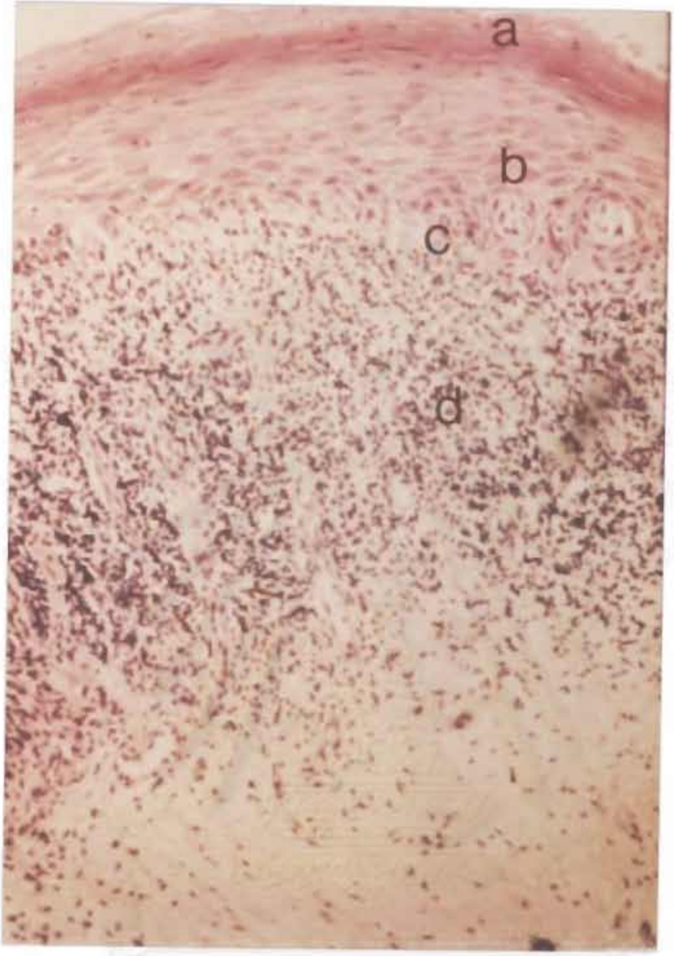
5. เบซัลเซลล์มีการสลายตัว (basal cell degeneration)

6. ลิมโฟซัยต์บริเวณลามินาโพรเปรีย (lamina propria) เรียงตัวเป็นแถบแบนหนาแน่นเป็นจำนวนมาก และพบว่าลิมโฟซัยต์ส่วนใหญ่เป็น ที-ลิมโฟซัยต์

7. อาจพบเคอราติโนซัยต์ที่ถูกทำลายบริเวณรอยต่อของเยื่อบุผิวกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เรียกว่า colloid, cytoid, hyaline หรือ Civatte bodies

8. การตรวจด้วยวิธีทางอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยใช้เนื้อเยื่อของผู้ป่วย (direct immunofluorescense) จะพบว่ามี fibrinogen และ IgM ที่ชั้น basement membrane zone

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 1 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปาก ซึ่งพบลักษณะการหนาตัวของชั้นเคอราติน (a) การหนาตัวของชั้นพริกเกิล (b) เบซัลเซลล์มีการสลายตัว (c) และลิมโฟซัยต์บริเวณลามินาโพรเปรียเรียงตัวเป็นแถบแบนหนาแน่นเป็นจำนวนมาก (d)

การเกิดพยาธิสภาพของโรค (pathogenesis)

ยังไม่ทราบการเกิดพยาธิสภาพของโรคไลเคนพลานัสอย่างแน่ชัด แต่ในปัจจุบันเชื่อว่าความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและปฏิกิริยาแพ้ชนิดเซลล์เป็นสื่อ (cell-mediated hyper sensitivity) มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคไลเคนพลานัส โดยแอนติเจนที่กระตุ้นและทำให้เกิดความผิดปกติของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แอนติเจนดังกล่าวอาจจะเป็นจุลชีพ อาหาร โลหะหนัก ยา หรือแอนติเจนของตัวผู้ป่วยเอง (autoantigens) ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เคอราติโนซัยต์ปล่อยสารซัยโตไคน์และ heat shock proteins ทำให้เกิดการชักนำให้ที-ลิมโฟซัยต์มาที่บริเวณรอยโรคจำนวนมาก นอกจากนี้บริเวณรอยโรคยังพบแลงเกอร์ฮานส์เซลล์ (Langerhans cells) เป็นจำนวนมากทั้งในชั้นเยื่อบุผิวหนังและชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน แลงเกอร์ฮานส์เซลล์จะทำหน้าที่เป็นตัวส่งผ่านแอนติเจน (antigen presenting cells) ให้กับที-ลิมโฟซัยต์ จากนั้นที-ลิมโฟซัยต์จะกลายเป็นชนิดที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic T cells) และทำลายเบซัลเซลล์ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของชั้นเบซัลเซลล์ (Walsh และคณะ , 1990; Porter และคณะ , 1997; Scully และคณะ , 1998; กอบกาญจน์ , 2543)

การรักษา (Treatment)

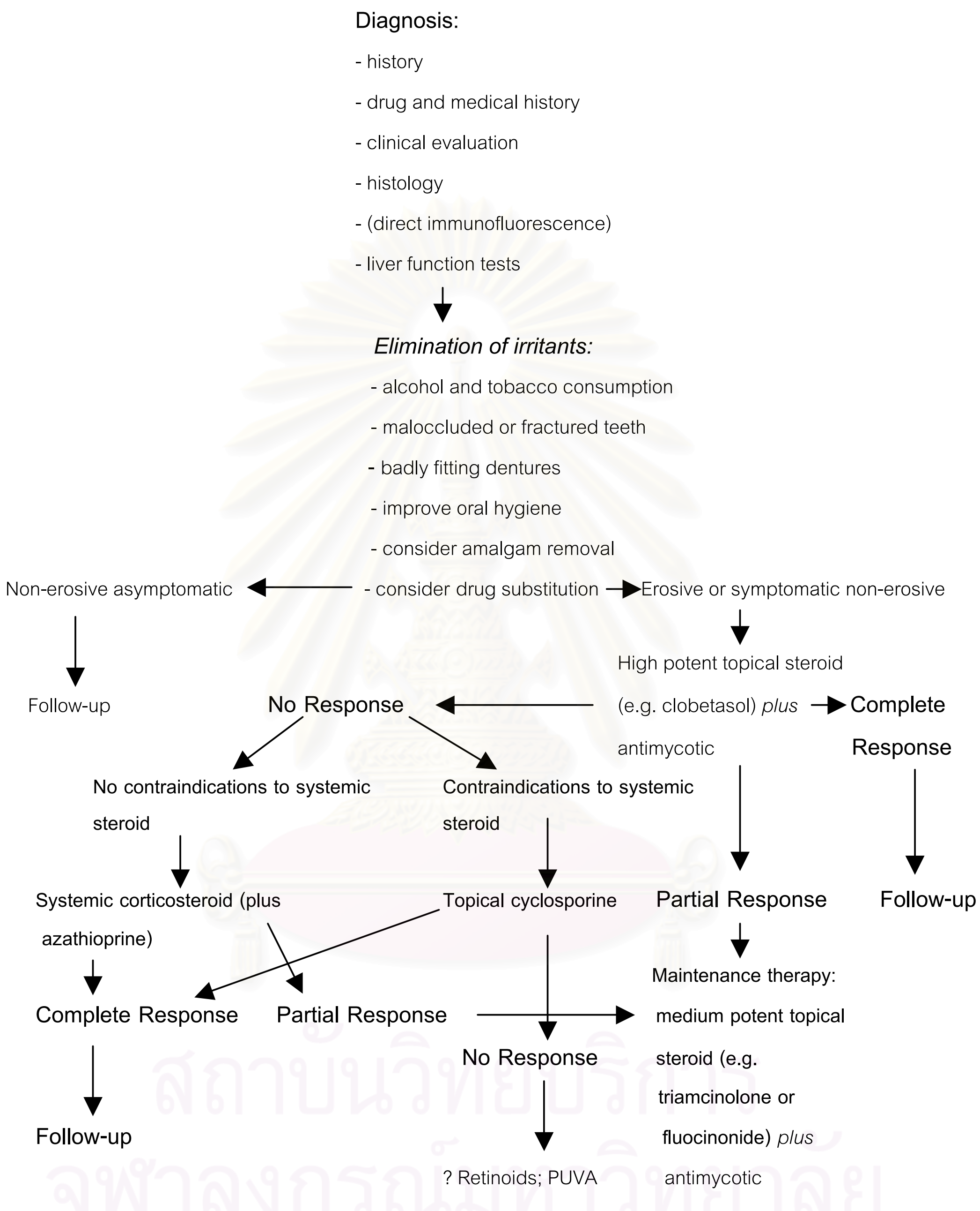
ปัญหาสำคัญประการหนึ่งของการรักษาโรคไลเคนพลานัสในช่องปากคือ โรคนี้เป็นโรคเรื้อรัง ซึ่งผู้ป่วยจะต้องใช้ยาต้านการอักเสบและควบคุมระบบภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้ประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วยเกี่ยวกับโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูงและโรคตับ รวมทั้งสภาพจิตใจของผู้ป่วยก็มีส่วนสำคัญในการพิจารณาแนวทางในการรักษาผู้ป่วยด้วย (Carrozzo และ Gandolfo , 1999)

ทันตแพทย์ควรตรวจสภาพในช่องปากของผู้ป่วย และกำจัดสิ่งระคายเคืองต่างๆ ในช่องปาก ขูดหินน้ำลาย รักษาโรคเหงือก อุดฟันให้อยู่สภาพที่ปกติ และแนะนำผู้ป่วยให้ดูแลรักษาสุขภาพในช่องปากให้ดี อาจใช้น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนในการควบคุมคราบจุลินทรีย์ซึ่งอาจจะช่วยส่งเสริมประสิทธิภาพในการรักษารอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีนิสัยดื่มสุราหรือสูบบุหรี่จัดควรลดหรืองดการดื่มสุราและสูบบุหรี่ด้วย (Holmstrup และคณะ , 1990)

ปัจจุบันได้มีวิธีการรักษาและยาหลายชนิดในการรักษาโรคไลเคนพลานัสแต่ยังไม่มียาหรือวิธีการรักษาใดที่สามารถรักษารอยโรคให้หายขาดได้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่หยุดการรักษาแล้ว รอยโรคมักกำเริบขึ้นมาใหม่ ดังนั้นการรักษาจะเป็นการรักษาตามอาการโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการปวดแสบปวดร้อนหรือเจ็บปวดมากในช่องปาก ถ้าพบว่ารอยโรคไลเคนพลานัสสัมผัสกับวัสดุอุดอะมัลกัมหรือครอบฟัน ก็ควรเปลี่ยนวัสดุอุดฟันหรือครอบฟันเป็นชนิดอื่น

วิธีการรักษาไลเคนพลานัสในช่องปากที่นิยมมากที่สุด คือ การใช้สเตียรอยด์ซึ่งมีทั้งชนิดรับประทาน ชนิดฉีด ชนิดพ่น และชนิดทาเฉพาะที่ แต่จะให้ผลเพียงบรรเทาอาการคือ ลดอาการเจ็บและการอักเสบ สำหรับการให้สเตียรอยด์ชนิดรับประทานมักจะใช้ในรายที่มีอาการรุนแรงมากเท่านั้น เนื่องจากมีผลข้างเคียงหลายประการ รูปแบบที่นิยมใช้จึงเป็นชนิดทาเฉพาะที่ เช่น ไทรแอมซิโนโลนอะเซทโทไนด์ (triamcinolone acetonide), ฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ (fluocinolone acetonide), ฟลูโอซิโนไนด์ (fluocinonide), เบต้าเมทาโซลวาลีเรต (beta methasone valerate), โคลเบตาโซลโปรพิโอเนต (clobetasol propionate) และไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone) ซึ่งจากการศึกษาต่างๆ ไม่พบผลเสียจากการรักษานอกจากการติดเชื้อราแคนดิดาซึ่งเกิดขึ้นในช่องปากระหว่างการรักษา แต่สามารถรักษาได้ด้วยยาต้านเชื้อรา

การรักษาวิธีอื่นๆ ที่มีรายงานได้แก่ การใช้อนุพันธุ์ของวิตามินเอ ซึ่งมีทั้งชนิดรับประทานและชนิดทาเฉพาะที่ ยากดภูมิต้านทาน เช่น อะซาไทโอปรีน (azathioprine) ซัยโคลสปอริน (cyclosporin) การรักษาโดยการฉายแสงและเคมีบำบัด (psoralen และ ultraviolet A ; PUVA) แดปโซน (dapsone) ลีวาไมโซล (levamisole) ไฮดรอกซีคลอโรควินซัลเฟต (hydroxy chloroquine sulphate) ฮิวแมนอินเตอร์ฟีรอนเบต้า (HuIFN - beta) อินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า (systemic interferon - alpha) และการใช้ศัลยกรรมด้วยความเย็น (cryosurgery) หรือการใช้คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ (CO_2 laser) อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีการต่างๆดังกล่าวพบว่าได้ผลดีในบางรายงานเท่านั้น แต่บางรายงานก็ใช้ไม่ได้ผลซึ่งต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบเพิ่มเติมต่อไป (กอบกาญจน์, 2543; Scully และคณะ, 1998; Carrozzo และ Gandolfo, 1999)



ภาพที่ 2 แผนผังแสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลานัส (Carrozzo และ Gandolfo, 1999)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตอนที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและโรคตับเรื้อรัง

รายงานแรกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและโรคตับอักเสบเรื้อรัง คือ รายงานของ Rebora และคณะ (1978) ซึ่งได้ทำการศึกษาความผิดปกติของตับในผู้ป่วยไลเคนพลานัสชนิดแผลถลอก 7 ราย โดยพบว่าผู้ป่วย 5 รายมีพยาธิสภาพของตับแข็ง (cirrhotic liver complication) และในจำนวนนั้นมีผู้ป่วย 2 รายที่มีภาวะของ chronic active hepatitis

ต่อมา Rebora และคณะ (1982) ได้ทำการทดสอบการทำงานของตับ (liver function tests) ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสจำนวน 37 ราย และทำการตรวจชิ้นเนื้อของตับในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเอนไซม์วัดการทำงานของตับมากกว่า 3 เอนไซม์ พบว่าผู้ป่วยไลเคนพลานัสจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 13.5) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic active hepatitis

โรคตับเรื้อรังอีกโรคหนึ่งที่มีรายงานพบร่วมกับไลเคนพลานัส คือ primary biliary cirrhosis (PBC) ซึ่งเชื่อว่ารอยโรคดังกล่าวเป็นรอยโรคไลเคนอยด์ที่เป็นผลตามมาจากการได้รับยา penicillamine ในการรักษา primary biliary cirrhosis โดย Seehafer และคณะ (1981)ได้รายงานผู้ป่วยโรค primary biliary cirrhosis 6 ราย จากจำนวน 70 รายที่ได้รับยา penicillamine ได้มีรอยโรคไลเคนพลานัสเกิดขึ้นในระหว่างรักษา โดยมีรอยโรคเกิดขึ้นภายหลังได้รับยาในช่วง 4 ถึง 16 เดือน หลังจากที่หยุดยา penicillamine ในผู้ป่วย 4 ราย พบว่ารอยโรคได้หายไปภายใน 1 ถึง 3 เดือน ส่วนผู้ป่วยอีก 2 รายที่ไม่ได้หยุดยา penicillamine พบว่ารอยโรคดังกล่าวเป็นๆหายๆ

อย่างไรก็ตาม Graham - Brown และคณะ (1982) ได้เสนอว่าไลเคนพลานัสและ primary biliary cirrhosis น่าจะมีความสัมพันธ์กัน โดยได้รายงานกรณีผู้ป่วย 5 รายที่มีรอยโรคไลเคนพลานัสเกิดร่วมกับ primary biliary cirrhosis ซึ่งผู้ป่วย 4 รายไม่ได้รับการรักษาด้วย penicillamine มาก่อน และมีผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้นที่มีรอยโรคไลเคนพลานัสเกิดขึ้นภายหลังการได้รับยา penicillamine แต่ก็ไม่พบการหายหรือดีขึ้นของรอยโรคภายหลังจากหยุดยา penicillamine

Powell และคณะ (1983) ได้รายงานว่าถึงแม้จะมีความสัมพันธ์ระหว่าง primary biliary cirrhosis และไลเคนพลานัส ในผู้ป่วย 7 ราย จากทั้งหมด 24 ราย ซึ่งพบว่าผู้ป่วย 7 รายดังกล่าวมีรอยโรคไลเคนพลานัสเกิดขึ้นโดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับยา penicillamine แต่ผู้ป่วยที่เหลืออีก 17 ราย กลับมีรอยโรคไลเคนพลานัสเกิดในช่องปากก่อน ตามมาด้วยรอยโรคที่เกิดบริเวณผิวหนัง นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายความรุนแรงของรอยโรคที่ผิวหนังจะแปรผันตามกับขนาดของยา

penicillamine ที่ผู้ป่วยได้รับและเมื่อหยุดยาจะพบว่ารอยโรคที่บริเวณผิวหนังจะค่อยๆหายไป

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง primary biliary cirrhosis และไลเคนพลานัส โดย Roll และคณะ (1983) ไม่พบการเกิดรอยโรคไลเคนพลานัสในผู้ป่วย primary biliary cirrhosis จำนวน 280 ราย ที่ได้รับการติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 19 ปี ในขณะที่ Wiles และ Lynch (1984) ก็ไม่พบอุบัติการณ์ของ primary biliary cirrhosis ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสจำนวน 14 ราย

สำหรับการศึกษาอื่นๆเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและโรคตับเรื้อรังยังไม่สามารถสรุปได้ โดย Scully และคณะ (1985) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 113 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 9 ราย (ร้อยละ 7.9) ที่มีความผิดปกติของเอนไซม์วัดการทำงานของตับ 1 เอนไซม์ ในขณะที่การศึกษาแบบ multicentre case - control ของประเทศอิตาลีในผู้ป่วยไลเคนพลานัส 577 รายและกลุ่มควบคุม 1,031 ราย พบว่ามีระดับของเอนไซม์วัดการทำงานของตับที่สูงขึ้นและการมีผลบวกต่อการทดสอบของ hepatitis B surface antigen มีความสัมพันธ์กับไลเคนพลานัส โดยพบอัตราเสี่ยงในการเป็นโรคไลเคนพลานัสประมาณ 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (GISED, 1990) นอกจากนี้จะพบว่ารายงานที่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและโรคตับเรื้อรังจะมาจากประเทศทางยุโรปใต้ โดยเฉพาะสเปนและอิตาลี (Ayala และคณะ, 1986; Cottini และคณะ, 1988; del Olmo และคณะ, 1989; GISED, 1990) รวมทั้งญี่ปุ่น (Nagao และคณะ, 1995) ในขณะที่รายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกา อิสราเอล สแกนดิเนเวียและอังกฤษกลับไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (Powell และคณะ, 1984; Mobacken และคณะ, 1984; Wiles และ Lynch, 1984; Scully และคณะ, 1985; Katz และ Pisanty, 1985; El-Kabir และคณะ, 1993) (ตารางที่ 3)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Author (year)	Subjects	Results
Rebora et al. (1982)	37 non-erosive LP	13.5% of chronic active hepatitis
Rebora and Rongioletti (1984)	44 non-erosive LP	11.3% of chronic active hepatitis
Powell (1984)	3897 LP (retrospective)	1.3% cirrhosis
Mobacken et al. (1984)	54 oral LP (38 erosive)	2 cirrhosis* +4 slightly abnormal liver tests
Korkij et al. (1984)	136 LP	12% liver disease**
Katz and Pisanty (1985)	15 oral erosive LP	2 slightly abnormal liver tests
Monk (1985)	55 LP	5.4% liver disease
Scully et al. (1985)	113 oral LP (25 erosive)	7.9% abnormal liver tests
Ayala et al. (1986)	21 oral erosive LP	64.2% chronic liver disease
Cottoni et al. (1988)	62 LP (39 mucous involvement)	25.8% chronic liver disease
GISED (1990)	577 LP	Liver diseases is a risk factor for LP
Gandolfo et al. (1992)	96 oral LP	24% liver disease
El Kabir et al. (1993)	180 oral LP	2.5% abnormal liver tests***
Bagan et al. (1994)	187 oral LP	21.39% abnormal liver tests

* 1 primary biliary cirrhosis + 1 cryptogenic cirrhosis.

** Significantly higher than the control group.

*** No significant difference from the control groups.

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาต่างๆที่เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและโรคตับเรื้อรัง (ดัดแปลงจาก Scully และคณะ, 1998)

ตอนที่3 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบ ซี

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า ไวรัสตับอักเสบ ซี เป็นสาเหตุหลักของโรคไวรัสตับอักเสบชนิดไม่ใช่เอ ไม่ใช่บี (non-A, non-B hepatitis) โดยสามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไวรัสตับอักเสบชนิด ไม่ใช่เอ ไม่ใช่บี ได้มากกว่าร้อยละ 80 สำหรับความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซีในผู้บริจาคโลหิตทั่วโลก พบว่ามีค่าอยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 0.02 ถึง 1.23 ในขณะที่กลุ่มผู้ติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นสามารถตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ได้ถึงร้อยละ 80 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซีส่วนใหญ่จะได้รับเชื้อจากการได้รับเลือดจากผู้อื่น (transfusion) การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน ประกอบอาชีพที่มีโอกาสสัมผัสกับเลือดอยู่เป็นประจำและผู้ป่วยที่ต้องได้รับการชำระเลือดผ่านเยื่อของไตเทียม (haemodialysis) อย่างไรก็ตามมีผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เกือบครึ่งหนึ่งที่ไม่สามารถทราบแหล่งของการได้รับเชื้อ

ไวรัสตับอักเสบ ซี ทำให้เกิดการติดเชื้อเรื้อรังได้ประมาณร้อยละ 50 ถึง 80 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเรื้อรังส่วนใหญ่มักจะไม่มีอาการ แต่ถ้ามีการติดเชื้อเรื้อรังเป็นระยะเวลานาน อาจทำให้เกิดตับแข็ง (cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ได้

การรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่าได้เป็นที่ยอมรับโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration ; FDA) ว่ามีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งเท่านั้นที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า และการกลับเป็นซ้ำของโรคสามารถพบได้บ่อย (Wilber, 1996)

โครงสร้างของไวรัสตับอักเสบ ซี

ไวรัสตับอักเสบ ซี เป็นอาร์เอ็นเอไวรัสสายเดี่ยว (single stranded RNA virus) ที่มีขนาดเล็ก มีเปลือกหุ้ม (enveloped) และเป็น positive strand จัดอยู่ใน flaviviridae family จีโนม (genome) ของไวรัสประกอบด้วยนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ประมาณ 9,400 เบส และมี open reading frame เดียวดังแสดงในภาพที่ 3 โดยมีส่วนที่ใช้ในการสร้างโปรตีนจำนวน 3,011 กรดอะมิโน แบ่งออกเป็น 3 ส่วนคือ

1. 5' non-coding region บริเวณนี้เริ่มที่ปลาย 5' ประกอบด้วยนิวคลีโอไทด์จำนวน 341 เบส ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีน เป็นส่วนที่ค่อนข้างคงที่ (high conserved) ในสายพันธุ์ต่างๆ และมีความเป็นไปได้ว่าบริเวณนี้มีความสำคัญในการควบคุมการ translation โดยจากการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่ามี internal ribosomal entry ภายใน 5' non-translated region (Dusheiko และคณะ,1995)

2. Coding region เป็นบริเวณที่แปลรหัสในการสร้างโปรตีน โปรตีนที่ได้จากการสร้างในบริเวณนี้ แบ่งออกเป็น 2 ส่วนใหญ่ๆคือ

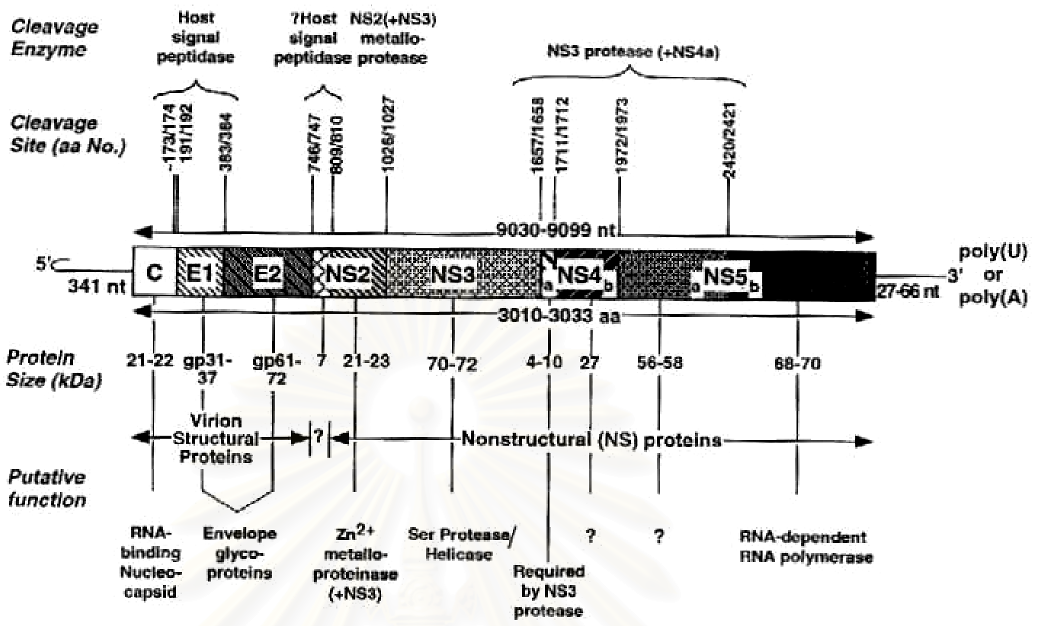
2.1 โปรตีนส่วนที่เป็นโครงสร้าง (structural protein) ซึ่งอยู่ทางด้าน N-terminal region โปรตีนส่วนนี้ประกอบด้วย

- core protein (C) เชื่อว่าเป็นส่วนที่จะเป็น viral capsid
- envelope proteins (E1 และ E2) เชื่อว่าส่วนนี้เป็นส่วนที่อาจจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี

2.2 โปรตีนส่วนที่ไม่ใช่โครงสร้าง (non-structural protein) ได้แก่ NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A และ NS5B โปรตีนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์หรือควบคุมการทำงานของโปรตีนอื่นๆ เช่น proteinase, helicase, RNA-dependent RNA polymerase และอื่นๆ (Houghton, 1996)

3. 3' non-coding region เป็นส่วนที่ไม่มีการแปลรหัสสร้างโปรตีน ประกอบด้วยนิวคลีโอไทด์ประมาณ 27-66 เบส (Houghton,1996)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 3 แสดงโครงสร้างทางพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบ ซี (Houghton, 1996)

ความแตกต่างทางพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบ ซี (Genetic Diversity of Hepatitis C Virus)

จากการศึกษาต่างๆ มักจะพบว่าไวรัสตับอักเสบ ซี มีความผิดพลาดในการสังเคราะห์สารพันธุกรรม (DNA/RNA) ได้บ่อย อีกทั้งไม่มีการซ่อมแซมส่วนที่ผิดพลาดนั้น จึงทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ได้ (Lodi และคณะ, 1998) ดังนั้นในเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี คนหนึ่ง อาจพบว่ามีจีโนมของไวรัสตับอักเสบ ซี ที่มีลำดับเบสคล้ายกันร่วมกับส่วนที่กลายพันธุ์อยู่หลายจีโนม ลักษณะนี้เรียกว่า "ควอไซสปีชีส์" (quasispecies) (Martell และคณะ, 1992) นอกจากนี้ยังพบว่าไวรัสตับอักเสบ ซี ทั่วโลกจากบริเวณต่างๆกัน จะมีความแตกต่างกันของลำดับนิวคลีโอไทด์ ซึ่งปัจจุบันสามารถตรวจพบไวรัสตับอักเสบ ซี ได้ถึง 6 genotypes และยังแบ่งย่อยๆได้อีกถึง 40 subtypes ระบบการจัดแบ่งชนิดของไวรัสตับอักเสบ ซี มีหลายระบบ ดังแสดงในตารางที่ 4

Chayama	Simmonds	Okamoto	Enomoto	Tsukiyama	New system
I	1a	I	PT	I	1a
II	1b	II	K1	I	1b
*	*	*	*	*	1c
III	2a	III	K2a	II	2a
III	2b	IV	K2b	II	2b
III	*	*	*	*	2c
IV	3	V	*	*	3a
IV	*	*	*	*	3b
*	4	*	*	*	4a
V	*	*	*	*	5a
*	*	*	*	*	6a*

* Not classified

ตารางที่ 4 แสดงระบบการจัดแบ่งจีโนไทป์ของไวรัสตับอักเสบ ซี (Miyakawa และคณะ, 1995)

การกระจายของไวรัสตับอักเสบ ซี จีโนไทป์ต่างๆในแต่ละประเทศ มีความแตกต่างกัน โดยไวรัสตับอักเสบ ซี จีโนไทป์ 1 พบมากในประเทศแถบยุโรป สหรัฐอเมริกา และญี่ปุ่น จีโนไทป์ 2 พบในญี่ปุ่นและจีนมากกว่าในยุโรป จีโนไทป์ 3 พบมากในประเทศไทย สิงคโปร์ และบางบริเวณในประเทศอินเดีย จีโนไทป์ 4 พบมากในประเทศอียิปต์ ตะวันออกกลาง และแอฟริกากลาง จีโนไทป์ 5 พบมากในแอฟริกาใต้ และจีโนไทป์ 6 พบมากในฮ่องกง (Anonymous, 1995)

Kanistanon และคณะ (1997) ได้ทำการศึกษาการกระจายตัวของ genotype ของไวรัสตับอักเสบ ซี โดยศึกษาในผู้บริจาคโลหิตที่ตรวจพบว่ามีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี จำนวน 332 ราย พบว่าสามารถตรวจพบ HCV-RNA จำนวน 236 ราย (ร้อยละ 71) และมีการกระจายตัวของ genotype สรุปได้ดังตารางที่ 5

Genotype	ร้อยละ
1a	9.2
1b	20.7
3a	39.1
3b	3.9
6	18.4
other/unclassified	8.7

ตารางที่ 5 แสดงการกระจายตัวของ genotype ของเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ที่แยกได้ในประเทศไทย (Kanistanon และคณะ, 1997)

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ได้ทั่วโลก และมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น จนกระทั่งได้มีการพัฒนาการตรวจกรองแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี (anti - HCV screening tests) สำหรับผู้บริจาคโลหิต ซึ่งทำให้พบว่าไวรัสตับอักเสบ ซี เป็นสาเหตุหลักของตับอักเสบที่เกิดจากการได้รับเลือดจากผู้อื่น เมื่อใช้ enzyme linked immunosorbent assays (ELISAs) และการทดสอบเพิ่มเติม (supplemental assays) ในการยืนยันการมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี จึงพบว่าความชุกของการมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้บริจาคโลหิตจากทั่วโลก มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 0.02 ถึง 1.23 โดยอัตราความชุกจะสูงในประเทศญี่ปุ่น สเปน ฮังการี ซาอุดิอาระเบีย และอิตาลีทางตอนใต้ อย่างไรก็ตามการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้บริจาคโลหิตที่สูงที่สุดจะพบในอียิปต์ซึ่งสูงถึงร้อยละ 19.2

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จะเพิ่มขึ้นตามอายุ จากการศึกษาหลายงานจากประเทศญี่ปุ่น ไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในเด็กอายุ 6-15 ปี หลังจากนั้นการติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ส่วนการศึกษาในประเทศอียิปต์พบว่าเด็กอายุ 1-5 ปี ที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี มีจำนวนร้อยละ 2.3 เด็กอายุ 6-10 ปี ที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี มีจำนวนร้อยละ 5.8 และ

เด็กอายุ 9-15 ปี ที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี มีจำนวนร้อยละ 9.7 (Houghton, 1996)

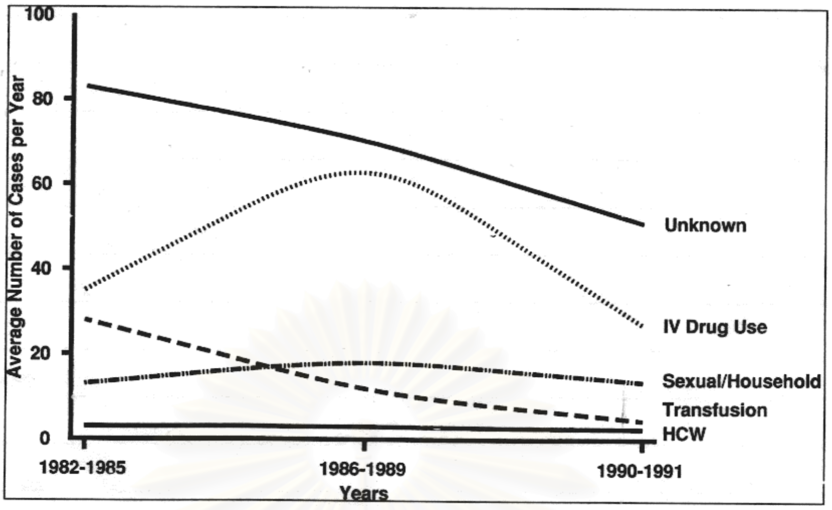
กลุ่มเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี คือผู้ที่ได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์เลือด ได้แก่ผู้ป่วยฮีโมฟิเลีย ผู้ป่วยติดยาเสพติดชนิดเข้าเส้น ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการล้างไต และผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ (Houghton, 1996; Lodi และคณะ, 1998) สำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นได้ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ตั้งแต่หลังปี ค.ศ.1989 อาจจะเนื่องมาจากการรู้จักใช้เข็มอย่างปลอดภัยมากยิ่งขึ้น (ภาพที่ 4)

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆได้แก่ การมีคู่สมรสที่เป็นตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบ ซี การเปลี่ยนคู่นอนบ่อย และผู้ที่ทำงานเกี่ยวกับการพยาบาลหรือสุขภาพที่มีโอกาสสัมผัสกับเลือด การชำระเลือดผ่านเยื่อของไตเทียม (haemodialysis) นอกจากนี้ยังมีผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จำนวนมากประมาณร้อยละ 40 ถึง 50 ที่ไม่สามารถหาสาเหตุของการติดเชื้อได้ อย่างไรก็ตามพบว่า สองในสามของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็นผู้ที่มีรายได้ต่ำ การเกิดตับอักเสบเรื้อรังจะพบได้ร้อยละ 62 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งชัดเจน (Houghton, 1996)

จากการศึกษาเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ผ่านทางเพศสัมพันธ์พบว่า ความชุกของการมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในประชากรกลุ่มชายรักร่วมเพศจะสูงกว่ากลุ่มผู้บริจาคโลหิตเพียงเล็กน้อย ในขณะที่ไวรัสที่ติดทางเลือดอื่นๆ เช่นไวรัสตับอักเสบ บี เอดส์ จะพบว่ามีความชุกสูงในกลุ่มชายรักร่วมเพศ นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่าไม่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในคู่สมรสของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามมีการศึกษาอื่นที่แสดงให้เห็นว่ามีการติดเชื้อระหว่างคู่สมรส โดยพบความใกล้เคียงกันทางพันธุกรรมของไวรัสจากคนทั้งสอง จากข้อมูลดังกล่าวจึงอาจเป็นไปได้ว่าการติดเชื้อเกิดผ่านทางเพศสัมพันธ์ แต่การติดเชื้อที่เกิดผ่านทางผิวหนังที่ไม่ปรากฏแน่ชัด (inapparent percutaneous exposure) ก็อาจจะเป็นไปได้

นอกจากนี้สามารถพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ได้ในสมาชิกของครอบครัวผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยพบในบิดา มารดา พี่น้อง และคู่สมรสของผู้ป่วย โดยที่ไม่สามารถทราบสาเหตุของการติดเชื้อที่ชัดเจน สำหรับการติดเชื้อที่ผ่านจากแม่ไปสู่ลูกพบได้ประมาณร้อยละ 10 ของแม่ที่มีไวรัสในกระแสเลือด โดยโอกาสของการติดเชื้อจะเพิ่มมากขึ้นถ้ามีการติดเชื้อเอช ไอ วี (HIV) ร่วมด้วย (Houghton, 1996; Lodi และคณะ, 1998)

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 4 แสดงแนวโน้มของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มประชากรที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 1982-1991 (Houghton, 1996)

อาการและอาการแสดงทางคลินิกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี (Signs and Symptoms of HCV infection)

โรคตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบ ซี แบบเฉียบพลัน (Acute hepatitis C) พบได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเป็นส่วนน้อย โดยจะแสดงอาการในช่วง 6 ถึง 12 สัปดาห์หลังจากได้รับเชื้อ ผู้ป่วยที่แสดงอาการในระยะนี้พบได้ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อทั้งหมด และอาการดังกล่าวไม่แตกต่างจากโรคไวรัสตับอักเสบชนิดอื่นๆ ได้แก่ อ่อนเพลีย (malaise) ไม่อยากอาหาร (anorexia) และคลื่นไส้ (nausea) นอกจากนี้ยังแสดงอาการที่จำเพาะของโรคตับอักเสบได้ เช่น ดีซ่าน (jaundice) และภาวะอุจจาระมีไขมันมาก (steatorrhoea) รวมทั้งพบการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) ในซีรั่ม ส่วนอาร์เอ็นเอของไวรัสตับอักเสบ ซี (HCV-RNA) สามารถตรวจพบได้ในซีรั่มประมาณ 1 อาทิตย์หลังจากได้รับเชื้อ (Lodi และคณะ, 1998)

ระดับของเอนไซม์ alanine aminotransferase ในซีรั่มของผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบ ซี แบบเฉียบพลัน จะมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบ บี แบบเฉียบพลัน (acute hepatitis B) โดยระดับของเอนไซม์ ALT ที่เพิ่มขึ้นนี้มี 2 รูปแบบ คือ

(1) ระดับ ALT มีการเพิ่มสูงขึ้นและลดลงอย่างรวดเร็ว (monophasic)

(2) ระดับ ALT มีการเพิ่มขึ้นและลดลงหลายๆครั้ง ไม่แน่นอน (multiphasic with wide fluctuation) รูปแบบนี้มีความสัมพันธ์กับโรคที่มีความรุนแรง หรือมีแนวโน้มที่จะพัฒนาไป

เป็นโรคตับเรื้อรัง (Pastore และคณะ, 1985)

สำหรับโรคตับอักเสบเต็มขั้นแบบเฉียบพลัน (Acute fulminant hepatitis) พบได้น้อยมาก และมักพบว่ามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี ร่วมด้วย

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี มักจะทำให้เกิดโรคตับเรื้อรัง โดยถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา จะพบว่าร้อยละ 78 ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT ในซีรั่มนานมากกว่า 6 เดือน และผู้ป่วยที่ติดเชื้อเรื้อรังเกือบทุกรายจะตรวจพบ HCV-RNA และมักไม่มีอาการของโรคยกเว้นระยะสุดท้ายของโรคตับเรื้อรัง อย่างไรก็ตามความผิดปกติทางจุลพยาธิวิทยาสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี แบบเรื้อรังทุกราย ดังนั้นการตรวจชิ้นเนื้อของตับ (liver biopsy) จึงมีความสำคัญและจำเป็นในการวินิจฉัยและรักษาโรค (Dusheiko และคณะ, 1996)

ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสและมีแนวโน้มที่จะเกิดโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบ ซี มักจะเป็นเพศชาย อายุมาก และมีปริมาณไวรัสในร่างกายมาก นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จากการได้รับเลือดมักจะสัมพันธ์กับรูปแบบที่รุนแรงของโรค

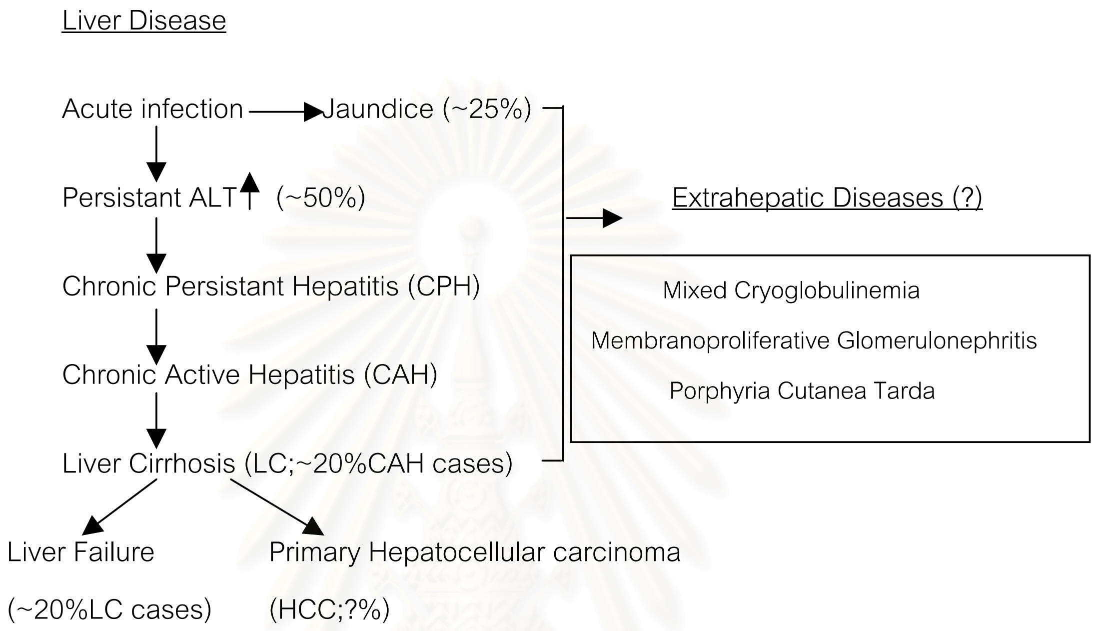
การเกิดตับแข็งเป็นผลตามที่พบได้บ่อยของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง โดยความรุนแรงของการดำเนินโรคอาจจะขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่

- ลักษณะของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ และสภาวะภูมิต้านทานของผู้ป่วย
- ปัจจัยเกี่ยวกับไวรัส เช่น ปริมาณไวรัส (viral load), จีโนไทป์ หรือ quasispecies
- ทางที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ (route of acquisition)

ระยะเวลาโดยเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จนกระทั่งเกิดตับแข็งอยู่ในช่วง 20 ถึง 30 ปี และอาจใช้เวลาน้อยลงถ้าผู้ป่วยมีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ เอช ไอ วี ร่วมด้วย

สำหรับ hepatocellular carcinoma (HCC) มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี อย่างมาก โดยพบว่าประมาณร้อยละ 76 ของผู้ป่วยที่เป็น hepatocellular carcinoma อาจจะได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี นอกจากนี้การมี hepatitis B surface antigen การบริโภคเครื่องดื่มผสมแอลกอฮอล์ และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จีโนไทป์ 1b อาจเป็นปัจจัย

ร่วมในการเกิด hepatocellular carcinoma ที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ซี (HCV - associated HCC) แต่กลไกในการอธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าวยังต้องมีการศึกษาต่อไป (Lodi และคณะ , 1998)



ภาพที่ 5 แผนผังแสดงการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี (Houghton, 1996)

นอกจากนี้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังยังมีความสัมพันธ์อย่างมากกับ autoimmune hepatitis (AIH) type - 2 ซึ่งผู้ป่วย AIH type - 2 ที่มีผลบวกต่อ anti - GOR autoantibody ก็มักจะให้ผลบวกต่อแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ด้วย anti - GOR antibody ดังกล่าวเป็นแอนติบอดีต่อ epitope ของคนซึ่งมีลำดับของกรดอะมิโนเหมือนกับ HCV core antigen gene และเชื่อว่าเกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี (Michel และคณะ,1992)

ความผิดปกติของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ซึ่งเกิดที่อวัยวะอื่นนอกเหนือจากตับ (Extrahepatic manifestations and associated conditions)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี นอกจากจะทำให้เกิดอาการตับอักเสบแล้ว ยังมีรายงานในวารสารจำนวนมากถึงอาการแสดงในอวัยวะอื่นๆ หรือมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับโรคหรืออาการแสดงต่างๆ เรียกว่า extrahepatic manifestation ซึ่งบางอย่างได้รับการยืนยันแน่นอน แต่บางอย่างยังไม่มีผลการวิจัยที่ยืนยันได้ (ตารางที่ 6)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

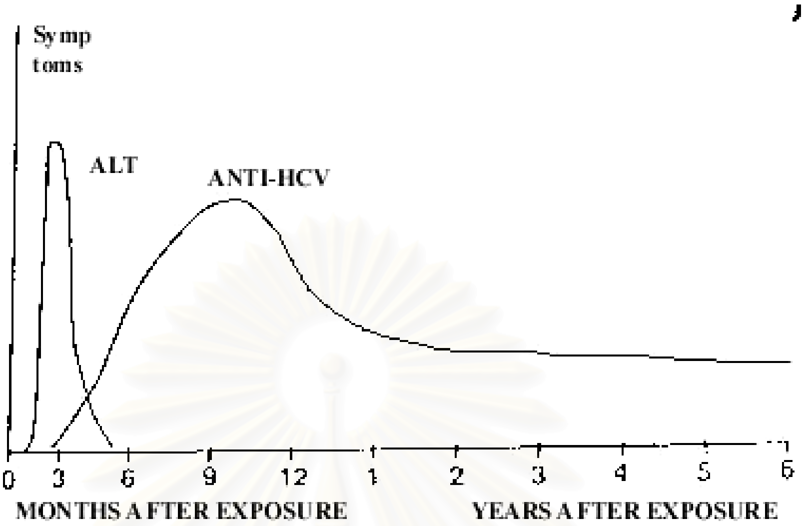
HCV - associated diseases (extrahepatic manifestations)
Known associations
Cryoglobulinemia
Membranoproliferative glomerulonephritis
Lymphocytic sialadenitis
Leukocytoclastic vasculitis
Type I autoimmune hepatitis
Type II autoimmune hepatitis
Suspected associations
Thyroid disease
Porphyria cutanea tarda
Lichen planus
Immune thrombocytopenic purpura
Erythema multiforme
Polyarteritis nodosa
Dilated cardiomyopathy
Aplastic anemia

ตารางที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี กับกลุ่มอาการอื่นๆนอกเหนือจากการเกิดโรคตับอักเสบ (extrahepatic manifestations) (สิริฤกษ์, 2543)

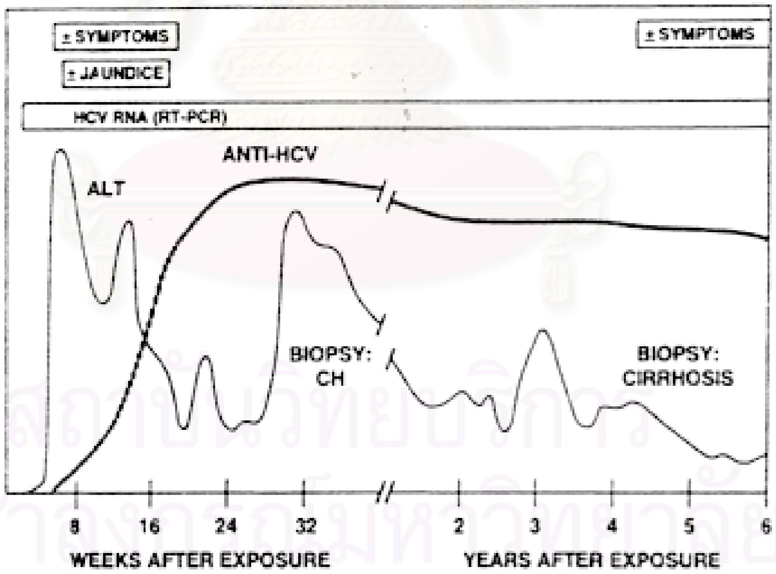
การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory diagnosis of HCV infection)

ในสมัยก่อนที่ยังไม่มีการตรวจจำเพาะเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ดังนั้นการวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบ ซี จะใช้ exclusion criteria โดยตรวจไม่พบ serological marker ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ และ บี

การเปลี่ยนแปลงทางไวรัสวิทยาและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังแสดงได้ดังภาพที่ 6 และ 7 ตามลำดับ



ภาพที่ 6 การเปลี่ยนแปลงทางไวรัสวิทยาและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี แบบเฉียบพลัน (ดัดแปลงจาก สุดา, 2543)



ภาพที่ 7 การเปลี่ยนแปลงทางไวรัสวิทยาและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี แบบเรื้อรัง (Hollinger and Dreesman, 1992)

วิธีที่นิยมใช้ในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในปัจจุบัน คือ การตรวจแอนติบอดี (anti - HCV antibody) ส่วนการตรวจหา HCV-RNA ในเลือดและในตับ มักจะใช้ในการศึกษาวิจัยหรือใช้เพื่อยืนยันผลจากการตรวจกรองเบื้องต้น วิธีการตรวจต่างๆสามารถสรุปได้ดังนี้

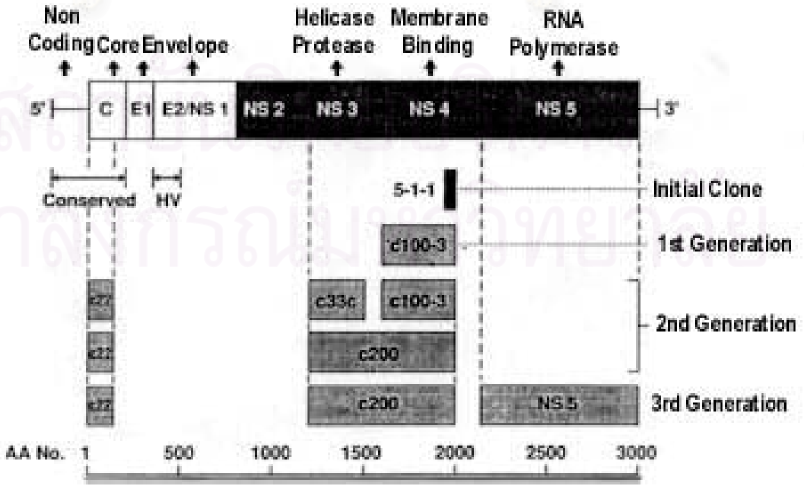
1. การตรวจแอนติบอดี (Antibody screening tests)

การตรวจหา anti - HCV antibody นิยมใช้วิธี ELISA หรือ EIA ซึ่งมีการพัฒนาให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยเพิ่มแอนติเจนที่ใช้ในการตรวจ แบ่งได้คร่าวๆเป็น 3 รุ่น (ภาพที่ 8) คือ

- First generation EIA ใช้แอนติเจนที่เป็น recombinant DNA - expressed fusion protein ซึ่งเตรียมจาก clone c 100-3 แอนติเจนนี้เป็น fusion protein ที่มีโปรตีนจากส่วนหนึ่งของยีน human superoxide dismutase เชื่อมต่อกับโปรตีนจากส่วนหนึ่งของบริเวณ NS4

- Second generation EIA ได้เพิ่ม recombinant antigen ซึ่งสามารถตรวจแอนติบอดีต่อ core protein (C 22-3 antigen) และ NS3 (C 33C หรือ C 200 antigen) ได้

- Third generation EIA ได้เพิ่มแอนติเจนในส่วนของ NS5 เข้าไป



ภาพที่ 8 แสดงโครงสร้างทางพันธุกรรมของเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และยีนบริเวณที่ใช้ผลิตแอนติเจนต่างๆที่ใช้ในชุดการตรวจ (Alter , 1995)

second และ third generation EIA จะมีความไวและความจำเพาะสูงกว่า first generation EIA เนื่องจากแอนติบอดีต่อ C 22-3 และ C 33C มักจะถูกตรวจพบได้เร็ว พบได้บ่อยกว่า และมีความคงทนภายหลังการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี มากกว่าแอนติบอดีต่อ C 100-3 นอกจากนี้บริเวณ core region ของจีโนมจะมีความคงที่ในระหว่างสายพันธุ์ ทำให้อัตราการตรวจพบแอนติบอดีต่อ C 22-3 จะสูงกว่าแอนติบอดีต่อ C 100-3 (Katayama และคณะ, 1992) อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า second และ third generation EIA จะมีความไวในการตรวจถึงร้อยละ 90 - 100 และสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบ ซี ภายหลังการได้รับเลือดลงได้ แต่ข้อด้อยของชุดทดสอบที่พบคือ แอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยบางรายอาจจะยังไม่ปรากฏ จนกระทั่ง 3 - 6 เดือนหลังจากได้รับเชื้อ (van der Poel และคณะ, 1994) นอกจากนี้ยังมีปัญหาเรื่องผลบวกปลอมอีกด้วย

2. การตรวจยืนยันผลหรือการตรวจเพิ่มเติม (Confirmatory tests or supplemental tests)

จากปัญหาเกี่ยวกับผลบวกปลอมของ anti - HCV EIAs test จึงได้มีการพัฒนาชุดตรวจอื่นขึ้น โดยการตรวจเพื่อยืนยันผลที่นิยมมากที่สุด คือ recombinant immunoblot assay (RIBA ; Chiron Corp.) ซึ่งช่วยในการแยกแอนติบอดีที่จำเพาะต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ออกจากปฏิกิริยาที่ไม่จำเพาะและทำให้เกิดผลบวกปลอมขึ้น

ชุดการตรวจ RIBA ในแต่ละรุ่นจะเคลือบแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบ ซี แต่ละตัวที่ใช้ในชุดการตรวจ EIAs แต่ละรุ่นลงบนแผ่นไนโตรเซลลูโลสโดย RIBA-1 จะใช้แอนติเจน 5-1-1 ที่ผลิตใน E.*coli*, แอนติเจน C100-3 ที่ผลิตใน yeast cells, SOD band (superoxide dismutase) moderate และ low - IgG control bands แต่ชุดการตรวจ RIBA-1 ไม่ได้ใช้ในปัจจุบันแล้ว เนื่องจากมีความไวในการทดสอบต่ำ

RIBA-2 ประกอบด้วยแอนติเจน 5-1-1 จาก E.*coli* C100-3 และ C22-3 จาก yeast cells C33c จาก E.*coli* และ SOD

RIBA-3 ประกอบด้วย C100-3 และ C22-3 ซึ่งเป็นเปปไทด์สังเคราะห์ และ C33c, NS5 ซึ่งเป็น recombinant proteins ชุดตรวจ RIBA-3 จะใช้ในแถบยุโรป

3. การตรวจหา RNA ของไวรัส (Detection of viral RNA)

การตรวจหา RNA ของไวรัสอาจจะมีประโยชน์ในแง่ของการดูแลและประเมินการดำเนินของโรครวมทั้งผลการรักษาโรคด้วย นอกจากนี้เนื่องจากข้อจำกัดของการทดสอบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ทำให้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สามารถประเมินได้จากการตรวจหา RNA ของไวรัส

วิธีที่นิยมในการตรวจหา RNA ของไวรัสคือ Nested Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction หรือ RT-PCR ซึ่งเป็นวิธีที่เริ่มจากการทำให้เกิด reverse transcription ของ viral RNA เพื่อสร้าง cDNA โดยใช้เอนไซม์ reverse transcriptase จากนั้นจะทำการเพิ่มจำนวน cDNA ของไวรัส โดยเข้ากระบวนการ PCR 2 รอบและใช้ nested sets ของ oligonucleotide primers ที่จำเพาะกับไวรัสตับอักเสบ ซี การตรวจวิธีนี้มีความไวในการตรวจหา RNA ของไวรัสตับอักเสบ ซี มาก โดย HCV-RNA ปริมาณเพียง 100 ถึง 500 โมเลกุลต่อมิลลิลิตร ก็สามารถตรวจหาได้ ส่วนของ primer ที่นำมาใช้ในการตรวจมักจะใช้ primer ในบริเวณ 5' non-coding region เนื่องจากเป็นส่วนที่มีความคงที่สูงในแต่ละสายพันธุ์ อย่างไรก็ตามในการตรวจด้วยวิธีนี้ควรมีความระมัดระวังในการตรวจรวมทั้งการเก็บตัวอย่างเพื่อไม่ให้เกิดผลบวกปลอมหรือผลลบปลอมเกิดขึ้น

อีกวิธีหนึ่งในการตรวจหา HCV-RNA ในซีรั่ม คือ branched DNA assay ซึ่งจะใช้ probe ชนิดพิเศษที่เป็นสารพันธุกรรมสังเคราะห์ชนิด branched DNA ที่ปลายข้างหนึ่งสามารถจับจำเพาะกับ RNA ของเชื้อไวรัสได้ bDNA นี้จะมีการแตกกิ่งก้านสาขาออกไปมากซึ่งสามารถจับจำเพาะได้กับ probe อีกตัวหนึ่งที่ติดสลากด้วยเอนไซม์ (labelled probe) ดังนั้นการจับกันระหว่าง bDNA probe กับสารพันธุกรรมของเชื้อจะนำไปสู่การจับกับ labelled probe จำนวนมากที่สามารถตรวจวัดได้โดยใช้ปฏิกิริยาทางเคมีด้วยการเปล่งแสงของ substrate ปริมาณของแสงที่วัดได้จะสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณของสารพันธุกรรมของไวรัสในสิ่งส่งตรวจ วิธีนี้จะมีโอกาสในการเกิดผลบวกปลอมได้น้อยกว่าวิธี PCR เนื่องจากเป็นการเพิ่มจำนวนของสัญญาณ (signal amplification) เท่านั้น อย่างไรก็ตาม HCV-RNA ในซีรั่มควรมีปริมาณประมาณ 350,000 genome equivalent ต่อมิลลิเมตร จึงจะสามารถตรวจได้ (Wilber, 1996; สุดา, 2543)

การรักษา (Therapy)

การรักษาในปัจจุบันของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังคือ อินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า (INF - α) ซึ่งสามารถช่วยกระตุ้น cellular ribonucleases รวมทั้งยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการกระจายของไวรัส โดยทั่วไปจะให้อินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่าปริมาณ 3 ล้านยูนิตเข้าใต้ผิวหนังอาทิตย์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจะมีการลดลงของระดับ ALT ในซีรั่มและผู้ป่วยประมาณร้อยละ 40 ถึง 50 จะมีระดับของ ALT ปกติ อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 3 เดือน ควรจะหยุดการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า

อีกวิธีหนึ่งในการติดตามผลการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่าคือการหา HCV - RNA viral load โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจะตรวจไม่พบ HCV-RNA ภายใน 4 อาทิตย์หลังจากเริ่มรักษา แต่ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคและมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่าเพียงร้อยละ 25 เท่านั้นที่มีการดีขึ้นของโรคในระยะยาว

ปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่าในระยะยาว คือ

1. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ จีโนไทป์ 2 หรือ 3
2. ปริมาณของไวรัสในซีรั่มน้อยกว่า 1 ล้าน จีโนมต่อมิลลิลิตร
3. ผู้ป่วยไม่มีภาวะตับแข็ง
4. quasispecies' heterogeneity ต่ำ
5. hepatic iron content ต่ำ

การรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่านอกจากจะช่วยกำจัด HCV-RNA และลดระดับ ALT ลงสู่ระดับปกติแล้ว ยังอาจช่วยในการรักษาโรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบ ซี และลดความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งตับจากไวรัสตับอักเสบ ซี ด้วย

ผลข้างเคียงของการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า คือ

1. เกิด transient influenza-like syndrome ภายหลังจากการให้ยาประมาณ 2-3 ชั่วโมง
2. มีผลต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย
3. น้ำหนักลด
4. มีผลต่อระบบประสาทและจิตใจ เช่น รู้สึกไม่สบายใจ หรือ กระวนกระวาย
5. ผมร่วง
6. กดไขกระดูก ทำให้เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำ
7. มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น เกิดแอนติบอดีต่อเนื้อเยื่อตนเอง หรือมีความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์
8. เบาหวาน
9. อื่นๆ เช่น ความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ ฆ่าตัวตาย

นอกจากมีผลข้างเคียงหลายประการแล้ว การรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่ายังมีราคาแพงและประสิทธิผลของการรักษายังไม่แน่นอนอีกด้วย ในปัจจุบันพบว่าการใช้ไรบาไวริน (ribavirin) ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสร่วมกับอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิผลของการรักษามากขึ้น และในปัจจุบัน FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกายอมรับให้มีการใช้ไรบาไวรินในการรักษาโรคตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบ ซี (ยง, 2540; Lodi และคณะ, 1998)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตอนที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี

Mokni และคณะ (1991) เป็นคณะแรกที่รายงานกรณีผู้ป่วย 1 รายที่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ร่วมกับไลเคนพลานัส ซึ่งต่อมาได้มีการศึกษาทางระบาดวิทยาหลายการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และไลเคนพลานัส ซึ่งมีทั้งพบความสัมพันธ์และไม่พบความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง (ตารางที่ 7)

Country	References	No. LP patients (CLP/OLP)	HCV %seropositivity (no.) LP patients	HCV % seropositivity (no.) controls	HCV % viremia (no. Viremia) LP patients
France	Cribier et al, 1994	48 / 4	3.8% (2)	2.6% (3 of 112)	Unknown
	Chosidow et al, 1997	0 / 102	4.9% (5)	4.5% (14 of 306)	Unknown
	Dupond et al, 1998	0 / 28	29% (8)	No controls	18% (5)
Italy	Rebora et al, 1992	29 / 0 **	65% (19)	No controls	Unknown
	Divano et al, 1992	46 / 0	32.6% (15)	No controls	Unknown
	Gandolfo et al, 1994	0 / 105	9.5% (10)	No controls	Unknown
	Carrozzo et al, 1996	0 / 70	27.1% (19) *	4.3% (3 of 70)	21.4% (15) ***
	Mignogna et al, 1998	0 / 263	28.8% (76) *	3% (3 of 100)	Unknown
Spain	Bagan et al, 1994	0 / 187	15% (28)	No controls	Unknown
	Sanchez-Perez et al, 1996	22 / 56	20% (16) *	2.4% (2 of 82)	16.7% (13)
	Bagan et al, 1998	0 / 100	23% (23) *	5% (5 of 100)	23% (23)
Japan	Tanei et al, 1995	8 / 37	37.8% (17) *	6.7% (3 of 45)	Unknown
	Nagao et al, 1995	0 / 45	62% (28)	No controls	60% (27)
USA	Bellman et al, 1995	30 / 0	23% (7) *	4.8% (2 of 41)	16.7% (5)
Germany	Imhof et al, 1997	62 / 22	16% (13) *	1.1% (1 of 87)	14% (12)
	Grote et al, 1998	0 / 24	4.2% (1)	No controls	Unknown
UK	Ingafou et al, 1998	0 / 55	0% (0)	0% (0 of 110)	Not applicable
The Nether-lands	Meij van der & Waal van der, 2000	0 / 55	0% (0)	No controls	Not applicable

LP = lichen planus ; CLP = cutaneous lichen planus (without oral lesions) ;

OLP = oral lichen planus (with or without cutaneous lesions) ; HCV = hepatitis C virus

* = significantly higher than the control group .

** = selected group, all patients had impaired liver function tests.

*** = PCR was carried out in only 16 patients.

ตารางที่ 7 แสดงการศึกษาต่างๆเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัส (ดัดแปลงจาก Lodi และ Porter, 1997a; van der Meij และ van der Waal, 2000)

จากการศึกษาต่างๆ จะพบว่าความชุกของการมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในแต่ละประเทศมีค่าแตกต่างกันไปตั้งแต่ร้อยละ 4 ถึง ร้อยละ 65 โดยการศึกษาส่วนใหญ่จะทำการศึกษาในประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในประชากรทั่วไปสูง เช่น ประเทศทางยุโรปตอนใต้และประเทศญี่ปุ่น (Divano และคณะ, 1992; Rebora และคณะ, 1992; Bagan และคณะ, 1994; Cribier และคณะ, 1994; Gandolfo และคณะ, 1994; Nagao และคณะ, 1995; Tanei และคณะ, 1995; Carrozzo และคณะ, 1996; Sanchez - Perez และคณะ, 1996; Chosidow และคณะ, 1997; Bagan และคณะ, 1998; Dupond และคณะ, 1998; Mignogna และคณะ, 1998) ส่วนการศึกษาจากประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ต่ำ และพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของไลเคนพลานัสและไวรัสตับอักเสบ ซี ได้แก่ การศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกา (Bellman และคณะ, 1995) และการศึกษา 1 รายงานจากประเทศเยอรมนี (Imhof และคณะ, 1997) อย่างไรก็ตาม Grote และคณะ (1998) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 24 รายแต่กลับไม่พบความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง นอกจากนี้การศึกษาจากประเทศอังกฤษและเนเธอร์แลนด์ก็ไม่พบความผิดปกติของตับร่วมกับ ไลเคนพลานัสในช่องปากเลย (Ingafou และคณะ, 1998; van der Meij และ van der Waal, 2000)

ผลการศึกษาต่างๆที่กล่าวข้างต้นทำให้ดูเหมือนว่าความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่สูงจะพบในกลุ่มประชากรของประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สูง (Roy และ Bagg, 1999) ความแตกต่างของการศึกษาในแต่ละประเทศอาจเป็นผลมาจาก

1. ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน

2. อคติในการเลือกกลุ่มตัวอย่างศึกษา

3. ความโน้มเอียงทางพันธุกรรมเกี่ยวกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน

สำหรับการศึกษาความชุกของไลเคนพลานัสในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง พบได้ร้อยละ 3.36 - 8 (Pawlotsky และคณะ, 1994; Sata และคณะ, 1996; Bagan และคณะ, 1998) และเช่นเดียวกับไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic oral lichen planus) ไลเคนพลานัสที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ซี อาจมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งได้ โดยมีรายงานการเปลี่ยนแปลงเป็น atypical verrucous carcinoma (Carrozzo และคณะ, 1997) และ squamous cell carcinoma (Porter และคณะ, 1997b) นอกจากนี้การเกิดไลเคนพลานัสที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ซี ไม่ได้ขึ้นกับจีโนไทป์ของไวรัสตับอักเสบ ซี (Pawlotsky และคณะ, 1995b; Lodi และคณะ, 1997b; Imhof และคณะ, 1997) ระดับ RNA ของไวรัสในซีรั่ม (Nagao และคณะ, 1996) หรือการติดเชื้อชนิดอื่นๆร่วมกับไวรัสตับอักเสบ ซี (Nagao และคณะ, 1997)

เหตุผลในการอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างไวรัสตับอักเสบ ซี และไลเคนพลานัส ยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอน แต่ก็มีผู้เสนอสมมติฐานที่อาจเป็นไปได้ต่างๆ คือ

1. ไวรัสตับอักเสบ ซี ทำให้เกิดรอยโรคไลเคนพลานัสโดยการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนภายในเนื้อเยื่อบริเวณรอยโรค ซึ่งการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจหาไวรัสตับอักเสบ ซี ในเนื้อเยื่อบริเวณรอยโรคไลเคนพลานัสยังมีน้อยและผลที่ได้มีความขัดแย้งกัน โดยบางการศึกษาไม่สามารถตรวจพบว่ามีไวรัสตับอักเสบ ซี ในเนื้อเยื่อของรอยโรคไลเคนพลานัส (Boyd และคณะ, 1998; Roy และคณะ, 2000) ในขณะที่ Arrieta และคณะ (2000) ตรวจพบว่ามีไวรัสตับอักเสบ ซี ในเซลล์เยื่อบุผิวของผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ทั้งในกลุ่มที่มีและไม่มีไลเคนพลานัสในช่องปาก ซึ่งถ้าเยื่อบุผิวที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เป็นเป้าหมายของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแล้ว บริเวณเยื่อบุผิวของรอยโรคควรจะพบลิมโฟซัยต์รอบๆเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส อย่างไรก็ตามเมื่อตรวจดูเนื้อเยื่อบริเวณรอยโรคไลเคนพลานัสกลับไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาวรอบๆเซลล์เยื่อบุผิวที่ติดเชื้อไวรัสเลย รวมทั้งไม่พบพยาธิสภาพของเซลล์ที่ติดเชื้อด้วย (Arrieta และคณะ, 2000)

2. ไวรัสตับอักเสบ ซี อาจจะชักนำให้เกิด autoantibodies ต่อผลิตภัณฑ์ของ host gene ที่เรียกว่า "GOR" (Mishiro และคณะ, 1990) เนื่องจาก GOR epitope มีลำดับของกรดอะมิโนหลายตัวเหมือนกับ core gene product ของไวรัสตับอักเสบ ซี อย่างไรก็ตาม Divano และคณะ (1994) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของความชุกต่อการมี anti-GOR antibodies

ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบ ซี ที่มีและไม่มีไลเคนพลานัสในช่องปาก นอกจากนี้ Lodi และคณะ (1997 C) ได้ทำการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นไลเคนพลานัสที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ซี บางรายจะตรวจพบ circulating anti-epithelial antibodies ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ที่ไม่เป็นไลเคนพลานัสหรือผู้ป่วยที่เป็นไลเคนพลานัสที่ไม่เกี่ยวข้องกับไวรัสตับอักเสบ ซี จะไม่มีแอนติบอดีดังกล่าว ($P < 0.01$) สำหรับกลไกในการทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคที่เป็นผลมาจาก autoantibodies ยังไม่สามารถอธิบายได้แน่ชัด ซึ่งอธิบายได้แค่เพียงว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สามารถทำให้เกิด tissue specific และ non-tissue specific autoantibodies ได้ ซึ่งแอนติบอดีดังกล่าวอาจเป็นการแสดงถึงการตอบสนองที่ไม่จำเพาะและชักนำให้เกิด keratinocyte antigenic changes ส่งผลให้เกิด cell-mediated reaction และเกิดไลเคนพลานัสในที่สุด อย่างไรก็ตามแอนติบอดีดังกล่าวอาจจะไม่ใช่สาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดพยาธิสภาพของไลเคนพลานัส เนื่องจากอาจพบแอนติบอดีดังกล่าวได้ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่ไม่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ซี (Parodi และ Cardo, 1990; Ingafou และคณะ, 1997)

ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายังไม่มีข้อสรุปหรือคำตอบที่แน่ชัดเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสและไวรัสตับอักเสบ ซี รวมทั้งบทบาทของไวรัสตับอักเสบ ซี และกลไกในการทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรค จึงต้องมีการศึกษามากขึ้นต่อไปเพื่อตอบปัญหาดังกล่าว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ประชากรที่ศึกษา

1.1 กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 60 คน ที่มารับการรักษาที่

- คลินิกบัณฑิตศึกษา ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- คลินิกตรวจพิเคราะห์โรคในช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสระบุรี จ.สระบุรี
- กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลมหาราช จ.นครราชสีมา

ผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากดังกล่าวมีอายุระหว่าง 20-70 ปี ไม่ได้รับยาที่สงสัยว่าอาจจะเป็นสาเหตุของรอยโรคที่คล้ายไลเคนพลานัส และไม่มีวัสดุทางทันตกรรมใดๆในช่องปากที่สัมผัสกับรอยโรคไลเคนพลานัส นอกจากนี้ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของรอยโรคยืนยันว่าเป็นไลเคนพลานัสในช่องปาก ผู้ป่วยทุกรายจะได้อ่านและลงชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย ซึ่งได้ผ่านปัญหาจริยธรรมแล้วจากการประชุมคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ครั้งที่ 8/2543 ในวันพฤหัสบดีที่ 28 กันยายน พ.ศ. 2543

1.2 กลุ่มควบคุมหรือกลุ่มประชากรปกติ เป็นอาสาสมัครที่ไม่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปาก โดยจับคู่ให้มีเพศเหมือนกันและอายุใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 60 คน

2. วัสดุอุปกรณ์และสารเคมี

2.1 วัสดุอุปกรณ์

1. กระบอกพลาสติกสำหรับเจาะเลือดขนาด 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร (syringe 10 cc; Nissho Nipro Corp. Ltd., Thailand)
2. เข็มสำหรับเจาะเลือดขนาด 21 (needle 21 Gauge x1 ½ inches; Terumo, Thailand)
3. ยาชา (2% Scandonest, Thailand)
4. เข็มฉีดยา (needle 27 Gauge x 1 inch; Terumo, Thailand)
5. เครื่องมือตัดชิ้นเนื้อชนิดเจาะ (biopsy punch ∅ 6mm.; Diethelm & Co., Ltd., Thailand)
6. หลอดไมโครเซนตริฟิวขนาด 1.5 มิลลิลิตร (microcentrifuge tube 1.5 ml; Brand,Germany)
7. หลอดสำหรับทำ PCR ขนาด 0.2 มิลลิลิตร (thin wall PCR tube 0.2 ml; Eppendorf, USA)
8. ออโตเมติก ปิเปต ขนาด 10, 20, 200, 1000 ไมโครลิตร (automatic pipette P10/ P20/ P200/ P1000; Eppendorf, USA)
9. หัวดูดแบบกรองสำหรับต่อกับออโตเมติกปิเปต (filter pipette tips for P10, P20, P200, P1000; Axygen, CA, USA)
10. เครื่องรีฟริเจอเรเต็ดไมโครเซ็นตริฟิว (refrigerated microcentrifuge; Hettich, Tuttlingen, Germany)
11. เครื่องไมโครเซ็นตริฟิว (microcentrifuge; Gibthai, Bangkok, Thailand)
12. อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ (water bath; Precision, USA)
13. เครื่องเขย่าผสมสาร (mixer Vortex-Genie2; Scientific Industries, NY, USA)

14. เครื่องควบคุมอุณหภูมิ 37° c , 65° c (heat block; Lab-Line Instruments, Melrose park, Italy)

15. ตู้ลามินาร์แอร์โฟลว์ (laminar air flow; Brevete, SGDG, USA)

16. เครื่องวัดความสมดุลย์ (analytical balance; Bio-Rad, CA, USA)

17. อุปกรณ์สำหรับทำอิเล็คโตรโฟเรซิส (horizontal gel electrophoresis: chamber, block gel, comb; Bio-Rad, CA, USA)

18. เครื่องทำให้แห้งชนิดสุญญากาศ (vacuum dry; Becthai, Bangkok, Thailand)

19. ตู้แช่แข็ง -70^{0}c (refrigerator -70^{0}c; Forma Scientific,Ohio, USA)

20. ตู้แช่แข็ง -30^{0}c (refrigerator -30^{0}c; Safeguard, Bangkok, Thailand)

21. ตู้แช่แข็ง 4^{0}c (refrigerator 4^{0}c; Whirlpool, Bangkok, Thailand)

22. เครื่องสเป็กโตรโฟโตมิเตอร์ (spectrophotometer; Abbott, TX, USA)

23. เครื่อง programmable DNA thermocycle (Perkin Elmer, USA)

24. gel doc. Instrument, เครื่องคอมพิวเตอร์ ซอฟท์แวร์ (molecular analysis; Bio-Rad, CA, USA)

2.2 น้ำยาและสารเคมี

1. ชุดน้ำยาตรวจ GOT/AST (Aspartate Aminotransferase - KINETIC; CLASS-1 LABORATORIES CO.,LTD)

2. ชุดน้ำยาตรวจ GPT/ALT (Alanine Aminotransferase - KINETIC; CLASS-1 LABORATORIES CO.,LTD)

3. น้ำยาและสารเคมีในการตรวจ ELISA สำหรับ hepatitis B surface antigen (DiaSorin S.r.l., Saluggia VC, Italy)

4. น้ำยาและสารเคมีในการตรวจ ELISA สำหรับ anti-HCV antibodies (Abbott

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

HCV EIA 3.0, IL, USA)

5. น้ำยาและสารเคมีในการตรวจ HCV-RNA

5.1 น้ำยาและสารเคมีที่ใช้ในขั้นตอนการสกัด HCV-RNA (RNA extraction) และสังเคราะห์ cDNA

- guanidinium thiocyanate (United States Biochemical, Cleveland, OH, USA)
- mercaptoethanol (Sigma, MO, USA)
- 2M sodium acetate (United States Biochemical, Cleveland, OH, USA)
- 0.1% diethylpyrocarbonate water (Dep C water; Sigma, MO, USA)
- saturated phenol (Sigma, MO, USA)
- chloroform (Sigma, MO, USA)
- isoamyl alcohol (BDH Laboratory Supplies Poole, BH, England)
- 20 mg/ml glycogen (United States Biochemical, Cleveland, OH, USA)
- isopropanol (Sigma, MO, USA)
- 70% ethanol (Sigma, MO, USA)
- cDNA mixture

1. Dep C sterile water 8.6 μl
2. 5xM-MLV RT buffer (Promega, WI, USA) 4 μl
3. 100mM dNTP (SibEnzyme, Russia) 0.2 μl

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. primer OC2 (GENSET Singapore Biotech, Singapore) 1 µl

5. Rnasin Ribonuclease Inhibitor (Promega, WI,USA) 0.5 µl

6. 200U/µl M-MLV Reverse Transcriptase (Promega, WI, USA)1µl

5.2 น้ำยาและสารเคมีที่ใช้ในขั้นตอนเพิ่มจำนวน HCV-cDNA (Amplification of HCV-cDNA)

5.2.1 น้ำยาและสารเคมีสำหรับ first PCR amplification

- 10xPCR buffer (Finnzymes, CA, USA)
- 100mM dNTP (SibEnzyme, Russia)
- Dep C sterile water
- Primer OC2 (GENSET Singapore Biotech, Singapore) : ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่ -17 ถึง +3 : 5'-CATGGTGCACGGTCTACGAC-3'
- Primer OC1 (GENSET Singapore Biotech, Singapore) : ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่ -324 ถึง -305 : 5'-GGCGACACTCCACCATGAAT-3'
- 2 U/µl Taq DNA polymerase (Finnzymes, CA, USA)

5.2.2 น้ำยาและสารเคมีสำหรับ nested PCR

- 10xPCR buffer (Finnzymes, CA, USA)
- 100mM dNTP (SibEnzyme, Russia)
- Dep C sterile water
- Primer IC3 (GENSET Singapore Biotech, Singapore) : ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่ -291 ถึง -271 : 5'-GGAACTACTGTCTTCACGCAG-3'

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- Primer IC4 (GENSET Singapore Biotech, Singapore) : ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่ -52 ถึง -32 : 5'-TCGCAAGCACCCTATCAGGCA -3'

- 2 U/μl Taq DNA polymerase (Finnzymes, CA, USA)

5.3 น้ำยาและสารเคมีที่ใช้ในขั้นตอนการตรวจสอบ cDNA ที่ทำการเพิ่มจำนวนแล้ว (Analysis of amplified HCV-cDNA)

- 1xTBE buffer (United States Biochemical, Cleveland, OH, USA)

- Agarose gel (United States Biochemical, Cleveland, OH, USA)

- Ethidium bromide เพื่อย้อม DNA (Sigma, MO, USA)

- Gel loading dye solution (United States Biochemical, Cleveland, OH, USA)

- DNA marker ใช้ 100 base pairs (BioLabs, New England, United Kingdom)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. วิธีการศึกษา

3.1 การเก็บตัวอย่างเลือด

ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและอาสาสมัครทุกรายจำนวน 10 มิลลิลิตร และปั่นตัวอย่างเลือดแต่ละหลอด ดูดเอาเฉพาะส่วนของซีรั่ม เพื่อนำมาตรวจ

1. เอนไซม์วัดการทำงานของตับ

    1.1 serum alanine aminotransferase (ALT)

    1.2 serum aspartate aminotransferase (AST)

2. Hepatitis B surface antigen (HBsAg)
3. แอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี (Anti-HCV antibodies)
4. HCV-RNA

การตรวจเอนไซม์วัดการทำงานของตับ จะทำการตรวจทันทีหลังจากที่ได้ส่วนของซีรั่มจากการปั่นตัวอย่างเลือดหรือภายใน 24 ชั่วโมง โดยต้องเก็บซีรั่มไว้ที่อุณหภูมิ 4^{0} c หลังจากที่ได้ตรวจเอนไซม์วัดการทำงานของตับแล้ว จะเก็บซีรั่มไว้ที่อุณหภูมิ -70^{0} c เพื่อนำมาตรวจ hepatitis B surface antigen (HBsAg) แอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA ต่อไป

3.2 การตรวจระดับเอนไซม์วัดการทำงานของตับ

ทำการตรวจวัดระดับของ serum alanine aminotransferase และ serum aspartate aminotransferase ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและอาสาสมัครทุกรายด้วยวิธี Enzyme Kinetic ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิต [CLASS-1 LABORATORIES CO., LTD]

3.3 การตรวจ hepatitis B surface antigen

ทำการตรวจหา hepatitis B surface antigen ด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิต [DiaSorin S.r.l.,Saluggia VC, Italy]

3.4 การตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี

ทำการตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ด้วยวิธี ELISA generation ที่ 3 ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิต [Abbott HCV EIA 3.0, IL, USA]

ในกรณีที่ต้องตรวจซ้ำจะใช้น้ำยาของบริษัท DiaSorin S.r.l. Saluggia VC, Italy

3.5 การตรวจหา HCV-RNA

ทำการตรวจหา HCV-RNA ด้วยวิธี reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ซึ่งมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

<u>ขั้นตอนที่ 1</u> การสกัด HCV-RNA และการสังเคราะห์ HCV-cDNA (Extraction of HCV-RNA and HCV-cDNA synthesis)

1. ดูดซีรั่ม 50 ไมโครลิตร ใส่ลงในหลอดไมโครเซ็นตริฟิวขนาด 1.5 มิลลิลิตร จากนั้นเติม guanidinium thiocyanate + 2 mercaptoethanol (GTC+2ME) 500 ไมโครลิตรลงไป

2. นำหลอดไมโครเซ็นตริฟิวไปผสมบนเครื่องเขย่าผสมสารประมาณ 3 วินาที

3. เติม 2M sodium acetate 50 ไมโครลิตร phenol 500 ไมโครลิตร และ chloroform/isoamyl alcohol (49:1) 100 ไมโครลิตร ลงไปในหลอดไมโครเซ็นตริฟิว ปิดฝาเขย่า และนำหลอดไปผสมบนเครื่องเขย่าผสมสาร 10 วินาที จะเกิดเป็นของเหลวสีขาวขุ่น จากนั้นนำไปแช่น้ำแข็ง 15 นาที แล้วจึงนำไปปั่นที่ 14,000 rpm 4^{0}c นาน 20 นาที

4. เมื่อครบเวลาจะพบว่าของเหลวแยกเป็น 2 ชั้น ให้ดูดส่วนใสที่อยู่ส่วนบน ใส่หลอดใหม่ แล้วเติม 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรของไกลโคเจนปริมาณ 4 ไมโครลิตรและ isopropanol 600 ไมโครลิตร ลงไป

5. ผสมให้เข้ากันนาน 15 วินาที

6. นำไปเก็บที่อุณหภูมิ -20^{0}c 1 คืน

7. วันรุ่งขึ้น นำหลอดไมโครเซ็นตริฟิว (จากข้อ 6) ไปปั่นที่ 14,000 rpm อุณหภูมิ 4^{0}c นาน 30 นาที

8. เทส่วนใสทิ้ง เหลือแต่ตะกอน RNA ที่ติดแน่นที่ก้นหลอดไว้

9. เติม 70% ethanol 500 ไมโครลิตร ล้างให้ทั่วหลอดแล้วเท ethanol ทิ้ง (ระวังให้ตะกอนอยู่ในหลอดเสมอ)

10. ปั่นตกตะกอนอีกครั้ง แล้วดูดน้ำที่ตกค้างออกด้วย pipette tip

11. ปิดด้วยพาราฟิล์ม และเจาะรูด้านบนแล้วนำไปเข้าเครื่อง vacuum dry ประมาณ 5-9 นาที

12. ละลายตะกอน RNA ด้วย Dep C water 10 ไมโครลิตร

13. incubate ที่ 65^{0}c นาน 5 นาที โดยระหว่างนั้นจะทำการเตรียม cDNA mixture

14. นำไปแช่น้ำแข็ง 2 นาที จากนั้นจึงเติม cDNA mixture 15.3 ไมโครลิตร แล้วนำไป incubate ที่ 37^{0}c นาน 1 ชั่วโมง

<u>ขั้นตอนที่ 2</u> ขั้นตอนเพิ่มจำนวน HCV-cDNA (Amplification of HCV-cDNA)

1. เตรียม PCR I Reaction Mixture ซึ่งประกอบด้วย

- Dep C water	37.9	ไมโครลิตร
- 10xPCR buffer	5	ไมโครลิตร
- 100mM dNTP	0.2	ไมโครลิตร
- Primer OC2	0.75	ไมโครลิตร
- Primer OC1	0.75	ไมโครลิตร
- 2 U/μl Taq DNA polymerase	0.4	ไมโครลิตร

(อัตราส่วนนี้คิดต่อ target cDNA 5 ไมโครลิตร)

2. นำ cDNA solution 5 ไมโครลิตร ใส่ในหลอด thin wall PCR tube ขนาด 0.2

มิลลิลิตร ที่มี PCR I Reaction Mixture 45 ไมโครลิตร

3. นำไปใส่เครื่อง programmable DNA thermal cycle ซึ่งตั้งโปรแกรมไว้ดังนี้

- ขั้นตอนที่1 แยกสาย DNA ต้นแบบให้สมบูรณ์ (denaturation)

  อุณหภูมิ 94^{o}c 36 วินาที 1 รอบ

- ขั้นตอนที่ 2 เริ่มเข้า cycle ที่ 1 ถึง cycle ที่ 40 โดยแต่ละ cycle ประกอบด้วยขั้นตอนย่อย 3 ขั้นตอน ดังนี้

(1) denaturation 94^{o}c 36 วินาที

(2) primer annealing 55^{o}c 42 วินาที

(3) primer extension 72^{o}c 1 นาที 30 วินาที

4. เมื่อครบจำนวน 40 รอบ นำสารละลายในหลอดจำนวน 3 ไมโครลิตร มาใส่ในหลอด thin wall PCR tube ขนาด 0.2 มิลลิลิตร หลอดใหม่ที่มี PCR II Reaction Mixture 47 ไมโครลิตร ซึ่งประกอบด้วย

- Dep C water 39.9 ไมโครลิตร
- 10xPCR buffer 5 ไมโครลิตร
- 100mM dNTP 0.2 ไมโครลิตร
- Primer IC3 0.75 ไมโครลิตร
- Primer IC4 0.75 ไมโครลิตร
- 2 U/μl Taq DNA polymerase 0.4 ไมโครลิตร

(อัตราส่วนนี้คิดต่อ PCR I product 3 ไมโครลิตร)

5.ทำซ้ำขั้นตอนที่ 3

6.นำหลอด thin wall PCR tube ออกจากเครื่อง เพื่อนำไปตรวจสอบ amplified

HCV-cDNA โดยวิธี agarose gel electrophoresis

ขั้นตอนที่ 3 การตรวจสอบ cDNA ที่ทำการเพิ่มจำนวนแล้ว (Analysis of amplified HCV-cDNA) โดยวิธี agarose gel electrophoresis

1. เตรียม 2% agarose gel โดยชั่ง agarose gel หนัก 2 กรัม ผสมใน 1xTBE buffer 100 มิลลิลิตร นำไปต้มจนได้สารละลายใส (ประมาณ 5 นาที)

2. ทิ้งให้เย็นที่อุณหภูมิประมาณ 65^{0}c ผสม 10 mg/ml ethidium bromide 7 ไมโครลิตร จากนั้นเทสารละลาย agarose ลงใน agarose gel chamber ที่ปรับระดับและวาง comb เตรียมไว้พร้อมล่วงหน้าแล้ว

3. ตั้งทิ้งไว้ให้ agarose gel แข็งตัว (ประมาณ 30 นาที) แล้วค่อยๆดึง comb ออก จากนั้นนำ block gel ไปวางใน electrophoresis chamber แล้วจึงค่อยๆเท 1xTBE ลงใน chamber จนท่วม gel โดยต้องไล่ฟองอากาศที่อยู่ภายในแต่ละหลุมออกให้หมด

4. ผสม amplified HCV-cDNA 10 ไมโครลิตร กับ gel loading dye 3 ไมโครลิตร หยอดลงในแต่ละหลุม โดยจะต้องหยอด DNA marker ลงไป 1 หลุมด้วย เพื่อเป็นตัวเทียบขนาดของ PCR product หลังจากทำ gel electrophoresis

5. เสียบขั้วไฟฟ้าของ electrophoresis chamber ต่อกับ power supply แล้วปรับให้มีความต่างศักย์ประมาณ 80 โวลต์ ใช้เวลาในการ run electrophoresis นานประมาณ 50 นาที

6. เมื่อครบกำหนดเวลา นำ gel ไปตรวจดูภายใต้แสง UV จากนั้นถ่ายภาพเก็บไว้ด้วยเครื่อง gel doc. โดยอาจจะเก็บในรูป diskette หรือถ่ายเป็นภาพ plotter ออกมาได้

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิจัย

เปรียบเทียบความแตกต่างของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม ด้วยวิธี Fisher's exact test

สำหรับการเปรียบเทียบความแตกต่างของประวัติทางการแพทย์ จำนวนผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase รวมทั้งผลการตรวจ hepatitis B surface antigen ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุมจะใช้วิธี Fisher's exact test หรือ Chi-square with Yates' Correction แล้วแต่กรณี

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของอายุระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม ใช้วิธี unpaired t-test ส่วนการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม ใช้วิธี Mann-Whitney

ข้อมูลอื่นๆ เช่น เพศ ชนิดและตำแหน่งของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากจะแสดงผลเป็นค่าร้อยละ

การทดสอบทางสถิติต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นจะใช้โปรแกรม SPSS 7.5 for Windows โดยระดับนัยสำคัญทางสถิติกำหนดที่ $p < .05$

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

จำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ ระยะเวลาของการเกิดรอยโรค ชนิดและตำแหน่งของรอยโรคในช่องปากของผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 60 คน ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ประกอบด้วย ผู้ป่วยหญิง 48 คน (ร้อยละ 80) และผู้ป่วยชาย 12 คน (ร้อยละ 20) คิดเป็นอัตราส่วนหญิง : ชาย เท่ากับ 4 ต่อ 1

อายุเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากเท่ากับ 47.1 $\pm$ 12.39 ปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 22–70 ปี ระยะเวลาของการเกิดรอยโรคนับถึงวันที่ทำการศึกษาอยู่ในช่วง 2–228 เดือน และมีระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดรอยโรค นับถึงวันที่ทำการศึกษาเท่ากับ 65.55 $\pm$ 63.38 เดือน

ชนิดของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากที่ตรวจพบในผู้ป่วยมีหลายรูปแบบ ซึ่งผู้ป่วยหนึ่งรายอาจมีรอยโรคมากกว่า 1 รูปแบบ และพบได้หลายตำแหน่งในช่องปาก โดยชนิดที่พบมากที่สุด คือชนิดฝ่อลีบ 46 คน (ร้อยละ 76.67) ส่วนชนิดที่พบรองลงมาตามลำดับ ได้แก่ ชนิดแผลถลอก 34 คน (ร้อยละ 56.67) ชนิดร่างแห 6 คน (ร้อยละ 10) ชนิดตุ่มตัน 3 คน (ร้อยละ 5) ชนิดติดสี 1 คน (ร้อยละ 1.67) และชนิดตุ่มน้ำขนาดใหญ่ 1 คน (ร้อยละ 1.67)

สำหรับตำแหน่งของรอยโรคในช่องปากที่พบมากที่สุดคือ บริเวณกระพุ้งแก้ม 47 คน (ร้อยละ 78.33) บริเวณที่พบรองมาตามลำดับ ได้แก่ บริเวณรอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มและเหงือก 31 คน (ร้อยละ 51.67) บริเวณเหงือก 25 คน (ร้อยละ 41.67) บริเวณริมฝีปาก 19 คน (ร้อยละ 31.67) บริเวณลิ้น 16 คน (ร้อยละ 26.67) บริเวณพื้นช่องปาก 7 คน (ร้อยละ 11.67) และบริเวณเพดานปาก 6 คน (ร้อยละ 10) ซึ่งข้อมูลทั้งหมดแสดงได้ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ ระยะเวลาของการเกิดรอยโรค ชนิด และตำแหน่งของรอยโรคในช่องปากของผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่เข้าร่วมการศึกษา

จำนวนผู้ป่วย	60 คน
เพศ	หญิง 48 คน (ร้อยละ 80) ชาย 12 คน (ร้อยละ 20)
อัตราส่วน หญิง : ชาย	4 : 1
ช่วงอายุ	22 – 70 ปี
อายุเฉลี่ย	47.1 $\pm$ 12.39 ปี
ระยะเวลาของการเกิดรอยโรค (นับถึงวันที่ทำการศึกษา)	2–228 เดือน
ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดรอยโรค (นับถึงวันที่ทำการศึกษา)	65.55 $\pm$ 63.38 เดือน
ชนิดของรอยโรค*	ฝ้อลีบ 46 (ร้อยละ 76.67) ตุ่มตัน 3 (ร้อยละ 5) แผลถลอก 34 (ร้อยละ 56.67) ติดสี 1 (ร้อยละ 1.67) ร่างแห 6 (ร้อยละ 10) ตุ่มน้ำขนาดใหญ่ 1 (ร้อยละ 1.67)
ตำแหน่งของรอยโรคในช่องปาก*	กระพุ้งแก้ม 47 (ร้อยละ 78.33) ริมฝีปาก 19 (ร้อยละ 31.67) รอยต่อระหว่าง 31 (ร้อยละ 51.67) ลิ้น 16 (ร้อยละ 26.67) กระพุ้งแก้มและเหงือก พื้นช่องปาก 7 (ร้อยละ 11.67) เหงือก 25 (ร้อยละ 41.67) เพดานปาก 6 (ร้อยละ 10)

* ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจมีรอยโรคมากกว่าหนึ่งชนิดและหลายตำแหน่ง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลต่างๆ ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุมพบว่า ผลการศึกษาแสดงได้ดังนี้

อายุและเพศของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก จำนวน 60 คน ประกอบด้วยผู้ป่วยชาย 12 คน และผู้ป่วยหญิง 48 คน ช่วงอายุระหว่าง 22 – 70 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย 47.1 $\pm$ 12.39 ปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย)

กลุ่มควบคุม จำนวน 60 คน เป็นเพศชาย 12 คน และเพศหญิง 48 คน ช่วงอายุระหว่าง 22 – 70 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย 47.0 $\pm$ 12.50 ปี

เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของอายุระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุมโดยสถิติที่ใช้ทดสอบคือ unpaired t–test พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = .982) แสดงได้ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของอายุระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

อายุเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของอายุ (ปี)	
กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก	กลุ่มควบคุม
47.1 ± 12.39	47.0 ± 12.50
t = .022 , p = .982	

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติทางการแพทย์ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

จากการสอบถามประวัติทางการแพทย์จากผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและอาสาสมัครในกลุ่มควบคุม พบว่า ประวัติทางการแพทย์ต่าง ๆ อันได้แก่ ประวัติการมีดีซ่าน ตับอักเสบเฉียบพลัน การทำงานของตับผิดปกติ เคยได้รับการผ่าตัด เคยได้รับเลือดจากผู้อื่น สูบบุหรี่ ดื่มเครื่องดื่มผสมแอลกอฮอล์ และรับประทานยาที่เป็นพิษต่อตับ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการทดสอบด้วยวิธี Fisher's exact test หรือ Chi-square with Yates' correction แล้วแต่กรณี นอกจากนี้ไม่มีผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและอาสาสมัครในกลุ่มควบคุมที่มีประวัติติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น ซึ่งผลการศึกษาแสดงได้ดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงประวัติทางการแพทย์ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่ม ควบคุม

ประวัติทางการแพทย์	กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	p
ดีซ่าน (Jaundice)	4 (6.67)	2 (3.33)	.679
ตับอักเสบเฉียบพลัน (Acute hepatitis)	3 (5)	2 (3.33)	1.000
การทำงานของตับผิดปกติ (History of liver dysfunction)	6 (10)	3 (5)	.491
เคยได้รับการผ่าตัด (Previous surgery)	31 (51.67)	26 (43.33)	.465

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 แสดงประวัติทางการแพทย์ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่ม ควบคุม (ต่อ)

ประวัติทางการแพทย์	กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัส ในช่องปาก (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	p
เคยได้รับเลือดจากผู้อื่น (Blood transfusion)	6 (10)	2 (3.33)	.272
สูบบุหรี่ (Smoking)	4 (6.67)	4 (6.67)	1.000
ดื่มเครื่องดื่มผสมแอลกอฮอล์ (Alcohol consumption)			
– นาน ๆ ครั้ง	4 (6.67)	3 (5)	1.000
– 1 – 2 ครั้ง/สัปดาห์	0 (0)	3 (5)	.244
– ทุกวัน	0 (0)	0	–
รับประทานยาที่เป็นพิษต่อตับ (Hepatotoxic drugs)	8 (13.33)	5 (8.33)	.557
ติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น (Intravenous drug abuse)	0 (0.0)	0 (0)	–

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการตรวจการทำงานของตับโดยการวัดระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

– ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase

กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากมีค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase เท่ากับ 30.72 ± 23.85 (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ยูนิตต่อลิตร ส่วนค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase ของกลุ่มควบคุมมีค่าเท่ากับ 21.62 ± 11.37 ยูนิตต่อลิตร เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase ด้วยวิธี Mann-Whitney พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .06$) แสดงได้ดังตารางที่ 11

– ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase

กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากมีค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase เท่ากับ 38.03 ± 25.01 ยูนิตต่อลิตร ส่วนค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase ของกลุ่มควบคุมมีค่าเท่ากับ 25.73 ± 10.85 ยูนิตต่อลิตร เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase ด้วยวิธี Mann-Whitney พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .008$) แสดงได้ดังตารางที่ 11

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 11 แสดงผลการตรวจการทำงานของตับโดยการวัดระดับเอนไซม์ alanine amino transferase และ aspartate aminotransferase ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม โดยแสดงผลในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

เอนไซม์	ระดับเอนไซม์ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก (ยูนิตต่อลิตร)	ระดับเอนไซม์ของกลุ่มควบคุม (ยูนิตต่อลิตร)	p
alanine aminotransferase (ALT)	30.72 ± 23.85	21.62 ± 11.37	.06
aspartate aminotransferase (AST)	38.03 ± 25.01	25.73 ± 10.85	.008

ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 60 คน พบว่า มีผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 15 คน (ร้อยละ 25) มีระดับเอนไซม์ alanine aminotransterase เพิ่มสูงขึ้นจากระดับปกติ และผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 26 คน (ร้อยละ 43.33) มีระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มสูงขึ้นจากระดับปกติ ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอาสาสมัครจำนวน 6 คน (ร้อยละ 10) ที่มีระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase เพิ่มสูงขึ้นจากระดับปกติ (ระดับปกติของเอนไซม์ alanine aminotransferase มีค่า 0–40 ยูนิตต่อลิตร และระดับปกติของเอนไซม์ aspartate aminotransferase มีค่า 0–37 ยูนิตต่อลิตร) เมื่อใช้วิธี Chi-square with Yates' correction เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทั้งสอง พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase จะพบมากในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากแตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.055) ส่วนการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase จะพบมากในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.000) แสดงได้ดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

เอนไซม์ที่วัด	กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	p
เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มสูงขึ้นจากระดับปกติ (> 40 ยูนิตต่อลิตร)	15 (25)	6 (10)	.055
เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มสูงขึ้นจากระดับปกติ (> 37 ยูนิตต่อลิตร)	26 (43.33)	6 (10)	.000

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการตรวจ hepatitis B surface antigen (HBsAg) ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

จากการตรวจซีรั่มด้วยวิธี enzyme–linked immunosorbent assay (ELISA) เพื่อหา hepatitis B surface antigen พบว่ามีผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 6 คน (ร้อยละ 10) ที่ตรวจพบ hepatitis B surface antigen เช่นเดียวกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีอาสาสมัครจำนวน 6 คน (ร้อยละ 10) ที่ตรวจพบ hepatitis B surface antigen ในซีรั่ม ซึ่งการตรวจพบ hepatitis B surface antigen ในซีรั่มของทั้งสองกลุ่มนี้ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการทดสอบด้วย Chi-square with Yates’ correction (p = 1.000) ดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงผลการตรวจ hepatitis B surface antigen ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

Marker	กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	p
Hepatitis B surface antigen (HBsAg)	6 (10)	6 (10)	1.000

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV–RNA ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคน พลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

จากการตรวจซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 60 คน และอาสาสมัครในกลุ่มควบคุม 60 คน ด้วยวิธี enzyme–linked immunosorbent assay (ELISA) generation ที่ 3 เพื่อหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี พบว่ามีผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 4 คน (ร้อยละ 6.67) ที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และไม่มีอาสาสมัครในกลุ่มควบคุมคนใดเลยที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี

สำหรับการตรวจหา HCV–RNA ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก และอาสาสมัครในกลุ่มควบคุมด้วยวิธี reverse transcription polymerase chain reaction (RT–PCR) พบว่าผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 4 คน ที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ได้ตรวจพบ HCV–RNA ในซีรั่มจำนวน 3 คน ส่วนผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 1 คนที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ไม่พบ HCV-RNA ในซีรั่ม นอกจากนี้ได้ตรวจพบ HCV–RNA ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 1 คน ที่ไม่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ส่วนกลุ่มควบคุมไม่พบ HCV-RNA ในซีรั่มเลย

ดังนั้น กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 60 คน จะมีผู้ป่วยจำนวน 5 คน (ร้อยละ 8.33) ที่มีอุบัติการณ์ที่แสดงถึงการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยตรวจพบทั้งแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV–RNA ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 3 คน ตรวจพบเฉพาะแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี โดยที่ไม่พบ HCV-RNA ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 1 คน และตรวจพบเฉพาะ HCV–RNA โดยที่ไม่พบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก 1 คน ส่วนกลุ่มควบคุมไม่พบอาสาสมัครคนใดเลยที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี หรือ HCV–RNA ในซีรั่ม เมื่อใช้วิธี Fisher's exact test เปรียบ

เทียบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ระหว่างกลุ่มทั้งสอง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = .029) ผลการศึกษาแสดงได้ดังตารางที่ 14

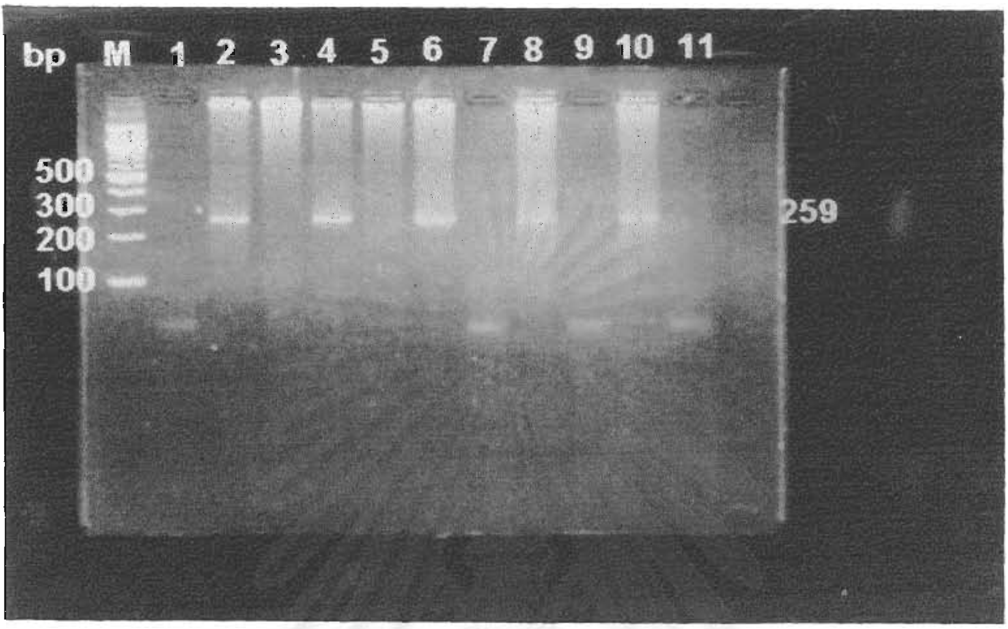
ตารางที่ 14 แสดงผลการตรวจแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV–RNA ในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

ลักษณะการตรวจพบ	กลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม (60 คน) จำนวนคน (ร้อยละ)	p
1. ตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี ร่วมกับ HCV–RNA	3	0	
2. ตรวจพบเฉพาะแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี แต่ไม่พบ HCV-RNA	1	0	
3. ตรวจพบเฉพาะ HCV–RNA โดยที่ไม่พบแอนติบอดีต่อไวรัส ตับอักเสบ ซี	1	0	
รวม	5 (8.33)	0 (0)	p = .029

สำหรับลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี 5 ราย สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 แสดงลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี

ผู้ป่วยคนที่	เพศ	อายุ (ปี)	ชนิดของรอยโรคไลเคนพลานัส	บริเวณที่พบรอยโรค	ระยะเวลาที่มีรอยโรค (เดือน)	ระดับเอนไซม์ ALT (ยูนิตต่อลิตร)	ระดับเอนไซม์ AST (ยูนิตต่อลิตร)	HBsAg	Anti-HCV	HCV-RNA	ปัจจัยเสี่ยงในการได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี
1	ชาย	45	ชนิดฝ่อลีบ	- กระพุ้งแก้ม - ลิ้น	14	91	97	-	+	+	ได้รับเลือดจากผู้อื่น 2 ครั้ง เมื่อสิบปีที่แล้ว
2	หญิง	64	ชนิดฝ่อลีบ	- กระพุ้งแก้ม - รอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มกับเหงือก - เหงือก - ลิ้น	204	49	111	-	+	-	เคยได้รับเลือดจากผู้อื่นหลายครั้ง เมื่อยี่สิบกว่าปีที่แล้ว
3	หญิง	54	ชนิดฝ่อลีบ ชนิดแผลถลอก	- กระพุ้งแก้ม	126	61	85	-	+	+	ได้รับเลือดจากผู้อื่นเมื่อยี่สิบกว่าปีที่แล้ว
4	ชาย	65	ชนิดแผลถลอก	- กระพุ้งแก้ม - รอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มกับเหงือก	120	96	101	-	+	+	ไม่ทราบ แต่เคยมีประวัติดีซ่านเมื่อสิบกว่าปีที่แล้ว
5	ชาย	39	ชนิดแผลถลอก ชนิดฝ่อลีบ	- ริมฝีปาก	120	53	46	-	-	+	ไม่ทราบ



ภาพที่ 9 Agarose gel electrophoresis แสดงแถบของ HCV-RNA ที่ได้จากการเพิ่มจำนวนจากการทำ nested PCR amplifications โดยมีซีรั่มตัวอย่างจำนวน 10 ตัวอย่างที่ใส่ลงในหลุม

แถว M เป็น molecular size marker ขนาด 100 base pairs

แถวที่ 1 เป็น negative control sterile water sample

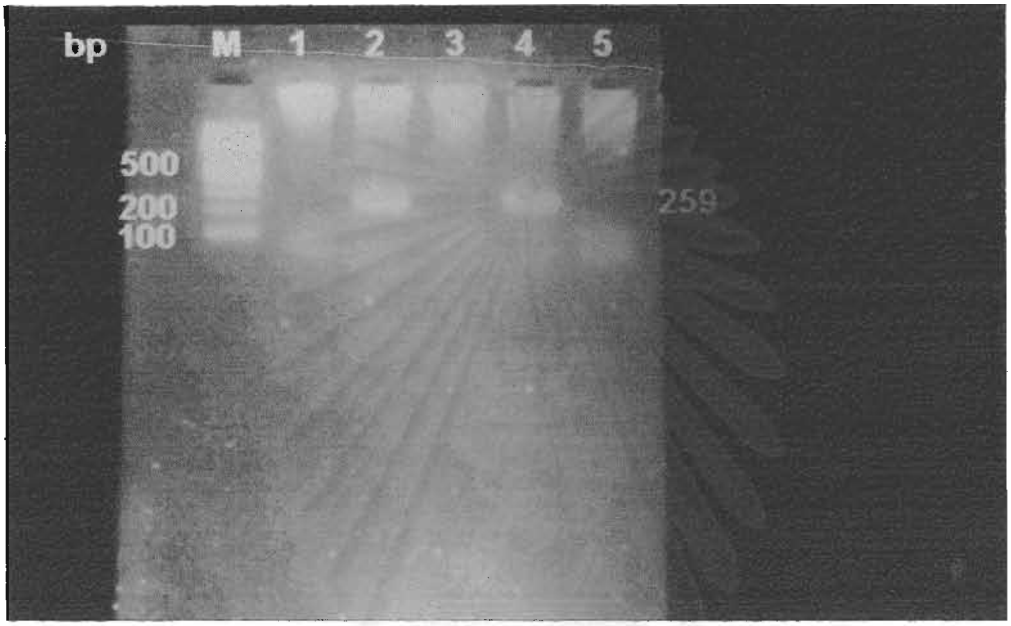
แถวที่ 2, 4, 6 เป็นซีรั่มตัวอย่างของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และตรวจพบ HCV-RNA (ผู้ป่วยคนที่1, 3 และ 4 ตามลำดับ)

แถวที่ 3 เป็นซีรั่มตัวอย่างของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี แต่ไม่พบ HCV-RNA (ผู้ป่วยคนที่ 2)

แถวที่ 5, 7, 9, 11 เป็นซีรั่มตัวอย่างของผู้ป่วยที่ไม่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และไม่มี HCV-RNA (negative control plasma)

แถวที่ 8 เป็นซีรั่มตัวอย่างของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่ไม่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี แต่ตรวจพบ HCV-RNA (ผู้ป่วยคนที่ 5)

แถวที่ 10 เป็นซีรั่มของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA (positive control plasma)



ภาพที่ 10 Agarose gel electrophoresis แสดงแถบของ HCV-RNA ที่ได้จากการเพิ่มจำนวนจากการทำ nested PCR amplifications โดยแถว M เป็น molecular size marker ขนาด 100 base pairs ; แถวที่ 1, 3, 5 เป็นซีรั่มของผู้ป่วยที่ไม่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA (negative control plasma) ; แถวที่ 2 เป็นซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่ไม่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี แต่ตรวจพบ HCV-RNA (ผู้ป่วยคนที่ 5) ; แถวที่ 4 เป็นซีรั่มของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี และ HCV-RNA (positive control plasma)

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

มีการศึกษาหลายงานในช่วงระยะเวลาสิบกว่าปีมานี้ ได้พยายามศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคไลเคนพลานัสและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ซึ่งผลการศึกษาที่ได้มีความแตกต่างกันและไม่สามารถสรุปผลที่แน่ชัดได้ หลายการศึกษาพบว่าโรคไลเคนพลานัสและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี มีความสัมพันธ์กัน โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสจะตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในจำนวนที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่มีรอยโรคไลเคนพลานัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Tanei และคณะ, 1995; Bellman และคณะ, 1995; Carrozzo และคณะ, 1996; Sanchez-Perez และคณะ, 1996; Imhof และคณะ, 1997; Mignogna และคณะ, 1998; Bagan และคณะ, 1998) ในขณะที่อีกหลายการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (Cribier และคณะ, 1994 ; Chosidow และคณะ,1997; Ingafou และคณะ, 1998) ความแตกต่างของผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคทั้งสองอาจเนื่องมาจากปัจจัยทางด้านภูมิศาสตร์ ซึ่งจะเห็นได้ว่าการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของไลเคนพลานัสและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จะเป็นการศึกษาจากประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในประชากรทั่วไปที่ค่อนข้างสูง เช่น ประเทศอิตาลี สเปน และญี่ปุ่น (ร้อยละของความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในประชากรทั่วไปเท่ากับ 1.37, 0.92 และ 1.5 ตามลำดับ) ส่วนการศึกษาจากประเทศอังกฤษและเนเธอร์แลนด์ซึ่งมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในประชากรทั่วไปต่ำจะไม่พบความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง อย่างไรก็ตามมีการศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในประชากรทั่วไปต่ำ (ร้อยละของความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้บริจาคโลหิตเท่ากับ 0.6) กลับพบความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง (Bellman และคณะ, 1995)

ในการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุมที่ไม่มีรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากและเป็นการศึกษาครั้งแรกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ดังกล่าวในประเทศไทย ซึ่งเป็นประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ที่ใกล้เคียงกับประเทศอิตาลี สเปน และ

ญี่ปุ่น (ร้อยละของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้บริจาคโลหิต จากการศึกษาของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย เท่ากับ 1.34) (ยง, 2540)

จากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ร้อยละ 8.33 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = .029) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Bellman และคณะ (1995) Tanei และคณะ (1995)Carrozzo และคณะ (1996) Sanchez–Perez และคณะ (1996) Imhof และคณะ (1997) Bagan และคณะ (1998) และการศึกษาของ Mignogna และคณะ (1998) อย่างไรก็ตาม ร้อยละของความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากของการศึกษานี้มีการต่ำกว่าการศึกษาดังกล่าวข้างต้นทุกการศึกษา

นอกจากนี้ จากการศึกษาเกี่ยวกับเอนไซม์ที่วัดการทำงานของตับ 2 ตัว คือ alanine aminotransferase (ALT) และ aspartate aminotransferase (AST) ของการศึกษานี้พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ และจำนวนผู้ป่วยที่มีการเพิ่มสูงขึ้นจากระดับปกติของเอนไซม์ทั้งสองในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากจะมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Carrozzo และคณะ (1996) อย่างไรก็ตามกลุ่มควบคุมที่ใช้ในการศึกษาของ Carrozzo และคณะ กับการศึกษานี้มีความแตกต่างกัน โดย Carrozzo และคณะได้ใช้กลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคสีขาวในช่องปากอื่นๆ ที่ไม่ใช่ไลเคนพลานัสในช่องปาก ได้แก่ homogeneous leukoplakia, speckled leukoplakia, verrucous leukoplakia, frictional keratosis, verrucous carcinoma, nicotic stomatitis และ white sponge nevus โดยจับคู่เพศและอายุกับกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก ในขณะที่ศึกษานี้ใช้กลุ่มควบคุมที่เป็นอาสาสมัครที่ไม่มีรอยโรคใดๆ ในช่องปาก โดยจับคู่เพศและอายุกับกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากเช่นกัน

สำหรับสาเหตุหรือปัจจัยอื่นๆ ในการทำให้เกิดตับอักเสบหรือความผิดปกติของการทำงานของตับ อันได้แก่ การดื่มเครื่องดื่มผสมแอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี หรือการรับประทานยาที่เป็นพิษต่อตับ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุมพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ประวัติเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เช่น ประวัติการได้รับเลือดจากผู้อื่นของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน อีกทั้ง

ไม่มีผู้ป่วยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากและอาสาสมัครในกลุ่มควบคุมรายใดเลยที่มีประวัติติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น

แม้ว่าการศึกษาครั้งนี้จะพบความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาที่ได้ยังมีข้อจำกัดและไม่สามารถที่จะอธิบายเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลานัสในช่องปากและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้การศึกษานี้ยังมีข้อด้อย เนื่องจากขาดการเปรียบเทียบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคในช่องปากอื่นๆ รวมทั้งการหาอุบัติการณ์ของไลเคนพลานัสในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไว้สตับอักเสบ ซี เนื่องจากข้อจำกัดในการหาตัวอย่าง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ก็มีประโยชน์โดยเป็นการศึกษาเริ่มแรกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง และข้อมูลที่ได้สามารถนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาระดับสูงในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่ความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคไลเคนพลานัสต่อไป

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบของรอยโรคไลเคนพลานัสในผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ก็มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดย Carrozzo และคณะ (1996) พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จะพบมากใน ผู้ป่วยที่เป็นไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดแผลถลอก (ร้อยละ 58.8) มากกว่าผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดที่ไม่ใช่แผลถลอก (ร้อยละ 13.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .004$) Carrozzo และคณะ จึงได้เสนอว่าผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากโดยเฉพาะชนิดแผลถลอกควรได้รับการตรวจทางระบบเพื่อหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ซึ่งการศึกษาของ Carrozzo และคณะมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Bagan และคณะ (1992) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบหรือชนิดแผลถลอกจะมีแนวโน้มในการเป็นโรคตับเรื้อรังแม้ว่าแนวโน้มดังกล่าวจะไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ต่อมา Bagan และคณะ (1994) ได้ทำการศึกษาพบว่ากลุ่ม ผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มีระดับของ serum transaminase (alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase) เพิ่มสูงขึ้นจากระดับปกติจะมีร้อยละของการมีรอยโรคไลเคน พลานัสในช่องปากชนิดแผลถลอกสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มีระดับของ serum transaminase อยู่ในระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) เช่นเดียวกับที่ Gandolfo

และคณะ (1994) ได้รายงานกรณีผู้ป่วย 10 รายที่มีรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดแผลถลอกร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี

อย่างไรก็ตาม Bagan และคณะ (1998) ได้ศึกษาหาความชุกของการมีรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จำนวน 505 คน พบว่ามีความชุกของรอยโรคไลเคนพลานัสร้อยละ 3.36 โดยมีรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดร่างแหหรือเฉพาะรอยโรคสีขาว ร้อยละ 70.59 ส่วนรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบหรือแผลถลอก พบร้อยละ 29.41 ในขณะที่เมื่อศึกษาหาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก จำนวน 100 คน พบความชุกร้อยละ 23 โดยผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จำนวน 23 คน นี้ตรวจพบรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบหรือแผลถลอกจำนวน 17 คน (ร้อยละ 73.92) มากกว่ารอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดที่พบเป็นรอยโรคสีขาว ซึ่งพบจำนวน 6 คน (ร้อยละ 26.08) อย่างไรก็ตาม Bagan และคณะ ไม่ได้มีการอภิปรายเกี่ยวกับผลการศึกษาเรื่องนี้

ในขณะที่ Mignogna และคณะ (2000) ได้ทำการศึกษาลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากในผู้ป่วย 263 ราย โดยที่เป็นผู้ป่วย HCV–positive 76 ราย และผู้ป่วย HCV–negative 187 ราย และพบว่าไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดที่มีรอยโรคเป็นสีขาวคล้ายตาข่ายหรือร่างแห จะพบในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มี HCV–positive (ร้อยละ 25) มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มี HCV–negative (ร้อยละ 18.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .01$) ในขณะที่รอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดแผ่นฝ้าขาว (plaque form) กลับพบในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มี HCV–negative (ร้อยละ 15.5) มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มี HCV–positive (ร้อยละ 5.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .01$) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการมีรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดแผลถลอก (พบร้อยละ 27.2 ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคน พลานัสในช่องปากที่มี HCV–negative ส่วนกลุ่มที่มี HCV–positive พบร้อยละ 27.6) รวมทั้งชนิดฝ่อลีบด้วย (พบร้อยละ 5.3 ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มี HCV–negative ส่วนกลุ่มที่มี HCV–positive พบร้อยละ 5.2) Mignogna และคณะ จึงได้เสนอถึงความสำคัญในการตรวจการทำงานของตับในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากทุกราย รวมทั้งผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดที่ไม่มีอาการและมีเพียงรอยโรคสีขาวด้วย

สำหรับการศึกษานี้พบผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี 5 คน (ร้อยละ 8.33) จากจำนวนทั้งหมด 60 คน ในผู้ป่วย 5 คนนี้มีรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบ 2 ราย ชนิดแผลถลอก 1 ราย และชนิดฝ่อลีบร่วมกับชนิดแผลถลอก 2 ราย โดยที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีเฉพาะรอยโรคสีขาวในช่องปาก อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่สามารถบอกรูปแบบการกระจายของลักษณะรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากระหว่างผู้ป่วยไลเคน พลานัสในช่องปากที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี กับผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ได้อย่างชัดเจน เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี มีน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา อีกทั้งรูปแบบของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากที่พบมากที่สุดจากการศึกษานี้ คือ ชนิดฝ่อลีบ (พบร้อยละ 76.67) และรองลงมาคือชนิดแผลถลอก (พบร้อยละ 56.67) อยู่แล้ว ดังนั้นถ้าเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างศึกษาให้มากขึ้นอาจจะสามารถบอกถึงความแตกต่างของรูปแบบของรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากที่มีและไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ได้

หลายการศึกษาได้รายงานว่ารอยโรคไลเคนพลานัสในผู้ป่วยไลเคนพลานัสที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบ ซี มีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อได้รับการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า (Protzer และคณะ, 1993 ; Boccia และคณะ, 1993) บางรายงานพบว่าอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่ากระตุ้นให้เกิดรอยโรคไลเคนพลานัสขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี (Papini และคณะ, 1994 ; Schlesinger และคณะ, 1997 ; Varela และคณะ, 2000) บางรายงานพบว่ารอยโรค ไลเคนพลานัสมีอาการดีขึ้นหรือหายไปเมื่อได้รับการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า (Doutre และคณะ, 1992 ; Lapidoth และคณะ, 1996 ; Nagao และคณะ, 1999) และมีการศึกษาที่พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคไลเคนพลานัสเมื่อได้รับการรักษาด้วยอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า (Lodi และคณะ, 1997b) สำหรับการศึกษานี้การเกิดรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากของผู้ป่วยร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ไม่ได้เกี่ยวข้องกับอินเตอร์ฟีรอนอัลฟ่า เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายไม่ทราบว่าตนเองมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จึงไม่เคยได้รับการรักษาเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี มาก่อน

จากการศึกษานี้จึงพบว่าน่าจะมีความเป็นไปได้เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคน พลานัสในช่องปากกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี อย่างไรก็ตามยังมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสและกลุ่มควบคุมที่การวิจัยไม่สามารถควบคุมได้และควรคำนึงถึงด้วย เช่น

การได้รับยาสเตียรอยด์ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัส นอกจากนี้ด้วยรูปแบบของการศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาเริ่มแรกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคทั้งสองในประเทศไทย จึงทำให้ไม่สามารถที่จะอธิบายเกี่ยวกับกลไกของความสัมพันธ์ดังกล่าวได้ ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาในรายละเอียดที่ลึกลงไปเพื่อตอบปัญหาดังกล่าว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

ภาษาไทย

กอบกาญจน์ ทองประสม. 2543. รอยโรคในช่องปากที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

ยง ภู่วรวรรณ. 2539. ไวรัสตับอักเสบและการป้องกัน. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ.

สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล. 2543. เชื้อไวรัสตับอักเสบซี. ใน ตับอักเสบจากไวรัส หน้า 89-133. กรุงเทพมหานคร: ห้างหุ้นส่วนจำกัด บางกอกบล๊อก.

สุดา ลุยศิริโรจนกุล. 2543. การวินิจฉัยโรคตับอักเสบจากไวรัสทางห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยาและวิทยาภูมิคุ้มกัน. ใน สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล (บรรณาธิการ), ตับอักเสบจากไวรัส หน้า 346. กรุงเทพมหานคร: ห้างหุ้นส่วนจำกัด บางกอกบล๊อก.

ภาษาอังกฤษ

Allison, M.E.D., Wreghitt, T., Palmer, C.R., et al. 1994. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. J Hepatol 21: 1135-1139.

Alter, H.J. 1995. To C or not to C: these are the questions. Blood 87: 1681-1695.

Anonymous. 1995. Genetic diversity of hepatitis C virus: implication for pathogenesis, treatment, and prevention. Report of a meeting of Physicians and Scientists. Lancet 345: 562-566.

Arrieta, J.J., Rodriguez-Inigo, E., Casqueiro, M., et al. 2000. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti - hepatitis C virus - positive patient with and without oral lichen planus. Hepatology 32: 97-103.

Ayala, F., Balato, N., Tranfaglia, A., Guadagnino, V., and Orlando, R. 1986. Oral erosive lichen planus and chronic liver disease. J Am Acad Dermatol 14: 139-140.

Bagan, J.V., Aguirre, J.M., del Olmo, J.A., et al. 1994. Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 78: 337-342.

Bagan, J.V., Ramon, C., Gonzalez, L., et al. 1998. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 85: 532-536.

Bagan-Sebastian, J.V., Milian-Masanet, M.A., Penarrocha-Diago, M., and Jimenez, Y. 1992. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. J Oral Maxillofac Surg 50: 116-118.

Bellman, B., Reddy, R.K., and Falanga, V. 1995. Lichen planus associated with hepatitis C (letter). Lancet 346: 1234.

Boccia, S., Gamberini, S., Dalla-Libera, M., Strumia, R., and Venturini, D. 1993. Lichen planus and interferon therapy for hepatitis C. Gastroenterology 105: 1921-1922.

Borghelli, R.F., Pettiniari, I.L., Chuchurru, J.A., and Stirparo, M.A. 1993. Oral lichen planus in patients with diabetes: an epidemiologic study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 75: 498-500.

Boyd, A.S., and Neldner, K.H. 1991. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 25: 593-612.

Boyd, A.S., Nanney, L.B., and King, L.E.Jr. 1998. Immunoperoxidase evaluation of lichen planus biopsies for hepatitis C virus. Int J Dermatol 37: 260-262.

Carrozzo, M., and Gandolfo, S. 1999. The management of oral lichen planus. Oral Diseases 5: 196-205.

Carrozzo, M., Carbone, M., Gandolfo, S., Valente, G., Colombatto, P., and Ghisetti, V. 1997. An atypical verrucous carcinoma of the tongue arising in a patient with oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection. Oral Oncology 33: 220-225.

Carrozzo, M., Gandolfo, S., Carbone, M., et al. 1996. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus. A prospective case-control study. J Oral Pathol Med 25: 527-533.

Choo, Q.L., Kuo, G., Weiner, A.J., Overby, L.R., Bradley, D.W., and Houghton, M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244: 359-362.

Chosidow, O., Lunel, F., Fretz, C., Szpirglas, H., and Frances, C. 1997. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: a fortuitous association? Arch Dermatol 133: 1052-1053.

Christensen, E., Holmstrup, P., Wiberg-J∅rgensen, F., Neumann-Jensen, B., and Pindborg, J.J. 1977. Arterial blood pressure in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol 6: 139-142.

Clifford, B.D., Donahue, D., Smith, L., et al. 1995. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 21: 613-619.

Contu, L., Carcassi, C., La Nasa, G., Leone, L., Mulargia, M., and Ledda, A. 1988. HLA and lichen planus. Ital Gen Rev Dermatol 25: 95.

Cottoni, F., Solinas, A., Piga, M.R., Tocco, A., Lissia, M., and Cerimele, D. 1988. Lichen planus, chronic liver diseases, and immunologic involvement. Arch Dermatol Res 280(Suppl): s55-s60.

Cribier, B., Garnier, C., Laustriat, D., et al. 1994. Lichen planus and hepatitis C virus infection: An epidemiologic study. J Am Acad Dermatol 31: 1070-1072.

Del Olmo, J.A., Bagan, J.V., Rodrigo, J.M., Serra, M.A., Wassel, A.H., Aparisi, L., et al. 1989. Oral lichen planus and hepatic cirrhosis (letter). Ann Int Med 110: 666.

Divano, M.C., Parodi, A., and Rebora, A. 1992. Lichen planus, liver kidney microsomal (LKM1) antibodies and hepatitis C virus-antibodies. Dermatology 185: 132-133.

Divano, M.C., Parodi, A., and Rebora, A. 1994. Anti-GOR antibodies in lichen planus. Dermatology 188: 205-206.

Doutre, M.S. Beylot, C., Couzigou, P., Long, P., Royer, P., and Beylot, J. 1992. Lichen planus and virus C hepatitis: Disappearance of the lichen under interferon alpha therapy (letter). Dermatology 184: 229.

Dupond, A.S., Lacour, J.P., Lafont, C., and Ortonne, J.P. 1998. Prevalence du virus de l'hepatite C dans le lichen erosif buccal. Ann Dermatol Venereol 125: 676-678.

Dusheiko, G.M., Khakoo, S., Soni, P., and Grellier, L. 1996. A rational approach to the management of hepatitis C infection. BMJ 312: 357-364.

Dusheiko, G.M., Smith, M., and Scheuer, P.J. 1990. Hepatitis C virus transmitted by human bite. Lancet 336: 503-504.

Dusheiko, G.M., Soni, P., Dhillon, A.P., and Harrison, T.J. 1995. Genetic diversity of hepatitis C virus: implications for pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet 345: 562-566.

Eisen, D. 1993. The therapy of oral lichen planus. Crit Rev Oral Biol Med 4: 141-158.

El-Kabir, M., Scully, C., Porter, S., Porter, K., and MacNamara, E. 1993. Liver function in UK patients with oral lichen planus. Clin Exp Dermatol 18: 12-16.

Ferri, C., La Civita, L., Monti, M., et al. 1995. Can type C hepatitis infection be complicated by malignant lymphoma? (letter). Lancet 346: 1426-1427.

Ficarra, G., Flaitz, C.M., Gaglioti, D., Piluso, S., Milo, D., Adler-Storthz, K., et al. 1993. White lichenoid lesions of the buccal mucosa in patients with HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 76: 460-466.

Figueiredo, J.F., Borges, A.S., Martinez, R., et al. 1994. Transmission of hepatitis C virus but not human immunodeficiency virus type 1 by a human bite. Clin Infect Dis 19: 546-547.

Finne, K., Goransson, K., and Winkler, L. 1982. Oral lichen planus and contact allergy to mercury. Int J Oral Surg 11: 236-239.

Gandolfo, S., Carbone, M., Carrozzo, M., and Gallo, V. 1994. Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: is there a relationship? A report of 10 cases. J Oral Pathol Med 23: 119-122.

Gandolfo, S., Gallo, V., Carbone, M., Zulian, P., and Carrozzo, M. 1992. Oral lichen planus and liver pathology. I. The prevalence of liver damage in a case load of 96 patients with lichen planus. Minerva Stomatol 41: 203-207.

GISED (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia). 1991. Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases: Alopecia areata and ulcerative colitis. Arch Dermatol 127: 688-691.

GISED (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia). 1990. Lichen planus and liver diseases: a multi centre case-control study. BMJ 300: 227-230.

Graham-Brown, R.A.C., Sarkany, I., and Sherlock, S. 1982. Lichen planus and primary biliary cirrhosis. Br J Dermatol 106: 699-703.

Grote, M., Reichart, P.A., Berg, T., and Hopf, U. 1998. Hepatitis C virus (HCV)-infection and oral lichen planus. J Hepatol 29: 1034-1035.

Gumber, S.C., and Chopra, S. 1995. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. Ann Intern Med 123: 615-620.

Haddad, J., Deny, P., Munz-Gotheil, C., et al. 1992. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 339: 321-323.

Halevy, S., Zamir, R., Gazit, E., and Feuerman, E.J. 1979. HLA system in relation to carbohydrate metabolism in lichen planus. Br J Dermatol 100: 683-686.

Hampf, B.G., Malmstrom, M.J., Aalberg, V.A., Hannula, J.A., and Vikkula, J. 1987. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 63: 429-432.

Hollinger, F.B. and Dreesman, G.R. 1992. Hepatitis viruses. In N.R. Rose (ed.), Manual of clinical laboratory immunology. 4th ed. pp. 634-650. Washington, D.C.: American Society for Microbiology.

Holmstrup, P., SchiØtz, A.W., Hyug, D., and Westergaard, W. 1990. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 585-590.

Hoofnagle, J.H., and Di Bisceglie, A.M. 1997. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 336: 347-356.

Houghton, M. 1996. Hepatitis C Viruses. In B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (ed.), Fields Virology. 3rd ed. pp. 1035-1055. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

Imhof, M., Popal, H., Lee, J.H., et al. 1997. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. Dermatology 195: 1-5.

Ingafou, M., Lodi, G., Olsen, I., and Porter, S.R. 1997. Oral lichen planus is not associated with IgG circulating antibodies to epithelial antigens. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod 84: 175-178.

Ingafou, M., Porter, S.R., Scully, C., and Teo, C.G. 1998. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. Int J Oral Maxillofac Surg 27: 65-66.

Jolly, M., and Nobile, S. 1977. Vitamin status of patients with oral lichen planus. Aust Dent 22: 446-450.

Jontell, M., Watts, S., Wallstrom, M., Levin, L., and Sloberg, K. 1990. Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. J Oral Pathol Med 19: 273-277.

Jorge Jr, J., Lopes, M.A., de Almeida, O.P., and Scully, C. 1994. Oral lichen planus and chronic active hepatitis B: a salutary tale. Dental Update October: 335-337.

Kanistanon, D., Neelamek, M., Dharakul, T., and Songsivilai, S. 1997. Genotypic distribution of hepatitis C virus in different regions of Thailand. J Clin Microbiol 35: 1772-1776.

Katayama, T., Mazda, T., Kikuchi, S., et al. 1992. Improved serodiagnosis of non-A, non-B hepatitis by an assay detecting antibody to hepatitis C virus core antigen. Hepatology 15: 391-394.

Katz, M., and Pisanty, S. 1985. Oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis (letter). J Am Acad Dermatol 12: 719.

Korkij, W., Chuang, T.Y., Soltani, K. 1984. Liver abnormalities in patients with lichen planus. A retrospective case-control study. J Am Acad Dermatol 1: 609-615.

Laine, J., Kalimo, K., Forssell, H., and Happonen, R-P. 1992. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. Br J Dermatol 126: 10-15.

Lamey, P-J., Gibson, J., Barclay, S.C., and Miller, S. 1990. Grinspan’s syndrome: a drug-induced phenomenon? Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70: 184-185.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Lamey, P-J., McCartan, B.E., MacDonald, D.G., and MacKie, R.M. 1995. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 79: 44-49.

Lapidoth, M., Arber, N., Ben-Amitai, D., and Hagler, J. 1996. Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis and to hepatitis C virus infection. Acta Derm Venereol (Stockh) 77: 171-172.

Lin, S.C., and Sun, A. 1990. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med 19: 298-300.

Lind, P. 1988. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Acta Odontol Scand 46: 63-65.

Lind, P.O., Hurlen, B., Lyberg, T., and Aas, E. 1986. Amalgam-related oral lichenoid reaction. Scand J Dent Res 94: 448-451.

Lodi, G., and Porter, S.R. 1997a. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a short review. Oral Diseases 3: 77-81.

Lodi, G., Carrozzo, M., Hallett, R., et al. 1997b. HCV genotypes in Italian patients with HCV-related oral lichen planus. J Oral Pathol Med 26: 381-384.

Lodi, G., Olsen, I., Piattelli, A., D'Amico, E., Artese, L., and Porter S.R. 1997c. Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV) infection. J Oral Pathol Med 26: 36-39.

Lodi, G., Porter, M.D., and Scully, C. 1998. Hepatitis C virus infection: review and implications for the dentist. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 86: 8-22.

Lowe, N.J., Cudworth, A.G., and Woodrow, J.C. 1976. HLA antigens in lichen planus. Br J Dermatol 96: 169-171.

MacLeod, R.I. 1992. Psychological factors in oral lichen planus (letter). Br Dent J 173: 88.

Martell, M., Esteban, J.I., Quer, J., et al. 1992. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. J Virol 66: 3225-3229.

McCartan, B.E. 1995. Psychological factors associated with oral lichen planus. J Oral Pathol Med 24: 273-275.

Michel, G., Ritter, A., Gerken. G., et al. 1992. Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. Lancet 339: 267-269.

Mignogna, M.D., Lo Muzio, L., Favia, G., Mignogna, R.E., Carbone, R., and Bucci, E. 1998. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. Int J Dermatol 37: 575-578.

Mignogna, M.D., Muzio, L.L., Russo, L.L., Fedele, S., Ruoppo, E., and Bucci, E. 2000. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. Int J Dermatol 39: 134-139.

Mishiro, S., Hoshi, Y., Takeda, K., et al. 1990. Non-A, non-B hepatitis specific antibodies directed at host–derived epitope : Implication for an autoimmune process. Lancet 336: 1400-1403.

Miyakawa, H., Okamoto, H., and Mayumi, M. 1995. Classifying hepatitis C virus genotypes. Molecular Medicine Today 1: 20-25.

Mobacken, H., Nilsson, L.A., Olsson, R., and Sloberg, K. 1984. Incidence of liver disease in chronic lichen planus of the mouth. Acta Derm Venereol 64: 70-73.

Mokni, M., Rybojad, M., Puppin, D.Jr., et al. 1991. Lichen planus and hepatitis C virus. J Am Acad Dermatol 24: 792.

Monk, B. 1985. Lichen planus and the liver. J Am Acad Dermatol 12: 122-124.

Nagao, Y., Sata, M., Itoh, K., et al. 1996. Quantitative analysis of HCV RNA and genotype in patients with chronic hepatitis C accompanied by oral lichen planus. Eur J Clin Invest 26: 495-498.

Nagao, Y., Sata, M., Noguchi, S., et al. 1997. GB virus infection in patients with oral cancer and oral lichen planus. J Oral Pathol Med 26: 138-141.

Nagao, Y., Sata, M., Tanikawa, K., et al. 1995. Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan. Euro J Clin Invest 25: 910-914.

Neville, B.W., Damm, D.D., Allen, C.M., and Bouquot, J.E. 1995. Oral & maxillofacial pathology. Philadelphia: W.B. Saunders Company.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Papini, M., Bruni, P.L., Bettacchi, A., and Liberati, F. 1994. Sudden onset of oral ulcerative lichen in a patient with chronic hepatitis C on treatment with alfa-interferon. Int J Dermatol 33: 221-222.

Parodi, A., and Cardo, P.P. 1990. Patients with erosive lichen planus may have antibodies directed to a nuclear antigen of epithelial cells: a study on the antigen nature. J Invest Dermatol 94: 689-693.

Pastore, G., Mono, L., Santantonio, T., et al. 1985. Monophasic and polyphasic pattern of alanine aminotransferase in acute non-A, non-B hepatitis. Clinical and prognostic implications. Hepatogastroenterology 32: 155-158.

Pawlotsky, J.M., Tsakiris, L., Roudot-Thoraual, F., et al. 1995a. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. J Infect Dis 171: 1607-1610.

Pawlotsky, J-M., Benchiki, H., Pellet, C., et al. 1995b. Lichen planus and hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis: evaluation of HCV genotypes (letter). Br J Dermatol 133: 666.

Pindborg, J.J., Mehta, F.S., Daftary, D.K., Gupta, R.C., and Bhonsle, R.B. 1972. Prevalence of oral lichen planus among 7639 Indian villagers in Kerala, South India. Acta Derm Venereol (Stockh) 52: 216-220.

Porter, K., Klouda, P., Scully, C., Bidwell, J., and Porter, S. 1993. Class I and II HLA antigens in British patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 75: 176-180.

Porter, S.R., Kirby, A., Olsen, I., and Barrett, W. 1997a. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: A review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 83: 358-366.

Porter, S.R., Lodi, G., Chandler, K., and Kumar, N. 1997b. Development of squamous cell carcinoma in hepatitis C virus-associated lichen planus. Oral Oncology 33: 58-59.

Potts, A.J.C., Hamburger, J., and Scully, C. 1987. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 64: 541-543.

Powell, F.C., Rogers III, R.S., and Dickson, E.R. 1984. Lichen planus and chronic active hepatitis (letter). J Am Acad Dermatol 5: 841.

Powell, F.C., Rogers, R.S., and Dickson, E.R. 1983. Primary biliary cirrhosis and lichen planus. J Am Acad Dermatol 9: 540-545.

Powell, F.C., Rogers, R.S., Dickson, E.R., and Breanndan-Moore, S. 1986. An association between HLA-DR1 and lichen planus. Br J Dermatol 114: 473-478.

Protzer, U., Ochsendorf, F.R., Leopolder-Ochsendorf, A., Holtermuller, K-H. 1993. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. Gastroenterol 104: 903-905.

Rebora, A. 1994. Hepatitis viruses and lichen planus. Arch Dermatol 130: 1328-1329.

Rebora, A., and Rongioletti, F. 1984. Lichen planus and chronic active hepatitis. A retrospective survey. Acta Derm Venereol 64: 52-56.

Rebora, A., Patri, P., Rampini, E., et al. 1978. Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis. Ital Gen Rev Dermatol 15: 123-131.

Rebora, A., Robert, E., and Rongioletti, F. 1992. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. J Dermatol Sci 4: 38-41.

Rebora, A., Rongioletti, F., and Canepa, A. 1982. Chronic active hepatitis and lichen planus. Acta Derm Venereol 62: 351-352.

Regezi, J.A. and Sciubba, J. 1993. Oral pathology: Clinical-pathologic correlations. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company.

Reichard, O., Norkrans, G., Fryden, A., Braconier, J.H., Sonnerborg, A., and Weiland, O. 1998. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet 351: 83-87.

Roll, J., Boyer, J.L., Barry, D., and Klatskin, G. 1983. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 308: 1-7.

Roy, K.M., and Bagg, J. 1999. Hepatitis C virus and oral disease: a critical review. Oral Diseases. 5: 270-277.

Roy, K.M., Dickson, E.M., Staines, K.S., and Bagg, J. 2000. Hepatitis C virus and oral lichen planus/lichenoid reactions: lack of evidence for an association. Clin Lab 46: 251-254.

Sanchez-Perez, J., Castro De, M., Buezo, G.F., Fernandez-Herrera, J., Borque, M.J., and Garcia-Diez, A. 1996. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. Br J Dermatol 134: 715-719.

Sata, M., Nagao, Y., Suzuki, H., et al. 1996. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. [Abstract] Hepatology 20: A1312.

Saurat, J.H., Lemarchand, F., Hors, J., Nunez-Roldan, A., Gluckman, E., and Dausset, J. 1977. HLA markers and lymphocytotoxins in lichen planus. Arch Dermatol 113: 1719-1720.

Schlesinger, T.E., Camisa, C., Gay, J.D., and Bergfeld, W.F. 1997. Oral erosive lichen planus with epidermolytic hyperkeratosis during interferon alfa-2b therapy for chronic hepatitis C virus infection. J Am Acad Dermatol 36: 1023-1025.

Scully, C., and El-Kom, M. 1985. Lichen planus: review and update in pathogenesis. J Oral Pathol Med 14: 431-438.

Scully, C., Beyli, M., Ferreiro, M.C., et al. 1998. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med 9: 86-122.

Scully, C., Porter, S.R., and Eveson, J.W. 1993. Oral lichen planus and coeliac disease. Lancet 341: 1660.

Scully, C., Potis, A.J.C., Hamburger, J., Wiesenfeld, D., McKee, J.I., and Elkom, M. 1985. Lichen planus and liver disease: how strong is the association?. J Oral Pathol 14: 224-226.

Seehafer, J.R., Roger, B.S., Fleming, C.R., et al. 1981. Lichen planus –like lesions caused by penicillamine in primary biliary cirrhosis. Arch Dermatol 117: 140-142.

Shuttleworth, D., Graham-Brown, R.A.C., and Campbell, A.C. 1986. The autoimmune background in lichen planus. Br J Dermatol 115: 199-203.

Silverman, S.Jr., Gorsky, M., Lozada-Nur, F., and Giannotti, K. 1991. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 72: 665-670.

Simon, M.Jr., Djawari, D., and Schonberger, A. 1984. HLA antigens associated with lichen planus. Clin Exp Dermatol 9: 435.

Tan, R.S.H. 1974. Thymoma, acquired hypogammaglobulinaemia, lichen planus, alopecia areata. Proc R Soc Med 67: 196-198.

Tanei, R., Watanabe, K., and Nishiyama, S. 1995. Clinical and histopathologic analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C. J Dermatol 22: 316-323.

Tran, A., Quaranta, J.F., Benzaken, S., et al. 1993. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with hepatitis C before interferon therapy. Hepatology 18: 253-257.

Valsecchi, R., Bontempelli, M., Rossi, A., Bellavita, P., Barcella, A., DiLandro, A., et al. 1988. HLA-DR and DQ antigens in lichen planus. Acta Derm Venereol 68: 77-80.

Van den Haute, V., Antoine, J.L., and Lachapelle, J.M. 1989. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruptions and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. Dermatologica 179: 10-13.

Van der Meij, E.H., and Van der Waal, I. 2000. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from the Netherlands. J Oral Pathol Med 29: 255-258.

Van der Poel, C.L., Cuypers, H.T., and Reesink, H.W. 1994. Hepatitis C virus six years on. Lancet 344: 1475-1479.

Veien, N.K., Risum, G., Jorgensen, P., and Svejgaard, A. 1979. HLA antigens in patients with lichen planus. Acta Derm Venereol 59: 205-209.

Walsh, L.J., Savage, N.W., Ishii, T., and Seymour, G.J. 1990. Immunopathogenesis of oral lichen planus. J Oral Pathol Med 19: 389-396.

Watanabe, T., Ohishi, M., Tanaka, K., and Sato, H. 1986. Analysis of HLA antigens in Japanese with oral lichen planus. J Oral Pathol 15: 529-533.

WHO Collaborating Center for Oral Precancerous Lesions. 1978. Definitions of Leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 46: 518-539.

Wilber, J.C. 1995. Hepatitis C virus. In P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover, and R.H. Yolken (ed.), Manual of Clinical Microbiology, 6th ed. pp. 1050-1055. Washington, D.C.: American Society for Microbiology.

Wiles, J.C., and Lynch, P.J. 1984. Lichen planus and liver disease. J Am Acad Dermatol 10: 671-672.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

เอกสารประกอบคำแนะนำการศึกษาผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก ใบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยและผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

เอกสารประกอบคำแนะนำการศึกษาผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก

ผู้ทำการศึกษาหลัก **ทพญ. ปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์**

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ศ. ทพญ. กอบกาญจน์ ทองประสม ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก
คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ. นพ. ยง ภู่วรวรรณ หน่วยปฏิบัติการวิจัยไวรัสตับอักเสบ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความผิดปกติที่พบในช่องปากของท่าน เป็นโรคเรื้อรังของเยื่อเมือกและผิวหนังโรคหนึ่ง ชื่อ “ไลเคนพลานัส” มีลักษณะเป็นลายเส้นสีขาวเรียงตัวคล้ายตาข่าย ร่างแห หรือลายลูกไม้ อาจปรากฏการอักเสบแดงหรือแผลถลอกร่วมด้วย

จากการที่ตรวจพบรอยโรคไลเคนพลานัสในช่องปากของท่าน ท่านจะได้รับการรักษาตามปกติโดยได้รับการตรวจรักษาและยา ที่คลินิกบัณฑิตศึกษา ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะ ผู้ศึกษาวิจัยต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และการเกิดโรคไลเคนพลานัสในช่องปาก ซึ่งจะทำการศึกษาโดยการตรวจเลือดและตรวจชิ้นเนื้อ การศึกษานี้จะไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับยาและวิธีการรักษาใด ๆ ทั้งสิ้น นอกจากจะเก็บข้อมูลที่อาจจะเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และโรคไลเคนพลานัสในช่องปาก เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง และเพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษาในอนาคตต่อไป

ประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษานี้

ได้รับการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ซึ่งอาจจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไลเคนพลานัสในช่องปากของท่าน ด้วยวิธีการพิเศษทางอณูชีววิทยารวมทั้งได้รับการตรวจสภาวะการทำหน้าที่ของตับ โดยท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใด ๆ นอกจากนี้ถ้าพบว่าท่านมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จะมีการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยโดยผู้ที่อยู่ในทีมการศึกษาด้วย

อันตรายจากการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาหาความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี และโรคไลเคนพลานัสในช่องปาก โดยดูจากประวัติและมีการตรวจเลือดในปริมาณ 8 ซีซี เพียง 1 ครั้ง โดยใช้เข็มปลอดเชื้อเพื่อนำมาตรวจ อันตรายที่อาจจะเกิดจากการตรวจเลือดพบได้น้อยมาก เช่น อาจมีรอยช้ำบริเวณเจาะเลือดเพียงเล็กน้อย ซึ่งหายได้เองภายใน 7 วัน ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการเจาะเลือดดังกล่าว จะทำการรักษา

พยาบาลให้โดยไม่คิดมูลค่า โดยผู้รับผิดชอบคือ ทพญ. ปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์ ซึ่งสามารถติดต่อได้ที่ คลินิกบัณฑิตศึกษา ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 2188768

ความร่วมมือในการศึกษา

แม้ว่าผู้ศึกษาวิจัยจะมีความปรารถนาให้ท่านเข้าร่วมการศึกษา แต่ความร่วมมือในการศึกษานี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ และการเข้าร่วมหรือการปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาของท่าน ผู้ที่อยู่ในทีมการศึกษาวิจัยยินดีจะตอบข้อข้องใจของท่านด้วยความเต็มใจและจะเก็บข้อมูลของท่านเป็นความลับ โดยจะนำเสนอในรูปผลงานวิจัยรวมเท่านั้น พร้อมกันนี้ท่านจะได้รับสำเนายินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วย 1 ชุด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา "การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก"

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจทุกประการและได้ลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้ด้วยความสมัครใจ

....

( ) ผู้เข้าร่วมโครงการ

....

(ทพญ. ปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์)

ผู้ทำการศึกษา การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก

....

( ) พยาน

....

( ) พยาน

....

(ศ. ทพญ. กอบกาญจน์ ทองประสม)

....

(ศ.นพ. ยง ภู่วรวรรณ)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

No. ……………………

Code …………………

Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus

Date……………………………2000

Referrer physician : **Miss Poramaporn Klanrit**

Institute : **Oral medicine department, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University**

1. General information

Name…………………………………………….. Age…………years HN…………..

Address……………………………………………………………………………………..

……………………………………………………………………….. Tel……………………

Sex ○ Male ○ Female

Occupation ……………………………………………………………………………..

2. Medical history

2.1 Jaundice

○ no ○ yes (duration) ………………………………………………………….

2.2 Acute hepatitis

○ no ○ yes (duration) ………………………………………………………….

2.3 History of liver dysfunction

○ no ○ yes (duration) ………………………………………………………….

2.4 Previous surgery

○ no ○ yes (duration and type) ………………………………………………….

2.5 Blood transfusion

○ no ○ yes (duration and frequency) ……………………………………….

2.6 Smoking

○ no ○ yes (amount, duration and frequency) ……………………………

2.7 Alcohol consumption

○ no ○ yes (amount, duration, type and frequency) ……………………..

2.8 Hepatotoxic drug

○ no ○ yes (duration, type and frequency) ………………………………….

2.9 Intravenous drug abuse

○ no ○ yes (duration, type and frequency) ………………………………….

2.10 Others such as family history of liver disorder, betel nut chewing,…, etc.

○ no ○ yes (duration) ………………………………………………………….

3. Location of lichen planus

……….buccal mucosa ……….mucobuccal fold ……….gingiva ……….lip

……….palate ……….floor of mouth ……….tongue ……….others

4. Duration of lichen planus ……………….months

5. Biopsy specimen

Area……………………… No. …………………..

6. Clinical diagnosis ……………………………………….

7. Histopathological diagnosis……………………………

8. Liver function test

8.1 serum alanine aminotransferase (ALT) …………………….UI/l

8.2 serum aspartate aminotransferase (AST) …………………UI/l

9. Serum virological assay

HBs Ag	○ positive	○ negative
Anti-HCV Ab (ELISA)	○ positive	○ negative
HCV-RNA (RT-PCR)	○ positive	○ negative

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
เลขรับที่ 2725
วันที่ 1 พ.ย. 43 เวลา 10.00
ผู้รับ ....

บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร 256-4455, 4493

ที่ วจ.172/2543 วันที่ 20 ตุลาคม พ.ศ. 2543

เรื่อง แจ้งผลพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

เรียน หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์

จากการประชุมคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 8/2543 ในวันพฤหัสบดี ที่ 28 กันยายน พ.ศ. 2543 ได้พิจารณาโครงร่างวิทยานิพนธ์ จากนิสิตมหาบัณฑิต คณะทันตแพทยศาสตร์ เรื่อง เรื่อง "การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปาก" ซึ่ง ทพญ.ปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์ เป็นผู้เสนอโครงร่างวิทยานิพนธ์

ที่ประชุมมีมติให้ผ่านปัญหาจริยธรรมได้

จึงเรียนมาเพื่อทราบ และโปรดดำเนินการแจ้งให้ผู้วิจัยทราบด้วย จักเป็นพระคุณยิ่ง

(ลายมือชื่อ)

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)
รองคณบดีฝ่ายวิจัย

[illegible]

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

NO.221/2000

Study Protocol and Consent Form Approval

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand has approved the following study to be carried out according to the protocol and Informed consent dated and/or amended as follows:

Study Title	:Hepatitis C virus infection inpatients with oral lichen planus
Study Code	:-
Centre	:Chulalongkorn University
Principal Investigator	:Miss Poramaporn Klanrit
Protocol Date	:06 September 2000
Amendment (s) Included	:-
Amendment (s) Date (s)	:-

A list of the Ethics Committee members (names and positions) present at the Ethics Committee meeting on the date of approval of this study has been attached.

This Study Protocol Approval Form will be forwarded to the Principal Investigator.

Chairman of Ethics Committee : ....

(Signature)
Professor Dr. Anek Aribarg

Associate Dean for Research Affairs : ....

(Signature)
Associate Professor Dr. Tada Sueblinvong

Date of Approval :September 28, 2000

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของอายุระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

Explore

group

Case Processing Summary

	group	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
AGE	lp	60	100.0%	0	.0%	60	100.0%
	normal	60	100.0%	0	.0%	60	100.0%

Descriptives

	group			Statistic	Std. Error
AGE	lp	Mean		47.0833	1.5997
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	43.8824	
			Upper Bound	50.2843	
		5% Trimmed Mean		47.2593	
		Median		49.5000	
		Variance		153.535	
		Std. Deviation		12.3909	
		Minimum		22.00	
		Maximum		70.00	
		Range		48.00	
		Interquartile Range		17.0000	
		Skewness		-.250	.309
		Kurtosis		-.736	.608

group				Statistic	Std. Error
normal	Mean			47.0333	1.6142
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		43.8033	
		Upper Bound		50.2633	
	5% Trimmed Mean			47.1481	
	Median			48.5000	
	Variance			156.338	
	Std. Deviation			12.5035	
	Minimum			22.00	
	Maximum			70.00	
	Range			48.00	
	Interquartile Range			17.7500	
	Skewness			-.193	.309
	Kurtosis			-.762	.608

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov[a]		
	group	Statistic	df	Sig.
AGE	lp	.093	60	.200*
	normal	.081	60	.200*

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

T-Test

Group Statistics

	group	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
AGE	Ip	60	47.0833	12.3909	1.5997
	Normal	60	47.0333	12.5035	1.6142

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances	
		F	Sig.
AGE	Equal variances assumed	.002	.966
	Equal variances not assumed		

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means						
							95%Confidence Interval of the Mean	
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
AGE	Equal variances assumed	.022	118	.982	5.000E-02	2.2726	-4.4503	4.5503
	Equal variances not assumed	.022	117.990	.982	5.000E-02	2.2726	-4.4503	4.5503

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
ALT (LP)	60	30.7167	23.8463	7.00	125.00
ALT (normal)	60	21.6167	11.3676	5.00	51.00
AST (LP)	60	38.0333	25.0078	7.00	111.00
AST (normal)	60	25.7333	10.8532	10.00	62.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ALT (LP)	ALT (normal)	AST (LP)	AST (normal)
N		60	60	60	60
Normal Parameters[a,b]	Mean	30.7167	21.6167	38.0333	25.7333
	Std. Deviation	23.8463	11.3676	25.0078	10.8532
Most Extreme Differences	Absolute	.211	.108	.171	.090
	Positive	.211	.108	.171	.090
	Negative	-.160	-.100	-.123	-.074
Kolmogorov-Smirnov Z		1.634	.383	1.327	.696
Asymp. Sig. (2-tailed)		.010	.484	.059	.719

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ALT	LP	60	66.47	3988.00
	normal	60	54.53	3272.00
	Total	120		
AST	LP	60	68.89	4133.50
	normal	60	52.11	3126.50
	Total	120		

Test Statistics[a]

	ALT	AST
Mann-Whitney U	1442.000	1296.500
Wilcoxon W	3272.000	3126.500
Z	-1.880	-2.644
Asymp. Sig. (2-tailed)	.060	.008

a. Grouping Variable: group

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Frequencies

	group	N
ALT	LP	60
	normal	60
	Total	120
AST	LP	60
	normal	60
	Total	120

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Test Statistics[a]

		ALT	AST
Most Extreme Differences	Absolute	.183	.350
	Positive	.000	.017
	Negative	-.183	-.350
Kolmogorov-Smirnov Z		1.004	1.917
Asymp. Sig. (2-tailed)		.266	.001

การเปรียบเทียบความแตกต่างของประวัติทางการแพทย์ต่าง ๆ จำนวนผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase ผลการตรวจ hepatitis B surface antigen และผลการตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

jaundice * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
jaundice	jaundice	4	2	6
	no jaundice	56	58	114
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.702[b]	1	.402		
Continuity Correction[a]	.175	1	.675		
Likelihood Ratio	.715	1	.398		
Fisher's Exact Test				.679	.340
Linear-by-Linear Association	.696	1	.404		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

acutehep * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
acutehep	acute hepatitis	3	2	5
	no acute hepatitis	57	58	115
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.209[b]	1	.648		
Continuity Correction[a]	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.210	1	.647		
Fisher's Exact Test				1.000	.500
Linear-by-Linear Association	.207	1	.649		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

liverdys * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
liverdys	liver dysfunction	6	3	9
	no liver dysfunction	54	57	111
Total		60	60	120

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.081[b]	1	.298		
Continuity Correction[a]	.480	1	.488		
Likelihood Ratio	1.100	1	.294		
Fisher's Exact Test				.491	.245
Linear-by-Linear Association	1.072	1	.300		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.50.

sur * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
sur	surgery	31	26	57
	no surgery	29	34	63
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.835[b]	1	.361		
Continuity Correction[a]	.535	1	.465		
Likelihood Ratio	.836	1	.360		
Fisher's Exact Test				.465	.232
Linear-by-Linear Association	.828	1	.363		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 28.50.

blood * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
blood	blood transfusion	6	2	8
	no blood transfusion	54	58	112
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.143[b]	1	.143		
Continuity Correction[a]	1.205	1	.272		
Likelihood Ratio	2.236	1	.135		
Fisher's Exact Test				.272	.136
Linear-by-Linear Association	2.125	1	.145		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.00.

smoking * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
smoking	smoking	4	4	8
	no smoking	56	56	112
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000[b]	1	1.000		
Continuity Correction[a]	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test				1.000	.641
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.00.

alcohol * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
alcohol	alcohol	4	3	7
	no alcohol	56	57	113
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.152[b]	1	.697		
Continuity Correction[a]	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.152	1	.696		
Fisher's Exact Test				1.000	.500
Linear-by-Linear Association	.150	1	.698		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.50.

alcohol1 * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
alcohol1	alcohol1		3	3
	no alcohol1	60	57	117
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.077[b]	1	.079		
Continuity Correction[a]	1.368	1	.242		
Likelihood Ratio	4.236	1	.040		
Fisher's Exact Test				.244	.122
Linear-by-Linear Association	3.051	1	.081		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.50.

drug * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
drug	drug	8	5	13
	no drug	52	55	107
Total		120	120	120

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.776[b]	1	.378		
Continuity Correction[a]	.345	1	.557		
Likelihood Ratio	.783	1	.376		
Fisher's Exact Test				.558	.279
Linear-by-Linear Association	.770	1	.380		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.50.

alt1 * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
alt1	elevated ALT	15	6	21
	normal ALT	45	54	99
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.675[b]	1	.031		
Continuity Correction[a]	3.694	1	.055		
Likelihood Ratio	4.804	1	.028		
Fisher's Exact Test				.053	.026
Linear-by-Linear Association	4.636	1	.031		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10.50.

ast1 * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
ast1	elevated AST	26	6	32
	normal AST	34	54	88
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	17.045[b]	1	.000		
Continuity Correction[a]	15.384	1	.000		
Likelihood Ratio	18.062	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	16.903	1	.000		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16.00.

hbsag * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
hbsag	HBs Ag	6	6	12
	no HBs Ag	54	54	108
Total		60	60	120

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000[b]	1	1.000		
Continuity Correction[a]	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test				1.000	.619
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.00.

hcv * group

Crosstab

Count

		group		Total
		LP	normal	
hcv	HCV infection	5		5
	no HCV infection	55	60	115
Total		60	60	120

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.217[b]	1	.022		
Continuity Correction[a]	3.339	1	.068		
Likelihood Ratio	7.149	1	.088		
Fisher's Exact Test				.057	.029
Linear-by-Linear Association	5.174	1	.023		
N of Valid Cases	120				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวปรมาภรณ์ กลั่นฤทธิ์ เกิดวันที่ 24 มิ.ย. พ.ศ. 2518 ที่จังหวัดอุดรธานี สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีทันตแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยม) จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2539 และได้เข้ารับราชการที่ภาควิชาวินิจฉัยโรคช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น หลังจากนั้นได้เข้าศึกษาต่อในระดับวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเวชศาสตร์ช่องปาก ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2542

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย