บทที่ 1

บทนำ

1. ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคปริทันต์อักเสบเป็นการติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรีย โดยแบคทีเรียดังกล่าวจะไปกระตุ้นให้เซลล์ในร่างกายซึ่งได้แก่ แมกโครฟาจ (macrophage) เม็ดเลือดขาวที่มีนิวเคลียสหลายกระเปาะ (polymorphonuclearleukocyte) เซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) พลาสมาเซลล์ (plasma cell) ที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte) และเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cell) เกิดการตอบสนอง มีการหลั่งเอนไซม์และสารตัวกลางการอักเสบ (inflammatory mediator) ต่าง ๆ ออกมาทำให้เกิดการทำลายของอวัยวะปริทันต์ทั้งในส่วนของเหงือก เคลือบรากฟัน เอ็นยึดปริทันต์ และกระดูกเบ้าฟัน (Lisgaten *et al.*, 1987) จากการศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับโรคปริทันต์อักเสบในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยใช้ข้อมูลของ National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 ถึง 1994 พบว่า ประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบในระดับไม่รุนแรง (mild periodontitis) ร้อยละ 21.8 เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลาง (moderate periodontitis) ร้อยละ 9.5 เป็นโรคปริทันต์ในระดับรุนแรง (advanced periodontitis) ร้อยละ 3.1 (Albandar *et al.*, 1999) และที่ไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบมีจำนวนร้อยละ 65.5 ส่วนข้อมูลของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2544 พบว่า ประชากรที่มีอายุ 35-44 ปี มีร่องลึกปริทันต์ 4-5 มิลลิเมตร ร้อยละ 26.8 มีร่องลึกปริทันต์ 6 มิลลิเมตรขึ้นไป ร้อยละ 10.5 และมีสุขภาพปริทันต์สมบูรณ์จำนวนร้อยละ 1.8 (กองทันตสาธารณสุข, 2545) ในผู้ป่วยโรคปริทันต์ การดำเนินโรคปริทันต์อักเสบจะมีความแตกต่างกัน โดยคนที่จะเป็นโรคปริทันต์อักเสบจะต้องเป็นโรคเหงือกอักเสบก่อน แต่คนที่เป็นโรคเหงือกอักเสบบางคนเท่านั้นที่จะมีการพัฒนาไปเป็นโรคปริทันต์อักเสบ (Listgarten *et al.*, 1985; Löe *et al.*, 1986) การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งที่จะทำความเข้าใจในพยาธิสภาพของการเกิดโรค เพื่อที่จะนำไปสู่การป้องกัน และการรักษาโรคได้ดียิ่งขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาทางพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของโรค ยังไม่มีสิ่งใดในกระบวนการเกิดโรคที่บ่งบอกอย่างชัดเจนถึงการทำลายการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ ในการศึกษาพยาธิกำเนิดของการเกิดโรคนั้น มักจะศึกษาถึงส่วนประกอบต่าง ๆ ที่อยู่ภายในน้ำเหลืองเหงือก โดยคาดว่า จะสามารถนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biological markers) ถึงการเกิดโรคได้

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

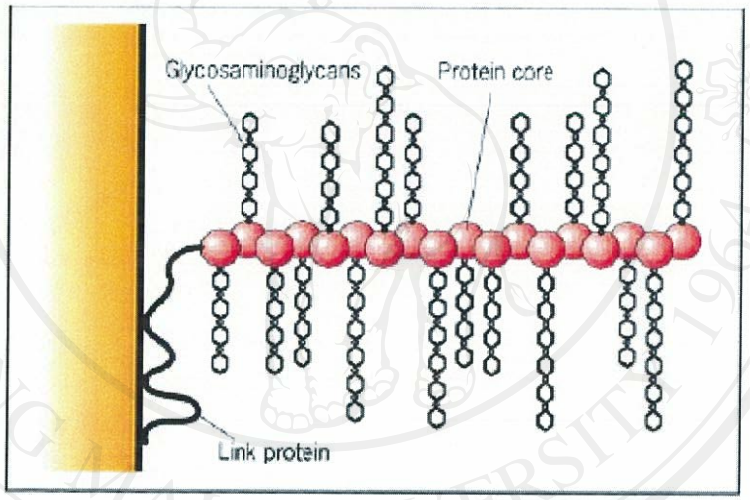
เนื่องจาก ในขณะที่เกิดโรคสามารถตรวจพบเซลล์ของร่างกาย สารต่าง ๆ ที่หลั่งจากเซลล์ และส่วนประกอบต่าง ๆ ของอวัยวะปริทันต์ที่ถูกทำลายในน้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid) ได้ ซึ่งสารต่าง ๆ เหล่านี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม (Armitage 1996 ; 2004) คือ

- สารสื่อกลางการอักเสบ (Inflammatory mediators & products) ได้แก่ prostaglandin E_2 (Offenbacher *et al.*, 1986), cytokines (Tsai *et al.*, 1995), antibacterial antibodies (Genco *et al.*, 1985), autoantibodies (Refaie *et al.*, 1990), total protein composition (Curtis *et al.*, 1988) และ acute-phase proteins (Adonogianaki *et al.*, 1992)
- เอนไซม์ที่หลั่งจากเซลล์ของร่างกาย (Host-derived enzyme) ได้แก่ aspartate aminotransferase (Persson and Page, 1992) , alkaline phosphatase (Binder *et al.*, 1987) , β-glucoronidase (Lamster *et al.*, 1995), cathepsins (Kunimatsu *et al.*, 1990), trypsin-like enzymes (Cox and Eley 1992), collagenase (Villela *et al.*, 1987), gelatinase (Teng *et al.*, 1992) และ stromelysins (Haerian *et al.*, 1995)
- กลุ่มผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกการทำลายเนื้อเยื่อ (Tissue-breakdown products) ได้แก่ glycosaminoglycan, proteoglycan-breakdown products (Smith *et al.*, 1995), hydroxyproline (a collagen-breakdown products) (Akalin *et al.*, 1993) , fragment ของ fibronectin (FN) ((Talonpoika *et al.*, 1989 ; 1993, Lopatin *et al.*, 1989 ; Tynelius-Bratthall *et al.*, 1986), connective tissue & bone proteins พวก osteopontin (Kido *et al.*, 2001), osteocalcin (Kunimatsu *et al.*, 1993 ; Nakashima *et al.*, 1994 ; Lee *et al.*, 1999), type I collagen peptides (Talonpoika and Hämäläinen, 1993 ; 1994), laminin (Figueredo and Gustafsson, 2000), hemoglobin β-chain peptides (Mäkinen *et al.*, 1996) และ pyridinoline crosslinks (ICTP) (Talonpoika and Hämäläinen , 1994)

สารในกลุ่มพวกสารสื่อกลางการอักเสบ และเอนไซม์ที่หลั่งจากเซลล์ของร่างกาย เป็นสารที่แสดงให้ทราบถึงภาวะการอักเสบ ซึ่งสามารถพบได้ทั้งในโรคเหงือกอักเสบ (gingivitis) และโรค

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ปริทันต์อักเสบ (periodontitis) ดังนั้น การตรวจหาสารดังกล่าวจึงไม่สามารถแยกได้ว่า ตำแหน่งที่ตรวจนั้นเป็นโรคเหงือกอักเสบ หรือโรคปริทันต์อักเสบ (Armitage, 2004 ; Giannopoulou *et al.,* 1994) ส่วนสารในกลุ่มผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกการทำลายเนื้อเยื่อ เป็นสารที่เกิดขึ้นเมื่อมีการทำลายของเนื้อเยื่อเกิดขึ้นจริง เช่น ชิ้นส่วนของไฟโบรเนกติน (fragment of fibronectin: FN), ไฮดรอกซีโพรลีน (hydroxyproline), คาร์บอกซีเทอมินัล โพรเพปไทด์ ของคอลลาเจนไทป์วัน (carboxyterminal propeptide of type I collagen) , คาร์บอกซีเทอมินัล เทโลเพปไทด์ ของคอลลาเจนไทป์วัน หรือ ไอซีทีพี (carboxyterminal telopeptide of type I collagen ; ICTP), สารออสติโอแคลซิน (osteocalcin), สารออสติโอพอนติน (osteopontin), human hemoglobin β-chain, ลามินิน (laminin) และไกลโคสมิโนไกลแคน (glycosamonoglycans; GAGs)



ภาพที่ 1 โครงสร้างของโปรติโอไกลแคนที่แสดงให้เห็นไกลโคสมิโนไกลแคนที่ยึดกับแกนโปรตีน (core protein) (Giannobile *et al.*, 2003)

ไกลโคสมิโนไกลแคน เป็นสารในกลุ่มผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการทำลายเนื้อเยื่อที่น่าสนใจอย่างมาก เนื่องจาก โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีการทำลายทั้งส่วนที่เป็นเนื้อเยื่ออ่อน และเนื้อเยื่อแข็ง โดยเฉพาะเส้นใยคอลลาเจน และกระดูกเบ้าฟัน ซึ่งมีไกลโคสมิโนไกลแคนเป็นสารตัวหนึ่งที่บ่งบอกว่า มีการละลายของกระดูกเกิดขึ้น (Giannobile *et al.,* 2003) ไกลโคสมิโนไกลแคนเป็นส่วนของโพลีแซคคาไรด์ (polysaccharide) ที่จับกับแกนโปรตีน (protein cores) ของโปรติโอไกลแคน (proteoglycans) (ดังรูปที่ 1) สารนี้พบกระจายอยู่ทั่วไปภายในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ชนิดใหญ่ ๆ โดยชนิดที่หนึ่ง ได้แก่ คอนโดรอิตินซัลเฟต (chondroitin sulfate) และเดอร์มาแทนซัลเฟต (dermatan sulfate) ชนิดที่สอง คือไฮ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ยาลูโรแนน (hyaluronan) ชนิดที่สาม คือ เคอราแทนซัลเฟต (keratan sulfate) และชนิดที่สี่ ได้แก่ เฮปาแรนซัลเฟต และเฮปาริน (heparan sulfate & heparin) นอกจากนี้ คอนโดรอิตินซัลเฟตยังสามารถแบ่งออกเป็นอีกสองกลุ่มย่อย คือ คอนโดรอิตินโฟร์ซัลเฟต (chondroitin-4-sulfate) และคอนโดรอิตินซิกซัลเฟต (chondroitin-6-sulfate) (Bartold, 1987) ซึ่งในกระดูกเบ้าฟันจะพบทั้ง คอนโดรอิตินโฟร์ซัลเฟต และคอนโดรอิตินซิกซัลเฟต โดยส่วนประกอบหลักของไกลโคสมิโนไกลแคนที่พบในกระดูกเบ้าฟัน คือ คอนโดรอิตินโฟร์ซัลเฟต (Waddington *et al.*, 1989; Waddington and Embery, 1991) ส่วนในเอ็นยึดปริทันต์จะพบ คอนโดรอิตินโฟร์ซัลเฟต คอนโดรอิตินซิกซัลเฟต เดอร์มาแทนซัลเฟต ไฮยารูโลแนน และเคอราแทนซัลเฟต (Bartold, 1987) มีรายงานว่า ในตำแหน่งที่มีการทำลายอวัยวะปริทันต์จะพบไกลโคสมิโนไกลแคนผ่านออกไปสู่ร่องเหงือก โดยสามารถตรวจพบได้ในน้ำเหลืองเหงือก (Embery *et al.*, 1982) งานวิจัยในเรื่องนี้ นอกจากมีการศึกษาถึงส่วนประกอบของไกลโคสมิโนไกลแคนในน้ำเหลืองเหงือกแล้ว ยังมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของไกลโคสมิโนไกลแคนกับโรคปริทันต์อักเสบ โดยพบว่า ในร่องลึกปริทันต์ (periodontal pocket) ของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบจะพบปริมาณของไกลโคสมิโนไกลแคนมากกว่าในร่องเหงือก (sulcus) ของบริเวณที่เป็นเพียงโรคเหงือกอักเสบ หรือบริเวณที่ไม่เป็นโรค (Giannobile *et al.*, 1993) และตำแหน่งที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบจะพบได้ทั้ง คอนโดรอิตินโฟร์ซัลเฟต และเดอร์มาแทนซัลเฟต (Embery *et al.*, 1982) จากการศึกษาที่ผ่านมา มักจะศึกษาถึงปริมาณของไกลโคสมิโนไกลแคน และคอนโดรอิตินโฟร์ซัลเฟตเป็นส่วนใหญ่ ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับคอนโดรอิตินซิกซัลเฟตยังมีค่อนข้างน้อยทั้ง ๆ ที่สามารถพบคอนโดรอิตินซิกซัลเฟตได้ในกระดูกเบ้าฟัน และเอ็นยึดปริทันต์ โดยมีรายงานว่า พบคอนโดรอิตินซิกซัลเฟตได้ในน้ำเหลืองเหงือกบริเวณรอยโรคปริทันต์ที่ไม่ได้รับการรักษาในสัตว์ทดลอง (Shibutani *et al.*, 1993) และแทบจะไม่พบเลยในบริเวณที่ไม่เป็นโรค (Okasaki *et al.*, 1995)

จากการศึกษาที่ผ่านมากล่าวได้ว่า คอนโดรอิตินซิกซัลเฟต เป็นสารตัวหนึ่งที่ถูกหลั่งออกมาขณะที่มีการทำลายกระดูกเบ้าฟัน และเอ็นยึดปริทันต์ โดยที่ การศึกษาส่วนใหญ่จะศึกษาคอนโดรอิตินซัลเฟตด้วยวิธีอิเล็กโตรโฟเรซิส (electrophoresis) ซึ่งเป็นวิธีที่ต้องใช้ปริมาณสารตัวอย่างจำนวนมาก ใช้เวลานาน ไม่สามารถบอกระดับของไกลโคสมิโนไกลแคนได้โดยตรง อีกทั้งยังยากในการที่จะพัฒนาวิธีการนี้มาเป็นชุดตรวจใช้ข้างเก้าอี้ได้ อย่างไรก็ดี มีบางการศึกษาที่ศึกษาปริมาณของไกลโคสมิโนไกลแคนโดยใช้วิธีเอนไซม์ลิงค์อิมมูโนซอร์บเบนท์เอสเส หรืออีไลซา (Enzyme-linked immunosorbent assays; ELISA) ร่วมกับการใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibodies: mAb) เนื่องจากมีข้อดีคือ มีความจำเพาะ สะดวก ประหยัด มีความไวสูง และสามารถระบุระดับของไกลโคสมิโนไกลแคนได้ (Shibutani *et al.*, 1993) ปัจจุบันทาง

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้พัฒนาโมโนโคลนอลแอนติบอดีดับเบิ้ลยูเอฟซิก (WF-6) ขึ้นมาใหม่ ซึ่งเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อสายคอนโดรอิตินซิกซัลเฟต (Tiengburanatam *et al.*, 1996) โดยใช้ร่วมกับ วิธีอีไลซา ในการศึกษาตรวจหาคอนโดรอิตินซิกซัลเฟตทั้งในมนุษย์ (Pothacharoen *et al.*, 2006; Jaito *et al.*, 2006) และสัตว์ (Peanmaneesuk *et al.*, 2003) จากที่กล่าวมาพบว่า การศึกษาในมนุษย์นั้นเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมและโรคข้อรูมาตอยด์ (Pothacharoen *et al.*, 2006) รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันที่มีการเคลื่อนฟัน (Jaito *et al.*, 2006) เท่านั้น แต่ยังไม่เคยถูกนำมาใช้ศึกษาในผู้ป่วยทางปริทันต์เลย ดังนั้น การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่จะตรวจระดับคอนโดรอิตินซิกซัลเฟต โดยใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดีดับเบิ้ลยูเอฟซิกร่วมกับวิธีอีไลซา เพื่อวิเคราะห์หาระดับคอนโดรอิตินซิกซัลเฟตในน้ำเหลืองเหงือกของสภาวะปริทันต์ในระดับต่าง ๆ ซึ่งถ้าหากพบว่ามีระดับคอนโดรอิตินซิกซัลเฟตสูงขึ้นในตำแหน่งที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบ อาจจะนำไปสู่การนำไปใช้ในการทำนายโรคในการศึกษาต่อไป

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อวัดระดับของคอนโดรอิตินซิกซัลเฟตในน้ำเหลืองเหงือก ของผู้ป่วยที่เป็นโรคปริทันต์สภาวะต่าง ๆ
2. เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับคอนโดรอิตินซิกซัลเฟตในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ กับค่าตรวจวัดทางคลินิก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved