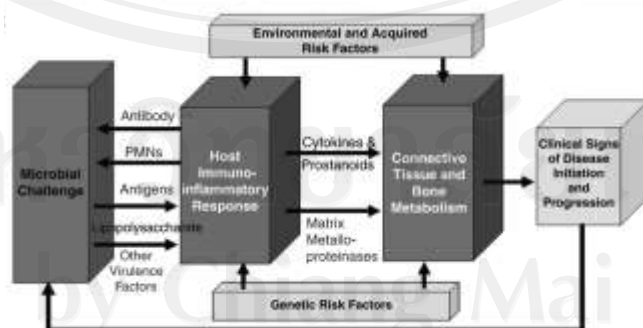


บทที่ 2

สรุปสาระสำคัญของเอกสารที่เกี่ยวข้อง

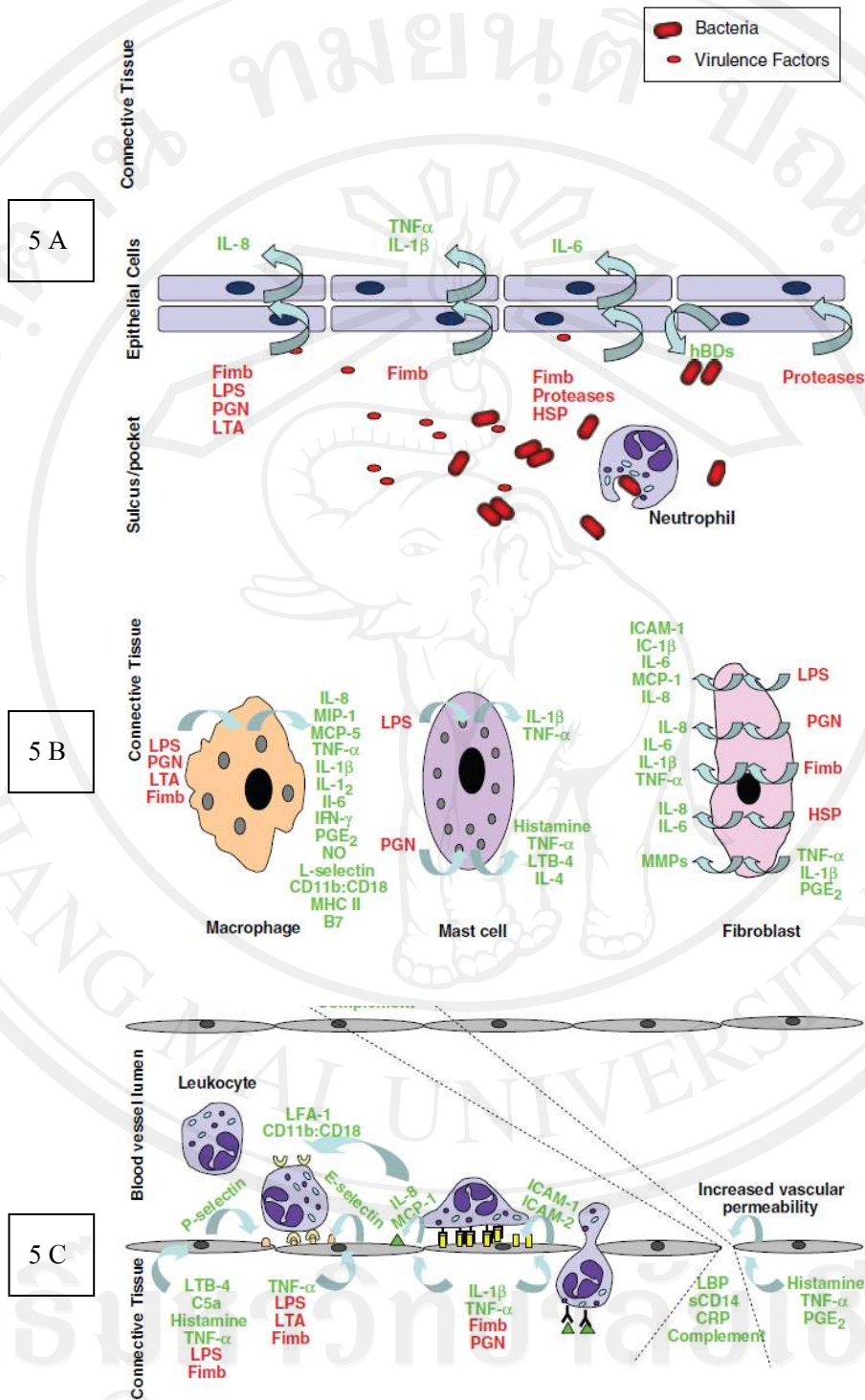
การศึกษาเกี่ยวกับโรคปริทันต์ในระยะแรก เชื่อว่าเกิดจากเชื้อแบคทีเรียเพียงอย่างเดียว แต่ต่อมาเมื่อมีการพัฒนาความรู้ในงานวิจัยเพิ่มมากขึ้น พบว่าพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์เกิดจากปัจจัยหลายด้าน โดยเริ่มจากเชื้อที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียชนิดที่ย้อมติดสีแกรมลบ ไม่อาศัยออกซิเจนในการเจริญ หรืออาศัยออกซิเจนเล็กน้อยในการเจริญ (gram-negative, anaerobic or microaerophilic bacteria) ที่มียึดเกาะและตั้งถิ่นฐานบนพื้นผิวแข็งบริเวณใกล้ขอบเหงือกหรือใต้ขอบเหงือก จากการประชุมทางคลินิกปริทันต์วิทยาาระดับนานาชาติในปี 1996 (World Workshop on Clinical Periodontics 1996) สรุปว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคปริทันต์อักเสบ คือ เชื้อพอร์ไฟโรโมนัส จิงจิวัลิส (*Porphyromonas gingivalis*) เชื้อแทนเนอเรลลา ฟอรัซเซีย (*Tannerella forsythia*) และเชื้อแอคติโนบาซิลัส แอคทิโนมายซีเต็มโคมิแทนส์ (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) ซึ่งปัจจุบันถูกเรียกว่าเชื้อแอคทีเกรกิติบาคเตอร์ แอคทิโนมายซีเต็มโคมิแทนส์ (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) ซึ่งไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้มีการสร้างสารสื่อกลางการอักเสบต่างๆ และเกิดการตอบสนองในรูปของการทำลายเนื้อเยื่อและกระดูกเบ้าฟัน ซึ่งกระบวนการที่กล่าวมานี้มีปัจจัยอื่นที่เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรมและสภาวะแวดล้อม ผลลัพธ์ที่ได้คือ อาการแสดงทางคลินิกของโรค รวมไปถึงการดำเนินของโรคด้วย (Page และ Kornman, 1997) (Kornman, 2008) ดังภาพ 4



ภาพ 4 แผนภูมิแสดงการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ

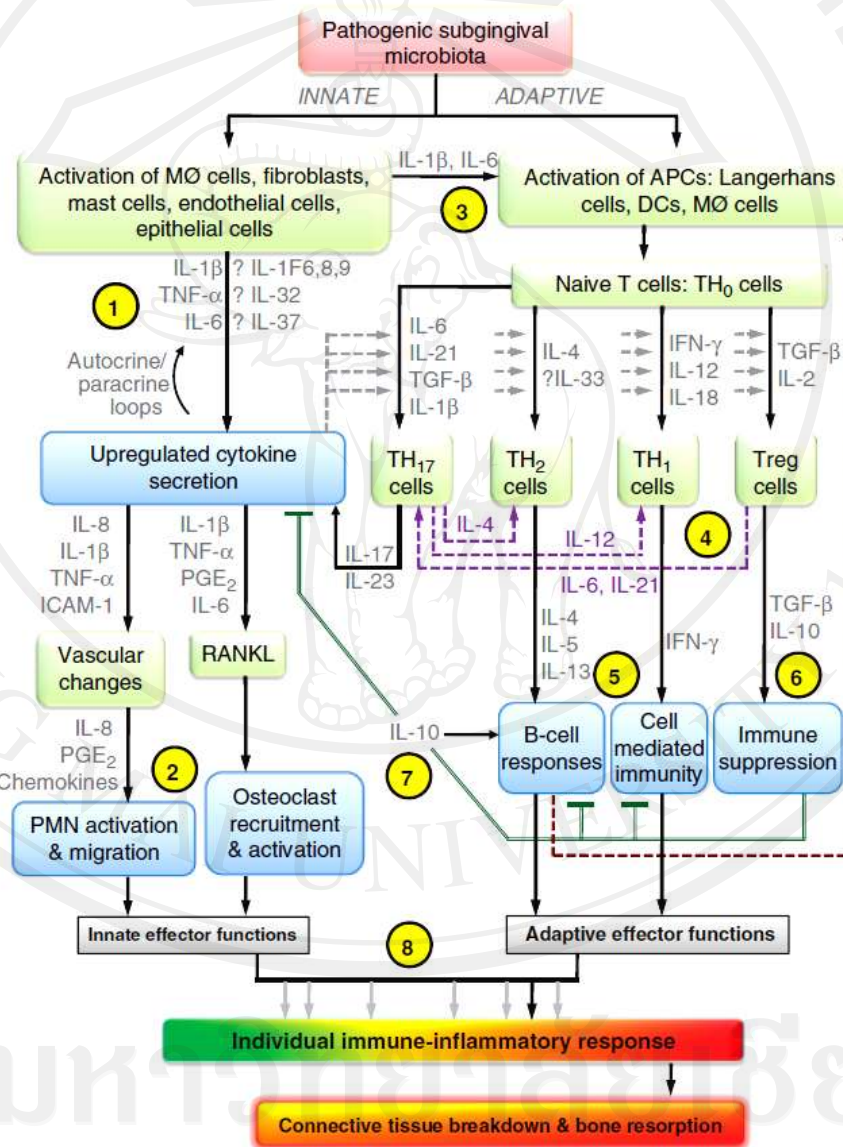
(แหล่งที่มาจาก Kornman, 2008)

กลไกในการเกิดโรคปริทันต์ เริ่มมาจากแบคทีเรียสายพันธุ์ต่างๆ ที่เป็นสารเร้าต่อต้าน (antigen) ที่อยู่ในคราบจุลินทรีย์เข้าสู่ร่างกายผ่านทางร่องเหงือก จากนั้นร่างกายมีกลไกการต่อต้าน ได้แก่ การหลุดลอกออกของเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial shedding) การชะล้างของน้ำลายและน้ำเหลือง เหงือก (gingival crevicular fluid) เป็นต้น โดยที่เชื้อแต่ละชนิดมีความสามารถในการรุกรานด้วย กลไกและผลผลิตของเชื้อที่แตกต่างกัน เช่น ลิโปโพลีแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide หรือ LPS) ที่พบได้ในแบคทีเรียชนิดที่ย้อมติดสีแกรมลบ และฟิมเบรีย (fimbria) ที่ช่วยในการยึดเกาะกับเซลล์ เยื่อบุผิว เป็นต้น โดยผลผลิตของแบคทีเรียเหล่านี้กระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารต่างๆ ออกมาจากเซลล์ เยื่อบุผิว เช่น IL-1 และ TNF- α เป็นต้น ส่งผลให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เซลล์อักเสบชนิดต่างๆ เข้ามายัง บริเวณที่มีการติดเชื้อ โดยเซลล์อักเสบในระยะเบื้องต้นที่มีความสำคัญ คือ เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิล (neutrophil) ที่ทำหน้าที่กำจัดเชื้อแบคทีเรียบริเวณร่องเหงือก (ภาพ 5 A) เมื่อเชื้อแบคทีเรีย และผลผลิตต่างๆ ของเชือรุกล้ำเข้ามาบริเวณเนื้อเยื่อยึดต่อ (connective tissue) สารสื่อกลางการ อักเสบที่สร้างจากเซลล์เยื่อบุผิวจะเหนี่ยวนำให้เซลล์อักเสบชนิดต่างๆ เข้ามารวมบริเวณนี้ ได้แก่ เซลล์โมโนไซต์ (monocyte) แมคโครฟาจ (macrophage) เซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) และแมสต์ เซลล์ (mast cell) เป็นต้น เพื่อทำหน้าที่ในการสร้างและปลดปล่อยสารสื่อกลางการอักเสบและ เอนไซม์ต่างๆ ที่ส่งผลต่อการทำลายเซลล์แบคทีเรีย ดังภาพ 5 B นอกจากนี้สารต่างๆ ที่ถูกสร้างขึ้น เช่น IL-1 β , TNF- α , histamine รวมไปถึงผลผลิตของเชื้อแบคทีเรียต่างๆ สามารถกระตุ้นเซลล์ของ ผนังหลอดเลือดให้สร้างโมเลกุลที่ทำหน้าที่ในการยึดติดระหว่างเซลล์ของผนังหลอดเลือดและเซลล์ เม็ดเลือดขาว เช่น พี ซีเลคทิน (P-selectin) อี ซีเลคทิน (E-selectin) และอินเตอร์เซลล์ูลาร์ แอดฮีชัน โมเลกุล (Intercellular adhesion molecules หรือ ICAMs) เป็นต้น ส่งผลให้เซลล์เม็ดเลือดขาวสามารถ ออกมานอกหลอดเลือดและเคลื่อนที่มายังบริเวณที่มีการอักเสบตามความเข้มข้นของสารสื่อกลางการ อักเสบทำให้เกิดการทำลายเชื้อแบคทีเรียได้ (ภาพ 5 C) (Madianos และคณะ, 2005)



ภาพ 5 กลไกที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อโรคปริทันต์
(แหล่งที่มาจาก Madianos และคณะ, 2005)

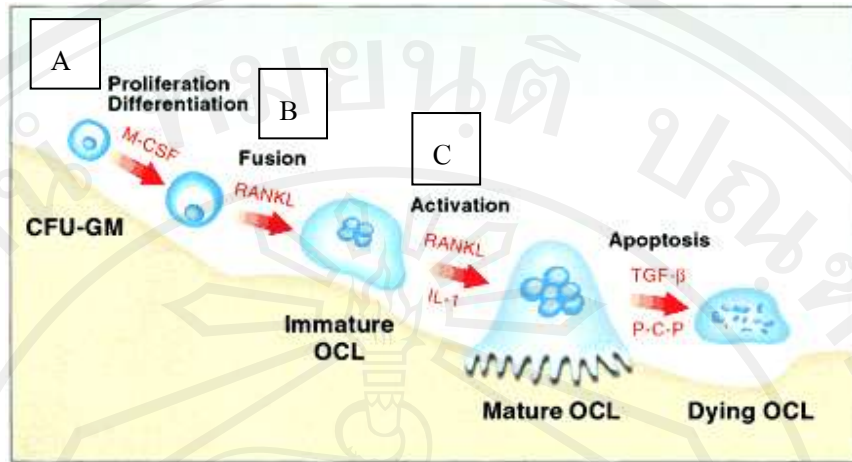
โดยสารสื่อกลางการอักเสบที่มีบทบาทในการทำลายอวัยวะปริทันต์ ได้แก่ ไซโตไคน์ชนิดต่างๆ (ภาพ 6) ซึ่งสามารถนำไปสู่การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทั้งระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและเกิดขึ้นภายหลัง (innate and adaptive immune response) ส่งผลให้เกิดการทำลายเชื้อแบคทีเรียรวมทั้งอวัยวะปริทันต์ (Kinane และคณะ, 2011)



ภาพ 6 ไซโตไคน์ต่างๆ ที่มีบทบาทในการเกิดโรคปริทันต์
(แหล่งที่มาจก Kinane และคณะ, 2011)

นอกจากไซโตไคน์ต่างๆ ที่กล่าวมาแล้ว ยังมีโมเลกุลอื่นที่มีบทบาทในการทำลายอวัยวะปริทันต์อีก เช่น RANKL และ OPG เป็นต้น โดย RANKL มีบทบาทในการสร้างเซลล์สลายกระดูก ส่วน OPG มีบทบาทในการยับยั้ง RANKL ทำให้ลดการสร้างเซลล์สลายกระดูก จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าระดับของ RANKL และ OPG มีความสัมพันธ์กับค่าทางคลินิกของโรคปริทันต์ อันได้แก่ ร่องลึกปริทันต์ นอกจากนี้ยังพบว่าค่า RANKL ต่อ OPG ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรค (Crotti และคณะ, 2003) ในปี ค.ศ. 2007 Bostanci และคณะ ทำการวัดระดับของ RANKL และ OPG ในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ พบว่าค่า RANKL ต่อ OPG มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค โดยเทียบกับความลึกของร่องลึกปริทันต์ โดยจะมีค่ามากขึ้นในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรังและโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าว มากกว่าในผู้ป่วยโรคเหงือกอักเสบและกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรค (Bostanci และคณะ, 2007)

จากการศึกษาที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่ามีสารหลายชนิดที่ส่งผลต่อกระบวนการสร้างและทำลายอวัยวะปริทันต์โดยเฉพาะกระดูกเบ้าฟัน ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้างเซลล์สลายกระดูก โดยกระบวนการนี้เริ่มจากการที่เซลล์ในกลุ่มโมโนไซต์-แมคโครฟาจ (monocyte-macrophage) ที่เรียกว่าแกรนูโลไซต์-แมคโครฟาจ โคลินี ฟอร์มมิง ยูนิต (granulocyte-macrophage colony-forming unit หรือ CFU-GM) ที่ถูกกระตุ้นโดยโกรท แฟกเตอร์ (growth factor) หลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ แมคโครฟาจ โคลินี สติมูเลติง แฟกเตอร์ (macrophage-colony-stimulating factor หรือ M-CSF) กระตุ้นให้เกิดการเจริญและป้องกันการเกิดการตายแบบอะพอพโตซิส (apoptosis) ในช่วงแรกของการสร้างเซลล์สลายกระดูก (A ในภาพ 7) จากนั้นจะมี RANKL เป็นสารสื่อกลางเริ่มต้นในการสร้างเซลล์สลายกระดูก (B ในภาพ 7) โดยยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปร่างไปเป็นเซลล์สลายกระดูก เช่น IL-1 และพรอสตาแกลนดินส์ (prostaglandins) เป็นต้น (C ในภาพ 7) นอกจากนี้ยังพบว่ามีสารอีกชนิดหนึ่งที่มีผลต่อกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกอีก สารดังกล่าวได้แก่ ADAM 8 (Roodman, 2006)



ภาพ 7 ภาพจำลองแสดงการสร้างเซลล์สลายกระดูก

(แหล่งที่มาจากรoodman, 2006)

ADAM หรือ A Disintegrin And Metalloproteases เป็นโปรตีนที่ทอดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ชนิดที่ 1 (type 1 transmembrane protein) พบได้ที่ผิวเซลล์หลายชนิด เช่น เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล และแมคโครฟาจ เป็นต้น ADAM ทำหน้าที่หลายอย่างแตกต่างกันไปตามชนิดของ ADAM โดยมีหน้าที่สำคัญในกระบวนการทางชีววิทยาของเซลล์ต่างๆ เช่น กระบวนการติดต่อสื่อสารระหว่างเซลล์ หรือระหว่างเซลล์กับแมทริกซ์นอกเซลล์ รวมทั้งกระบวนการปฏิสนธิ (fertilization) กระบวนการสร้างเส้นประสาท (neurogenesis) การย่อยสารต่างๆ ในแมทริกซ์นอกเซลล์ และการหลุดออกของโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์หลายชนิด (Yamamoto และคณะ, 1999)

โปรตีนในตระกูลของ ADAM ถูกแบ่งออกตามหน้าที่ที่แตกต่างกันในแต่ละเซลล์ที่ ADAM เข้าไปมีบทบาท โดยมักพบ ADAMs 1-7 ในอวัยวะสืบพันธุ์ ADAM เหล่านี้จึงมีบทบาทสำคัญในการรวมกันของอสุจิและไข่ (sperm-egg fusion) รวมทั้งมีบทบาทในการสร้างอสุจิด้วย ADAM 9 พบได้ในหลายอวัยวะ เช่น ปอด ส่วน ADAM 12 และ ADAM 19 พบในกล้ามเนื้อในระยะที่เป็นตัวอ่อนและในกระดูกตั้งแต่วัยที่เป็นตัวอ่อนถึงวัยผู้ใหญ่ ADAM 17 หรือ TACE (tumor necrosis factor α converting enzyme) และ ADAM 10 มีหน้าที่สำคัญในกระบวนการสร้าง TNF- α บนเยื่อหุ้มเซลล์ โดยชนิด ลักษณะ จำนวนกรดอะมิโน และหน้าที่ของ ADAM แต่ละตัวมีความแตกต่างกันไปตามชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1 (Yamamoto และคณะ, 1999)

ตารางที่ 1 ชนิด ลักษณะ จำนวนกรดอะมิโน และหน้าที่ของ ADAM
(แหล่งที่มาจาก Yamamoto และคณะ, 1999)

Table 1. Characteristics of ADAM family proteins

| ADAM and other names ^a | kDa | Amino acids | Gene locus | Functions/disease | Distribution |
|---|-----|-------------------------------------|-----------------------|---|------------------------------|
| gADAM 1, fertilin α , PH-30 α | 60 | 804 ^b (289) ^c | 12q24(5) ^d | Sperm-egg fusion | Sperm and others |
| gADAM 2, fertilin β , PH-30 β | 44 | 735 ^b (353) ^c | 8p21(14) ^d | Sperm-egg fusion | Sperm |
| mCyrtestin, ADAM 3 | ? | 823 | 8 | Spermatogenesis | Sperm |
| mADAM 4 | ? | 473 | 6(9) ^d | Spermatogenesis | Sperm and others |
| mADAM 5 | ? | 751 | 8p(8) ^d | Spermatogenesis | Sperm and others |
| gADAM 6 | ? | 735 | ? | Spermatogenesis | Sperm |
| rEAP I, ADAM 7 | 89 | 789 | ? | Spermatogenesis | Epididymis |
| mCD156, mMS2, mADAM 8 | 89 | 826 | 7F3-4 ^e | PMN infiltration | PMN, M ϕ |
| hCD156, hMS2, hADAM 8 | 60 | 824 | 10q26.3 ^f | PMN infiltration | PMN, M ϕ |
| hADAM 9, MDC 9 | 84 | 845 | ? | Signalling | Lung and others |
| bmADM, ADAM10 | 62 | 748 | ? | Myelin degradation, TNF- α release | Brain, spleen and others |
| hMDC, ADAM 11 | ? | 770 | 17q21.3 ^f | Tumor suppressor | Breast, ovary and others |
| mMeltrin α , ADAM 12 | 67 | 903 | ? | Myogenesis | Bone, fetal muscle |
| mMeltrin β , ADAM 19 | ? | 150 | 5(11) ^d | Myogenesis, metalloprotease | Bone, fetal muscle |
| hMetargidin, ADAM 15 | 63 | 814 | ? | Platelet aggregation, atherosclerosis | M ϕ , endothelial cells |
| mADAM 15, AD56 | ? | 814 | ? | Intracellular protein processing | M ϕ |
| hTACE, ADAM 17 | 85 | 824 | 2(12) ^d | TNF- α , β amyloid release | M ϕ and others |
| dKUZ | ? | 1239 | ? | Neurogenesis | Nerve |
| mADAMTS-1 | 100 | 951 | ? | Cachexia | Heart, kidney |

Abbreviations: M ϕ , macrophage; PMN, polymorphonuclear leukocyte; TNF- α , tumor necrosis factor α .

^aADAM family protein species: b, bovine; d, drosophila; g, guinea pig; h, human; m, mouse; r, rat.

^bData deduced from cDNA.

^cMature protein.

^dHuman (mouse).

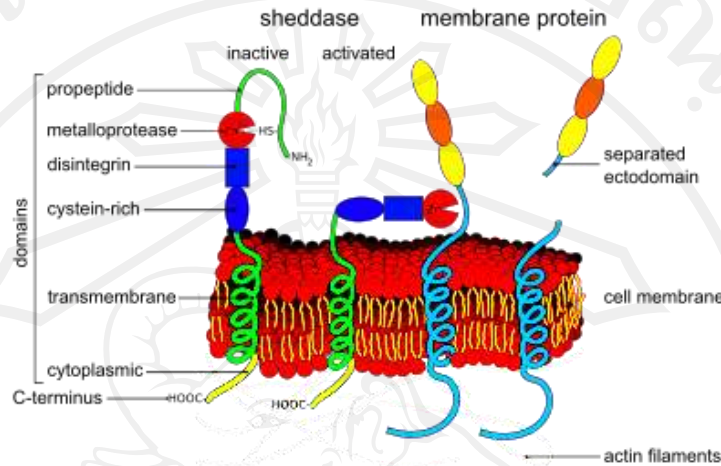
^eMouse.

^fHuman.

จากโครงสร้างของ ADAM สามารถแบ่ง ADAM ออกเป็น 3 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์ คือส่วนปลายด้านหมู่อะมิโน (N-terminus) ซึ่งประกอบไปด้วยโปรเปปไทด์ โดเมน (propeptide domain) เมทัลโลโปรตีเอส โดเมน (metalloprotease domain) ดิสอินเทกริน โดเมน (disintegrin domain) และซิสเทอีน ริช โดเมน (cystein-rich domain) ส่วนที่อยู่ระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์ และส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ คือส่วนปลายด้านหมู่คาร์บอกซิล (C-terminus) ประกอบไปด้วยไซโตพลาสมิค โดเมน (cytoplasmic domain) ทำหน้าที่ในการส่งสัญญาณเข้าสู่ภายในเซลล์ (ภาพ 8) (Edwards และคณะ, 2008)

ในการทำงานของ ADAM เริ่มจากการหลุดออกของส่วนโปรเปปไทด์ โดเมน จากการกระตุ้นของสารต่างๆ แล้วแต่ชนิดของ ADAM ทำให้ส่วนเมทัลโลโปรตีเอส โดเมนเปิดออกและส่งผลให้เมทัลโลโปรตีเอสทำงานได้ จึงเกิดการตัดโปรตีนอื่นๆ ที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์อย่างจำเพาะ

ต่อเมทัลโลโปรตีเอสอื่นๆ ทำให้เกิดการหลุดออกของโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ เช่น TNF- α เป็นต้น
 ดังภาพ 8 (Edwards และคณะ, 2008)



ภาพ 8 ภาพจำลองแสดงการทำงานของ ADAM
 (แหล่งที่มาจาก Edwards และคณะ, 2008)

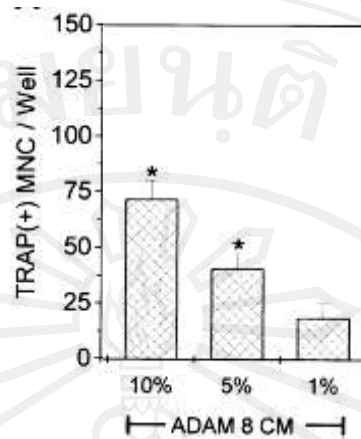
ADAM 8 หรือ CD156 หรือ MS2 เป็นโปรตีนที่ทอดผ่านผนังเซลล์ชนิดที่ 1 ที่พบมากในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์และสามารถพบได้ในเซลล์อื่นๆ เช่น แกรนูโลไซต์ (granulocytes) และบีลิมโฟไซต์ (B-lymphocytes) โดยพบยีนที่สร้าง ADAM 8 บนโครโมโซมของมนุษย์ในตำแหน่งที่ 10q26.3 (Yoshiyama และคณะ, 1997)

ADAM 8 มีโครงสร้างเป็นกรดอะมิโน 824 ตัว ดังแสดงในภาพ 9 ที่แยกส่วนต่างๆ ออกด้วยสีที่แตกต่างกัน เรียงลำดับดังนี้ สีส้มคือซิงแนลเปปไทด์ สีน้ำตาลคือโปรเปปไทด์ โดเมน สีเขียวเข้มคือเมทัลโลโปรตีเอส โดเมน สีฟ้าคือดิสอินเทกริน โดเมน สีเขียวอ่อนคือซิสเทอีนริช โดเมน สีเหลืองคืออีพิเดอมัลโกรวแฟคเตอร์โดเมน สีม่วงอ่อนคือส่วน ฟริทรานสเมมเบรน สีน้ำเงินคือส่วนที่อยู่ในไซโตพลาสซึม และสีม่วงคือ Src homology โดเมน (Yamamoto และคณะ, 1999)

| | |
|---|-----|
| MRGLGLWLLGAMMLPAIAPSRPWALMEQYEVVLPRLPGP | 40 |
| RVRRALPSHLGLHPERVSYVLGATGHNF TLHLRKNRDL LG | 80 |
| SGYTETYTAANGSEVTEQPRGQDHCLYQGHVEGYPDSAAS | 120 |
| LSTCAGLRGFFQVGSDDLHLEIPLDEGEGGRHAVYQAEHL | 160 |
| LQTAGT <u>CGV</u> SDDSLGSLGPRPTAAVFRPRPGDSLPSRETR | 200 |
| YVELYVVVDNAEFQMLGSEAAVRHRVLEVNVNHVDKLYQKL | 240 |
| NFRVVLVGLIWN SQDRFHVSPDPSVTLENLLTWQARQRT | 280 |
| RRHLHDNVQLITGVDFGTGTVGFARVSAMCSHSSGAVNQD | 320 |
| HSKNPVGVACTMAHEMGNLGMDDHENVQGCRCQERFEAG | 360 |
| RCIMAGSIGSSFFPRMFSDCSQAYLESFLERPQSVCLANAP | 400 |
| DLSHLVGGPVCGNLFVERGEQCDGPPEDCRNRCCNSTTC | 440 |
| QLAEGAQCAHGTCQCECKVKPAGELCRPKKDMCDLEEFCD | 480 |
| GRHPECPEDAFQENGTFCSSGGYCYNGACPTLAQQCQAFWG | 520 |
| PGGQAAEFSCFSDILPGCKASRYRADMCGLVQCCKGGQQP | 560 |
| LGRAICIVDVCHALTTEDGTAYEPVPEGTRCGPEKVCWKG | 600 |
| RCQDLHVYRSSN <u>CBAG</u> CHNHGVCNHRQECHCHAGWAPPFC | 640 |
| AKLLTEVHAASGS <u>LPVLVVVVLVLLAVVLVTLAGIIVY</u> RK | 680 |
| ARSRILSRNVAPKTTMGRSNPLFHQAASRVPAKGGAPAPS | 720 |
| RGPQELVPTTHPGQPARHPASSVALKRPPAPPVTVSSPP | 760 |
| FPVVPYTRQAPKQVIKPTFAPPVPPVKPGAGAANPGPAEG | 800 |
| AVGPKVALKPPIQRKQGGAGAPTAP | 824 |

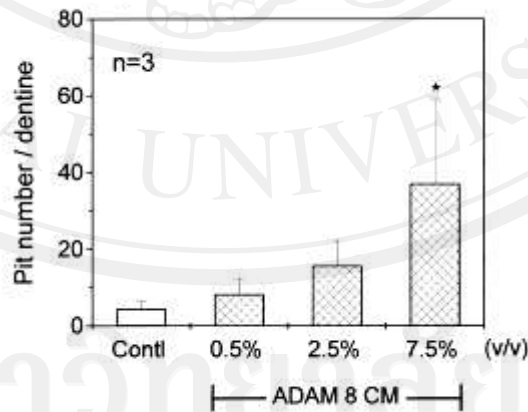
ภาพ 9 ลำดับกรดอะมิโนของ ADAM 8
(แหล่งที่มาจาก Yamamoto และคณะ, 1999)

มีการศึกษาเกี่ยวกับ ADAM 8 และการสร้างเซลล์สลายกระดูกในห้องทดลอง เมื่อเลี้ยงเซลล์สลายกระดูกด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์ที่มีความเข้มข้นของ ADAM 8 ที่แตกต่างกัน พบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์สลายกระดูกได้ในกรณีที่มีอาหารเลี้ยงเซลล์มีความเข้มข้นของ ADAM 8 ที่มากขึ้น โดยมีลักษณะสอดคล้องไปตามความเข้มข้นของ ADAM 8 ดังภาพ 10 (Choi และคณะ, 2001)



ภาพ 10 การสร้างเซลล์สลายกระดูกที่เพิ่มตามความเข้มข้นของ ADAM 8
แกน x คือ ความเข้มข้นของ ADAM 8 แกน y คือ จำนวนเซลล์สลายกระดูก
(แหล่งที่มาจาก Choi และคณะ, 2001)

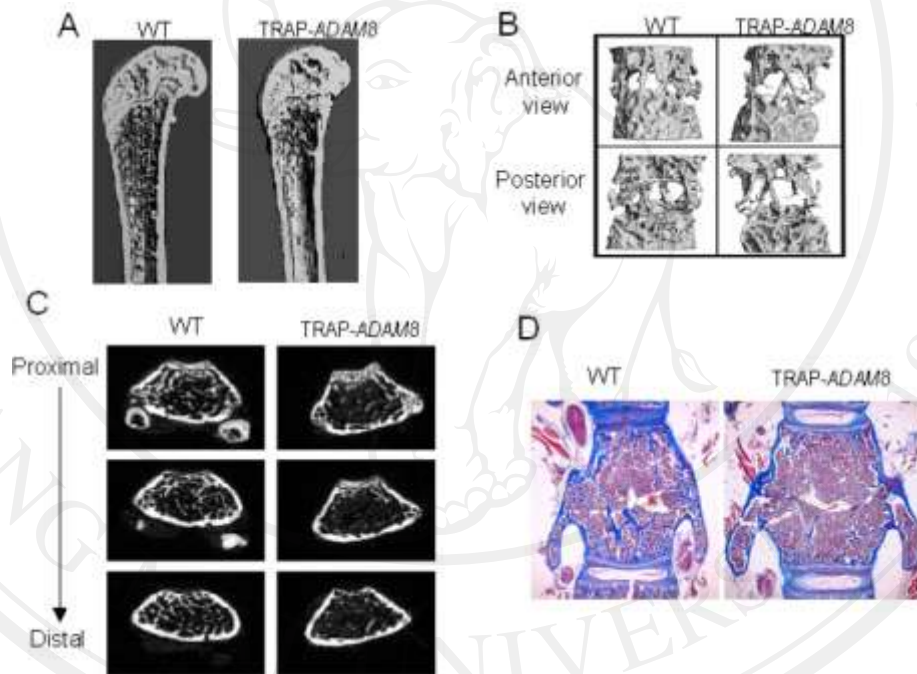
อีกทั้งเมื่อเลี้ยงเซลล์โมโนไซต์ในความเข้มข้นของ ADAM 8 ที่แตกต่างกัน พบว่า ADAM 8 สามารถกระตุ้นให้เซลล์ดังกล่าวเปลี่ยนไปเป็นเซลล์สลายกระดูกได้โดยตรวจจากความสามารถในการทำลายเนื้อฟัน เห็นเป็นหลุมบนผิวเนื้อฟันที่ย้อมติดสีที่มากขึ้นในลักษณะที่สอดคล้องไปตามความเข้มข้นของ ADAM 8 ดังภาพ 11 (Choi และคณะ, 2001)



ภาพ 11 การทำลายเนื้อฟันเป็นหลุมสอดคล้องไปตามความเข้มข้นของ ADAM 8

แกน x คือ ความเข้มข้นของ ADAM 8 แกน y คือ จำนวนหลุมที่ถูกทำลายโดยเซลล์สลายกระดูก
(แหล่งที่มาจาก Choi และคณะ, 2001)

ในการทดลองของ Ishizuka และคณะ (2011) ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับ ADAM 8 ในหนูที่ดัดแปลงพันธุกรรมให้สร้าง ADAM 8 มากขึ้น (TRAP-ADAM 8 mice) เปรียบเทียบกับหนูที่ไม่มีการดัดแปลงพันธุกรรม (Wild type; WT) โดยดูผลจากภาพรังสีชนิด Micro-qCT พบว่าหนูที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมจนมีการสร้าง ADAM 8 มากขึ้นมีการทำลายกระดูกบริเวณขา (ภาพ 12 A) และบริเวณกระดูกสันหลังส่วนลัมบาร์ (ภาพ 12 B) มากกว่าหนูที่ไม่ได้ดัดแปลงพันธุกรรม เช่นเดียวกับภาพที่ 12 C และ 12 D ที่พบการลดลงของมวลกระดูกในกลุ่มหนูที่ได้รับการดัดแปลงพันธุกรรมเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหนูที่ไม่มีการดัดแปลงพันธุกรรม แสดงให้เห็นว่า ADAM 8 มีบทบาทในการทำลายของกระดูกในสัตว์ทดลอง (Ishizuka และคณะ, 2011)

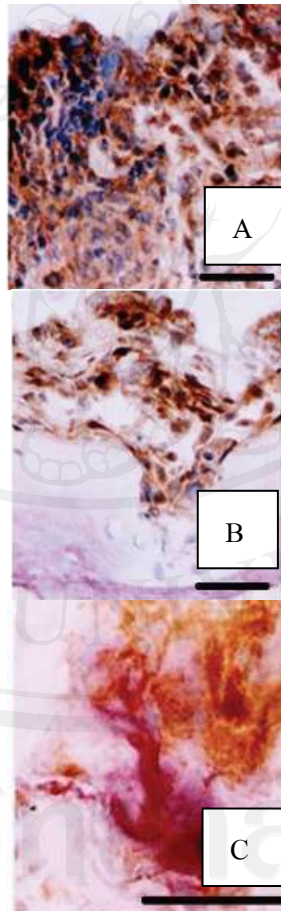


ภาพ 12 การทำลายของกระดูกในหนูที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรม

(แหล่งที่มาจาก Ishizuka และคณะ, 2011)

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ ADAM 8 ในมนุษย์ด้วย เช่นการศึกษาของ Ainola และคณะ (2009) ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับ ADAM 8 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งเป็นโรคที่มีการอักเสบอย่างเรื้อรังของข้อและจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายข้อสะโพก โดยชิ้นเนื้อที่นำมาศึกษาคือส่วนเยื่อหุ้มข้อ (synovial tissue) ที่หุ้มอยู่ด้านนอกของข้อและส่วนแพนนิส (pannus tissue) ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่เกาะกับกระดูกอ่อน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่เป็นโรคที่มีการสึกและเสื่อมของ

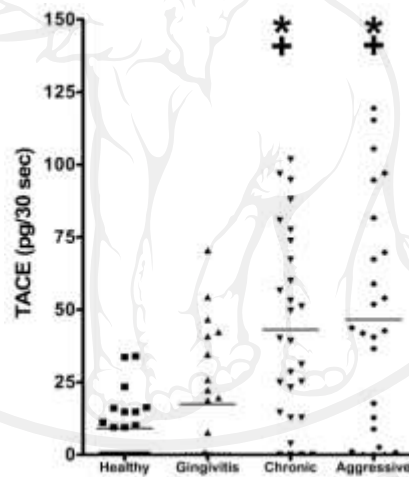
ข้อเป็นกลุ่มควบคุม ขึ้นเนื้อของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่นำมาศึกษาคือส่วนเยื่อหุ้มข้อ การศึกษานี้พบว่าสามารถตรวจพบ ADAM 8 ในตัวอย่างที่ได้จากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม คือพบในส่วนของเนื้อเยื่อแพนัสร้อยละ 60 และพบในเยื่อหุ้มข้อร้อยละ 47 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมพบเพียงร้อยละ 10 และเมื่อทำการย้อมขึ้นเนื้อของผู้ป่วยเพื่อดู ADAM 8 ในระดับ mRNA พบว่ามีผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน คือพบการติดสีของ ADAM 8 mRNA ในเนื้อเยื่อแพนัส (ภาพ 13 A) ในรอยต่อระหว่างเนื้อเยื่อแข็งและเนื้อเยื่อแพนัส (ภาพ 13 B) ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์มากกว่าในส่วนเยื่อหุ้มข้อของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (ภาพ 13 C) (Ainola และคณะ, 2009) แสดงให้เห็นว่า ADAM 8 มีบทบาทในโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ ซึ่งเป็นโรคที่มีการอักเสบ และมีการทำลายของกระดูกในมนุษย์



ภาพ 13 การติดสีของเนื้อเยื่อของผู้ป่วย

(แหล่งที่มาจาก Ainola และคณะ, 2009)

จากการศึกษาเกี่ยวกับ ADAM 8 ที่ผ่านมา ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในห้องปฏิบัติการหรือในอวัยวะอื่นที่สัมพันธ์กับการอักเสบและทำลายกระดูกเท่านั้น ส่วนการศึกษาในช่องปากมีอยู่น้อยมาก ปัจจุบันมีเพียงการศึกษาเดียวที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับ ADAM ในทางปริทันต์ คือการศึกษาของ Bostanci และคณะ (2008) เท่านั้น โดยทำการศึกษา ADAM 17 หรือ TACE (Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme) ในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรังและโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าว ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบมีค่าของ TACE สูง แต่ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างโรคปริทันต์อักเสบทั้งสองชนิด อย่างไรก็ตามพบว่าค่า TACE ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบมีค่าสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคเหงือกอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ (ภาพ 14) รวมทั้งยังพบว่าค่า TACE นั้นมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิก ได้แก่ค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์และค่าการสูญเสียการยึดเกาะทางคลินิกของอวัยวะปริทันต์



ภาพ 14 ระดับของ TACE ในผู้ป่วยโรคปริทันต์แบบต่างๆ
(แหล่งที่มาจาก Bostanci และคณะ, 2008)

จากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการตรวจหาสารต่างๆ ที่หลั่งมาจากอวัยวะรอบตัวฟัน มักนำน้ำเหลืองเหงือกมาใช้ในการศึกษา โดยน้ำเหลืองเหงือกนั้นประกอบด้วยสารต่างๆ ที่มาจากการสร้างของร่างกายและหลั่งออกมาในร่องเหงือกที่อยู่รอบตัวฟัน เช่น เอนไซม์ ไซโตไคน์ และอินเทอร์ลิวคิน เป็นต้น รวมทั้งยังมีเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ และผลผลิตของเชื้อที่สะสมอยู่ด้วย ดังนั้นการนำน้ำเหลืองเหงือกมาตรวจจึงเป็นวิธีการนำตัวอย่างมาศึกษาที่ดีวิธีหนึ่ง เนื่องจากจะสามารถตรวจหาสารที่หลั่งออกมาจากตำแหน่งที่ต้องการตรวจได้โดยตรงแล้ว ยังเป็นวิธีการเก็บตัวอย่างที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดหรือมีอันตรายต่อเนื้อเยื่อโดยรอบ สามารถเก็บตัวอย่างได้ง่ายจากข้างแก้ม

ทันตกรรม และให้ผลการศึกษาที่น่าเชื่อถือ (Lamsters, 1997) วิธีในการเก็บน้ำเหลืองเหงือกเพื่อตรวจหาสารที่สนใจนั้นมีหลายวิธี โดยวิธีที่ได้รับความนิยม ได้แก่ การเก็บน้ำเหลืองเหงือกโดยใช้กระดาษซับปลายแหลม (paper points) และแถบกระดาษซับ (paper strip) Guentsch และคณะในปี 2011 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระดับไซโตไคน์ในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรังจากการเก็บตัวอย่างด้วยกระดาษซับสองชนิด พบว่าเมื่อเก็บตัวอย่างน้ำเหลืองเหงือกด้วยแถบกระดาษซับสามารถตรวจหาปริมาณของไซโตไคน์ได้มากกว่าการเก็บตัวอย่างด้วยกระดาษซับปลายแหลม ส่วนการเปรียบเทียบปริมาณเชื้อแบคทีเรียแอกกรีเกติแบคเตอร์ แอคทีโนมัยซีเต็ม โคมิแทนส์ และเชื้อพอร์ไฟโรโมนเนส จิงจิวาลิส จากการเก็บตัวอย่างน้ำเหลืองเหงือกด้วยกระดาษซับสองชนิดนี้ พบว่า ให้ผลที่ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงสามารถใช้กระดาษซับปลายแหลมหรือแถบกระดาษซับเก็บน้ำเหลืองเหงือกเพื่อตรวจหาสารที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือเชื้อแบคทีเรียได้ (Guentsch และคณะ, 2011)