



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การแสดงออกของอินเตอร์เฟอรอน-แกมมาในผู้ป่วยโรคไต
แผนฟลันส์ก่อนและหลังการได้รับยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์
ความเข้มข้น 0.1%

โดย ทญ. ดร. พรพรรณ พิบูลย์รัตนกิจ และคณะ

31 พฤษภาคม 2550

สัญญาเลขที่ MRG4880115

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การแสดงออกของอินเตอร์เฟอรอน-แกมมาในผู้ป่วยโรคไต
แผนฟลันส์ก่อนและหลังการได้รับยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์
ความเข้มข้น 0.1%

คณะผู้วิจัย

1. ทพ. ดร. พรพรรณ พิบูลย์รัตนกิจ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ผศ. ทพ. กิตติพงษ์ ดนุไทย คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3. ทพ. พิมพ์พร รักพรหม คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. ทพ. วิไลรัตน์ สฤทธิชัยกุล คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
5. รศ. ทพ. ลัคนา เหลืองงามิกร คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6. ศ. ทพ. กอบกาญจน์ ทองประสม คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากผู้มีพระคุณหลายท่าน ซึ่งข้าพเจ้าขอขอบพระคุณไว้ในโอกาสนี้

- ศ.ทญ. กอบกาญจน์ ทองประสม นักวิจัยที่ปรึกษา สำหรับคำแนะนำอันมีค่ายิ่ง และการส่งผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย
- รศ.ทพ. กิตติพงษ์ หนูไทย ผู้ร่วมโครงการวิจัย สำหรับการดูแลการทดสอบทางอิมมูโนฮิสโตเคมี
- รศ.ทญ. ลัคนา เหลืองงามิกร ผู้ร่วมโครงการวิจัย สำหรับการส่งผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย
- ทญ.วิไลรัตน์ สฤณชัยกุล ผู้ร่วมโครงการวิจัย สำหรับการส่งผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย
- ทญ.พิมพ์พร รักพรหม นิสิตปริญญาโท ผู้ร่วมโครงการวิจัย สำหรับการช่วยดูแลบางส่วน ของงานวิจัย
- Professor Miyuki Azuma สำหรับคำแนะนำในการทดสอบทางอิมมูโนฮิสโตเคมีและ ELISA
- นายศุภโชค จิรเวชวงศ์สกุล เจ้าหน้าที่วิจัยหน่วยปฏิบัติการวิจัยรอยโรคในช่องปาก สำหรับการช่วยนับจำนวนเซลล์ และจัดซื้ออุปกรณ์ และวัสดุสำหรับงานวิจัย

ขอขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่งสำหรับทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ ของสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ที่ได้สนับสนุนวัสดุอุปกรณ์และค่าตอบแทนในการดำเนินโครงการวิจัย

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG4880115

ชื่อโครงการ: การแสดงออกของอินเตอร์เฟอรอน-แกมมาในผู้ป่วยโรคไลเคนพลาณีสก่อนและหลังการได้รับยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1%

ชื่อนักวิจัย: ทญ. ดร. พรพรรณ พิบูลย์รัตนกิจ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: pornpan.P@chula.ac.th

ไลเคนพลาณีสในช่องปากจัดเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังชนิดหนึ่งของเยื่อเมือกในช่องปากที่พบได้บ่อย ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดในการเกิดโรค แต่เชื่อว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดทีเซลล์เป็นสื่อมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของโรค อินเตอร์เฟอรอน-แกมมา (interferon-gamma; IFN- γ) เป็นไซโตไคน์ชนิดหนึ่งที่ทำให้เกิดการอักเสบซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดพยาธิสภาพของรอยโรคไลเคนพลาณีสในช่องปาก การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงผลของยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้น 0.1% ที่มีต่อการแสดงออกของ IFN- γ ในรอยโรค และระดับของ IFN- γ ในซีรัมในผู้ป่วยโรคไลเคนพลาณีสในช่องปาก ผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากจำนวน 20 รายได้เข้าร่วมการวิจัย ตัวอย่างชิ้นเนื้อและซีรัมที่ได้จากเส้นเลือดดำได้จากผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้น 0.1% เป็นเวลา 1 เดือน การแสดงออกของ IFN- γ และระดับของ IFN- γ ในซีรัมได้จากวิธีการข้อมิโมโนฮิสโตเคมีและอีไลซ่า ชิ้นเนื้อควบคุมเนื้อเยื่อปกติและซีรัมจากผู้ที่มีสุขภาพดีได้รับการตรวจด้วยวิธีการเดียวกัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปาก 19 ราย (ร้อยละ 95) ในขณะที่ กลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติ 2 ราย (ร้อยละ 10) แสดงปฏิกิริยาที่ให้ผลบวกต่อ IFN- γ ซึ่งพบในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ในชั้นได้เยื่อผิว ($P = 0.000$) ผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปาก 5 ราย (ร้อยละ 25) พบการแสดงออกของ IFN- γ ในเซลล์สังเคราะห์เคอราติน ในขณะที่ไม่พบการแสดงออกของ IFN- γ ในเซลล์สังเคราะห์เคอราตินในเนื้อเยื่อปกติทั้งหมด จำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกของ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากก่อนการรักษามีค่าสูงกว่าหลังการรักษาและในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.000$) นอกจากนี้จำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากหลังการรักษามีค่าลดลงกว่าก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.016$) IFN- γ ในซีรัมถูกตรวจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปาก 18 ราย (ร้อยละ 90) และในกลุ่มควบคุม 13 ราย (ร้อยละ 65) อย่างไรก็ตาม IFN- γ ในซีรัมที่มีระดับสูงกว่า 1 pg/ml ถูกตรวจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปาก 13

ราย (ร้อยละ 65) และในกลุ่มควบคุม 1 ราย (ร้อยละ 5) ($P = 0.000$) ระดับของ IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากก่อนการรักษามีค่าสูงกว่าหลังการรักษา ($P = 0.008$) และในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.001$) ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากชนิดฝ่อและชนิดแผลถลอก ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการแสดงปฏิกิริยาที่ให้ผลบวกต่อ IFN- γ และในจำนวนเซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ IFN- γ ($P = 0.300$ and $P = 0.259$ ตามลำดับ) ระดับของ IFN- γ ในซีรัมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากชนิดฝ่อและชนิดแผลถลอกไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเช่นกัน ($P = 0.462$) จากการศึกษาี้แสดงว่า IFN- γ ที่เพิ่มขึ้นอาจมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพของรอยโรคเอดส์ในช่องปาก และยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้น 0.1% มีผลในการปรับภูมิคุ้มกันต่อการแสดงออกของ IFN- γ

คำหลัก: ฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์; โรคเอดส์ในช่องปาก; อินเตอร์เฟอรอน-แกมมา

Abstract

Project Code: MRG4880115

Project Title: Expression of interferon- γ in patients with lichen planus before and after treatment with fluocinolone acetonide 0.1%

Investigator: Pornpan Piboonratanakit, Chulalongkorn University

E-mail Address: pornpan.P@chula.ac.th

Oral lichen panus (OLP) is a common chronic inflammatory disease of the oral mucosa. The etiology of OLP is currently still unknown, but T-cell-mediated immune response is implicated in the immunopathogenesis. Interferon-gamma (IFN- γ), which is a proinflammatory cytokine, has been reported to be generated in OLP. The purpose of this study was to investigate the effect of fluocinolone acetonide (FAO) 0.1% in orabase on the expression of IFN- γ and serum level of IFN- γ in patients with OLP. Twenty patients with OLP were enrolled. Biopsy specimens and venous blood-derived sera were obtained before and after 1-month treatment with FAO 0.1% in orabase. *In situ* IFN- γ expression and serum levels of IFN- γ were determined by immunohistochemistry and ELISA. Twenty normal mucosa control tissues and sera from healthy controls were identically processed. The results revealed that positive reactivity to IFN- γ was detected in subepithelial mononuclear cells in 19 cases (95%) of OLP, but was detected in 2 cases (10%) of normal mucosa controls ($P = 0.000$). Five cases (25%) of OLP but none of control cases demonstrated IFN- γ expression in keratinocytes. The number of IFN- γ positive mononuclear cells before treatment with FAO 0.1% was statistically higher than that after the treatment ($P = 0.000$) and in normal tissue ($P = 0.000$). Furthermore, the number of mononuclear cells after treatment was statistically lower than that before treatment ($P = 0.016$). Serum IFN- γ was detected in 18 patients (90%) of OLP and 13 (65%) of healthy controls. However, serum IFN- γ level more than 1 pg/ml was detected in 13 patients (65%) of OLP and 1 (5%) of healthy control ($P = 0.000$). The serum level of IFN- γ was found to be significantly higher in before treatment than in after treatment ($P = 0.008$) and in healthy controls ($P = 0.001$). In comparison of atrophic and erosive OLP, positive reactivity to IFN- γ and the number of IFN- γ positive mononuclear cells were not statistically different ($P = 0.300$ and $P = 0.259$ respectively). Similarly, serum IFN- γ was not

statistically different between atrophic and erosive OLP ($P = 0.462$). Our results revealed that the elevated IFN- γ may play a major role in the etiopathogenesis of OLP and FAO 0.1% had an immunomodulating effect on the expression of IFN- γ .

Keywords: fluocinolone acetonide; oral lichen planus; interferon-gamma

สัญญาเลขที่ MRG4880115

โครงการ : การแสดงออกของอินเตอร์เฟอรอน-แกมมาในผู้ป่วยโรคไคเคนพลาณีสก่อนและหลังการ
ได้รับยา

ฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1%

แบบฟอร์มรายงานความก้าวหน้าของโครงการในรอบ 1 ปีของหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน

ชื่อโครงการ การแสดงออกของอินเตอร์เฟอรอน-แกมมาในผู้ป่วยโรคไคเคนพลาณีสก่อนและ
หลังการได้รับยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1%

ระยะเวลาโครงการ 2 ปี

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน อาจารย์ ทันตแพทย์หญิง ดร. พรพรรณ พิบลย์รัตนกิจ

ชื่อนักวิจัยที่ปรึกษา : ศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง กอบกาญจน์ ทองประสม

1. การดำเนินงาน
- | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| ☒ | ได้ดำเนินงานตามแผนที่วางไว้ |
| ☐ | ได้ดำเนินงานล่าช้ากว่าแผนที่วางไว้ |
| ☐ | ได้เปลี่ยนแผนงานที่วางไว้ดังนี้ |

.....

.....

.....

2. รายละเอียดผลการดำเนินงานของโครงการ

2.1 สรุปย่อ (summary)

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อศึกษาการแสดงออกของ IFN- γ ในเนื้อเยื่อและซีรัมของผู้ป่วยโรคไคเคนพลาณีสในช่องปาก และเพื่อเปรียบเทียบการแสดงออกของ IFN- γ ในเนื้อเยื่อและซีรัมของผู้ป่วยโรคไคเคนพลาณีสในช่องปาก ก่อนและหลังการใช้ยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1% ในเวลา 1 เดือน

การดำเนินงานวิจัย

รวบรวมผู้ป่วยโรคไคเคนพลาณีสในช่องปาก 20 คน ซึ่งผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ หรือยาอื่นๆ ในการรักษารอยโรคในช่องปาก หรือหยุดการรักษาโรคไคเคนพลาณีสในช่องปากอย่างน้อย 1 เดือน และผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวทางระบบ และไม่ได้อยู่ระหว่างการรับประทานยารักษาโรคประจำตัว หรือมีวัสดุทางทันตกรรมใดๆ ในช่องปากที่สัมผัสกับรอยโรค หลังจากซักประวัติทางการแพทย์และตรวจภายในช่องปาก ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการคัดสรรเนื้อในบริเวณของรอยโรค เพื่อศึกษาชิ้นเนื้อด้วยวิธีทางจุลพยาธิวิทยาด้วยการย้อมด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีโดยใช้แอนติบอดีต่อ IFN- γ เป็น primary antibody และเก็บตัวอย่างซีรัมเพื่อตรวจระดับ IFN- γ ในซีรัมด้วยวิธี ELISA ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1% ทาที่บริเวณรอยโรควันละ 4 ครั้งเป็นเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นทำการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อและซีรัม และตรวจการแสดงออกของ IFN- γ ในเนื้อเยื่อ และระดับของ IFN- γ ในซีรัมตามวิธีข้างต้น

ผลงานวิจัยที่ได้รับ

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในผู้ป่วย 19 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย (ร้อยละ 95) โดยพบการแสดงออกของ IFN- γ ทั้งในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ และเซลล์สังเคราะห์เคอราติน ซึ่งในผู้ป่วย 19 ราย พบการแสดงออกของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิวในบริเวณรอยโรค รูปแบบการติดสีมีลักษณะกระจายเข้มเต็มเซลล์ พบเซลล์ที่ให้ผลบวกเฉลี่ยเท่ากับ 8.20 ± 4.45 เซลล์ นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกของ IFN- γ ในเซลล์สังเคราะห์เคอราตินในชั้นเยื่อผิวในผู้ป่วย 5 ราย จาก 20 ราย (ร้อยละ 25) โดยพบการติดสีที่มีลักษณะกระจายเข้มเต็มเซลล์ที่เซลล์ในชั้นเบซัลเซลล์และชั้นพริกเกิลเซลล์ เฉลี่ยเท่ากับ 0.33 ± 0.74 เซลล์ หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ 10 ราย (ร้อยละ 50) ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิวในบริเวณรอยโรคเฉลี่ย 2.43 ± 2.92 เซลล์ และพบการแสดงออกของ IFN- γ ในเซลล์สังเคราะห์เคอราตินในชั้นเยื่อผิว 3 ราย (ร้อยละ 15) เฉลี่ย 0.15 ± 0.37 เซลล์ โดยพบการติดสีเช่นเดียวกันกับก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 ในกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติพบการแสดงออกของ IFN- γ 2 ราย จาก 20 ราย (ร้อยละ 10) โดยพบในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิว ประมาณ 0.42 ± 1.37 เซลล์ ในขณะที่ไม่พบการแสดงออกของ IFN- γ ในเซลล์สังเคราะห์เคอราตินแต่อย่างใด

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก 20 ราย ตรวจพบ IFN- γ ในซีรัมในผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 90) และมีค่าเฉลี่ย IFN- γ ในซีรัมเท่ากับ 4.08 ± 4.34 pg/ml ในขณะที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 ตรวจพบ IFN- γ ในซีรัมในผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 85) และมีค่าเฉลี่ย IFN- γ ในซีรัมเท่ากับ 2.29 ± 3.44 pg/ml ในกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ที่มีสุขภาพร่างกายแข็งแรง ตรวจพบ IFN- γ ในซีรัม 13 ราย จาก 20 ราย (ร้อยละ 65) และมีค่าเฉลี่ย IFN- γ ในซีรัมเท่ากับ 0.43 ± 0.39 pg/ml

2.2 ผลงานวิจัยที่ทำในรอบปี

2.2.1 วัตถุประสงค์ของโครงการ

- เพื่อศึกษาการแสดงออกของ IFN- γ ในเนื้อเยื่อของผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก
- เพื่อเปรียบเทียบระดับของ IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก และผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเอดส์ในช่องปาก
- เพื่อเปรียบเทียบการแสดงออกของ IFN- γ ในรอยโรคเอดส์ในช่องปาก และระดับของ IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก ก่อนและหลังการใช้ยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1% ในเวลา 1 เดือน

2.2.2 การดำเนินงานตามวัตถุประสงค์ในรอบปีที่ผ่านมา

- เตรียมวัสดุอุปกรณ์สำหรับการทำ ELISA
- รวบรวมผู้ป่วยและเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อและซีรัมทั้งก่อนและหลังการใช้ยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1% ได้ครบตามจำนวน 20 ราย โดยมีการแบ่งลักษณะและความรุนแรงของรอยโรคทางคลินิกด้วยลำดับคะแนน ดังนี้
 - คะแนน 5 : รอยโรคเป็นสีขาวหนาตัวขึ้นจากพื้นผิว (keratotic white striae) เช็ดดูไม่ออก ร่วมกับรอยแผลถลอกแดง (erosive lesion) ขนาดใหญ่ตั้งแต่ 1 ตารางเซนติเมตรขึ้นไป
 - คะแนน 4 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวเช็ดดูไม่ออก ร่วมกับรอยแผลถลอกแดงขนาดเล็กกว่า 1 ตารางเซนติเมตร
 - คะแนน 3 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวเช็ดดูไม่ออก ร่วมกับรอยแดง (atrophic lesion) ขนาดใหญ่ตั้งแต่ 1 ตารางเซนติเมตรขึ้นไป
 - คะแนน 2 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวเช็ดดูไม่ออก ร่วมกับรอยแดงขนาดเล็กกว่า 1 ตารางเซนติเมตร
 - คะแนน 1 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวๆ เช็ดดูไม่ออก ไม่พบรอยแดงหรือแผล
 - คะแนน 0 : ลักษณะเนื้อเยื่อปกติ ไม่พบรอยโรค
- หลังจากใช้ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1% 1 เดือนมีหลักการประเมินการหายของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ตามเกณฑ์ดังนี้
 - Complete remission (CR) : ผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย และรอยโรคหายไปหรือมีเพียงเส้นสีขาวจางๆ
 - Partial remission (PR) : ผู้ป่วยมีอาการเจ็บลดลง และรอยโรคมีเพียงเส้นสีขาวจางๆ และมีรอยแดงเพียงเล็กน้อย
 - No response (NR) : ผู้ป่วยยังคงมีอาการเจ็บอยู่ โดยอาการไม่ดีขึ้นหรือรอยโรคมีความรุนแรงมากขึ้น
- ศึกษาการแสดงออกของ IFN- γ ทางอิมมูโนฮิสโตเคมีตามวิธีการดังต่อไปนี้
 1. กำจัดพาราฟินและแทนที่น้ำในชิ้นเนื้อบนสไลด์ด้วย xylene 2 ครั้ง ครั้งละ 10 นาที และ absolute alcohol 3 ครั้ง ครั้งละ 10 นาที จากนั้นล้างด้วยน้ำสะอาดเป็นเวลา 5 นาที
 2. ทำการแช่ตำแหน่งการจดจำของแอนติบอดีบนสายโปรตีน (antigen retrieval) ด้วยการใช้หม้ออัดความดัน (pressure cooker) 1500 วัตต์ โดยนำสไลด์แก้วมาใส่ในภาชนะที่บรรจุด้วย TE-buffer (10mM Tris, 1 mM EDTA, pH 9.0) โดยให้ความร้อนที่ระดับ 6 เป็นเวลานาน 3 นาที 30 วินาที หลังจากทำการแช่ตำแหน่งการจดจำของแอนติบอดีแล้ว นำสไลด์ที่อยู่ในภาชนะดังกล่าวออกจากหม้ออัดความดัน ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 30 นาที จากนั้นนำสไลด์ทั้งหมดมาล้างด้วยน้ำสะอาดเป็นเวลา 5 นาที

3. นำสไลด์มาแช่ลงใน 2% hydrogen peroxide เพื่อกำจัด endogeneous peroxidase เป็นเวลา 10 นาที
4. ล้างสไลด์ด้วยน้ำสะอาดเป็นเวลา 5 นาที
5. นำสไลด์แก้วมาแช่และล้างใน TBS (Tris-buffered saline) 2 ครั้ง ครั้งละ 5 นาที
6. ใส่แอนติบอดีปฐมภูมิ (primary antibody) ซึ่งในการศึกษานี้ใช้แอนติบอดีต่ออินเตอร์เฟอรอน-แกมมา (mouse anti-human IFN- γ monoclonal antibody; Abazyme, LLC, CH8921) ที่ความเข้มข้น 28 $\mu\text{g/ml}$ จากนั้นเก็บไว้ใน moist chamber ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ทิ้งไว้ข้ามคืน (overnight incubation) สำหรับกลุ่มควบคุมผลลบทำการทดลองในลักษณะเดียวกัน โดยแอนติบอดีปฐมภูมิจะถูกแทนที่ด้วย TBS
7. จากนั้นนำมาล้างด้วย TBS 2 ครั้ง ครั้งละ 10 นาที
8. จากนั้นใส่แอนติบอดีทุติยภูมิ และเก็บใน moist chamber ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 60 นาที
9. ล้างด้วย TBS 2 ครั้ง ครั้งละ 5 นาที
10. ใส่ DAB (3,3 diaminobenzidine tetrahydrochloride) ที่เตรียมไว้ให้ทำปฏิกิริยากับชิ้นเนื้อตัวอย่างเป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง
11. ล้างสไลด์ด้วยน้ำสะอาดเป็นเวลา 5 นาที
12. นำมาย้อมทับ (counter stain) ด้วยสีฮีมาทอกไซลิน (hematoxylin) 2 นาที
13. นำสไลด์ที่ผ่านการทำปฏิกิริยาแล้วแช่ลงใน acid alcohol และ scott tap water แล้วไปทำการคั่งน้ำออกจากตัวอย่างเนื้อเยื่อบนสไลด์แก้วด้วยการแช่ลงใน alcohol และ xylene ปิดด้วย cover slip

- การประเมินปริมาณของการติดสี โดยเลือกตำแหน่งชิ้นเนื้อที่จะนับเซลล์ โดยให้อยู่บริเวณรอยต่อของชั้นเยื่อบุผิวและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของชิ้นเนื้อสไลด์ โดยเลือกสไลด์ละ 3 ตำแหน่ง ได้แก่ ด้านซ้ายสุด กึ่งกลาง และขวาสุดของสไลด์ จากนั้นทำการถ่ายภาพจากกล้องจุลทรรศน์ชนิดแสงขาว ที่กำลังขยายขนาด 400 เท่า (400x) และนับจำนวนเซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ IFN- γ ในเนื้อเยื่อ โดยเซลล์ที่ให้ผลบวกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ คือเซลล์ที่ติดสีน้ำตาลบริเวณไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ถือเป็นผลบวก (positive)

- ศึกษาระดับของ IFN- γ ในซีรัมด้วยวิธี ELISA ตามวิธีการดังนี้

1. เคลือบ microwell plate ด้วย capture antibody ที่เจือจางใน coating buffer ปริมาณ 100 μl /หลุม ผึ่ง plate ด้วย paraffin เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลาข้ามคืน
2. ล้างด้วย wash buffer 3 ครั้ง

3. block ด้วย assay diluent ปริมาณ 200 μ l/หลุม ตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง
4. ล้างด้วย wash buffer 3 ครั้ง
5. เตรียม standard และตัวอย่างซีรัม หลังจากนั้นใส่ลงไปใน microwell plate เป็นปริมาณ 100 μ l/หลุม ผนึก plate ด้วย paraffin ตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง
6. ล้างด้วย wash buffer 5 ครั้ง
7. ใส่ working detector (Detection antibody และ avidin-HRP reagent) เป็นปริมาณ 100 μ l/หลุม, ผนึก plate และตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง
8. ล้างด้วย wash buffer 7 ครั้ง โดยแช่ wash buffer ในหลุมประมาณ 30 วินาทีถึง 1 นาที ในการล้างแต่ละครั้ง
9. ใส่ substrate solution ปริมาณ 100 μ l/หลุม ทิ้งไว้ประมาณ 30 นาที ที่อุณหภูมิในที่มีด
10. ใส่ประมาณ stop solution ปริมาณ 50 μ l/หลุม
11. อ่านค่า absorbance ที่ความยาวคลื่น 450 nm ภายใน 30 นาที หลังจากหยุดปฏิกิริยา subtract wavelength correction ที่ absorbance ที่ 570 nm จากค่า absorbance ที่ 450 nm

2.3 ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ

ขณะนี้ยังไม่มี แต่คาดว่าจะตีพิมพ์ในเรื่อง Expression of IFN- γ in oral lichen planus treated with FAO 0.1% และ Decreased serum level of IFN- γ in oral lichen planus treated with FAO 0.1% ซึ่งคาดว่าจะตีพิมพ์ในอีก 1 ปีข้างหน้า

2.4 กิจกรรมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

ไม่มี

2.5 ปัญหาและอุปสรรค

ไม่มี

2.6 ความเห็นและข้อเสนอแนะ

บทนำ

ไลเคนพลาแนส (lichen planus) เป็นโรคเรื้อรังชนิดหนึ่งของเยื่อเมือกในช่องปากและผิวหนัง (chronic mucocutaneous disease) อาจพบรอยโรคของไลเคนพลาแนสที่ผิวหนังเพียงอย่างเดียว หรือพบรอยโรคเฉพาะในช่องปาก หรืออาจพบรอยโรคทั้งในช่องปากและผิวหนังได้ นอกจากนี้ยังอาจพบรอยโรคที่เยื่อเมือกในบริเวณอื่นๆ ของร่างกาย เช่น เยื่อเมือกทางเดินอาหาร (gastrointestinal mucosa) เยื่อเมือกช่องคลอด (vulvar mucosa) เป็นต้น ลักษณะรอยโรคในช่องปากมีหลายรูปแบบซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการแตกต่างกัน ลักษณะเฉพาะของรอยโรคไลเคนพลาแนสจะเป็นลายเส้นสีขาวประกอบด้วยตุ่มคัน (papule) เล็กๆ เบียดกันจนแน่นกลายเป็นเส้นสีขาวหนาตัวขึ้นจากเนื้อเยื่อปกติ เชื้อดูไม่ออก และอาจปรากฏการอักเสบแดงร่วมกับมีอาการเจ็บหรือไม่ก็ได้ ผู้ป่วยมักมาพบทันตแพทย์ด้วยอาการระคายเคือง หรือปวดแสบปวดร้อนในช่องปาก รับประทานอาหารรสจัดไม่ได้ บางรายมีอาการเจ็บรุนแรงมีเลือดออก ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานอาหารได้ตามปกติ ทำให้สุขภาพอ่อนแอลง ไลเคนพลาแนสเป็นรอยโรคที่พบได้บ่อยในช่องปาก โดยมีรายงานถึงอุบัติการณ์การเกิดรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากตั้งแต่ร้อยละ 0.1-4.0¹⁻⁴ ขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ศึกษา โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 4:1⁴⁻⁵ และพบได้บ่อยในวัยกลางคนอายุ 40-60 ปี⁴ รอยโรคที่เกิดขึ้นในช่องปากเป็นระยะนานๆ โดยไม่ได้รับการรักษาจะมีโอกาสเปลี่ยนเป็นมะเร็งในช่องปากได้ประมาณร้อยละ 0.4-2.3^{2,6-8} โดยเฉพาะชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลีบ^{2,4,7,9-12} โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้จัดรอยโรคนี้ไว้ในกลุ่มที่มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งในช่องปาก (precancerous condition)¹³

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดในการเกิดรอยโรคไลเคนพลาแนส แต่เชื่อว่ามี ความเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์เป็นสื่อ (cell-mediated immunity) โดยที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocytes) มีบทบาทสำคัญในกลไกการเกิดโรคนี้¹⁴ เนื่องจากพบที-ลิมโฟไซต์ที่ได้รับการกระตุ้น (activated T lymphocytes) จำนวนมากแทรกอยู่ภายในชั้นเยื่อเมือก (intraepithelium) และได้ชั้นเยื่อเมือก (subepithelium)¹⁴ ที-ลิมโฟไซต์ส่วนใหญ่เป็น CD8⁺ T cells (suppressor-cytotoxic T cells) แทรกอยู่ภายในชั้นเยื่อเมือกและบริเวณใกล้เคียงกับเบซัลเซลล์ (damaged basal keratinocytes)¹⁴⁻¹⁶ ในขณะที่ลิมโฟไซต์ส่วนใหญ่ที่อยู่ใต้ชั้นเยื่อเมือกที่อยู่ในชั้นลามินาโพรเพรีย (lamina propria) เป็นชนิด CD4⁺ T cells (helper-inducer T cells)^{14,16} นอกจากนี้ยังมีหลักฐานที่สนับสนุนว่าระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์เป็นสื่อ มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการดำเนินของโรค โดยมีรายงานถึงการเกิดพยาธิสภาพของรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากที่เกี่ยวข้องกับกลไกแอนติเจนที่จำเพาะ (antigen-specific

mechanisms)¹⁷ และการเกิดพยาธิสภาพในรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากที่เกี่ยวข้องกับกลไกแบบไม่จำเพาะ (non-specific mechanisms)¹⁸

จากการศึกษาบริเวณรอยโรคจะพบเซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cell) เป็นจำนวนมากทั้งในชั้นเยื่อผิวและชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวส่งผ่านแอนติเจนให้กับที-ลิมโฟไซต์ เมื่อมีการกระตุ้นจากภายนอก เช่น การติดเชื้อไวรัส (viral infection) สารจากเชื้อแบคทีเรีย (bacterial products) การบาดเจ็บจากเหตุกายภาพ (mechanical trauma) ยารักษาโรคทางระบบ (systemic drugs) การไวต่อการสัมผัส (contact sensitivity) หรือสารอื่นๆ¹⁹ โดยเชื่อว่าเซลล์นำเสนอแอนติเจนจะส่งผ่านแอนติเจนทางโมเลกุล major histocompatibility complex (MHC) class II ให้กับ $CD4^+$ T cells และจะเพิ่มระดับการแสดงออกของแอนติเจนโดยมีการเพิ่มการแสดงออกของโมเลกุล CD40, CD80 และหลั่งไซโตไคน์ (cytokine) ชนิดอินเตอร์ลิวคิน-12 (interleukin-12; IL-12) ซึ่งจะไปกระตุ้นให้ $CD4^+$ T cells หลั่งไซโตไคน์ชนิดอินเตอร์ลิวคิน-2 (interleukin-2; IL-2) และอินเตอร์เฟอรอน-แกมมา (interferon-gamma; IFN- γ) ส่วนเบสเซลล์สังเคราะห์เคอราติน จะส่งผ่านแอนติเจนทางโมเลกุล MHC class I ให้กับ $CD8^+$ T cells นอกจากนี้ IFN- γ ที่หลั่งจาก $CD4^+$ T cells จะไปกระตุ้น $CD8^+$ T cells ให้หลั่งไซโตไคน์ชนิดทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์-แอลฟา (tumor necrosis factor-alpha; TNF- α) ซึ่ง TNF- α จะไปจับกับตัวรับ (receptor) คือ TNF- α receptor 1 (TNF-R1) บนผิวเซลล์สังเคราะห์เคอราติน และกระตุ้นให้เกิดการเสื่อมสลายของชั้นเบสเซลล์ (basal cell degeneration)¹⁷ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะในรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปาก

มีหลายการศึกษาได้อธิบายถึงบทบาทของ IFN- γ ในการเกิดโรคไลเคนพลาแนสในช่องปาก ดังนี้ ในปี ค.ศ. 2003 Khan และคณะ¹⁵ ศึกษาความสัมพันธ์ของ IFN- γ ในผู้ป่วยไลเคนพลาแนสโดยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) และพบโมโนนิวเคลียร์เซลล์ (mononuclear cells) ที่มีการแสดงออกของ IFN- γ กระจายอยู่บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิว และส่วนบนของชั้นลามินาโพรเพรีย เมื่อศึกษาการเพาะเลี้ยง T lymphocyte lines ที่ได้จากเนื้อเยื่อรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากในห้องปฏิบัติการ (in vitro) พบว่าเซลล์ดังกล่าวสามารถหลั่ง IFN- γ ได้ แม้ไม่ได้รับการกระตุ้น นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2004 Youngnak-Piboonratanakit และคณะ²⁰ รายงานถึงความสัมพันธ์ของ IFN- γ ที่มีต่อที-ลิมโฟไซต์ โดยพบว่าเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่ถูกกระตุ้นด้วย IFN- γ เมื่อนำมาเพาะเลี้ยงร่วมกับที-ลิมโฟไซต์ สามารถกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มจำนวนของที-ลิมโฟไซต์ได้ จากการศึกษาของ Fayyazi และคณะ²¹ รายงานพบการแสดงออกของ mRNA ของ IFN- γ ที่บริเวณเนื้อเยื่อเกี่ยวพันส่วนบนที่ผิวหนังและเยื่อช่องปากเป็นจำนวนปานกลางถึงมากในผู้ป่วยไลเคนพลาแนส ในขณะที่ไม่พบการแสดงออกของ mRNA ของ IFN- γ ในผิวหนังที่ปกติ ส่วน Simark Mattsson และคณะ²² ศึกษาการแสดงออกของ mRNA ของ IFN- γ ด้วยวิธีอินไซตูลาไรเซชัน (in situ hybridization) พบการแสดงออกของ mRNA ของ IFN- γ ประมาณร้อยละ 1

ของเซลล์ที่บริเวณรอยโรคในผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก ส่วนผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ โดยการกระตุ้นด้วย phytohemagglutinin (PHA) ทั้งในชิ้นเนื้อไลเคนพลาเนียและเลือดของผู้ป่วย พบว่ามีเซลล์ที่สร้าง IFN- γ (IFN- γ producing cells) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์มากกว่าในกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรคแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จากข้อมูลเหล่านี้ช่วยสนับสนุนบทบาทของ IFN- γ ในการเหนี่ยวนำให้เกิดพยาธิสภาพในบริเวณรอยโรคเอดส์ในช่องปาก การสร้างหรือการหลั่ง IFN- γ ในรอยโรคเอดส์ในช่องปากน่าจะมีความสำคัญในการควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคขึ้น

ในปัจจุบันได้มีวิธีการรักษาและการใช้ยาหลายชนิดในการรักษาโรคเอดส์ในช่องปาก แต่ยังไม่มียาที่สามารถรักษาโรคเอดส์ในช่องปากให้หายขาดได้ ดังนั้นเป้าหมายในการรักษา คือเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดหรือความรู้สึกไม่สบาย ส่งเสริมการหายของรอยโรค และลดความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งช่องปาก วิธีการรักษาเอดส์ในช่องปากที่นิยมมากที่สุด คือ การใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) ซึ่งมีทั้งชนิดทาเฉพาะที่ (topical) ชนิดฉีด (injection) ชนิดน้ำยาบ้วนปาก (mouthwash) ยาพ่น (spray) และชนิดรับประทาน (systemic) โดยทันตแพทย์นิยมให้สเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่ เช่น ไตรแอมซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ (triamcinolone acetonide) ฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ (fluocinolone acetonide) ฟลูโอซิโนไนด์ (fluocinonide) เบต้าเมทาโซนอะเลเรต (betamethasone valerate) โคลเบตาโซลโพรพิโอเนต (clobetasol propionate) และไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone)⁵ โดยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ เป็นรูปแบบที่มีความปลอดภัยสูง ยาสเตียรอยด์มีฤทธิ์ช่วยกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive effect) โดยที่ลดการเพิ่มจำนวนของ ที-ลิมโฟไซต์ผ่านทางยับยั้งการ transcription ของ gene IL-2 และ IL-2 receptor และลดการสังเคราะห์ไซโตไคน์หลายชนิด ได้แก่ IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12 และ GM-CSF โดยผ่านทางยับยั้งการ transcription ของ gene เหล่านี้^{23,24} สำหรับในประเทศไทย ผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์มีประสิทธิภาพอย่างมากในการช่วยระงับการเจ็บปวดและการอักเสบของรอยโรค โดยพบว่าผู้ป่วย 50-75% มีรอยโรคหายไปหรือเหลือเป็นลักษณะของลายเส้นสีขาว²⁵⁻²⁸ การตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่นำมาซึ่งผลลดการเพิ่มจำนวนที-ลิมโฟไซต์ และยับยั้งการผลิตไซโตไคน์รวมทั้ง IFN- γ จากที-ลิมโฟไซต์ที่บริเวณได้ขึ้นเยื่อเมือกและเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่ชั้นเยื่อเมือกในรอยโรคเอดส์ในช่องปาก นอกจากนี้ มีรายงานที่ผ่านมามีพบการแสดงออกของ TNF- α ในเนื้อเยื่อเอดส์ในช่องปากลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากที่ใช้ยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในการรักษาเป็นระยะเวลา 1 เดือน²⁹ ดังนั้น วัตถุประสงค์ของงานวิจัยในครั้งนี้ เพื่อศึกษาถึงผลของยาฟลูโอซิโน

โลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ต่อการแสดงออกของ IFN- γ ในเนื้อเยื่อและระดับของ IFN- γ ในซีรัม

วิธีการวิจัย

1. กลุ่มตัวอย่าง

1.1 ผู้ป่วยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก มีอายุระหว่าง 20-70 ปี โดยมีรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไลเคนพลาเนียจากลักษณะทางคลินิก และลักษณะทางพยาธิวิทยา ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ หรือยาอื่น ๆ ในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก หรือหยุดการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากอย่างน้อย 1 เดือน นอกจากนี้ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว และไม่ได้อยู่ระหว่างรับประทานยารักษาโรคประจำตัว หรือมีวัสดุทางทันตกรรมใดๆในช่องปากที่สัมผัสกับรอยโรค ผู้ป่วยทุกรายได้อ่านและลงชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยด้วยความสมัครใจ ซึ่งได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เลขที่ 13/2005 จากคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จากนั้นได้ทำการตรวจในช่องปากผู้ป่วย บันทึกประวัติ ข้อมูล และรายละเอียดของผู้ป่วยในแฟ้มเก็บข้อมูลผู้ป่วย

ลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดต่างๆ จำแนกตามลักษณะและความรุนแรงของรอยโรคไลเคนพลาเนีย โดยการใช้ลำดับคะแนนเพื่อสะดวกในการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนี้²⁸

คะแนน 5 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวหนาตัวขึ้นจากพื้นผิว (keratotic white striae) เช็ดดูไม่ออก ร่วมกับรอยแผลถลอกแดง (erosive lesion) ขนาดใหญ่ตั้งแต่ 1 ตารางเซนติเมตรขึ้นไป

คะแนน 4 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวเช็ดดูไม่ออก ร่วมกับรอยแผลถลอกแดงขนาดเล็กกว่า 1 ตารางเซนติเมตร

คะแนน 3 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวเช็ดดูไม่ออก ร่วมกับรอยแดง (erythematous lesion) ขนาดใหญ่ตั้งแต่ 1 ตารางเซนติเมตรขึ้นไป

คะแนน 2 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวเช็ดดูไม่ออก ร่วมกับรอยแดงขนาดเล็กกว่า 1 ตารางเซนติเมตร

คะแนน 1 : รอยโรคเป็นเส้นสีขาวจางๆ เช็ดดูไม่ออก ไม่พบรอยแดงหรือแผล

คะแนน 0 : ลักษณะเนื้อเยื่อผิวปกติ ไม่พบรอยโรค

1.2 กลุ่มควบคุม

เป็นกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีรอยโรคไลเคนพลาเนีย โดยเป็นชิ้นเนื้อที่ได้จากผู้ป่วยที่มารับการถอนฟัน การผ่าฟันกรามซี่สุดท้าย หรือการผ่าตัดปุ่มกระดูก

2. วิธีการศึกษา

2.1 การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อ

ทำการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยโรคเนื้องอกในช่องปาก ด้วยวิธีตัดชิ้นเนื้อ โดยเครื่องตัดชิ้นเนื้อชนิดเจาะ (punch biopsy) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6 มิลลิเมตร โดยทำภายใต้สภาวะการไร้ยาชาเฉพาะที่ในบริเวณตำแหน่งของรอยโรคที่ต้องการเก็บชิ้นเนื้อ จากนั้นห้ามเลือดด้วยผ้าก๊อชบริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อ หลังจากนั้นนำตัวอย่างชิ้นเนื้อแช่ในฟอร์มาลิน (formalin) ความเข้มข้นร้อยละ 10 แล้วส่งไปยังภาควิชาทันตพยาธิวิทยาเพื่อผ่านกระบวนการการลงชิ้นเนื้อต่อไป

2.2 การตรวจด้วยวิธีการทางอิมมูโนฮิสโตเคมี

นำตัวอย่างชิ้นเนื้อแช่ในฟอร์มาลิน ความเข้มข้นร้อยละ 10 ใส่ลงในบล็อกพาราฟิน แล้วนำมาตัดชิ้นเนื้อด้วยเครื่องตัดไมโครทอม (microtome) ในห้องปฏิบัติการตรวจสอบชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา โดยตัดที่ความหนา 4 ไมโครเมตร แล้วนำมาติดบนสไลด์แก้วที่สะอาดที่ได้รับการเคลือบสารยึดติดเนื้อเยื่อ (adhesive) แล้ว จากนั้นนำตัวอย่างชิ้นเนื้อที่ได้ตัดและวางบนแผ่นสไลด์แก้ว มาอบด้วยเครื่องอบสไลด์ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส นาน 2 ชั่วโมง แล้วทำการย้อมตัวอย่างชิ้นเนื้อบนแผ่นสไลด์แก้วด้วยวิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมี โดยใช้ Envision TM +/- HRP, mouse kit (DakoCytomation, Denmark) ซึ่งมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. จัดสไลด์แก้วออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองซึ่งเป็นชิ้นเนื้อเนื้องอกในช่องปาก กลุ่มควบคุมผลบวกโดยใช้ชิ้นเนื้อเยื่อไตปกติ และกลุ่มควบคุมโดยใช้เนื้อเยื่อปกติที่ได้จากการถอนฟัน การผ่าฟันกรามซี่สุดท้าย หรือการผ่าตัดปุ่มกระดูก
2. กำจัดพาราฟินและแทนที่น้ำในชิ้นเนื้อบนแผ่นสไลด์ด้วย xylene 2 ครั้ง ครั้งละ 10 นาที และ absolute alcohol 3 ครั้ง ครั้งละ 10 นาที จากนั้นล้างด้วยน้ำสะอาด 5 นาที
3. ทำการเผยตำแหน่งการจดจำของแอนติบอดีบนสายโปรตีน (antigen retrieval) ด้วยการใช้หม้ออัดความดัน (pressure cooker) 1500 วัตต์ โดยนำสไลด์แก้วมาใส่ในภาชนะที่บรรจุด้วย TE-buffer (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 9.0) โดยให้ความร้อนที่ระดับ 6 นาน 3 นาที 30 วินาที หลังจากทำการเผยตำแหน่งการจดจำของแอนติบอดี แล้วนำสไลด์ที่อยู่ในภาชนะดังกล่าว ออกจากหม้ออัดความดัน ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 30 นาที จากนั้นนำสไลด์ทั้งหมดมาล้างด้วยน้ำสะอาดเป็นเวลา 5 นาที

4. นำสไลด์มาแช่ลงใน 2% hydrogen peroxide in methanol เพื่อกำจัด endogenous peroxidase เป็นเวลา 10 นาที
5. ล้างสไลด์ด้วยน้ำสะอาดเป็นเวลา 5 นาที
6. นำสไลด์แก้วมาแช่และล้างใน TBS (Tris-Buffered saline) 2 ครั้ง ครั้งละ 5 นาที
7. ใส่แอนติบอดีปฐมภูมิ (primary antibody) ซึ่งในการศึกษานี้ใช้แอนติบอดีต่อ IFN- γ (Mouse anti-human IFN- γ monoclonal antibody; Abazyme, Needham, USA) ที่ความเข้มข้น 28 $\mu\text{g/ml}$ จากนั้นเก็บไว้ใน moist chamber ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ทิ้งไว้ข้ามคืน (overnight incubation) สำหรับกลุ่มควบคุมผลลบทำการทดลองในลักษณะเดียวกัน โดยแอนติบอดีปฐมภูมิจะถูกแทนที่ด้วย TBS
8. ล้างด้วย TBS 2 ครั้ง ครั้งละ 10 นาที
9. ใส่แอนติบอดีทุติยภูมิที่ยึดติดกับแอนไซม์ horseradish-peroxidase (HRP) และเก็บใน moist chamber ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 60 นาที
10. ล้างด้วย TBS 2 ครั้ง ครั้งละ 5 นาที
11. ใส่ DAB (3,3 diaminobenzidine tetrahydrochloride) ที่เตรียมไว้ ให้ทำปฏิกิริยากับชิ้นเนื้อตัวอย่าง เป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง
12. ล้างสไลด์ด้วยน้ำสะอาดเป็นเวลา 5 นาที
13. นำมาย้อมทับ (counter stain) ด้วยสีฮีมาทอกไซลิน (hematoxylin)
14. นำสไลด์ที่ผ่านการทำปฏิกิริยาแล้วไปทำการดิ่งน้ำออกจากตัวอย่างเนื้อเยื่อบนสไลด์แก้วด้วยการแช่ลงใน alcohol และ xylene ปิดด้วย cover slip

2.3 การประเมินปริมาณของการติดสี

หลังจากนั้นทำการประเมินปริมาณของการติดสี (staining cells) โดยอ่านผลและบันทึกข้อมูลด้วยการถ่ายภาพจากกล้องจุลทรรศน์ชนิดแสงขาว โดยมีเกณฑ์ ดังนี้

2.3.1 การเลือกตำแหน่ง

ทำการเลือกตำแหน่งชิ้นเนื้อที่จะนับเซลล์ โดยให้อยู่บริเวณรอยต่อของชั้นเยื่อหุ้มและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของชิ้นเนื้อสไลด์ โดยเลือกสไลด์ละ 3 ตำแหน่ง ได้แก่ ด้านซ้ายสุด กึ่งกลาง และขวาสุดของสไลด์ จากนั้นทำการถ่ายภาพจากกล้องจุลทรรศน์ชนิดแสงขาว ที่กำลังขยายขนาด 400 เท่า (400x)

2.3.2 การนับจำนวนเซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ IFN- γ ในเนื้อเยื่อ

การแสดงออกของเซลล์ที่ให้ผลบวกทางภูมิคุ้มโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ คือ

เซลล์ที่ติดสีน้ำตาลบริเวณไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ถือเป็นผลบวก (positive) โดยทำการนับซ้ำ 2 ครั้ง โดยผู้ทดสอบ 2 ท่าน

2.3.3 การนับแยกเซลล์ที่ให้ผลบวก

นับเซลล์ที่ติดสีน้ำตาลบริเวณไซโตพลาสซึม โดยการนับทั้งโมโนนิวเคลียร์เซลล์ และเซลล์สังเคราะห์เคอรานินในแต่ละสไลด์ ซึ่งโมโนนิวเคลียร์เซลล์นั้นจะทำการนับทั้งแมโครฟาจและลิมโฟไซต์ที่บริเวณลามินาโพรเพรียในบริเวณรอยโรคไลเคนพลาแนส

2.4 การเก็บตัวอย่างชีรัม

ทำการเก็บเลือดจากผู้ป่วยไลเคนพลาแนสในช่องปาก ปริมาณ 5 มิลลิตรเก็บโดยปราศจาก additive ในหลอด วางทิ้งไว้ให้เลือดจับตัวที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้น centrifuge ด้วยความเร็ว 1,000xg เป็นเวลา 10 นาที แล้วดูดเอาเฉพาะส่วนชีรัมแบ่งเก็บในหลอด eppendorf เก็บไว้ที่ตู้แช่แข็งอุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ทันทีจนกว่าจะนำมาใช้ตรวจ ส่วนกลุ่มควบคุม คือ ตัวอย่างชีรัมจากผู้ป่วยที่มารักษาทันตกรรมที่มีสุขภาพแข็งแรงและไม่ป่วยเป็นโรคลิเคนพลาแนสและมีความจำเป็นต้องตรวจเลือด

2.5 การตรวจด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent sandwich assay

(ELISA)

วิธีทาง ELISA ตามวิธีของ BD OptEIA (BD Bioscience, CA) ประกอบด้วยขั้นตอนดังนี้

1. เคลือบ microwell plate ด้วย capture antibody ที่เจือจางใน coating buffer ปริมาณ 100 μ l/หลุม ผึ่ง plate ด้วย paraffin เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลาข้ามคืน
2. ล้างด้วย wash buffer 3 ครั้ง
3. block ด้วย assay diluent ปริมาณ 200 μ l/หลุม ตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง
4. ล้างด้วย wash buffer 3 ครั้ง
5. เตรียม standard และตัวอย่างชีรัม หลังจากนั้นใส่ลงไป ใน microwell plate เป็นปริมาณ 100 μ l/หลุม ผึ่ง plate ด้วย paraffin ตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง
6. ล้างด้วย wash buffer 5 ครั้ง
7. ใส่ working detector (Detection antibody และ avidin-HRP reagent) เป็นปริมาณ 100 μ l/หลุม, ผึ่ง plate และตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง

8. ล้างด้วย wash buffer 7 ครั้ง โดยแช่ wash buffer ในหลุมประมาณ 30 วินาทีถึง 1 นาที ในการล้างแต่ละครั้ง
9. ใส่ substrate solution ปริมาณ 100 μ l/หลุม ทิ้งไว้ประมาณ 30 นาทีที่อุณหภูมิในที่มืด
10. ใส่ประมาณ stop solution ปริมาณ 50 μ l/หลุม
11. อ่านค่า absorbance ที่ความยาวคลื่น 450 nm ภายใน 30 นาที หลังจากหยุดปฏิกิริยา subtract wavelength correction ที่ absorbance ที่ 570 nm จากค่า absorbance ที่ 450 nm

2.6 การให้การรักษาด้วยยาฟลูโอซินโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้น 0.1%

กลุ่มผู้ป่วยโรคไตเคนพลานัสในช่องปากจะได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ทาที่บริเวณรอยโรควันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นทำการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อและตรวจด้วยวิธีทางอิมมูโนฮิสโตเคมี และเก็บตัวอย่างซีรัมและตรวจด้วย ELISA ตามวิธีการขั้นตอนต่อไป

2.7 การประเมินการหายของรอยโรคไตเคนพลานัสในช่องปาก มีเกณฑ์ดังนี้²⁸

- Complete remission (CR) : ผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย และรอยโรคหายไปหรือมีเพียงเส้นสีขาวจางๆ
- Partial remission (PR) : ผู้ป่วยมีอาการเจ็บลดลง และรอยโรคมีเพียงเส้นสีขาวจางๆ และมีรอยแดงเพียงเล็กน้อย
- No response (NR) : ผู้ป่วยยังคงมีอาการเจ็บอยู่ โดยอาการไม่ดีขึ้นหรือรอยโรคมีความรุนแรงมากขึ้น

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ ระยะเวลาของการเกิดโรค ชนิด ตำแหน่ง และบริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างของรอยโรคในช่องปากของผู้ป่วยไคเนพลานัสที่เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยไคเนพลานัสในช่องปากจำนวน 20 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ประกอบด้วยผู้ป่วยหญิง 13 ราย (ร้อยละ 65) และผู้ป่วยชาย 7 ราย (ร้อยละ 35) คิดเป็นอัตราส่วนหญิง : ชาย 1.86 : 1 อายุเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยไคเนพลานัสในช่องปากเท่ากับ 42.80 ± 11.10 ปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 25-61 ปี ระยะเวลาของการเกิดรอยโรคนับถึงวันที่ทำการศึกษาอยู่ในช่วง 1-109 เดือน และมีระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดรอยโรคนับถึงวันที่ทำการศึกษาเท่ากับ 14.55 ± 11.01 เดือน

ผู้ป่วยไคเนพลานัสในช่องปากที่เข้าร่วมการศึกษานี้มักมาด้วยอาการสำคัญคือ มีอาการแสบในช่องปากเวลารับประทานอาหารรสจัด 16 ราย (ร้อยละ 80) มีอาการเจ็บ 1 ราย (ร้อยละ 5) แสบในช่องปากเวลารับประทานอาหารรสจัดร่วมกับมีอาการเจ็บ 2 ราย (ร้อยละ 10) และระคายเคืองในช่องปากร่วมกับแสบในช่องปากเวลารับประทานอาหารรสจัด 1 ราย (ร้อยละ 5)

ตำแหน่งของรอยโรคไคเนพลานัสในช่องปากในผู้ป่วยหนึ่งรายอาจพบรอยโรคได้หลายตำแหน่งในช่องปาก โดยตำแหน่งที่พบมากที่สุด คือ บริเวณกระพุ้งแก้ม 18 ราย (ร้อยละ 90) บริเวณที่พบรองลงมาตามลำดับ ได้แก่ บริเวณเหงือก 14 ราย (ร้อยละ 70) บริเวณรอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มและเหงือก 8 ราย (ร้อยละ 40) บริเวณลิ้น 3 ราย (ร้อยละ 15) ริมฝีปาก 4 ราย (ร้อยละ 20) เพดานปาก 2 ราย (ร้อยละ 10) บริเวณเหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย 2 ราย (ร้อยละ 10) และ และบริเวณเยื่อบุริมฝีปาก 2 ราย (ร้อยละ 10)

จากลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไคเนพลานัสในช่องปากที่ตรวจพบคือ ชนิด ฝ่อลิบ 14 ราย (ร้อยละ 70) และชนิดแผลถลอก 6 ราย (ร้อยละ 30) จำแนกตามลักษณะและความรุนแรงของรอยโรคไคเนพลานัส พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ประกอบด้วย คะแนน 5 คิดเป็น 1 ราย (ร้อยละ 5) คะแนน 4 คิดเป็น 5 ราย (ร้อยละ 25) คะแนน 3 คิดเป็น 9 ราย (ร้อยละ 45) คะแนน 2 คิดเป็น 5 ราย (ร้อยละ 25) และคะแนน 1 คิดเป็น 0 ราย (ร้อยละ 0)

บริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อเยื่อตัวอย่างของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ได้แก่ เยื่อ
กระพุ้งแก้ม 16 ราย (ร้อยละ 80) บริเวณเหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย 2 ราย (ร้อยละ 10) บริเวณ
รอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มและเหงือก 1 ราย (ร้อยละ 5) และบริเวณเยื่อริมฝีปาก 1 ราย (ร้อยละ 5)
ซึ่งข้อมูลทั้งหมดแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ ระยะเวลาของการเกิดโรค ชนิด ตำแหน่ง และบริเวณที่
ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างของรอยโรคในช่องปากของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียที่เข้าร่วมการศึกษา

จำนวนผู้ป่วย	20 ราย
เพศ	หญิง 13 ราย (ร้อยละ 65) ชาย 7 ราย (ร้อยละ 35)
อัตราส่วน หญิง : ชาย	1.86 : 1
ช่วงอายุ	25-61 ปี
อายุเฉลี่ย	42.80 ± 11.10 ปี
ระยะเวลาของการเกิดรอยโรค (นับถึงวันที่ทำการศึกษา)	1 - 109 เดือน
ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดรอย โรค (นับถึงวันที่ทำการศึกษา)	14.55 ± 11.01 เดือน
อาการสำคัญ	แผลในช่องปากเวลารับประทานอาหารรสจัด 16 ราย (ร้อยละ 80) มีอาการเจ็บ 1 ราย (ร้อยละ 5) แผลในช่องปากเวลารับประทานอาหารรสจัดร่วมกับ มีอาการเจ็บ 2 ราย (ร้อยละ 10) ระคายเคืองในช่องปากร่วมกับแผลในช่องปากเวลา รับประทานอาหารรสจัด 1 ราย (ร้อยละ 5)
ชนิดของรอยโรค	ชนิดฝ่อลีบ 14 ราย (ร้อยละ 70) ชนิดแผลถลอก 6 ราย (ร้อยละ 30)
ความรุนแรงของรอยโรค	คะแนน 5 คิดเป็น 1 ราย (ร้อยละ 5) คะแนน 4 คิดเป็น 5 ราย (ร้อยละ 25) คะแนน 3 คิดเป็น 9 ราย (ร้อยละ 45)

	คะแนน 2 คิดเป็น 5 ราย (ร้อยละ 25) คะแนน 1 คิดเป็น 0 ราย (ร้อยละ 0)
ตำแหน่งของรอยโรคในช่องปาก*	เยื่อบุกระพุ้งแก้ม 18 ราย (ร้อยละ 90) เหงือก 14 ราย (ร้อยละ 70) รอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มและเหงือก 8 ราย (ร้อยละ 40) ลิ้น 3 ราย (ร้อยละ 15) ริมฝีปาก 4 ราย (ร้อยละ 20) เพดานปาก 2 ราย (ร้อยละ 10) เหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย 2 ราย (ร้อยละ 10) เยื่อบุริมฝีปาก 2 ราย (ร้อยละ 10)
บริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างของรอยโรคในช่องปาก	เยื่อบุกระพุ้งแก้ม 16 ราย (ร้อยละ 80) เหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย 2 ราย (ร้อยละ 10) รอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มและเหงือก 1 ราย (ร้อยละ 5) เยื่อบุริมฝีปาก 1 ราย (ร้อยละ 5)

* ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจพบรอยโรคได้หลายตำแหน่งในช่องปาก

จำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ และบริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างในช่องปากของกลุ่มควบคุมที่เข้าร่วมการศึกษา

กลุ่มควบคุมจำนวน 20 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ประกอบด้วย เพศหญิง 14 ราย (ร้อยละ 70) และเพศชาย 6 ราย (ร้อยละ 30) คิดเป็นอัตราส่วนหญิง : ชาย 2.33 : 1 อายุเฉลี่ยของกลุ่มควบคุมเท่ากับ 27.80 ± 9.01 ปี โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 20-61 ปี บริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างของกลุ่มควบคุม ได้แก่ บริเวณเหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย 18 ราย (ร้อยละ 90) และบริเวณเพดานปาก 2 ราย (ร้อยละ 10) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ และบริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างของกลุ่มควบคุมที่เข้าร่วมการศึกษา

จำนวน	20 ราย
เพศ	หญิง 14 ราย (ร้อยละ 70) ชาย 6 ราย (ร้อยละ 30)
อัตราส่วน หญิง : ชาย	ประมาณ 2.33 : 1
ช่วงอายุ	20-61 ปี
อายุเฉลี่ย	27.80 ± 9.01 ปี
บริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่าง	บริเวณเหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย 18 ราย (ร้อยละ 90) บริเวณเพดานปาก 2 ราย (ร้อยละ 10)

การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

กลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากจำนวน 20 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยหญิง 13 ราย (ร้อยละ 65) และผู้ป่วยชาย 7 ราย (ร้อยละ 35) คิดเป็นอัตราส่วน หญิง : ชาย 1.86 : 1 ช่วงอายุอยู่ระหว่าง 25-61 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย 42.80 ± 11.01 ปี บริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างของรอยโรคไคเคนพลานัสในช่องปาก ได้แก่ เชื้อบุกระพุ้งแก้ม 16 ราย (ร้อยละ 80) บริเวณเหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย 2 ราย (ร้อยละ 10) บริเวณรอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มและเหงือก 1 ราย (ร้อยละ 5) และเชื้อบุริมฝีปาก 1 ราย (ร้อยละ 5)

กลุ่มควบคุมจำนวน 20 ราย ประกอบด้วย เพศหญิง 14 ราย (ร้อยละ 70) และเพศชาย 6 ราย (ร้อยละ 30) และคิดเป็นอัตราส่วน หญิง : ชาย ประมาณ 2.33 : 1 โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 20-61 ปี อายุเฉลี่ยของกลุ่มควบคุมเท่ากับ 27.80 ± 9.01 ปี บริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างของกลุ่มควบคุม ได้แก่ บริเวณเหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย 18 ราย (ร้อยละ 90) และบริเวณเพดานปาก 2 ราย (ร้อยละ 10) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยไคเคนพลาณัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

กลุ่ม จำนวน (ราย)	เพศ		อัตราส่วน หญิง : ชาย	อายุเฉลี่ย (ปี) (ช่วงอายุ)	ตำแหน่งที่ตัด ชิ้นเนื้อ *	ระยะเวลา เฉลี่ยของการ เกิดโรค (เดือน)
	หญิง	ชาย				
ไคเคนพลาณัส (20 ราย)	13	7	1.86 : 1	42.80 ± 11.01 (25-61)	B = 16 R = 2 M = 1 La = 1	14.55 ± 11.01 (1 – 109)
เนื้อเยื่อปกติ (20 ราย)	14	6	2.33 : 1	27.80 ± 9.01 (20-61)	R = 18 P = 2	-

* B = เยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa)

R = เหงือกหลังฟันกรามล่างซี่สุดท้าย (retromolar area)

M = รอยต่อระหว่างกระพุ้งแก้มและเหงือก (mucobuccal fold)

La = เยื่อบุริมฝีปาก (labial mucosa)

การหายของผลต่อการรักษาด้วยยาฟลูออซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.1

ผู้ป่วยไคเคนพลาณัสในช่องปากทุกรายมีการตอบสนองต่อยาฟลูออซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ โดยมีการหายแบบสมบูรณ์ (complete remission) คือผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆ และรอยโรคหายไปเหลือแต่เส้นสีขาวจางๆ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 10) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคชนิดฝ่อลีบมีความรุนแรงลำดับคะแนนเท่ากับ 2 ส่วนผู้ป่วยที่เหลือ 18 ราย (ร้อยละ 90) มีการหายแบบบางส่วน (partial remission) ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บลดลง และมีรอยแดงลดลง (จากตารางที่ 4 และ 5 คือผู้ป่วยรายที่ 6 และ 16)

ผลการตรวจทางอิมมูโนฮิสโตเคมี

ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาแนสในช่องปาก พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในผู้ป่วย 19 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย (ร้อยละ 95) โดยพบการแสดงออกของ IFN- γ ทั้งในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ และเซลล์สังเคราะห์เคอราติน ซึ่งในผู้ป่วย 19 ราย พบการแสดงออกของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิวในบริเวณรอยโรค รูปแบบการติดสีมีลักษณะกระจายเข้มเต็มเซลล์ พบเซลล์ที่ให้ผลบวกเฉลี่ยเท่ากับ 8.20 ± 4.45 เซลล์ นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกของ IFN- γ ในเซลล์สังเคราะห์เคอราตินในชั้นเยื่อผิวในผู้ป่วย 5 ราย จาก 20 ราย (ร้อยละ 25) โดยพบการติดสีที่มีลักษณะกระจายเข้มเต็มเซลล์ที่เซลล์ในชั้นเบซัลเซลล์และชั้นพริกเกิลเซลล์ เฉลี่ยเท่ากับ 0.33 ± 0.74 เซลล์ หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ 10 ราย (ร้อยละ 50) ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิวในบริเวณรอยโรคเฉลี่ย 2.43 ± 2.92 เซลล์ และพบการแสดงออกของ IFN- γ ในเซลล์สังเคราะห์เคอราตินในชั้นเยื่อผิว 3 ราย (ร้อยละ 15) เฉลี่ย 0.15 ± 0.37 เซลล์ โดยพบการติดสีเช่นเดียวกันกับก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 (ตารางที่ 4 และ 5)

ในกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติพบการแสดงออกของ IFN- γ 2 ราย จาก 20 ราย (ร้อยละ 10) โดยพบในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิว ประมาณ 0.42 ± 1.37 เซลล์ ในขณะที่ไม่พบการแสดงออกของ IFN- γ ในเซลล์สังเคราะห์เคอราตินแต่อย่างใด (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนโมนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมี ต่อ IFN- γ และค่าเฉลี่ยของจำนวนโมนิวเคลียร์เซลล์ของผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปาก ทั้ง ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

Oral lichen planus					
No.	Type*	IFN- γ^+ mononuclear cells (cells)		Mononuclear cells (cells)	
		before	after	before	after
1	E	4.00	2.33	1086.67	482.83
2	E	11.33	2.00	614.50	607.17
3	A	13.67	3.33	756.00	354.83
4	E	12.00	0	934.00	761.33
5	A	4.67	0	476.50	107.33
6	A	2.33	0	794.33	781.00
7	A	10.33	0	724.00	254.33
8	A	7.67	4.33	1104.83	564.00
9	A	15.00	0	438.33	481.67
10	A	13.67	6.00	353.00	699.33
11	A	16.00	9.33	912.33	426.67
12	A	4.33	4.00	481.17	972.50
13	E	4.67	0	681.33	295.00
14	A	8.67	5.00	866.50	193.00
15	A	8.00	5.67	409.17	338.67
16	A	8.00	0	444.67	705.67
17	A	9.00	6.67	607.17	490.33
18	E	0	0	952.83	440.83
19	A	4.00	0	360.67	105.17
20	E	6.67	0	197.17	233.33
	A = 14	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
	E = 6	8.20 $\pm$ 4.45	2.43 $\pm$ 2.92	659.76 $\pm$ 262.16	464.75 $\pm$ 238.17

* A = ไลเคนพลาณีสในช่องปากชนิดฝ่อลีบ (atrophic oral lichen planus)

E = ไลเคนพลาณีสในช่องปากชนิดแผลถลอก (erosive oral lichen planus)

Before = ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

After = หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ และค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคราตินของผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโตนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

Oral lichen planus					
No.	Type*	IFN- γ ⁺ keratinocytes (cells)		Keratinocytes (cells)	
		before	after	before	after
1	E	0	0	151.00	178.67
2	E	0	0	376.83	136.33
3	A	0	0	261.67	208.17
4	E	2.67	0	245.83	251.33
5	A	0	0	342.67	408.00
6	A	0	0	135.17	122.67
7	A	0	0	279.50	489.33
8	A	0	1.00	173.67	171.17
9	A	0	0	132.83	483.33
10	A	0	0	215.33	174.00
11	A	2.00	0	253.33	173.33
12	A	0	0	131.33	214.67
13	E	0	0	183.67	164.00
14	A	0.33	1.00	221.17	224.33
15	A	0	0	220.83	251.33
16	A	0.67	0	179.83	308.00
17	A	0	1.00	189.17	305.00
18	E	0	0	207.33	165.00
19	A	1.00	0	142.83	89.83
20	E	0	0	143.00	176.67
	A = 14	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
	E = 6	0.33 $\pm$ 0.74	0.15 $\pm$ 0.37	209.35 $\pm$ 68.80	234.76 $\pm$ 112.35

* A = โรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดฝ่อลีบ (atrophic oral lichen planus)

E = โรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดแผลถลอก (erosive oral lichen planus)

Before = ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโตนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

After = หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโตนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

ตารางที่ 6 แสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนโมนิวเคลียร์เซลล์และเซลล์สังเคราะห์เคราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ และค่าเฉลี่ยของจำนวนโมนิวเคลียร์เซลล์และเซลล์สังเคราะห์เคราตินของกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติในช่องปาก

Normal mucosa				
No.	IFN- γ^+ mononuclear cells (cells)	IFN- γ^+ keratinocytes (cells)	Mononuclear cells (cells)	Keratinocytes (cells)
1	0.00	0.00	9.17	425.83
2	0.00	0.00	5.67	436.50
3	0.00	0.00	8.67	339.33
4	0.00	0.00	5.67	423.67
5	0.00	0.00	5.50	453.00
6	0.00	0.00	12.17	282.50
7	0.00	0.00	10.17	381.83
8	0.00	0.00	6.83	375.17
9	0.00	0.00	5.00	330.67
10	0.00	0.00	6.67	246.33
11	0.00	0.00	7.83	249.67
12	0.00	0.00	3.67	315.83
13	0.00	0.00	8.83	643.17
14	0.00	0.00	6.00	329.67
15	0.00	0.00	5.67	492.50
16	0.00	0.00	5.67	401.83
17	0.00	0.00	11.33	518.33
18	0.00	0.00	3.67	609.00
19	5.67	0.00	13.00	540.33
20	2.67	0.00	4.33	301.00
	Mean $\pm$ SD 0.42 $\pm$ 1.37	Mean $\pm$ SD 0.00 $\pm$ 0.00	Mean $\pm$ SD 7.28 $\pm$ 2.77	Mean $\pm$ SD 404.81 $\pm$ 112.68

การเปรียบเทียบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณัสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณัสในช่องปากจำนวน 20 ราย พบการแสดงออกของ IFN- γ ในผู้ป่วย 19 ราย ในขณะที่กลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติจำนวน 20 ราย พบการแสดงออกของ IFN- γ 2 ราย เมื่อใช้ค่าสถิติค่าไคสแควร์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทั้งสอง พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณัสในช่องปากมากกว่ากลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) ในระยะที่หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบการแสดงออกของ IFN- γ ในผู้ป่วยลดลงเหลือ 10 ราย (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณัสในช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 และกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติ

IFN- γ	OLP		Control
	before	after	
Positive	19	10	2
Negative	1	10	18

OLP = oral lichen planus

Control = healthy tissue control

Positive = พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ

Negative = ไม่พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ

โมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณัสในช่องปากและกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติ

โมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณัสในช่องปากก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.20 ± 4.45 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.42 ± 1.37

เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ด้วยค่าสถิติ Mann-Whitney U-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากมีค่ามากกว่าของกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) (ตารางที่ 8 และภาพที่ 1)

หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 โมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.43 ± 2.92 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ระหว่างก่อนและหลังการรักษาด้วยค่าสถิติ Student's Paired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากก่อนการรักษามีค่ามากกว่าหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) (ตารางที่ 8 และภาพที่ 1)

เซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากและกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติ

เซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.33 ± 0.74 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.00 ± 0.00 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ด้วยค่าสถิติ One-Sample T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากมีค่าสูงกว่าของกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.059$) (ตารางที่ 8 และภาพที่ 1)

หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 เซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.15 ± 0.37 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ระหว่างก่อนและหลังการรักษาด้วยค่าสถิติ Wilcoxon Signed Ranks test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากก่อนการรักษามีค่ามากกว่าหลังการรักษาแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.443$) (ตารางที่ 8 และภาพที่ 1)

จำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่พบบริเวณใต้ชั้นเยื่อบุผิว ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากและกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติ

ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อบุผิวในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 659.76 ± 262.16 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.28 ± 2.77 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่พบบริเวณใต้ชั้นเยื่อบุผิวด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่พบบริเวณใต้ชั้นเยื่อบุผิวของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากมีค่าสูงกว่าของกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) (ตารางที่ 9 และภาพที่ 2)

หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบโมโนนิวเคลียร์เซลล์ในผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 464.75 ± 238.17 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ระหว่างก่อนและหลังการรักษาด้วยค่าสถิติ Student's Paired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากก่อนการรักษามีค่ามากกว่าหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) (ตารางที่ 9 และภาพที่ 2)

จำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่บริเวณชั้นเยื่อบุผิว ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากและกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติ

ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่บริเวณชั้นเยื่อบุผิวในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 209.35 ± 68.80 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 404.81 ± 112.68 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่บริเวณชั้นเยื่อบุผิว ด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่บริเวณชั้นเยื่อบุผิวของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากมีค่าน้อยกว่าของกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) (ตารางที่ 9 และภาพที่ 2)

หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบเซลล์สังเคราะห์เคอราตินในผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 234.76 ± 112.35 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินระหว่างก่อนและหลังการรักษาด้วยสถิติ Student's Paired-T-test

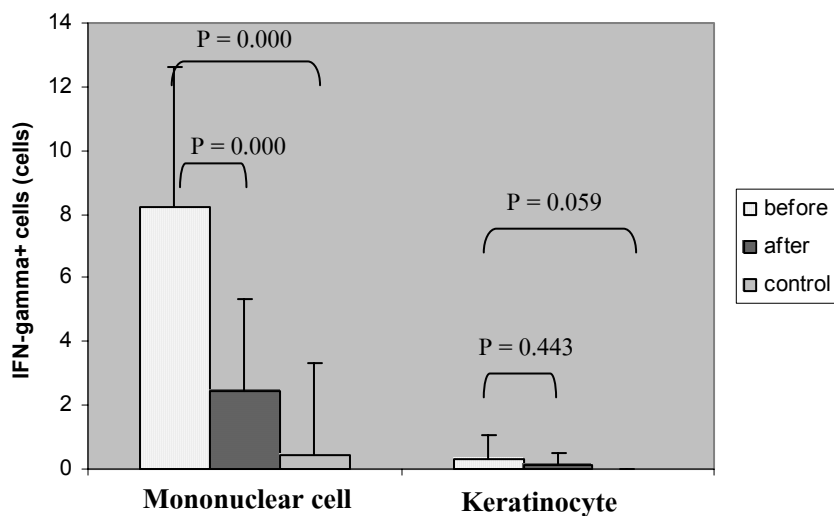
พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคราตินของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาเนียช่องปากก่อนการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.354$) (ตารางที่ 9 และภาพที่ 2)

ตารางที่ 8 แสดงค่าเฉลี่ยของโมโนนิวเคลียร์เซลล์และเซลล์สังเคราะห์เคราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาเนียช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูออซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 และกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติ

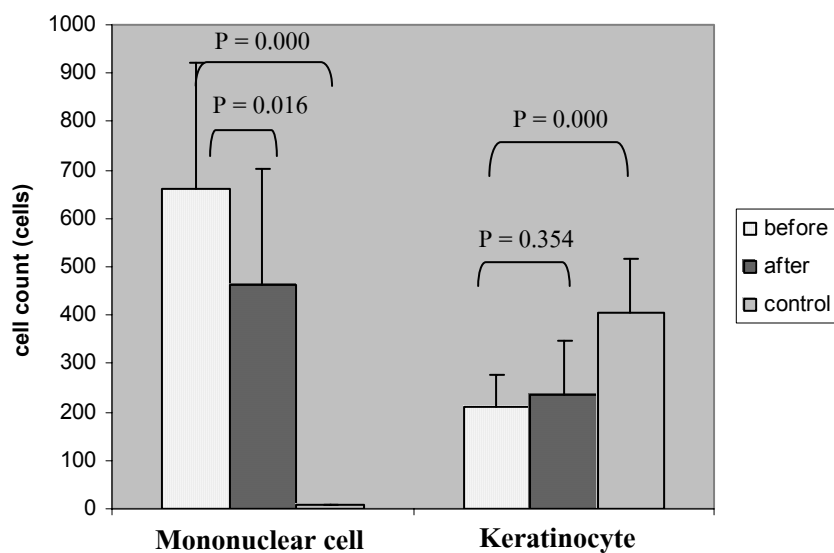
Group	IFN- γ^+ mononuclear cells (cells)		IFN- γ^+ keratinocytes (cells)	
	before	after	before	after
OLP	8.20 ± 4.45	2.43 ± 2.92	0.33 ± 0.74	0.15 ± 0.37
Control	0.42 ± 1.37	-	0.00 ± 0.00	-
P value	0.000	-	0.059	-

ตารางที่ 9 แสดงค่าเฉลี่ยของโมโนนิวเคลียร์เซลล์และเซลล์สังเคราะห์เคราตินในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาเนียช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูออซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 และกลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติ

Group	Mononuclear cells (cells)		Keratinocytes (cells)	
	before	after	before	after
OLP	659.76 ± 262.16	464.75 ± 238.17	209.35 ± 68.80	234.76 ± 112.35
Control	7.28 ± 2.77	-	404.81 ± 112.68	-
P value	0.000	-	0.000	-



ภาพที่ 1 แผนภูมิรูปภาพแสดงค่าเฉลี่ยของเซลล์ที่มีการแสดงออกทางภูมิโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในรอยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิน โลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 เปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ



ภาพที่ 2 แผนภูมิรูปภาพแสดงค่าเฉลี่ยของเซลล์ในรอยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิน โลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 เปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อปกติ

การแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุในช่องปากชนิดฟอสเฟตและชนิดแคลเซียม

กลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุในช่องปากจำนวน 20 ราย ประกอบด้วยชนิดฟอสเฟต 14 ราย และชนิดแคลเซียม 6 ราย พบว่ามีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุในช่องปากชนิดฟอสเฟตทั้ง 14 ราย (ร้อยละ 100) และชนิดแคลเซียม 5 ราย (ร้อยละ 83.33) เมื่อใช้สถิติค่าไคสแควร์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทั้งสอง พบว่าการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุในช่องปากชนิดฟอสเฟตแตกต่างจากชนิดแคลเซียมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.300$) ดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุในช่องปากชนิดแคลเซียมและชนิดฟอสเฟต

IFN- γ	OLP	
	Atropic	Erosive
Positive	14	5
Negative	0	1

Positive = พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ

Negative = ไม่พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ

จำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุในช่องปากชนิดแคลเซียมและชนิดฟอสเฟต

ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูออรีนโกลินอะเซทาโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ บริเวณใต้ชั้นเยื่อเมือกในกลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุในช่องปากชนิดฟอสเฟตมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.95 ± 4.33 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุในช่องปากชนิดแคลเซียมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.45 ± 4.59 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ บริเวณใต้ชั้นเยื่อเมือก ด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ บริเวณใต้ชั้นเยื่อเมือกของกลุ่มผู้ป่วยโรคฟันผุ

เคนพลาณัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดแผลถลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.259$) (ตารางที่ 11)

ในขณะที่หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.72 ± 1.12 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.17 ± 3.16 เซลล์ ซึ่งมีจำนวนลดลงจากจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ก่อนการรักษาด้วยยา (ตารางที่ 11)

จำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรค เคน พลาณัสในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลีบ

ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ บริเวณชั้นเยื่อผิวในกลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.29 ± 0.58 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.45 ± 1.09 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ที่บริเวณชั้นเยื่อผิว ด้วยค่าสถิติ Mann-Whitney U-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.745$) (ตารางที่ 11)

ในขณะที่หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 ไม่พบเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบเลย ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.21 ± 0.43 เซลล์ ซึ่งมีจำนวนลดลงจากจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินก่อนการรักษาด้วยยา (ตารางที่ 11)

จำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่พบบริเวณใต้ชั้นเยื่อผิว ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิด แผลถลอกและชนิดฝ่อลีบ

โมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่พบบริเวณใต้ชั้นเยื่อผิวในกลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิด ฝ่อลีบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 623.48 ± 236.57 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคเคนพลาณัสในช่องปากชนิด

แผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 744.42 ± 321.51 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อบุผิว ด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่พบบริเวณใต้ชั้นเยื่อบุผิวของกลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดฟอเลียแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.358$) (ตารางที่ 12)

ในขณะที่หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบโมโนนิวเคลียร์เซลล์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดฟอเลียมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 470.08 ± 195.62 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 462.46 ± 261.09 เซลล์ ซึ่งมีจำนวนลดลงจากจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ก่อนการรักษาด้วยยา (ตารางที่ 12)

จำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่บริเวณชั้นเยื่อบุผิว ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฟอเลีย

เซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่บริเวณชั้นเยื่อบุผิวในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดฟอเลียมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 205.67 ± 63.19 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 217.94 ± 86.50 เซลล์ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่บริเวณชั้นเยื่อบุผิวด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่บริเวณชั้นเยื่อบุผิวของกลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดฟอเลียแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.725$) (ตารางที่ 12)

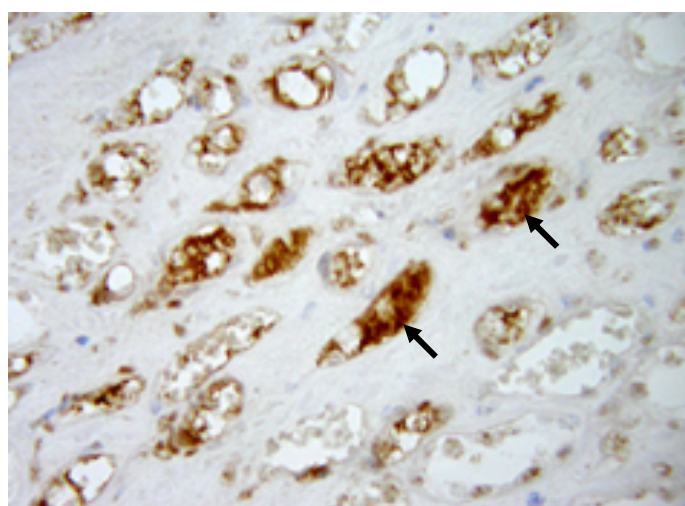
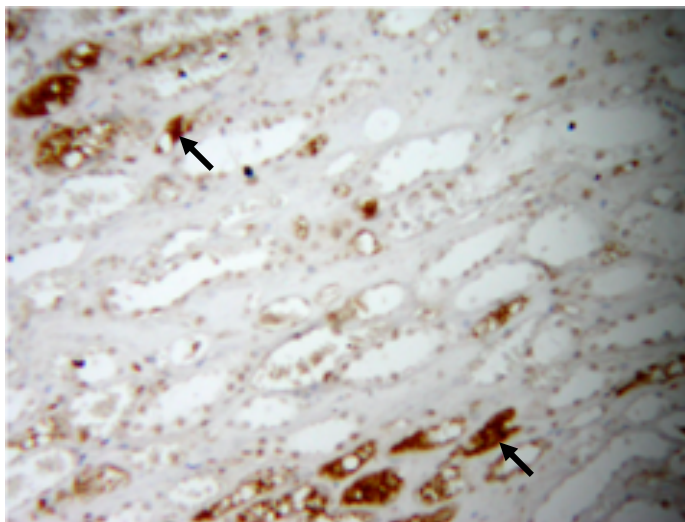
ในขณะที่หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบเซลล์สังเคราะห์เคอราตินในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดฟอเลียมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 258.80 ± 125.69 เซลล์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคไตในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 178.67 ± 38.67 เซลล์ (ตารางที่ 12)

ตารางที่ 11 แสดงค่าเฉลี่ยของโมนอนิวเคลียร์เซลล์และเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการแสดง
 ออกจากอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณัสในช่องปากชนิดแผลถลอกและ
 ชนิดฝ่อลีบ

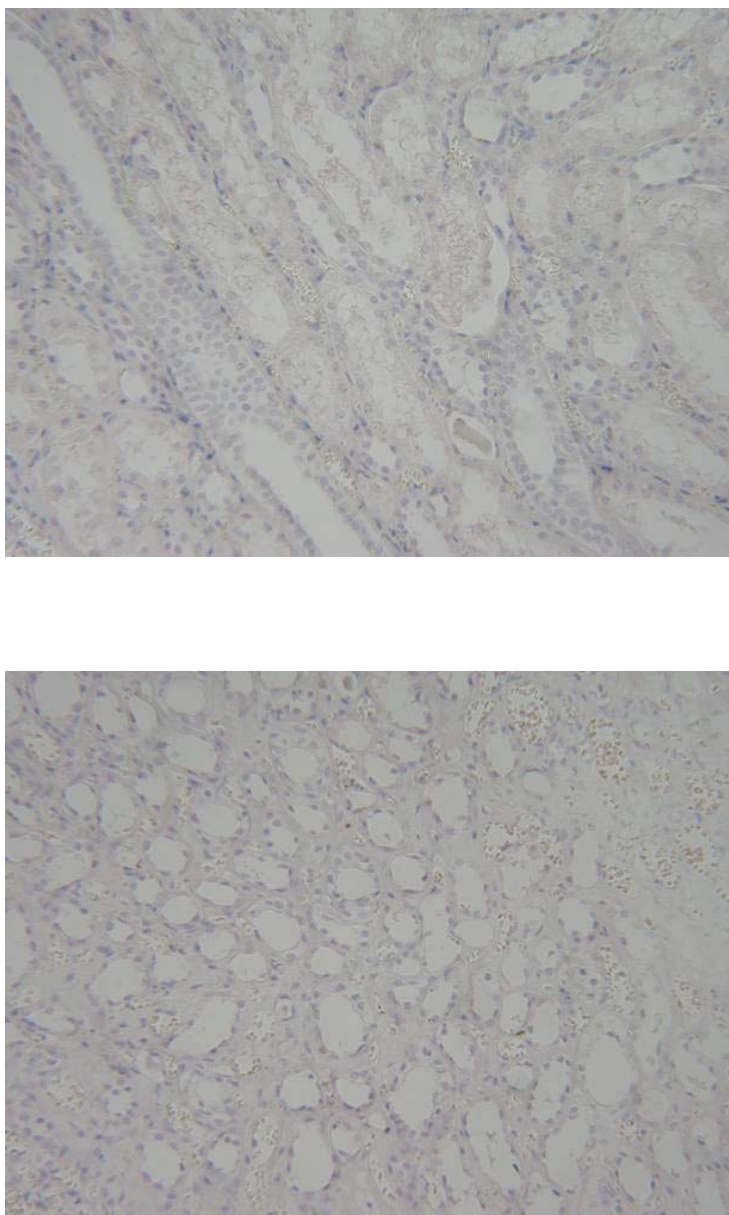
OLP	IFN- γ^+ mononuclear cells (cells)		IFN- γ^+ keratinocytes (cells)	
	before	after	before	after
Atrophic	8.95 ± 4.33	0.72 ± 1.12	0.29 ± 0.58	0.00 ± 0.00
Erosive	6.45 ± 4.59	3.17 ± 3.16	0.45 ± 1.09	0.21 ± 0.43
P value	0.259	-	0.745	-

ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ยของโมนอนิวเคลียร์เซลล์และเซลล์สังเคราะห์เคอราติน ในกลุ่มผู้ป่วยโรค
 เอนพลาณัสในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลีบ

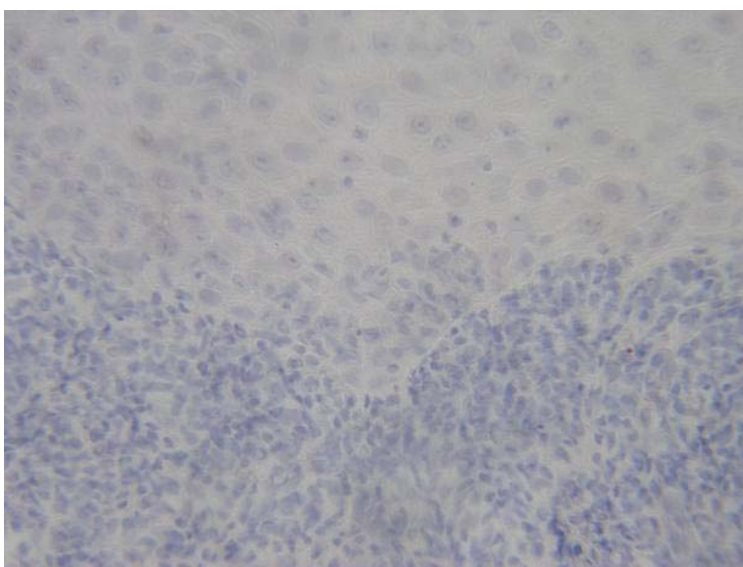
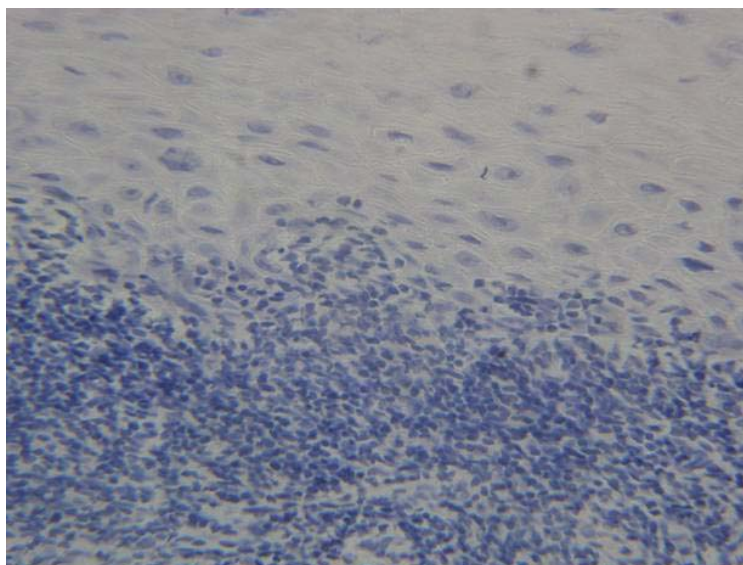
OLP	Mononuclear cells (cells)		Keratinocytes (cells)	
	before	after	before	after
Atrophic	623.48 ± 236.57	470.08 ± 195.62	205.67 ± 63.19	258.80 ± 125.69
Erosive	744.42 ± 321.51	462.46 ± 261.09	217.94 ± 86.50	178.67 ± 38.67
P value	0.358	-	0.725	-



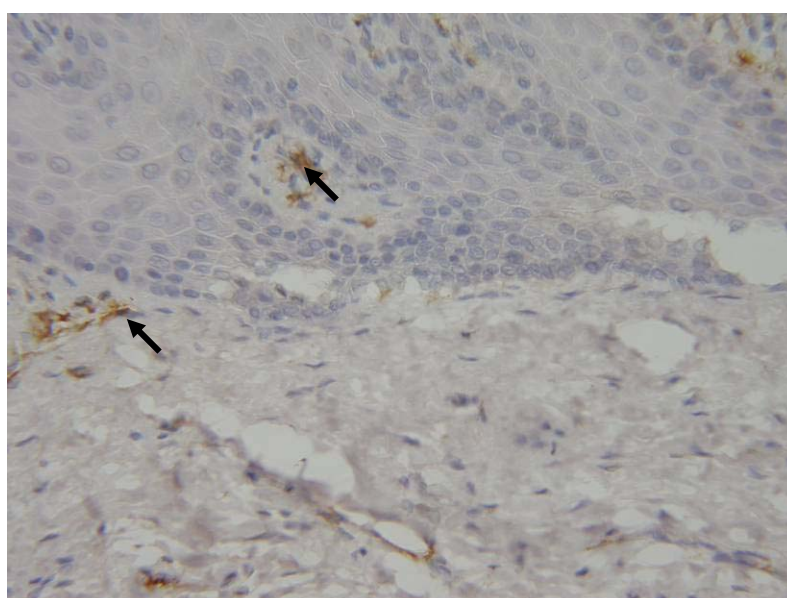
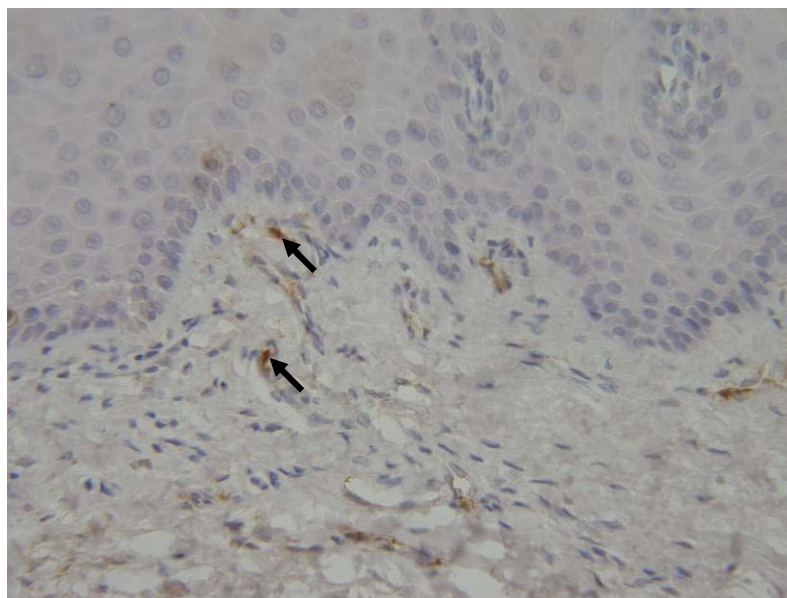
ภาพที่ 3 กลุ่มควบคุมผลบวกแสดงการปรากฏของ IFN- γ ในชิ้นเนื้อเยื่อไตปกติ ย้อมด้วยวิธีการทางอิมมูโนฮิสโตเคมีโดยใช้แอนติบอดีต่อ IFN- γ ที่กำลังขยาย x400



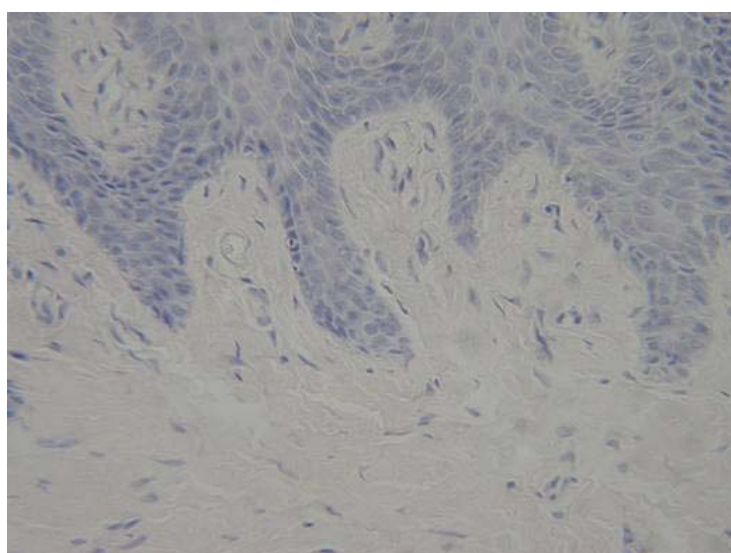
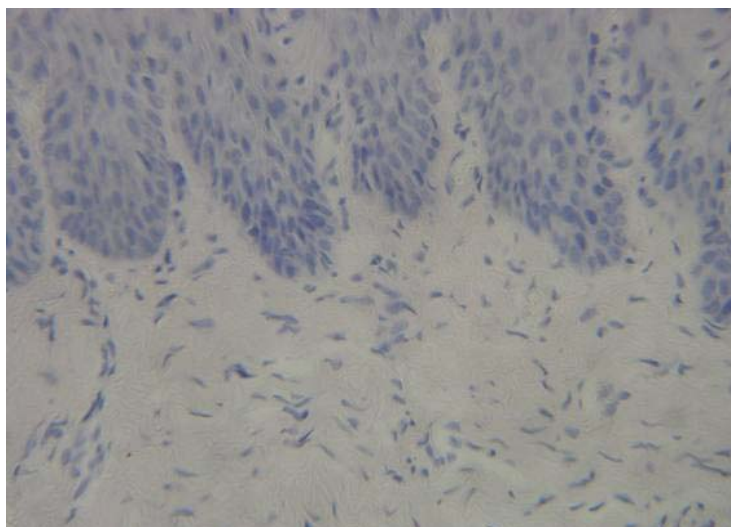
ภาพที่ 4 แสดงกลุ่มควบคุมผลลบของชิ้นเนื้อเยื่อไตปกติ ไม่ปรากฏการแสดงของ IFN- γ ซ้อม
ด้วยวิธีการทางอิมมูโนฮิสโตเคมีโดยใช้ TBS แทนที่แอนติบอดีต่อ IFN- γ ที่กำลังขยาย x400



ภาพที่ 5 แสดงกลุ่มควบคุมผลลบของชิ้นเนื้อผู้ป่วยไคเนพลานัสในช่องปากไม่ปรากฏการ
แสดงออกของ IFN- γ ย้อมด้วยวิธีการทางอิมมูโนฮิสโตเคมีโดยใช้ TBS แทนที่แอนติบอดีต่อ
IFN- γ ที่กำลังขยาย x400



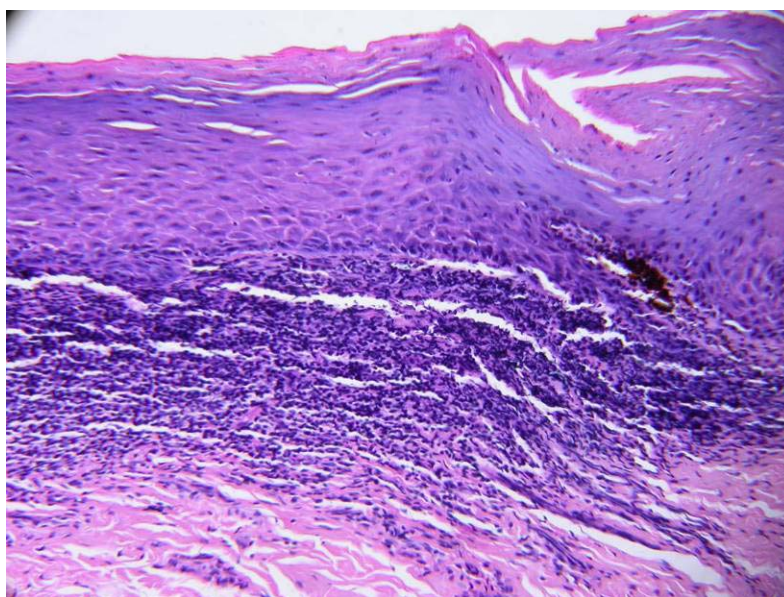
ภาพที่ 6 กลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติในช่องปาก แสดงการปรากฏของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแทรกซึมบริเวณใต้ชั้นเยื่อเมือก (ลูกศร) ในเนื้อเยื่อปกติของผู้ป่วยรายที่ 19 ย้อมด้วยวิธีการทางอิมมูโนฮิสโตเคมีโดยใช้ แอนติบอดีต่อ IFN- γ ที่กำลังขยาย x400



ภาพที่ 7 แสดงกลุ่มความคุมของเนื้อเยื่อปกติในช่องปาก ไม่ปรากฏการแสดงออกของ IFN- γ ย้อม
ด้วยวิธีการทางอิมมูโนฮิสโตเคมีโดยใช้แอนติบอดีต่อ IFN- γ ที่กำลังขยาย x400

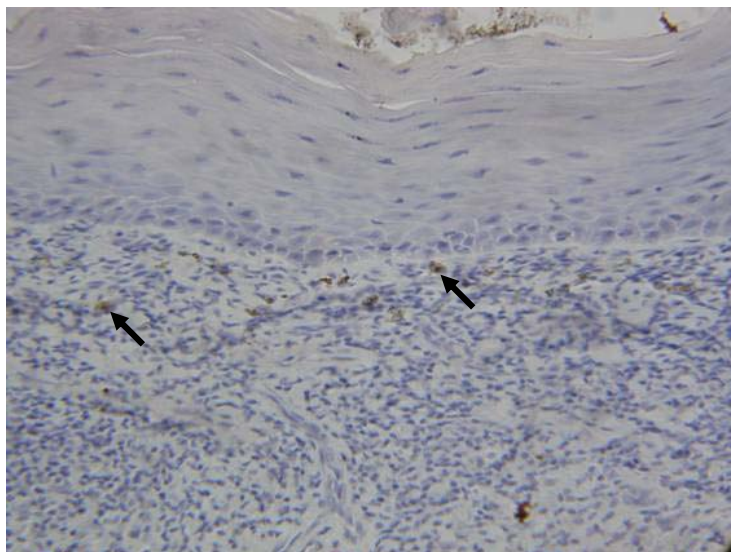


ภาพที่ 8 ลักษณะของรอยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบของผู้ป่วยรายที่ 3

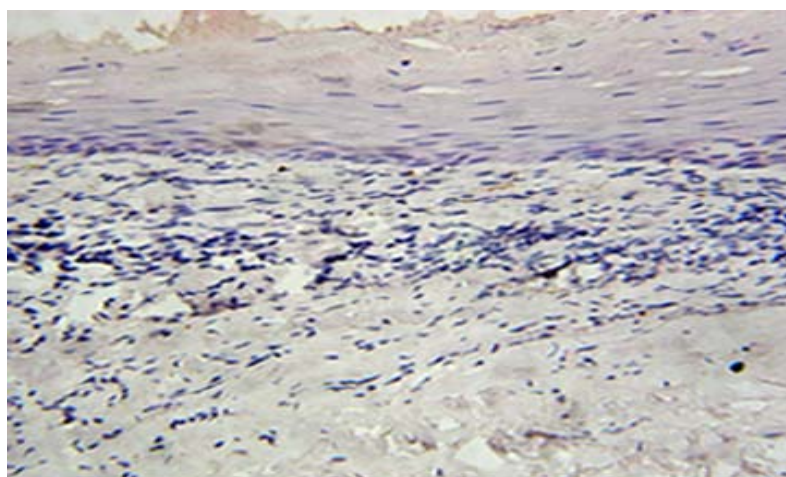


ภาพที่ 9 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของรอยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากชนิดฝ่อลีบของผู้ป่วยรายที่ 3 ย้อมด้วยสีฮีมาท็อกไซลิน (hematoxylin) และอีโอซิน (eosin) ที่กำลังขยาย x200

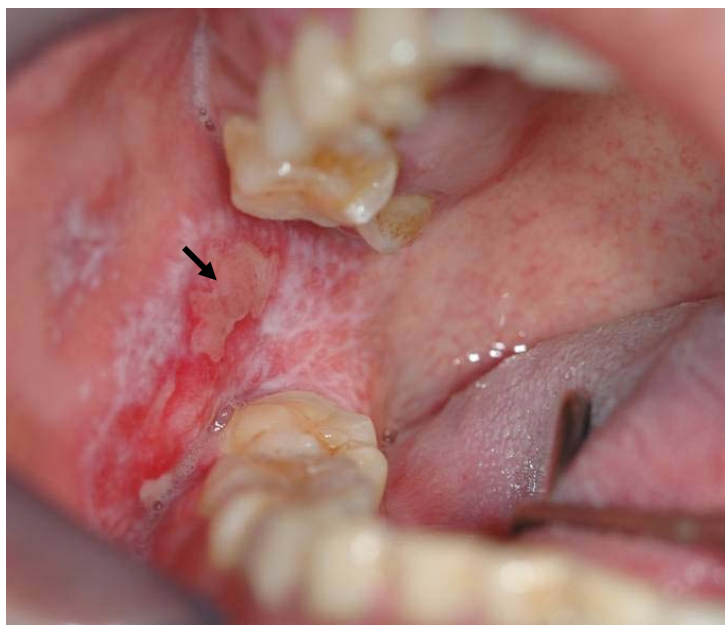
A



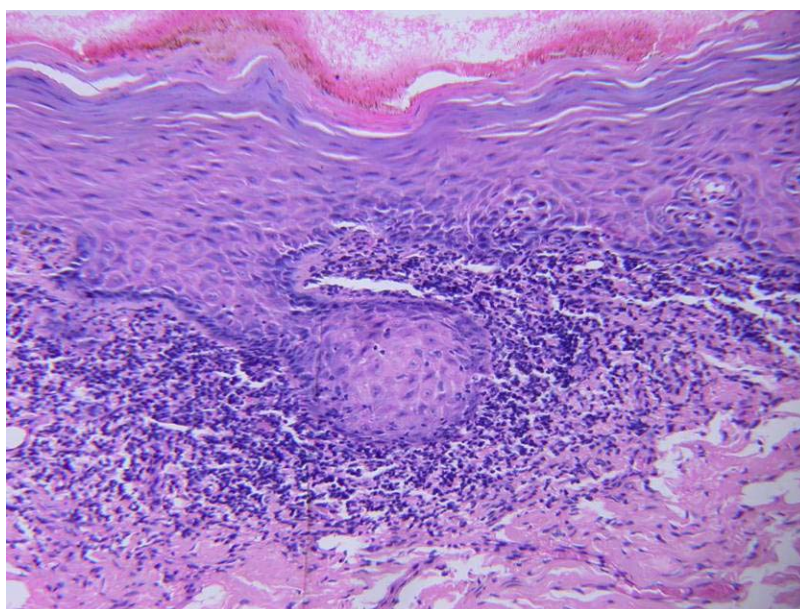
B



ภาพที่ 10 แสดงการปรากฏของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแทรกซึมบริเวณใต้ชั้นเยื่อหุ้ม และบริเวณใกล้กับเบซัลเซลล์ (ลูกศร) ในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียช่องปากชนิดฝ่อลีบของผู้ป่วยรายที่ 3 ก่อนการรักษา (A) และหลังการรักษา (B) ที่กำลังขยาย x400

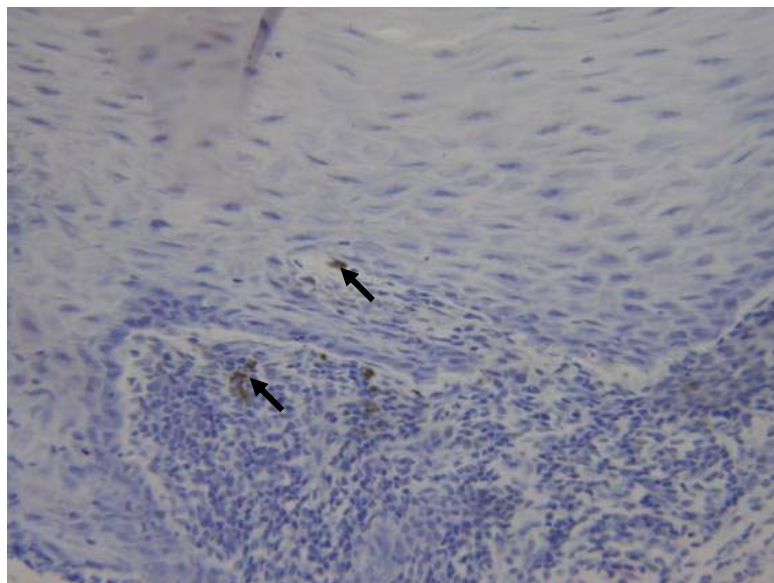


ภาพที่ 11 ลักษณะของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดแผลถลอกของผู้ป่วยรายที่ 2

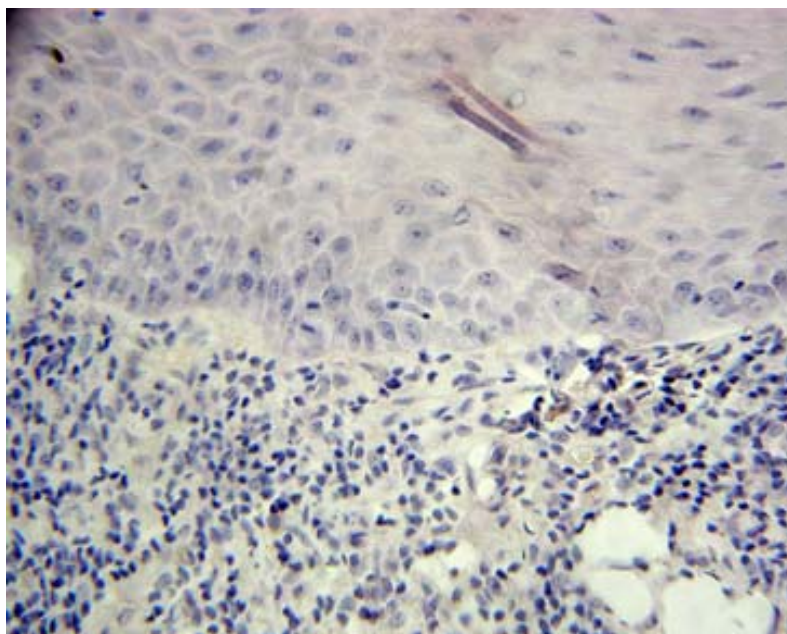


ภาพที่ 12 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดแผลถลอกของผู้ป่วยรายที่ 2 ย้อมด้วยสีฮีมาท็อกซินและอีโอซิน ที่กำลังขยาย x200

A



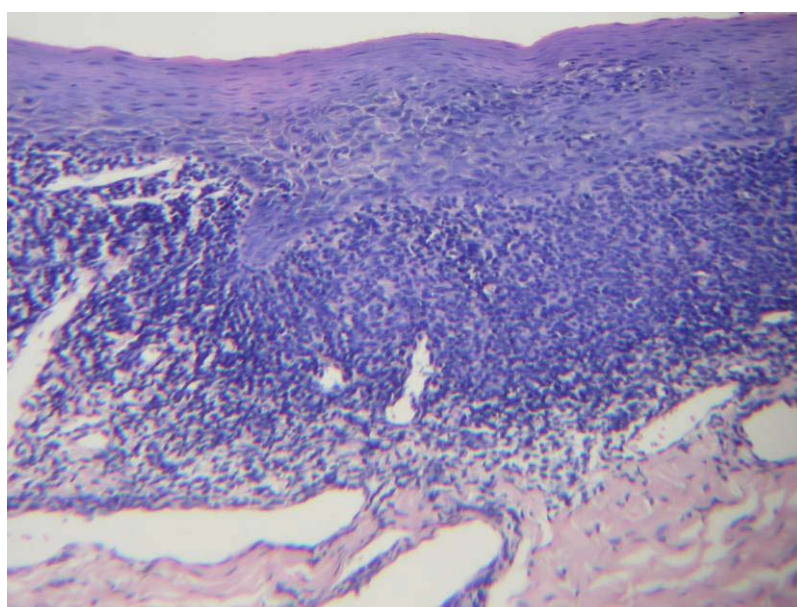
B



ภาพที่ 13 แสดงการปรากฏของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแทรกซึมบริเวณใต้ชั้นเยื่อหุ้ม และบริเวณใกล้กับเบซัลเซลล์ (ลูกศร) ในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียช่องปากชนิดแผลถลอกของผู้ป่วยรายที่ 2 ก่อนการรักษา (A) และหลังการรักษา (B) ที่กำลังขยาย x400

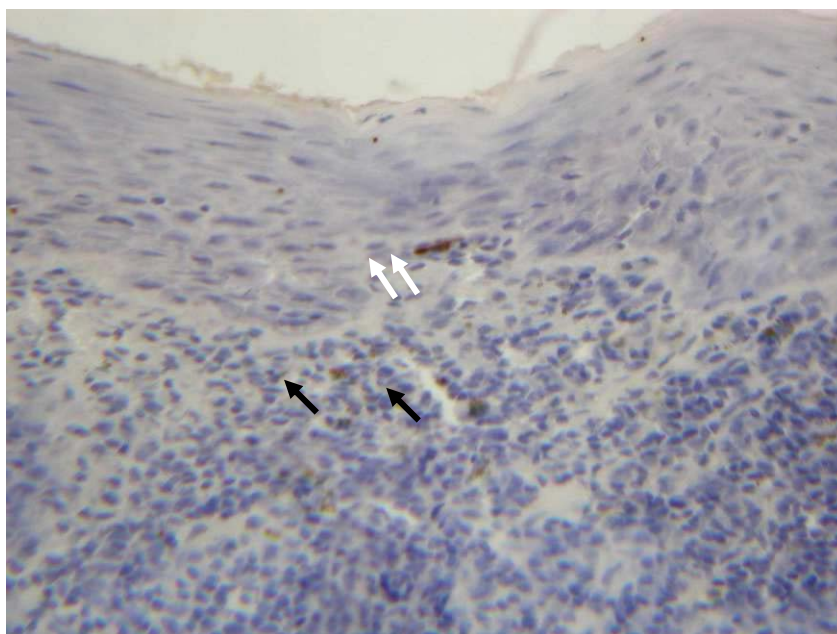


ภาพที่ 14 ลักษณะของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดแผลถลอกของผู้ป่วยรายที่ 4

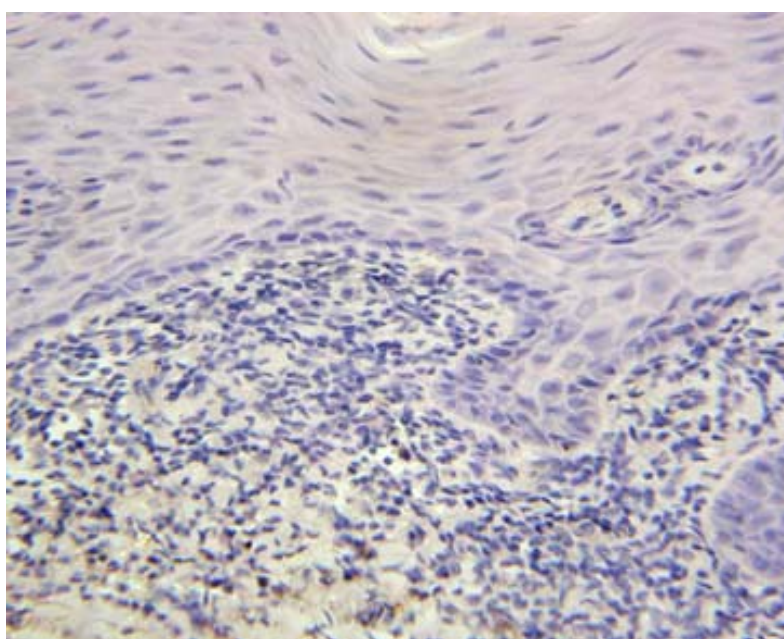


ภาพที่ 15 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดแผลถลอกของผู้ป่วยรายที่ 4 ย้อมด้วยสีฮีมาท็อกซูลินและอีโอซิน ที่กำลังขยาย x200

A



B



ภาพที่ 16 แสดงการปรากฏของ IFN- γ ในเซลล์ตั้งเคราะห์เคอราติน (ลูกศรสีขาว) และโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแทรกซึมบริเวณใต้ชั้นเยื่อบุผิวและบริเวณใกล้กับเบซัลเซลล์ (ลูกศรสีดำ) ในผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากชนิดแผลถลอกของผู้ป่วยรายที่ 4 ก่อนการรักษา (A) และหลังการรักษา (B) ที่กำลังขยาย x400

จำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ ของกลุ่มควบคุมที่เข้าร่วมการศึกษาในการตรวจ IFN- γ ในซีรัม

กลุ่มควบคุมจำนวน 20 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ประกอบด้วย เพศหญิง 12 ราย (ร้อยละ 60) และเพศชาย 8 ราย (ร้อยละ 40) คิดเป็นอัตราส่วนหญิง : ชาย 1.5 : 1 อายุเฉลี่ยของกลุ่มควบคุมเท่ากับ 39.90 ± 13.86 ปี โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 22-68 ปี (ตารางที่ 13)

ตารางที่ 13 แสดงจำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ ของกลุ่มควบคุมที่เข้าร่วมการศึกษาในการตรวจ IFN- γ ในซีรัม

จำนวน	20 ราย
เพศ	หญิง 12 ราย (ร้อยละ 60) ชาย 8 ราย (ร้อยละ 40)
อัตราส่วน หญิง : ชาย	ประมาณ 1.5 : 1
ช่วงอายุ	22-68 ปี
อายุเฉลี่ย	39.90 ± 13.86 ปี

การตรวจพบ IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยไคเนพลาแนสในช่องปาก

ในกลุ่มผู้ป่วยไคเนพลาแนสในช่องปาก 20 ราย ตรวจพบ IFN- γ ในซีรัมในผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 90) และมีค่าเฉลี่ย IFN- γ ในซีรัมเท่ากับ 4.08 ± 4.34 pg/ml ในขณะที่หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 ตรวจพบ IFN- γ ในซีรัมในผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 85) และมีค่าเฉลี่ย IFN- γ ในซีรัมเท่ากับ 2.29 ± 3.44 pg/ml (ตารางที่ 14)

กลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ที่มีสุขภาพร่างกายแข็งแรง ตรวจพบ IFN- γ ในซีรัม 13 ราย จาก 20 ราย (ร้อยละ 65) และมีค่าเฉลี่ย IFN- γ ในซีรัมเท่ากับ 0.43 ± 0.39 pg/ml (ตารางที่ 14)

ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยโรคเอนพลาเนียในช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 และของกลุ่มควบคุม

Oral lichen planus				Control	
No.	Type*	Serum IFN- γ (pg/ml)		No.	Serum IFN- γ (pg/ml)
		before	after		
1	E	3.65	0.70	1	0.91
2	E	1.54	2.55	2	0.71
3	A	0.47	0.53	3	0.00
4	E	4	1.29	4	0.00
5	A	10.60	8.33	5	0.00
6	A	4.01	3.01	6	0.88
7	A	0.43	0.00	7	0.45
8	A	0.00	0.00	8	0.76
9	A	2.82	2.14	9	0.00
10	A	0.00	0.00	10	0.47
11	A	11.45	10.71	11	0.00
12	A	0.37	0.42	12	0.44
13	E	13.52	10.86	13	0.45
14	A	0.70	0.39	14	0.64
15	A	1.44	0.60	15	0.32
16	A	2.02	1.06	16	0.39
17	A	5.72	0.49	17	1.29
18	E	0.66	0.85	18	0.00
19	A	10.34	0.41	19	0.84
20	E	7.89	1.49	20	0.00
	A = 14	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD		Mean $\pm$ SD
	E = 6	4.08 $\pm$ 4.34	2.29 $\pm$ 3.44		0.43 $\pm$ 0.39

* A = โรคเอนพลาเนียในช่องปากชนิดฝ่อลีบ (atrophic oral lichen planus)

E = โรคเอนพลาเนียในช่องปากชนิดแผลถลอก (erosive oral lichen planus)

Before = ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

After = หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

การเปรียบเทียบการตรวจพบ IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาณีสในช่องปากและกลุ่มควบคุม

ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 ในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาณีสในช่องปากจำนวน 20 ราย พบ IFN- γ ในซีรัมในผู้ป่วย 18 ราย ส่วนหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบ IFN- γ ในซีรัมในผู้ป่วย 17 ราย ในขณะที่กลุ่มควบคุมจำนวน 20 ราย พบ IFN- γ ในซีรัม 9 ราย เมื่อใช้ค่าสถิติไคสแควร์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาณีสในช่องปากก่อนและหลังการรักษากับกลุ่มควบคุม พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มี IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาณีสในช่องปากมากกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.127$ และ $p = 0.273$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 15)

ตารางที่ 15 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มี IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาณีสในช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 และกลุ่มควบคุม

Serum IFN- γ	OLP		Control
	before	after	
Detected	18	17	13
Not detected	2	3	7

OLP = oral lichen planus

Control = healthy tissue control

Detected = พบ IFN- γ ในซีรัม

Not detected = ไม่พบ IFN- γ ในซีรัม

อย่างไรก็ตามเมื่อใช้เกณฑ์ระดับ IFN- γ ในซีรัมมีค่ามากกว่า 1 pg/ml เป็นตัวพิจารณาพบว่า ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 ในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาณีสในช่องปากจำนวน 20 ราย พบ IFN- γ ในซีรัมที่มีค่ามากกว่า 1 pg/ml ในผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 65) ส่วนหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบ IFN- γ ในซีรัมที่มีค่ามากกว่า 1 pg/ml ในผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 45) ในขณะที่กลุ่มควบคุมจำนวน 20 ราย พบ IFN- γ ในซีรัมที่มีค่ามากกว่า 1 pg/ml 1 ราย (ร้อยละ 5) เมื่อใช้ค่าสถิติไคสแควร์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาณีสในช่องปากก่อนและหลังการรักษากับกลุ่มควบคุม

พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มี IFN- γ ในซีรัมที่มีค่ามากกว่า 1 pg/ml ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$ และ $p = 0.008$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 16)

ตารางที่ 16 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มี IFN- γ ในซีรัมมีค่ามากกว่า 1 pg/ml ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 และกลุ่มควบคุม

Serum IFN- γ > 1 pg/ml	OLP		Control
	before	after	
Detected	13	9	1
Not detected	7	11	19

OLP = oral lichen planus

Control = healthy tissue control

Detected = พบ IFN- γ ในซีรัมมีค่ามากกว่า 1 pg/ml

Not detected = ไม่พบ IFN- γ ในซีรัมมีค่ามากกว่า 1 pg/ml

ระดับของ IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปาก และกลุ่มควบคุม

ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบ IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.08 ± 4.34 pg/ml ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.43 ± 0.39 pg/ml เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากก่อนการรักษามีค่ามากกว่าของกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) (ตารางที่ 17 และภาพที่ 17)

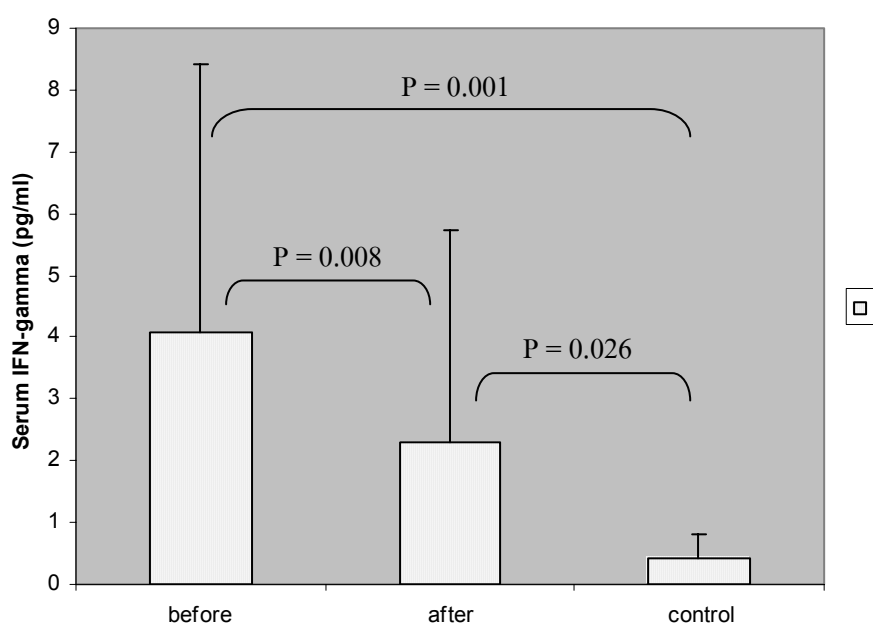
หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.29 ± 3.44 pg/ml เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากหลังการรักษาและกลุ่มควบคุม ด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากหลังการรักษามีค่ามากกว่าของกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.026$) และเมื่อเปรียบเทียบ

ค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมระหว่างก่อนและหลังการรักษาด้วยค่าสถิติ Student's Paired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากก่อนการรักษามีค่ามากกว่าหลังการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) (ตารางที่ 17 และภาพที่ 17)

ตารางที่ 17 แสดงค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 และกลุ่มควบคุม

Group	Serum IFN- γ (pg/ml)		P value
	before	after	
OLP	4.08 ± 4.34	2.29 ± 3.44	0.008
Control	0.43 ± 0.39	-	
P value	0.001	0.026	

ภาพที่ 17 แผนภูมิรูปภาพแสดงค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 และกลุ่มควบคุม



การตรวจพบ IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลิบ

กลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากจำนวน 20 ราย ประกอบด้วยชนิดฝ่อลิบ 14 ราย และชนิดแผลถลอก 6 ราย พบว่ามี IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดฝ่อลิบ 12 ราย (ร้อยละ 85.71) และชนิดแผลถลอกทั้ง 6 ราย (ร้อยละ 100) เมื่อใช้สถิติค่าไคสแควร์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทั้งสอง พบว่า IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดฝ่อลิบและชนิดแผลถลอกไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$) (ตารางที่ 18)

ตารางที่ 18 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มี IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลิบ

Serum IFN- γ	OLP	
	Atrophic	Erosive
Detected	12	6
Not detected	2	0

Detected = พบ IFN- γ ในซีรัม

Not detected = ไม่พบ IFN- γ ในซีรัม

เมื่อใช้เกณฑ์ระดับ IFN- γ ในซีรัมมีค่ามากกว่า 1 pg/ml เป็นตัวพิจารณา พบว่า มี IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดฝ่อลิบ 8 ราย (ร้อยละ 57.14) และชนิดแผลถลอก 5 ราย (ร้อยละ 83.33) เมื่อใช้สถิติค่าไคสแควร์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทั้งสอง พบว่า IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดฝ่อลิบและชนิดแผลถลอกไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.354$) (ตารางที่ 19)

ตารางที่ 19 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มี IFN- γ ในซีรัมมากกว่า 1 pg/ml ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลิบ

Serum IFN- γ > 1 pg/ml	OLP	
	Atrophic	Erosive
Detected	8	5
Not detected	6	1

Detected = พบ IFN- γ ในซีรัมมีค่ามากกว่า 1 pg/ml

Not detected = ไม่พบ IFN- γ ในซีรัมมีค่ามากกว่า 1 pg/ml

ระดับของ IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลิบ

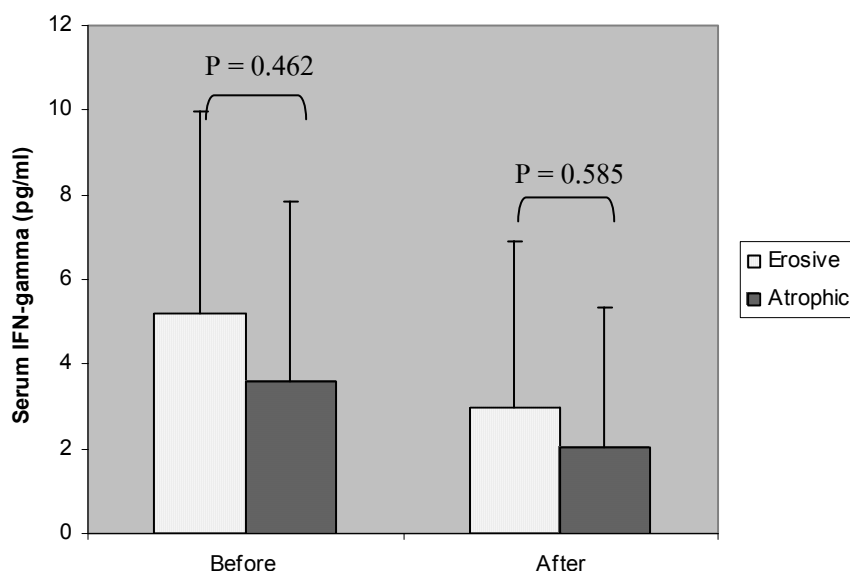
ก่อนการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบ IFN- γ ในซีรัมในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากชนิดฝ่อลิบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.60 ± 4.23 pg/ml และชนิดแผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 5.21 ± 4.78 pg/ml เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมก่อนการรักษาด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากชนิดแผลถลอกมีค่ามากกว่าชนิดฝ่อลิบแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.462$) (ตารางที่ 20 และภาพที่ 18)

หลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซินโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1 IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากชนิดฝ่อลิบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.01 ± 3.33 pg/ml และชนิดแผลถลอกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.96 ± 3.93 pg/ml เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมหลังการรักษาด้วยค่าสถิติ Student's Unpaired-T-test พบว่า ค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลิบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.585$) (ตารางที่ 20 และภาพที่ 18)

ตารางที่ 20 แสดงค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลีบ ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1

OLP	Serum IFN- γ (pg/ml)	
	before	after
Atrophic	3.60 $\pm$ 4.23	2.01 $\pm$ 3.33
Erosive	5.21 $\pm$ 4.78	2.96 $\pm$ 3.93
P value	0.462	0.585

ภาพที่ 18 แผนภูมิรูปภาพแสดงค่าเฉลี่ยของ IFN- γ ในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอนพลาณีสในช่องปากชนิดแผลถลอกและชนิดฝ่อลีบ ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ ความเข้มข้นร้อยละ 1



อภิปรายผลการวิจัย

IFN- γ จัดเป็นไซโตไคน์ที่มีการสร้างขึ้นในระหว่างที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ ซึ่งส่วนใหญ่สร้างจากที-ลิมโฟไซต์ ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อเซลล์พบกับแอนติเจนที่จำเพาะหรือไม่โตเจน (mitogen) โดยได้รับการส่งเสริมจาก IL-2 และจะมีฤทธิ์กระตุ้นโมโนไซต์ (monocyte) หรือแมคโครฟาจ (macrophage) ให้มีความสามารถที่จะฆ่าจุลชีพภายในเซลล์ เพิ่มการแสดงออกของ MHC class I บนผิวเซลล์แปลกปลอม และ class II บนเซลล์นำเสนอแอนติเจน กระตุ้นให้ที-ลิมโฟไซต์มีการสร้างและหลั่งแอนติบอดี ส่งผลให้การตอบสนองจำเพาะทั้งชนิดเซลล์เป็นสื่อ และชนิดผ่านแอนติบอดี (humoral immunity) เกิดได้ดีขึ้น^{30,31}

ในการศึกษาครั้งนี้ พบการแสดงออกของเซลล์ที่ทำให้ผลบวกทางภูมิคุ้มโนฮิสโตเคมีของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแทรกซึมบริเวณใต้ชั้นเยื่อผิวของผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก 19 ราย จาก 20 ราย ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) นอกจากนี้ค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางภูมิคุ้มโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) ซึ่งผลการศึกษานี้สนับสนุนหลายการศึกษาที่ผ่านมา ดังรายงานการศึกษาของ Simark Mattsson และคณะ²² และ Fayyazi และคณะ²¹ ซึ่งศึกษาการแสดงออกของ mRNA ของ IFN- γ ด้วยวิธีอินไซตูลไฮบริไดเซชัน และพบการแสดงออกของ mRNA ของ IFN- γ ที่บริเวณรอยโรคในผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปาก ส่วนผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการโดยการกระตุ้นด้วย phytohemagglutinin ทั้งในชิ้นเนื้อโรคเอดส์และเลือดของผู้ป่วย พบว่ามีเซลล์ที่สร้าง IFN- γ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์และกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรค โดยในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์จำนวนเซลล์ที่สร้าง IFN- γ มากกว่าในกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรค²² และในปี ค.ศ. 2003 Khan และคณะ¹⁵ รายงานถึงความสัมพันธ์ของ IFN- γ ในผู้ป่วยโรคเอดส์ โดยวิธีภูมิคุ้มโนฮิสโตเคมี พบโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกของ IFN- γ กระจายอยู่บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิว และส่วนบนของชั้นลามินาโพรเพรีย

นอกจากนี้ ในการศึกษาครั้งนี้ พบค่าเฉลี่ยจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่พบบริเวณใต้ชั้นเยื่อผิวของกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.000$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{15,21,22} ซึ่งถือว่าเป็นลักษณะที่สำคัญที่พบในรอยโรคเอดส์ในช่องปาก ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการเพิ่มการแสดงออกของ IFN- γ ในรอยโรคเอดส์ในช่องปาก และการพบเซลล์อักเสบเป็นจำนวนมากในรอยโรคเอดส์ในช่องปาก ซึ่งอาจแสดงให้เห็นว่าการเพิ่มการแสดงออกของ IFN- γ มีความสัมพันธ์กับภาวะการอักเสบในรอยโรคเอดส์ในช่องปาก

การศึกษาการแสดงออกทางทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วย ไลเคนพลาเนียในช่องปากนั้น สามารถพบการแสดงออกของ IFN- γ ทั้งในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่ บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิว และเซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่ชั้นเบซัลเซลล์และชั้นพริกเกิลเซลล์ โดย รูปแบบการติดสีมีลักษณะกระจายเข้มเต็มเซลล์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่รายงานถึง ตำแหน่งของ mRNA ของ IFN- γ ว่าพบในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ซึ่งเป็น CD3⁺ ที-ลิมโฟไซต์และ เซลล์สังเคราะห์เคอราติน^{21,22} แต่อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาในครั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Khan และคณะ¹⁵ ที่พบการแสดงออกของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์เท่านั้น โดยไม่พบการแสดงออกในเซลล์สังเคราะห์เคอราติน จากหลักฐานเหล่านี้จึงอาจเป็นไปได้ว่าในเซลล์สังเคราะห์ เคอราตินมีระดับของ IFN- γ ในปริมาณน้อย หรือเซลล์สังเคราะห์เคอราตินไม่ได้เป็นแหล่งสำคัญ ในการสร้าง IFN- γ ในทำนองเดียวกันการพบการแสดงออกของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่ บริเวณใต้ชั้นเยื่อผิวในบริเวณรอยโรคของผู้ป่วยเกือบทุกราย ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าโมโน นิวเคลียร์เซลล์ซึ่งน่าจะเป็นที-ลิมโฟไซต์ที่อยู่ในภาวะถูกกระตุ้นนี้เป็นแหล่งสำคัญในการสร้าง IFN- γ และมีบทบาทหน้าที่โดย IFN- γ นี้จะไปกระตุ้นที-ลิมโฟไซต์ให้หลั่ง TNF- α ซึ่ง TNF- α ก็ จะไปจับกับ TNF-R1 บนผิวเซลล์สังเคราะห์เคอราติน และกระตุ้นให้เกิดการเสื่อมสลายของชั้นเบ ซัลเซลล์ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะในรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก¹⁷ นอกจากนี้ IFN- γ ยังชักนำ ให้เกิดการตอบสนองภูมิคุ้มกันให้ดีขึ้น โดยกระตุ้นให้มี MHC Class I และ MHC Class II แสดงออกบนผิวเซลล์สังเคราะห์เคอราตินมากขึ้น^{32,33} กระตุ้นให้เซลล์สังเคราะห์เคอราตินสร้าง IL- 6^{34,35} ซึ่งช่วยให้มีการแบ่งตัวของเซลล์สังเคราะห์เคอราตินมากขึ้น³⁶ และกระตุ้นการแสดงออกของ ICAM-1 ซึ่งจะช่วยให้ลิมโฟไซต์เข้ามามากขึ้น^{37,38} นอกจากนี้เซลล์สังเคราะห์เคอราตินที่มีการ แสดงออกของ IFN- γ อาจกระตุ้นให้เซลล์สังเคราะห์เคอราตินสร้างทีโมไคน์ MIG มากขึ้น ซึ่งจะ ชักนำให้ลิมโฟไซต์เข้ามาสะสมที่บริเวณรอยโรคมามากขึ้น³⁹

สำหรับความสัมพันธ์ของการแสดงออกของ IFN- γ ระหว่างรอยโรคไลเคน พลาเนียทั้งชนิดผื่นและแผลถลอกนั้น พบการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่ม ผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดผื่นและชนิดแผลถลอก ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์และเซลล์สังเคราะห์ เคอราตินที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่อง ปากระหว่างชนิดแผลถลอกและชนิดผื่น นอกจากนี้ค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์และ เซลล์สังเคราะห์เคอราตินของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่าง กันทางสถิติเช่นกัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากข้อจำกัดของผู้ป่วยที่มีจำนวนน้อย ดังนั้นหากมีการเพิ่ม จำนวนกลุ่มตัวอย่างศึกษา หรือศึกษาในผู้ป่วยคนเดียวกันที่มีรอยโรคหลายตำแหน่งแต่ต่างชนิดกัน

อาจสามารถบอกถึงความสัมพันธ์และรูปแบบการแสดงออกของ IFN- γ ในรอยโรคไลเคนพลาณีสในช่องปากแต่ละชนิดได้ จากผลการศึกษาในครั้งนี้อาจบ่งบอกได้ว่า IFN- γ อาจไม่ใช่ไซโตไคน์หลักที่ส่งผลให้เกิดการแสดงลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาณีสในช่องปากที่แตกต่างกัน แต่ IFN- γ น่าจะเป็นไซโตไคน์ที่มีส่วนในการเกิดพยาธิสภาพของโรค หรือมีส่วนทำให้ภาวะการอักเสบในรอยโรคคงอยู่นานขึ้น ซึ่งอาจมีไซโตไคน์ชนิดอื่นหรือโมเลกุลชนิดอื่นซึ่งมีความสำคัญและเหนี่ยวนำให้ลักษณะอาการทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาณีสในช่องปากต่างกันออกไป ในปี ค.ศ. 2006 Mazzarella และคณะ⁴⁰ รายงานพบการแสดงออกของ mRNA ของ matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) ที่แตกต่างกันในรอยโรคไลเคนพลาณีสชนิดร่างแหและแผลถลอก โดยพบการแสดงออกของ MMP-1 ในผู้ป่วยไลเคนพลาณีสชนิดแผลถลอกสูงกว่าชนิดฝ่อลีบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนถึงความแตกต่างของกลไกในการเกิดพยาธิสภาพของรอยโรคไลเคนพลาณีสชนิดร่างแห ฝ่อลีบ หรือแผลถลอก ซึ่งเป็นประเด็นที่น่าสนใจและควรจะมีการศึกษาต่อไป เพื่อหาความสัมพันธ์ของโมเลกุลหรือไซโตไคน์กับลักษณะทางคลินิกของรอยโรค ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ในการพยากรณ์โรคและประเมินรอยโรคภายหลังการรักษา

การพบการแสดงออกของ IFN- γ นั้น ส่วนมากมักพบในเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบเนื่องจาก IFN- γ ส่วนใหญ่สร้างโดย CD4⁺ T cells และ CD8⁺ T cells ส่วนน้อยสร้างโดย NK cells³⁰ ในขณะที่การศึกษานี้พบการแสดงออกของ IFN- γ ในกลุ่มเนื้อเยื่อปกติ 2 ราย จาก 20 รายที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อบุผิว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gupta และคณะ⁴¹ ในปี ค.ศ. 2006 ที่พบการแสดงออกของ mRNA ของ IFN- γ ในชั้นเนื้อหลอดอาหาร ทั้งในผู้ป่วย allergic eosinophilic esophagitis และกลุ่มควบคุมหลอดอาหารปกติ โดยพบการแสดงออกของ mRNA ของ IFN- γ ในผู้ป่วย allergic eosinophilic esophagitis สูงกว่ากลุ่มควบคุมหลอดอาหารปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสามารถพบ IFN- γ ในปริมาณน้อยได้ในเนื้อเยื่อปกติ อาจเนื่องมาจากการมีเซลล์อักเสบบางเซลล์ที่มีการสร้าง IFN- γ ออกมาเพื่อควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันให้อยู่ในสถานะสมดุล ในการศึกษาผู้ป่วย 1 ราย ไม่พบการแสดงออกของ IFN- γ ในรอยโรคไลเคนพลาณีส ซึ่งอาจเกิดจากการที่มีระดับ IFN- γ ในปริมาณที่น้อยจนไม่สามารถตรวจพบได้ หรือขบวนการดำเนินของโรคในผู้ป่วยรายนี้อาจถูกควบคุมด้วยไซโตไคน์หรือโมเลกุลชนิดอื่น

เป็นที่ทราบกันดีว่าวิธีการรักษาไลเคนพลาณีสในช่องปากที่นิยมมากที่สุด คือ การใช้ยา กลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งจากรายงานที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยไลเคนพลาณีสในช่องปากมีการตอบสนองต่อยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์เป็นอย่างดีในการลดการอักเสบและการเจ็บปวด²⁵⁻²⁸ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้สนับสนุนผลการวิจัยที่ผ่านมา โดยพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีอาการและรอยโรคดีขึ้นหลังจากที่ใช้ยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ทาวันละ 4 ครั้ง

เป็นเวลา 1 เดือน โดยที่ผู้ป่วย 2 รายมีรอยโรคหายไปเหลือเพียงเส้นสีขาวจางๆ และไม่มีอาการเจ็บปวด และผู้ป่วยที่เหลือ 18 รายมีรอยโรคและอาการดีขึ้น ผู้ป่วยทั้ง 2 รายที่มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ไม่พบการแสดงออกของ IFN- γ ในเนื้อเยื่อหลังจากใช้ยา นอกจากนี้ โมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกของ IFN- γ และโมโนนิวเคลียร์เซลล์ทั้งหมดในเนื้อเยื่อไลเคนพลาเนียในช่องปาก ภายหลังการรักษามีจำนวนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ($p = 0.000$ และ $p = 0.016$ ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Thongprasom และคณะ²⁹ ที่พบว่า ยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 มีผลการแสดงออกของ TNF- α อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากใช้มาเป็นเวลา 1 เดือน ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในการลดอาการทางคลินิก ประกอบกับการยับยั้งการสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในบริเวณรอยโรค ดังเช่น IFN- γ และ TNF- α และยังลดการสะสมของที-ลิมโฟไซต์ ซึ่งถือว่าเป็นเซลล์ที่มีบทบาทที่สำคัญต่อขบวนการเกิดโรค และยังสนับสนุนถึงบทบาทของ IFN- γ ในการเกิดพยาธิสภาพของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก

จากรายงานที่ผ่านมาได้มีรายงานพบไซโตไคน์หลายชนิด เช่น TNF- α , soluble FAS และ Bcl-2 เพิ่มขึ้นในซีรัมของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปาก^{42,43} และยังพบว่า TNF- α ในน้ำลายของผู้ป่วยมีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากเช่นกัน⁴⁴ โดยที่ระดับของ TNF- α ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิก^{42,44} แต่ยังไม่มียารายงานใดกล่าวถึงการตรวจพบ IFN- γ ในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปาก ในการศึกษาครั้งนี้ พบระดับ IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากมีสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี ($p = 0.001$) และพบผู้ที่มีระดับ IFN- γ ในซีรัมมากกว่า 1 pg/ml มีจำนวนมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p = 0.000$) ซึ่งสอดคล้องและสนับสนุนว่า IFN- γ ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่สร้างมาจากเซลล์ Th1 และเป็นไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบมีความสำคัญกับการเกิดโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า IFN- γ ในซีรัมมีปริมาณสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) ซึ่งถือว่าเป็นโรคที่มีความเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันชนิดที่อาศัยเซลล์เป็นสื่อเช่นเดียวกับโรคไลเคนพลาเนีย⁴⁵⁻⁴⁷ นอกจากนี้เมื่อนำ IFN- γ ในผิวหนังของผู้ป่วยสะเก็ดเงินในตำแหน่งที่ไม่เป็นโรค จะทำให้เกิดรอยโรคขึ้นมาได้⁴⁸ ซึ่ง IFN- γ อาจจะเป็นตัวชักนำให้มีการสร้างไซโตไคน์ชนิดอื่นขึ้นมาและส่งผลให้เกิดการอักเสบมากขึ้น

แต่อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ของ IFN- γ ในซีรัมระหว่างรอยโรคไลเคนพลาเนียทั้งชนิดฝ่อลีบและแผลถลอก พบว่า IFN- γ ในซีรัมของผู้ป่วยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดแผลถลอกมีระดับสูงกว่าชนิดฝ่อลีบแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยโรคไลเคนพลาเนีย

ชนิดแผลถลอกที่มีระดับ IFN- γ ในซีรัมมากกว่า 1 pg/ml มีจำนวนมากกว่าในผู้ป่วยโรคไลเคนพลาณัสชนิดฝ่อลิบเช่นกัน แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มว่าระดับ IFN- γ ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับชนิดและลักษณะทางคลินิก แต่ในการศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดในเรื่องผู้ป่วยมีจำนวนน้อย ซึ่งถ้ามีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่ขึ้น น่าจะเห็นถึงความสัมพันธ์ที่ชัดเจนขึ้น

นอกจากนี้ หลังจากการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ผู้ป่วยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากมีระดับ IFN- γ ในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ($p = 0.008$) ในจำนวนผู้ที่ตรวจพบ IFN- γ ในซีรัมทั้งหมด 18 ราย มีผู้ที่มีระดับ IFN- γ ในซีรัมลดลง 13 ราย ส่วนอีก 4 รายซึ่งมีระดับ IFN- γ ในซีรัมน้อยกว่า 1 pg/ml มีระดับ IFN- γ ในซีรัมเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหลังการรักษา มีเพียง 1 รายเท่านั้นที่มีระดับ IFN- γ ในซีรัมมากกว่า 1 pg/ml มีปริมาณ IFN- γ ในซีรัมมากขึ้นหลังการรักษา ซึ่งจะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ภายหลังจากใช้เป็นเวลา 1 เดือนในการลดระดับ IFN- γ ในซีรัม ซึ่งสอดคล้องกับประสิทธิภาพของยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ต่อการลดการแสดงออกของ IFN- γ ในเนื้อเยื่อเช่นเดียวกัน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของยาสเตียรอยด์ โดยที่ลดการเพิ่มจำนวนของที-ลิมโฟไซต์ และลดการสังเคราะห์ IFN- γ

ปัจจุบันกลไกการเกิดพยาธิสภาพของรอยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน แต่พบว่าในปี ค.ศ. 2003 Khan และคณะ²⁰ ได้รายงานเกี่ยวกับกลไกของระบบภูมิคุ้มกันในรอยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากว่าอาจถูกควบคุมด้วยไซโตไคน์และตัวรับหลายชนิด ทั้งไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบ เช่น IFN- γ และ TNF- α และไซโตไคน์ที่กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive cytokine) เช่น TGF- β 1 ซึ่งจากรายงานที่ผ่านมาสนับสนุนว่าไซโตไคน์ที่พบบริเวณรอยโรคอาจมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้น สำหรับการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาที่ยังไม่มีผู้ใดศึกษาในผู้ป่วยไทยมาก่อน จากผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นชัดเจนถึงการเพิ่มขึ้นของ IFN- γ ในรอยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากของผู้ป่วยคนไทย และผลของยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ต่อการลดการแสดงออกหรือระดับ IFN- γ ในซีรัม ซึ่งเป็นหลักฐานที่สำคัญในการสนับสนุนบทบาทของ IFN- γ ว่ามีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการอักเสบในรอยโรคไลเคนพลาณัสในช่องปาก ดังนั้นข้อมูลที่ได้นี้จึงมีประโยชน์ในการศึกษาถึงความเป็นไปได้ของการเกิดโรคไลเคนพลาณัสในช่องปากในผู้ป่วยคนไทย อีกทั้งยังเป็นแนวทางในการรักษาโรคโดยวิธีสร้างภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) ในผู้ป่วยไลเคนพลาณัส ซึ่งผลของการวิจัยอาจนำไปสู่เป้าหมายของการรักษาที่เหมาะสมของรอยโรคนี้ในอนาคต

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาครั้งนี้ พบการแสดงออกของเซลล์ที่ให้ผลบวกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีของ IFN- γ ในโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแทรกซึมบริเวณใต้ชั้นเยื่อหุ้มของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปาก 19 ราย จาก 20 ราย ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่าเฉลี่ยของจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ที่มีการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมเนื้อเยื่อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ในกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดฝ่อลีบและชนิดแผลถลอก และพบว่ายาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 มีผลลดการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีต่อ IFN- γ ของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปาก และลดจำนวนโมโนนิวเคลียร์เซลล์ทั้งหมด ส่วนผลการศึกษาถึงระดับ IFN- γ ในซีรัม พบว่า ผู้ป่วยผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากมีระดับ IFN- γ ในซีรัมสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทาโทไนด์ชนิดขี้ผึ้ง ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 มีผลลดระดับ IFN- γ ในซีรัมในผู้ป่วยผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ซึ่งจากผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มขึ้นของ IFN- γ ในรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากนั้น มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของรอยโรคไลเคน พลาเนียในช่องปากของผู้ป่วยคนไทย

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยในครั้งนี้มีข้อจำกัดเกี่ยวกับการหาจำนวนตัวอย่าง ทำให้การเก็บข้อมูลในงานวิจัยครั้งนี้มีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ดังนั้นในงานวิจัยต่อไปในอนาคตควรศึกษาในขนาดตัวอย่างที่เพิ่มขึ้น มีการทดสอบร่วมกับแอนติบอดีต่อซัยโตไคน์ชนิดอื่น หรือตรวจหาซัยโตไคน์ชนิดอื่นในซีรัม ซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษามีความชัดเจนยิ่งขึ้น นอกจากนี้ การศึกษาโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ในห้องปฏิบัติการและกระตุ้นด้วยซัยโตไคน์ชนิดต่างๆ หรือกระตุ้นร่วมกัน เพื่อดูการตอบสนองของเซลล์ต่อซัยโตไคน์ในหลายๆ ด้าน เช่น การเพิ่มจำนวนหรือการตายของเซลล์ การเพิ่มหรือการลดการแสดงออกของโมเลกุลต่างๆ บนผิวเซลล์ อาจทำให้ทราบถึงบทบาทการทำงานของเครือข่ายซัยโตไคน์ในรอยโรคไลเคนพลาเนีย

รายการอ้างอิง

- [1] Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus- a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-6.
- [2] Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 30-4.
- [3] Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.
- [4] กอบกาญจน์ ทองประสม. ไลเคนพลาเนียส. รอยโรคในช่องปากที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2543. หน้า 25-56.
- [5] Sugerman PB, Porter S. Article oral Lichen planus [Online]. 2005. Available from: <http://www.emedicine.com/derm/topic663.htm> [2005, July 14]
- [6] Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 207-14.
- [7] Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 665-70.
- [8] Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5: 196-205.
- [9] Zhao ZZ, Savage NW, Sugerman PB, Walsh LJ. Mast cell/Tcell interactions in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 189-95.
- [10] Rodriguez-Nunez I, Blanco-Carrion A, Garcia AG, Rey JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001; 91: 180-8.
- [11] Sklavounou A, Chrysomali E, Scorilas A, Karameris A. TNF-alpha expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus: a comparative immunohistochemical evaluation. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 370-5.

- [12] Yiannias JA, el-Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers RS. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 177-82.
- [13] Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 593-619.
- [14] Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 389-96.
- [15] Khan A, Farah CS, Savage NW, Walsh LJ, Harbrow DJ, Sugerman PB. Th 1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 77-83.
- [16] Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intraepithelial CD8⁺ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 23-7.
- [17] Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus : report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2005; 100: 40-51.
- [18] Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 350-65.
- [19] Jontell M, Watts S, Wallstrom M, Levin L, Sloberg K. Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 273-7.
- [20] Youngnak-Piboonratanakit P, Tsushima F, Otsuki N, Igarashi H, Machida U, Iwai H, et al. The expression of B7-H1 on keratinocytes in chronic inflammatory mucocutaneous disease and its regulatory role. *Immunol Letters* 2004; 94: 215-22.
- [21] Fayyazi A, Schweyer S, Soruri A, Duong LQ, Radzum HJ, Peters J, et al. T lymphocytes and altered keratinocytes express interferon- γ and interleukin 6 in lichen planus. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 485-90.
- [22] Simark Mattsson C, Jontell M, Bergenholtz G, Heyden M, Dahlgren UI. Distribution of interferon- γ mRNA-positive cells in oral lichen planus lesions. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 483-8.
- [23] Hardman JG, Limbird LE, et al. Eds. The Pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill. 2001.

- [24] Rang HP, Dale MM. Eds. Pharmacology. Philadelphia, Churchill, Livingstone. 2001.
- [25] Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 456-8.
- [26] Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 21-5.
- [27] Buajeeb W, Poburksa C, Kraivaphan P. Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 89: 42-5.
- [28] Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 315-22.
- [29] Thongprasom K, Dhanuthai K, Sarideechaigul W, Chaiyarit P, Chaimusig M. Expression of TNF-alpha in oral lichen planus treated with fluocinolone acetonide 0.1%. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 161-6.
- [30] Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Kuby Immunology*. 4th ed. W.H. Freeman and company, New York. 2000: 311, 315, 367.
- [31] Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2003: 247-97.
- [32] Accolla RS, Auffray C, Singer DS, Gaurdiola J. The molecular biology of MHC genes. *Immunol Today* 1991; 12: 97-9.
- [33] Basham TY, Nickoloff BJ, Merigan TC, Morhenn VB. Recombinant gamma interferon induces HLA-DR expression on cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 88-90.
- [34] Fujisawa H, Wang B, Sauder DN, Kondo S. Effects of interferons on the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human keratinocytes. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 347-53.
- [35] Li J, Farthing PM, Ireland GW, Thornhill MH. IL-1 alpha and IL-6 production by oral and skin keratinocytes: similarities and differences in response to cytokine treatment in vitro. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 157-62.
- [36] Krueger J, Ray A, Tamm I, Sehgal PB. Expression and function of interleukin-6 in

- epithelial cells. *J Cell Biochem* 1991; 45: 327-34.
- [37] Bennion SD, Middleton MH, David-Bajar KM, Brice S, Norris DA. In tree types of interface dermatitis, different patterns of expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) indicate different triggers of disease. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 71S-9S.
- [38] Pober JS, Gimbrone MA Jr, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, et al. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986; 137: 1893-6.
- [39] Spandau U, Toksoy A, Goebeler M, Brocker EB, Gillitzer R. MIG is a dominant lymphocyte attractant chemokine in lichen planus lesions. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1003-9.
- [40] Mazzarella N, Femiano F, Gombos F, De Rosa A, Giuliano M. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 953-7.
- [41] Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, HogenEsch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 22-6.
- [42] Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, Yildirim A, Atasoy M. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. *Dermatology* 2003; 207: 367-70.
- [43] Sklavounou-Andrikopoulou A, Chrysomali E, Iakovou M, Garinis GA, Karameris A. Elevated serum levels of the apoptosis related molecules TNF- α , Fas/Apo-I and Bcl-2 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 386-90.
- [44] Pezelj-Ribaric S, Prso IB, Abram M, Glazar I, Brumini G, Simunovic-Soskic M. Salivary levels of tumor necrosis factor- α in oral lichen planus. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 131-3.
- [45] Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, Irinyi B, Sipka S, Hunyadi J, et al. Elevated rate of Thelper1 (T_H1) lymphocytes and serum IFN- γ levels in psoriatic patients. *Immunol Letters* 2003; 86: 277-80.
- [46] Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2003; 12: 309-13.

- [47] Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-8 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 5: 273-9.
- [48] Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241-51.