

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### ตอนที่ 1 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคไลเคนพลาแนส

โรคไลเคนพลาแนส (Lichen planus; LP) เป็นโรคเรื้อรังของผิวหนังและเยื่อเมือกต่างๆ (Chronic mucocutaneous disease) โดยอาจพบรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนังหรือเฉพาะในช่องปาก หรืออาจพบทั้งบริเวณผิวหนังและช่องปากได้ นอกจากนี้ยังอาจพบรอยโรคที่เยื่อเมือกในบริเวณอื่นๆ ของร่างกาย เช่น เยื่อเมือกทางเดินอาหาร เยื่อเมือกช่องคลอด เป็นต้น ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคไลเคนพลาแนส แต่พบว่าภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์เป็นสื่อ (Cell-mediated immunity) มีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรค<sup>(5-13)</sup> โรคไลเคนพลาแนสได้ถูกอธิบายลักษณะทางคลินิกเป็นครั้งแรกโดย Wilson ในปี ค.ศ. 1869<sup>(57)</sup> และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาโดย Dubreuilh ในปี ค.ศ. 1906<sup>(58)</sup> ส่วนลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากได้ถูกอธิบายครั้งแรกโดย Lieberthal ในปี ค.ศ. 1907<sup>(59)</sup> ซึ่งรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากจะปรากฏลักษณะเด่นเป็นลายเส้นสีขาวหนาหูนคล้ายร่างแหสานไปมาซึ่งเช็ดถูไม่ออก โดยอาจพบรอยอักเสบแดงร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ และมักปรากฏเหมือนกันทั้งสองข้างของเยื่อเมือกช่องปาก ผู้ป่วยมักมีอาการเจ็บหรือปวดแสบปวดร้อนรับประทานอาหารรสจัดไม่ได้ นอกจากนี้พบรายงานความเป็นไปได้ในการเปลี่ยนเป็นมะเร็งในช่องปาก ณ. ตำแหน่งที่เคยวินิจฉัยเป็นโรคไลเคนพลาแนส<sup>(2, 21, 23, 28, 30-31, 34-36)</sup>

#### ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ผู้ป่วยไลเคนพลาแนสมักอยู่ในวัยกลางคนถึงสูงอายุ (Middle aged and elderly) อายุ 40-60 ปี<sup>(4)</sup> ในเด็กและวัยรุ่นพบได้น้อย อุบัติการณ์การเกิดรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากมีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 0.5-2.2<sup>(1-3)</sup> ขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ศึกษา ส่วนในคนไทยยังไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากที่ชัดเจน แต่พบวาระหว่างปี พ.ศ. 2538-

2543 ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่คลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 2,825 รายนั้น คิดเป็นผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปากร้อยละ 55 โดยมีอัตราส่วนการเกิดโรคในเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 4:1

### ลักษณะรอยโรคไลเคนพลาเนียสที่ปรากฏภายนอกช่องปาก (Extra-oral manifestations)

#### ผิวหนัง (Cutaneous LP)

รอยโรคบริเวณผิวหนังของไลเคนพลาเนียส จะประกอบด้วยตุ่มตันเล็กๆ (Small papules) มีสีขาวหม่นๆ ถึงสีเทา ขนาด 1-2 มิลลิเมตร เรียงตัวรวมกันเป็นปื้นหนา (Plaque) รูปร่างของรอยโรคมีได้หลายรูปแบบ (Polygonal) มีสีชมพูอมม่วง ตำแหน่งที่พบได้บ่อย คือ บริเวณข้อพับแขน ขา และบริเวณหลัง ผู้ป่วยมักมีอาการคันร่วมด้วย (Pruritic) เมื่อสังเกตรอยโรคใกล้ๆ มักพบสะเก็ดสีขาว (White scale) ที่พื้นผิว ซึ่งมีเรียงตัวคล้ายร่างแหหรือเส้นตาข่ายสานกันไปมา เรียกลักษณะที่พบนี้ว่า เส้นตาข่ายวิกแฮม (Wickham's striae) และถ้ารอยโรคถูกรบกวน เช่น ถูเกา ขูดขีด จะทำให้เกิดรอยโรคใหม่ที่มีการเรียงตัวเป็นแนวยาวตามทิศทางการรบกวน ซึ่งเรียกลักษณะดังกล่าวว่า ปรากฏการณ์เคอบเนอร์ (Koebner's phenomenon) รอยโรคเมื่อหายแล้วมักเกิด Hyperpigmentation ตามมา

#### เล็บ (Ungual LP)

ลักษณะรอยโรคบริเวณเล็บของไลเคนพลาเนียส จะพบการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติไปของเล็บ เช่น พบลายเส้น (Striation) หลุมร่อง (Grooving) บนผิวเล็บ พบ Distal splitting หรือพบ Subungual hyperkeratosis ทำให้เล็บเปราะแตกหักง่าย เล็บบางลง และทำให้สูญเสียเล็บได้ในที่สุด ซึ่งโรคไลเคนพลาเนียสบริเวณเล็บนั้นค่อนข้างดีต่อการรักษา

## อวัยวะเพศ (Genital LP)

รอยโรคไลเคนพลาเนียสบริเวณอวัยวะเพศในผู้ชาย มักพบมีลักษณะเป็นตุ่มคันเล็กๆ เรียงตัวรวมกันเป็นวง (Annular) มีสีชมพูอมม่วง บริเวณ Glans penis, Shaft, Scrotum และ Perinum ส่วนในผู้หญิงอาจพบรอยโรคมีลักษณะเป็นตุ่มคันเล็กๆ มีสีชมพูอมม่วง คล้ายในผู้ชาย หรือพบลักษณะเป็นแผลถลอก หรือ Hypertrophic โดยพบบริเวณเยื่อเมือกช่องคลอด (Vulvar mucosa) ผู้ป่วยอาจมีอาการคัน ปวดแสบและเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์

## ลักษณะรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก (Oral manifestations)

รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากพบได้หลายรูปแบบ แต่มักปรากฏลักษณะเด่นเป็นลายเส้นสีขาวหนานูนคล้ายร่างแหสานไปมาซึ่งเช็ดถูไม่ออก และอาจพบรอยอักเสบแดงร่วมด้วย รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากสามารถแบ่งลักษณะทางคลินิกกว้างๆ ออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ 1) ชนิดร่างแห ซึ่งรวมถึงลักษณะลายเส้นสีขาว แผ่นฝ้าขาว และตุ่มคัน 2) ชนิดฝ่อลีบ และ 3) ชนิดแผลถลอก ซึ่งรวมถึงแผล และตุ่มน้ำ<sup>(28)</sup> แต่ถ้าแบ่งอย่างละเอียดโดยอาศัยชนิดการเรียงตัวของลายเส้นสีขาวและรอยอักเสบแดงของรอยโรคจะสามารถแบ่งได้ 10 รูปแบบ ได้แก่

### 1. ร่างแห (Reticular)

รูปแบบนี้พบได้บ่อย โดยพบมีลักษณะเป็นลายเส้นสีขาวเรียงตัวคล้ายลายลูกไม้ร่างแห หรือตาข่าย เรียกว่าเส้นตาข่ายวิกแฮม บริเวณที่พบบ่อยที่สุดคือ บริเวณกระพุ้งแก้ม โดยมักจะพบทั้งสองข้างซ้ายขวา นอกจากนี้บริเวณอื่นที่อาจพบได้คือ ลิ้น เหงือก และริมฝีปาก ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการและอาจตรวจพบรอยโรคโดยบังเอิญ

### 2. เส้นตรง (Linear)

มีลักษณะเป็นเส้นตรงสีขาว หนานูนจากพื้นผิวของเยื่อเมือกช่องปาก รูปแบบนี้จะต้องแยกออกจากเส้นนูนที่กระพุ้งแก้มตามแนวสบของฟัน (Linea alba buccalis)

### 3. วงแหวน (Annular)

รูปแบบนี้อาจพบได้ที่บริเวณลิ้น กระพุ้งแก้ม และริมฝีปาก โดยตุ่มต้นเล็กๆ จะเรียงตัวกันเป็นเส้นวงกลมสีขาว

### 4. แผ่นฝ้าขาว (Plaque)

มีลักษณะเป็นปื้นหรือฝ้าสีขาวหนาตัวขึ้น ผิวเรียบ มีลักษณะคล้ายลิวดิเพลเคีย (Leukoplakia) ส่วนใหญ่เกิดที่ลิ้น โดยเฉพาะด้านบน (Dorsal of tongue)

### 5. ตุ่มต้น (Papular)

มีลักษณะเป็นตุ่มต้นสีขาวห่มน ขนาด 0.5-1 มิลลิเมตร หลายตุ่มขึ้นกระจัดกระจาย พบบ่อยบริเวณกระพุ้งแก้ม นอกจากนี้ยังพบได้ที่บริเวณเหงือก ถ้าพบที่กระพุ้งแก้มต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากฟอร์ดัยส์กรานูลส์ (Fordyce's granules)

### 6. ฝ่อลีบ (Atrophic)

เยื่อเมือกช่องปากจะเป็นรอยแดงขอบเขตไม่ชัดเจนร่วมกับลายเส้นสีขาว พบบ่อยบริเวณเหงือกยึด (Attached gingiva) และกระพุ้งแก้ม ผู้ป่วยมักจะมีเจ็บและอาการปวดแสบปวดร้อน

### 7. แผลถลอกหรือแผลลึก (Erosive หรือ ulcerative)

รูปแบบนี้พบได้บ่อย โดยพบมีการถลอกหรือฉีกขาดของเยื่อเมือกที่บริเวณตรงกลางของรอยโรค และมี Fibrinous plaque หรือ Pseudomembrane ปกคลุมบริเวณแผล บริเวณขอบของรอยโรคมักจะพบลายเส้นสีขาวร่วมด้วย ซึ่งพบได้บ่อยบริเวณกระพุ้งแก้มและรอยต่อระหว่างเหงือกกับกระพุ้งแก้ม (Mucobuccal fold) และผู้ป่วยมักมีอาการเจ็บ ปวดแสบปวดร้อนโดยเฉพาะเมื่อรับประทานอาหารรสจัด ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจพบมีเลือดออกบริเวณรอยโรคได้

### 8. ตุ่มน้ำขนาดเล็กหรือตุ่มน้ำขนาดใหญ่ (Vesicular หรือ bullous)

รูปแบบนี้พบได้น้อย โดยพบมีลักษณะเป็นตุ่มน้ำใสมีขนาดตั้งแต่ 2-3 มิลลิเมตร ไปจนถึงเซนติเมตร เกิดได้ชั้นเบซัลเซลล์ (Basal cell layer) ตุ่มน้ำใสมักจะแตกออกได้ง่าย เนื่องจากการเคลื่อนไหวของช่องปาก ทำให้เกิดเป็นแผลถลอกและแผลลึก มักพบรอยโรคบริเวณกระพุ้ง

แถมโดยเฉพาะด้านหลัง ส่วนลิ้น เหงือก และริมฝีปากด้านในจะพบรอยโรคนี้ได้บ่อย นอกจากนี้ บริเวณขอบของรอยโรคมักจะพบลายเส้นสีขาวร่วมด้วย รูปแบบนี้ต้องจากเพมฟิกัสวัลการ์ซิส (Pemphigus vulgaris) และบีโนรมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ (Benign mucous membrane pemphigoid)

#### 9. ผิวขรุขระ (Verrucous)

ลักษณะของรอยโรคจะเป็นฝ้าขาวหนาตัว เซ็ดดูไม่ออก และขรุขระยื่นออกจาก พื้นผิวของเยื่อเมือกช่องปาก

#### 10. ตืดสี (Pigmented)

พบลายเส้นสีขาวและมีรอยโรคสีน้ำตาลเข้มแทรกอยู่ระหว่างลายเส้นสีขาว รอยโรคชนิดนี้มักพบที่บริเวณกระพุ้งแก้ม และพบน้อยมาก

ซึ่งอาจพบลักษณะรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากเพียงชนิดเดียวหรือหลาย ชนิดปนกัน ในรอยโรคเดียวได้ รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดแผลถลอกเป็นชนิดที่มาพบ ทันตแพทย์มากที่สุด ประมาณร้อยละ 40<sup>(28)</sup> ของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่มาพบ ทันตแพทย์ ตำแหน่งที่พบรอยโรคมากที่สุดคือ บริเวณกระพุ้งแก้ม รองลงมาคือ เหงือก ลิ้น เพดานปาก และริมฝีปาก ตามลำดับ และมักพบทั้งด้านซ้ายและขวา<sup>(4, 28, 30-32)</sup> ผู้ป่วยมักมาพบ ทันตแพทย์ด้วยอาการระคายเคืองในช่องปาก ปวดแสบปวดร้อน รับประทานอาหารรสจัดหรือเผ็ด ไม่ได้ ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงมาก อาจมีเลือดออกบริเวณรอยโรคและเจ็บปวดมากจน บางครั้งไม่สามารถรับประทานอาหารได้ สุขภาพอ่อนแอลง เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน<sup>(4, 28, 31-32)</sup> โดยทั่วไปรอยโรคไลเคนพลาเนียสที่ผิวหนังมักหายได้เอง รอยโรคคงอยู่นานประมาณ 18 เดือน ส่วนรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากมักเป็นเรื้อรัง รอยโรคคงอยู่นานมากกว่า 20 ปี<sup>(2, 23, 33)</sup> แต่ก็มีรายงานว่ารอยโรคในช่องปากหายได้เองประมาณร้อยละ 6.5-17<sup>(2, 23, 33)</sup> ขึ้นกับระยะเวลาการ ติดตาม รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่ปรากฏอยู่เป็นระยะเวลาต่างๆ มีโอกาสเปลี่ยนเป็น มะเร็งในช่องปากได้ประมาณร้อยละ 0.4-3.7<sup>(2, 21, 23, 28, 30-31, 34-36)</sup> โดยเฉพาะชนิดแผลถลอกและ ชนิดผ่อลิบ<sup>(2, 23, 34)</sup> และองค์การอนามัยโลกได้จัดรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากนี้ไว้ในกลุ่มที่มี โอกาสเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งในช่องปาก<sup>(37)</sup>

### ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของไลเคนพลาแนส (Histopathologic features) มีดังนี้ (37, 60)

1. พบการหนาตัวของชั้นเคอราตินที่ไม่มีหรือมีนิวเคลียส (Hyperorthokeratosis or Hyperparakeratosis)
2. พบการหนาตัวของชั้นกรานูลาร์เซลล์ (Granular cell layer)
3. พบการหนาตัวของชั้นพริกเกิลเซลล์ (Prickle cell layer) ซึ่งเรียกว่า อะแคนโทซิส (Acanthosis)
4. พบ Rete process ยื่นยาวลงไปในพื้นที่ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเป็นลักษณะ ฟันเลื่อย (Saw tooth appearance) ซึ่งลักษณะนี้มักพบในรอยโรคบริเวณ ผิวหนัง ส่วนในช่องปากมักไม่ค่อยปรากฏลักษณะดังกล่าว
5. เบซัลเซลล์มีการสลายตัว (Basal cell degeneration)
6. พบลิมโฟไซต์เป็นจำนวนมาก เรียงตัวเป็นแถบแบนหนาแน่น (Band-like infiltration) บริเวณชั้นลามินาโพรเปรีย (Lamina propria) และพบว่า ลิมโฟไซต์ส่วนใหญ่เป็นชนิด ที-ลิมโฟไซต์
7. อาจพบเคอราติโนไซต์ที่ถูกทำลายบริเวณรอยต่อของเยื่อบุผิวกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เรียกว่า Colloid, Cytoid, Hyaline หรือ Civatte bodies
8. การตรวจด้วยวิธีทางอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยใช้เนื้อเยื่อของผู้ป่วย (Direct immunofluorescence) จะพบการสะสมของ Fibrinogen และอาจพบ IgM และ Complement ได้ที่ชั้น Basement membrane zone

### การวินิจฉัยโรค (Diagnosis)

การวินิจฉัยโรคอาศัยประวัติของการเป็นโรคเรื้อรังและลักษณะทางคลินิก โดยเฉพาะการพบลักษณะลายเส้นสีขาวสานกันไปมา ที่เรียกว่าเส้นตาข่ายวิกแฮม การตรวจชิ้น

เนื้อทางจุลพยาธิวิทยามีส่วนช่วยวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะรอยโรคชนิดที่เป็นแผลถลอกและชนิดตุ่มน้ำ การตรวจด้วยวิธีทางอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยใช้เนื้อเยื่อผู้ป่วย จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคและวินิจฉัยแยกโรคนี้ออกจากโรคอื่นที่มีลักษณะทางคลินิกใกล้เคียงกัน เช่น

1. Benign migratory mucositis เป็นโรคที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน พบได้ร้อยละ 1-2 ของประชากร มีลักษณะเป็นปื้นสีแดง รูปร่างไม่แน่นอน มีขอบสีขาวยกตัวขึ้นมาเล็กน้อย มักพบบริเวณลิ้น รอยโรคมักเปลี่ยนตำแหน่งไปเรื่อยๆ โดยหายจากตำแหน่งหนึ่งแล้วไปเป็นอีกตำแหน่งหนึ่ง ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ แต่บางครั้งอาจรู้สึกปวดแสบปวดร้อนได้ ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากไลเคนพลาณัสชนิดผื่นสีและแผลถลอก โดยดูจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและตำแหน่ง
2. Linea alba buccalis เป็นเส้นสีขาวบริเวณกระพุ้งแก้ม ตามแนวสบฟัน โดยเริ่มจากมุมปากด้านในไปจนถึงฟันหลัง มักพบทั้งสองข้างซ้ายขวา อาจพบมีลักษณะนูนในบางคน เชื่อว่าเกิดจากการบาดเจ็บจากการกัดสบ ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากไลเคนพลาณัสชนิดเส้นตรงและร่างแห
3. ลิวโคเพลเคีย มีลักษณะเป็นปื้นหนาสีขาวที่ไม่สามารถเช็ดออกได้ เกิดจากการสัมผัสกับสิ่งระคายเคืองเป็นระยะเวลานาน เช่น การสูบบุหรี่ อาหารเผ็ดหรือร้อน และการบาดเจ็บจากการสบฟัน เป็นต้น สามารถวินิจฉัยแยกโรคจากไลเคนพลาณัสได้โดย ลิวโคเพลเคียมักเกิดขึ้นเป็นรอยโรคเดี่ยวและพบบ่อยในเพศชาย ขณะที่ไลเคนพลาณัสมักพบเส้นตาข่ายวิกแฮมที่เกิดเหมือนกันทั้งสองข้างซ้ายขวา และพบบ่อยในเพศหญิง
4. บีโนนมิวคัสเมมเบรนเพมฟิกอยด์ เป็นโรคความผิดปกติของภูมิคุ้มกันตัวเอง โดยพบแอนติบอดีต่อชั้นเบสเมมเบรน ทำให้ชั้นเยื่อเมือกแยกตัวออกจากชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งจะพบลักษณะทางคลินิกเป็นตุ่มน้ำใสและเมื่อแตกออกจะเกิดเป็นแผล มักพบรอยโรคบริเวณลิ้น แต่ถ้าพบรอยโรคบริเวณเหงือกจะเห็นเป็นลักษณะ Desquamative gingivitis นอกจากนี้อาจพบรอยโรคที่เยื่อตาขาว สามารถวินิจฉัยแยกโรคจากไลเคนพลาณัส โดยอาศัยประวัติการเป็นตุ่มน้ำมาก่อนและการตรวจพบผลบวกต่อการทดสอบ Nikolsky's sign คือการที่เกิดตุ่มน้ำใสขึ้น เมื่อใช้วัตถุแข็งทู่ เช่น ด้ามกระจกส่องปาก ถูเบาๆ
5. เพมฟิกัสวัลการิส เป็นโรคความผิดปกติของภูมิคุ้มกันตัวเอง โดยพบแอนติบอดีต่อสารที่อยู่ระหว่างเซลล์เยื่อเมือก ทำให้เซลล์เยื่อเมือกแยกตัวออกจากกัน เกิดเป็นตุ่มน้ำใสขึ้น ซึ่ง

ตุ่มน้ำใสนี้มีผนังบางจึงมักแตกออกเหลือเป็นแผลให้เห็น พบรอยโรคที่ผิวหนังได้บ่อย แต่อาจพบในช่องปากได้ โดยมักเกิดบริเวณกระพุ้งแก้มและลิ้น การทดสอบ Nikolsky's sign ให้ผลบวก

6. ลูปัสอีริทีมาโตซัส (Lupus erythematosus) มักพบรอยโรคที่ผิวหนัง มีลักษณะเป็นผื่นแดงร่วมกับลายเส้นสีขาวละเอียดที่แผ่เป็นรัศมีตั้งฉากออกไป การวินิจฉัยแยกโรคได้จากผลทางจุลพยาธิวิทยา
7. รอยโรคไลเคนอยด์ (Lichenoid) เกิดจากปฏิกิริยาของเนื้อเยื่อต่อยาหรือสารบางชนิด ทำให้เกิดรอยโรคลักษณะคล้ายไลเคนพลาเน็ต การวินิจฉัยแยกโรคได้จากการที่ไม่ทราบสาเหตุที่ทำให้เกิดรอยโรคก็จะวินิจฉัยเป็นไลเคนพลาเน็ต เนื่องจากรอยโรคไลเคนอยด์จะมีลักษณะทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยาเหมือนกับไลเคนพลาเน็ต ไม่สามารถแยกจากกันได้ แต่ก็มีผู้ให้ข้อสังเกตว่า ถ้าเป็นรอยโรคไลเคนอยด์ มักเกิดเพียงด้านเดียวในช่องปาก (Asymmetry) เกิดในตำแหน่งที่ไม่ค่อยพบในรอยโรคไลเคนพลาเน็ต เช่น บริเวณเพดานปาก หรือพบรอยโรคสัมผัสอยู่กับสิ่งกระตุ้น เช่น วัสดุอุดฟัน ครอบฟัน ซึ่งจะยืนยันการวินิจฉัยได้จากเมื่อเปลี่ยนหรือกำจัดสิ่งกระตุ้นนั้นแล้วรอยโรคจะหายไปหรือมีอาการดีขึ้น

### การเกิดพยาธิสภาพของโรค (Pathogenesis)

ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคไลเคนพลาเน็ต แต่เชื่อว่าภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์เป็นสื่อ มีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรค<sup>(5-13)</sup> โดยตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนที่ผิวหนังและเยื่อเมือก ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนนั้นอาจเกิดมาจากปัจจัยภายนอกร่างกาย เช่น สารก่อภูมิแพ้<sup>(14)</sup> ยาบางชนิด<sup>(4, 15-18)</sup> วัสดุทางทันตกรรม<sup>(18-22)</sup> จุลชีพก่อโรค<sup>(14, 17, 23-26)</sup> เป็นต้น หรือปัจจัยภายในร่างกายเป็นแอนติเจนของตัวเอง<sup>(5, 10)</sup> เป็นผลให้เกิดการทำลายชั้นเบซัลเซลล์ของผิวหนังและเยื่อเมือก

โดยแอนติเจนจะไปกระตุ้นเคอราติโนไซต์ (Keratinocyte) ให้แสดงโมเลกุล Histocompatibility class II (MHC-II) ที่ผิวเซลล์ และปล่อยสารชัยโตไคน์ (Cytokine) และ Heat shock proteins ทำให้เกิดการชักนำ ที-ลิมโฟไซต์มาที่บริเวณรอยโรคเป็นจำนวนมาก นอกจากนี้บริเวณรอยโรคยังพบแลงเกอร์ฮานส์เซลล์ (Langerhans cells) เป็นจำนวนมากทั้งในชั้นเยื่อบุผิว



หนังและชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งแลงเกอร์ฮานส์เซลล์และเคอราติโนไซต์จะทำหน้าที่เป็นตัวส่งผ่านแอนติเจน (Antigen presenting cells) ให้กับที-ลิมโฟไซต์ เป็นผลให้ที-ลิมโฟไซต์กลายเป็นชนิดที่เป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxic T cells) และทำลายเบซัลเซลล์ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของชั้นเบซัลเซลล์ ซึ่งแสดงได้ดังภาพที่ 1

## ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไลเคนพลาเนียส

ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคไลเคนพลาเนียส แต่มีการศึกษาและรายงานถึงปัจจัยที่อาจทำให้เกิดโรคไลเคนพลาเนียสขึ้น ดังนี้

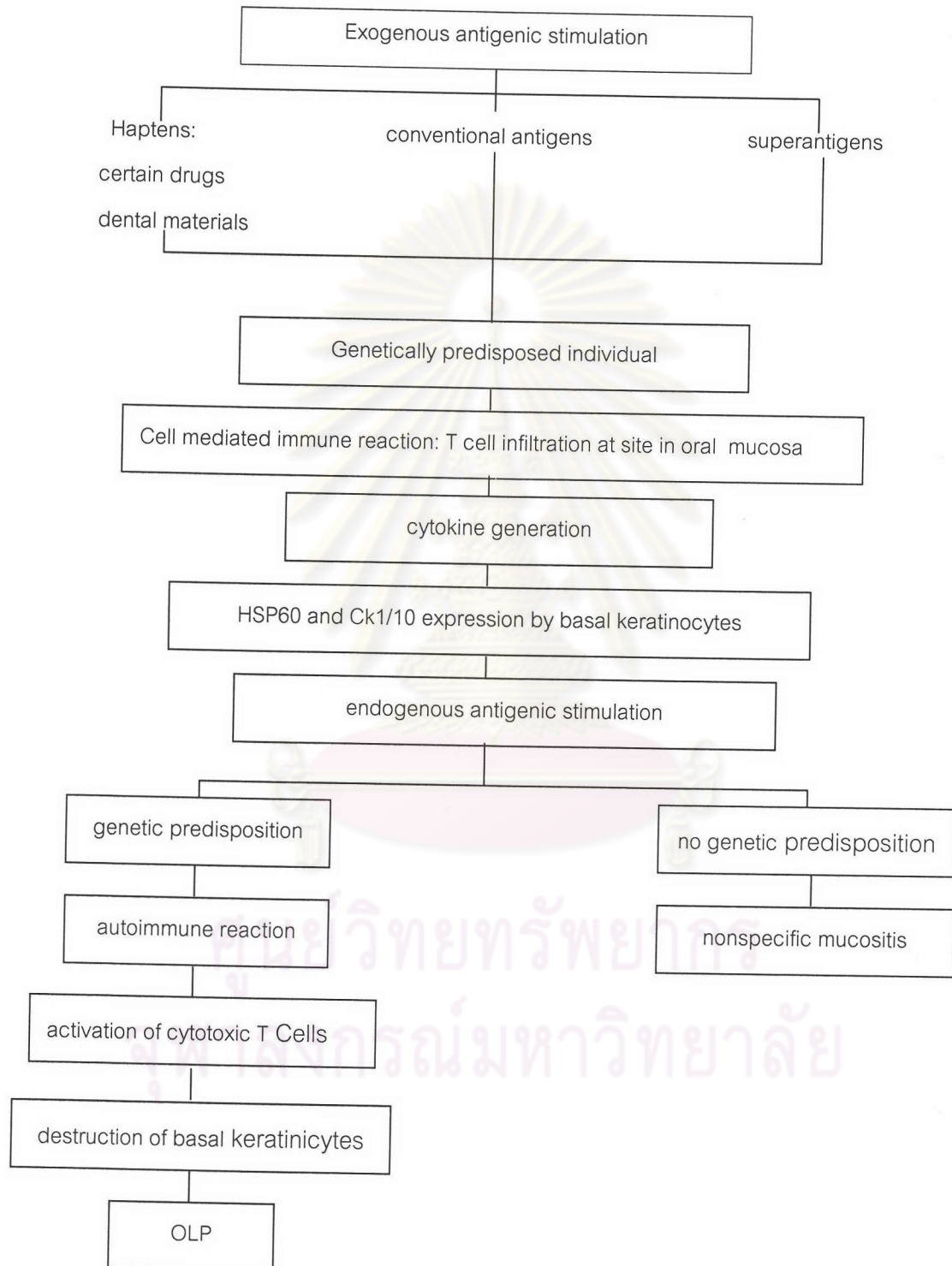
### 1. ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic)

มีรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นไลเคนพลาเนียสที่ผิวหนังกับ HLA antigens โดยพบการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญของ HLA-A3<sup>(61)</sup>, HLA-A28<sup>(62)</sup>, HLA-B8<sup>(63)</sup>, HLA-DR1<sup>(64-66)</sup> และอาจมีการเพิ่มของ HLA-DQ1<sup>(64-66)</sup> แต่บางการศึกษาก็ไม่พบความสัมพันธ์<sup>(67-68)</sup>

สำหรับรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากพบการเพิ่มขึ้นของ HLA-DRw9<sup>(69)</sup>, HLA-DR9<sup>(70)</sup>, HLA-B27<sup>(71)</sup>, HLA-B51<sup>(71)</sup> และ HLA-Bw57<sup>(71)</sup> และพบการลดลงของ HLA-DQ1<sup>(71)</sup> จากการศึกษาข้างต้นแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคไลเคนพลาเนียสกับ HLA antigens ที่หลากหลาย อาจจะเป็นเนื่องจากความแตกต่างของเชื้อชาติของผู้ป่วยที่ใช้ทำการศึกษา ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปว่า HLA antigens มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไลเคนพลาเนียสได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 1 กลไกในการเกิดรอยโรคไลเคนพลาเนียลในช่องปาก<sup>(72)</sup>



## 2. วัสดุทางทันตกรรม

ปฏิกิริยาการแพ้วัสดุทางทันตกรรม (Delay hypersensitivity reaction) อาจทำให้เกิดรอยโรคที่คล้ายไลเคนพลาเน็ต ที่เรียกว่า ไลเคนอยด์มีวโคไซติส (Lichenoid mucositis) ได้ที่บริเวณเยื่อเมือกช่องปากที่สัมผัสกับวัสดุทางทันตกรรม เช่น อะมัลกัม (Amalgam) ครอบฟัน โลหะและฟันปลอมชนิดถอดได้ เป็นต้น การวินิจฉัยทำได้จากประวัติการเกิดรอยโรคภายหลังการบูรณะฟันและลักษณะทางคลินิกที่มักพบรอยโรคสัมผัสอยู่กับวัสดุ และยืนยันได้จากการพบว่า รอยโรคหายไปหรือมีลักษณะดีขึ้นเมื่อเปลี่ยนชนิดวัสดุ

## 3. ยา (Drugs)

การใช้ยาในการรักษาโรคทางระบบต่างๆ ของร่างกายอาจกระตุ้นให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ได้ ยาที่มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับอาการเกิดรอยโรคไลเคนอยด์แสดงในตารางที่ 1 ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่ายาที่ใช้ในการรักษาไลเคนพลาเน็ตบางตัว มีรายงานว่าทำให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ได้ด้วย เช่น แดปโซน (Dapsone), ลีวาไมโซล (Levamisole) และ เตตราซัยคลิน (Tetracycline)

การวินิจฉัยแยกโรคไลเคนพลาเน็ตออกจากรอยโรคไลเคนอยด์ทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากมีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกัน มีบางรายงานว่ารอยโรคไลเคนอยด์มักจะเกิดข้างเดียวของช่องปาก (Unilateral)<sup>(74)</sup> และมักจะเป็นชนิดแผลถลอก<sup>(74)</sup> ส่วนลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาอาจพบลิมโฟซัยต์มากกว่า และมีอีโอซิโนฟิล (Eosinophils) และพลาสมาเซลล์ (Plasma cells) ร่วมด้วย นอกจากนี้อาจพบคอลลอยด์บอดี้ (Colloid bodies) มากกว่าไลเคนพลาเน็ต และอาจพบแอนติบอดีต่อซัยโตพลาสซึมของเบซัลเซลล์ อย่างไรก็ตามไม่มีลักษณะเฉพาะเด่นชัดในการวินิจฉัยแยกโรค ในทางคลินิกจะวินิจฉัยรอยโรคไลเคนอยด์ที่เกิดจากยาเมื่อพบว่ารอยโรคเกิดขึ้นภายหลังจากที่ผู้ป่วยรับประทานยาแล้ว และเมื่อเปลี่ยนยาหรือหยุดยารักษาโรคนั้น รอยโรคจะหายไป<sup>(4, 17, 74)</sup>

ตารางที่ 1 แสดงยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคไลเคนอยด์<sup>(25)</sup>

Allopurinol	Mepacrine
Amiphenazole	Mercury
Arsenic	Methyldopa
Bismuth	NSAIDS
Captopril	Oxprenolol
Carbamazepine	Palladium
Chloroquine	Para-amino salicylic acid
Chlorpropamide	Penicillamine
Cyanide (calcium carbamide)	Phenothiazine
Dapsone	Phenylbutazone
Demeclocycline	Practolol
Furosemide	Quinacrine
Gold	Quinidine
Indomethacin	Spirolactone
Ketoconazole	Streptomycin
Labetalol	Tetracycline
Levamisole	Thiazides
Lithium	Tolbutamide
Lorazepam	Zidovudine

#### 4. จุลชีพที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ (Infectious agents)

มีการศึกษาพบความชุกของเชื้อราแคนดิดาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคโลหิตจางในช่องปาก โดยตรวจจากการเพาะเชื้อ (Culture) การตรวจทางพยาธิวิทยา และการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน โดยส่วนใหญ่เชื้อราแคนดิดาจะพบอยู่บริเวณบนๆของเยื่อเมือกที่เป็นโรค โดยเฉพาะรอยโรคที่เป็นอยู่ระยะเวลานาน <sup>(75-76)</sup> และพบว่ารอยโรคโลหิตจางดีขึ้นเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา <sup>(17, 23-24)</sup>

สำหรับไวรัส พบรายงานความเกี่ยวข้องกับระหว่างโรคโลหิตจางกับการติดเชื้อเอช ไอ วี (HIV) <sup>(25)</sup> Human papillomaviruses (HPV) <sup>(26)</sup> Epstein-Barr virus (EBV) <sup>(77)</sup> และไวรัสตับอักเสบ (Hepatitis viruses) <sup>(78-80)</sup>

#### 5. ภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตัวเอง (Autoimmunity)

มีรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคโลหิตจางกับโรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตัวเองหลายโรค แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงโรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตัวเองที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับโรคโลหิตจาง <sup>(17)</sup>

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

## 6. การแพ้อาหาร (Food allergies)

ผู้ป่วยโรคแพ้ภูมิตนเองในช่องปากหรือรอยโรคไลเคนอยด์บางรายมีปฏิกิริยาแพ้ต่ออาหารหรือส่วนประกอบของอาหารบางอย่าง เช่น ซินนามอน (Cinnamon) อัลดีไฮด์ (Aldehyde) <sup>(17)</sup>

## 7. ความเครียด (Stress)

เชื่อว่าไลเคนพลาเนียมีความเกี่ยวข้องกับความเครียด โดยมีรายงานพบว่าการเพิ่มระดับของความเครียด ความวิตกกังวล ความซึมเศร้าและความกลัว เป็นปัจจัยส่งเสริมและมีความสัมพันธ์กับรอยโรคไลเคนพลาเนียอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <sup>(81)</sup> แต่ก็มีรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางจิตใจกับรอยโรคไลเคนพลาเนีย <sup>(82-83)</sup>

## 8. โรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง (Diabetes and hypertension)

มีผู้รายงานว่าไลเคนพลาเนียมีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน โดยพบความชุกของการเกิดรอยโรคไลเคนพลาเนียในผู้ป่วยเบาหวานตั้งแต่ร้อยละ 10-35 โดยมักพบรอยโรคที่ลิ้นและเป็นชนิดแผลถลอก <sup>(85)</sup> อย่างไรก็ตามยังเป็นที่โต้เถียงว่ารอยโรคที่เกิดขึ้นน่าจะเป็นผลมาจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระตุ้นให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ เนื่องจากในการศึกษาจำนวนมากไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างรอยโรคไลเคนพลาเนียกับโรคเบาหวาน <sup>(86)</sup>

สำหรับโรคความดันโลหิตสูง จากรายงานส่วนใหญ่ไม่พบความสัมพันธ์กับรอยโรคไลเคนพลาเนีย แต่ที่ Grinspan ได้รายงานว่ารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากสัมพันธ์กับโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงจำนวน 7 รายในปี 1966 นั้นเป็นกลุ่มอาการของโรคที่ประกอบด้วย ไลเคนพลาเนีย โรคเบาหวาน และโรคความดันโลหิตสูงเกิดร่วมกัน ที่ซึ่งต่อมารู้จักกันในชื่อ Grinspan's syndrome และความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นอาจเป็นรอยโรคไลเคนอยด์ที่เป็นผลมาจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคทั้งสอง <sup>(87)</sup>

## 9. เนื้องอกชนิดร้ายแรง (Malignant neoplasms)

มีรายงานพบรอยโรคไลเคนอยด์ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม, Metastatic adenocarcinoma, Retroperitoneal sarcoma, Stomach cancer, Thymoma, Castleman's

tumor, Craniopharyngioma, Pituitary adenoma, และ Non-Hodgkin's lymphoma <sup>(17)</sup>

### การเปลี่ยนเป็นมะเร็งของไลเคนพลาเนียสในช่องปาก

การเปลี่ยนเป็นมะเร็งของไลเคนพลาเนียสในช่องปากยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่า รอยโรคนี้สามารถเปลี่ยนเป็นมะเร็งได้โดยตรง หรือการที่เยื่อเมือกมีการเปลี่ยนแปลงทำให้มีโอกาสสัมผัสกับสารก่อมะเร็ง (Carcinogens) หรือรอยโรคอาจปรากฏร่วมกับมะเร็งในช่องปาก อย่างไรก็ตาม องค์การอนามัยโลกได้จัดรอยโรคนี้ไว้ในกลุ่มที่มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งในช่องปาก <sup>(37)</sup>

มีรายงานมากมายที่กล่าวถึงการเปลี่ยนเป็นมะเร็งในช่องปากจากรอยโรคไลเคนพลาเนียสที่ปรากฏในช่องปากเป็นระยะเวลาต่างๆ โดยเฉพาะชนิดแผลถลอก และชนิดฝ่อลีบ ซึ่งมีโอกาสเกิดมะเร็งในช่องปากได้ ประมาณร้อยละ 0.4-3.7 หรือส่วนชนิดที่เป็นแผ่นฝ้าขาวอาจพบว่ามีโอกาสเปลี่ยนเป็นมะเร็งในช่องปากได้เช่นกันโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่จัด <sup>(2, 21, 23, 28, 30-31, 34-36)</sup> ซึ่งตำแหน่งที่ควรสังเกตและพบการเกิดมะเร็งในช่องปากบ่อยคือ บริเวณลิ้น พื้นช่องปาก บริเวณแอ่งสามเหลี่ยมท้ายฟันกรามล่าง (Retromolar area) ไปจนถึงเพดานอ่อน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ตอนที่ 2 การรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก

รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากเป็นโรคเรื้อรัง รักษาให้หายขาดได้ยาก ผู้ป่วยจะต้องใช้ยาต้านการอักเสบและควบคุมระบบภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นการรักษาจะทำเพื่อวัตถุประสงค์หลัก 2 ประการ คือ 1) บรรเทาอาการเจ็บปวดหรือความรู้สึกไม่สบายและ 2) ส่งเสริมการหายของรอยโรค<sup>23, 38-39</sup> โดยเฉพาะรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดผื่นสีและชนิดแผลถลอก เพื่อลดโอกาสการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคเป็นเนื้อร้าย

ปัจจุบันได้มีวิธีการรักษาและยาหลายชนิดในการรักษาโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก แต่ยังไม่มียาหรือวิธีการรักษาใดที่สามารถรักษารอยโรคให้หายขาดได้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่หยุดการรักษาแล้ว รอยโรคมักกำเริบขึ้นมาใหม่ ซึ่งวิธีการรักษาที่นิยมมากที่สุด คือ การใช้สเตียรอยด์ ซึ่งมีทั้งชนิดรับประทาน ชนิดฉีด ชนิดพ่น และชนิดทาเฉพาะที่ นอกจากนี้การกำจัดสิ่งระคายเคืองต่างๆ เช่น ชูดหินปูน รักษาโรคเหงือก บุรณะฟันให้อยู่สภาพที่ปกติ และการดูแลรักษาสุขภาพช่องปากที่ดี จะช่วยส่งเสริมประสิทธิผลในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากได้

### สเตียรอยด์

สเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เช่น เพรดนิโซล (Prednisone) มักจะใช้ในรายที่มีอาการรุนแรงมาก เนื่องจากมีผลข้างเคียงหลายประการ และจำเป็นต้องดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด Silverman และคณะ ในปีค.ศ. 1985<sup>(88)</sup> ได้รายงานผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากด้วยเพรดนิโซล ขนาด 40-80 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะตอบสนองต่อการรักษาภายใน 2 สัปดาห์ โดยขนาดรอยโรคลดลงร้อยละ 50-75 และจากรายงานของ Carbone และคณะ ในปีค.ศ. 2003<sup>(89)</sup> พบว่าผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากระหว่างสเตียรอยด์ชนิดรับประทานกับสเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่ที่มีฤทธิ์แรงนั้น ให้ผลไม่แตกต่างกัน โดยในการศึกษานี้ Carbone และคณะ ใช้เพรดนิโซลขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน จนกระทั่งรอยโรคมีขนาดลดลงร้อยละ 50 แต่ไม่ใช้นานเกิน 60 วัน แล้วลดขนาดยาเหลือ 25 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน ต่ออีก 1 สัปดาห์ และ 6 มิลลิกรัมต่อวัน ในสัปดาห์สุดท้าย แล้วเปลี่ยน



ไปใช้ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต เปรียบเทียบกับการใช้ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต เพียงอย่างเดียว ซึ่งพบว่าหลังการรักษา 6 เดือน มีรอยโรคที่ Complete remission ร้อยละ 68.2 และ 69.6 ตามลำดับ และยังพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 31.8 ที่ใช้เพรดนิโซลเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ทางระบบ ได้แก่ เกิดความดันโลหิตสูง บวมหน้า และ Epigastric pain ขณะที่ไม่พบผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ทางระบบในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนตเพียงอย่างเดียวเลย

สเตรียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่ เช่น ไทรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์, ฟลูโอซิโนไนด์, ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์, ไฮโดรคอร์ติโซน, โคลเบตาโซล โพรพิโอเนต และ เบตาเมทาโซล วาสิเรต เป็นต้น ซึ่งอยู่ในหลายรูปแบบ ได้แก่ สารละลาย (Solution), Ointment และ Orabase เป็นต้น

จากรายงานของ Thongprasom และคณะ ในปีค.ศ.1992<sup>(45)</sup> และ Buajeeb และคณะ ในปีค.ศ.1997<sup>(46)</sup> ซึ่งได้ศึกษาถึงผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดฝ่อลีบและชนิดแผลถลอกด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดขี้ผึ้ง โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แล้วประเมินผลการรักษาจากขนาดของรอยโรคที่เล็กลง พบว่าผู้ป่วย 13 รายในผู้ป่วย 19 ราย<sup>(45)</sup> และ 10 รายในผู้ป่วย 18 ราย<sup>(46)</sup> มีรอยโรคหายไปหรือเหลือเพียงลายเส้นสีขาวเท่านั้น โดยพบการติดเชื้อราแคนดิดาระหว่างการรักษาร้อยละ 47 และร้อยละ 6 ตามลำดับ

Buajeeb และคณะ ในปีค.ศ. 2000<sup>(47)</sup> รายงานการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดฝ่อลีบและชนิดแผลถลอกเล็ก ระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% สองรูปแบบ คือ ชนิดขี้ผึ้งกับชนิดเจล ในผู้ป่วย 48 ราย โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แล้วทำการประเมินผลการรักษาจากขนาดของรอยโรคและอาการเจ็บที่ลดลง พบว่ายาทั้งสองรูปแบบให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มประมาณร้อยละ 50 มีรอยโรคหายไปหรือเหลือเป็นลายเส้นสีขาว และพบการติดเชื้อราแคนดิดาเพียงร้อยละ 2

Lozada-Nur และคณะ<sup>(48)</sup> ได้รายงานผลการรักษารอยโรคแผลตุ่มน้ำเรื้อรังในช่องปาก (Chronic oral vesiculoerosive disease) ด้วยยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05% ชนิด Ointment ผสมในขี้ผึ้ง (Orabase paste) อัตราส่วน 1:1 โดยให้ผู้ป่วย 24 ราย ทายาวันละ

2-3 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 15 ราย มีรอยโรคหายไปอย่างสมบูรณ์ และพบการติดเชื้อราแคนดิดาระหว่างการรักษาเพียง 3 ราย ทั้งนี้ 2 ใน 3 รายได้รับยาสแตยรอยด์ทางระบบร่วมด้วย และอีกคนนั้นทายาบ่อยกว่าที่แนะนำ

Lozada-Nur และคณะ<sup>(48)</sup> รายงานการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคแผลตุ่มน้ำเรื้อรังในช่องปาก ระหว่างยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.025% ชนิดขี้ผึ้ง กับยาฟลูโอซิโนไนด์ 0.025% ชนิดขี้ผึ้ง โดยให้ผู้ป่วยจำนวน 55 ราย ทายาวันละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต มีการหายของรอยโรคเร็วกว่าการใช้ยาฟลูโอซิโนไนด์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.05$ ) โดยกลุ่มที่ใช้ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต ผู้ป่วยมีรอยโรคหายไปอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 20 และกลุ่มที่ใช้ยาฟลูโอซิโนไนด์ร้อยละ 16 และพบว่าการใช้ยาทั้งสองชนิดมีการติดเชื้อราแคนดิดาระหว่างการรักษาไม่แตกต่างกัน

Sardella และคณะ<sup>(49)</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก ด้วยยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05% กับยามิซาลาซายน์ (Mesalazine) 5% โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้ง เป็นระยะเวลานาน 4 สัปดาห์ แล้วประเมินอาการของผู้ป่วย พบว่ายาทั้งสองตัวให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยร้อยละ 57 ที่ได้รับยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต และผู้ป่วยร้อยละ 54.5 ที่ได้รับยามิซาลาซายน์ ปราศจากอาการใดๆ และไม่พบผลข้างเคียงจากยา รวมทั้งการติดเชื้อราแคนดิดา

Muzio และคณะ<sup>(39)</sup> รายงานการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก ระหว่างยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 3 รูปแบบ คือ 1) ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05% ชนิด Ointment 2) ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05% ชนิด Ointment ผสมกับ Adhesive denture paste ในอัตราส่วน 1:1 และ 3) ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05% ชนิด Ointment ผสมกับ Oral analgesic paste ในอัตราส่วน 1:1 พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต ในรูปแบบ Adhesive denture paste มีอาการของรอยโรคหายไปเร็วกว่าการใช้ยาอีกสองรูปแบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีอาการของรอยโรคเป็นระยะเวลาประมาณ 8-12.5 วัน

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ และยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต ชนิดทาเฉพาะที่ ในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก ให้ผลการรักษาที่ดี พบผลแทรกซ้อนเพียงการติดเชื้อราแคนดิดาระหว่างการรักษา<sup>(39, 45-49, 51)</sup> และจาก

รายงานส่วนใหญ่ไม่พบการกดการทำงานของต่อมหมวกไต<sup>(39, 45, 48, 51, 53-54)</sup> มีรายงานส่วนน้อยเท่านั้นที่พบการกดการทำงานของต่อมหมวกไตเมื่อใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่เป็นระยะเวลานาน<sup>(50)</sup>

ระยะหลังได้มีการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ร่วมกับยาต้านเชื้อราในการรักษา รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากและเพื่อป้องกันการติดเชื้อรา ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มักเกิดจากการใช้ยาสเตียรอยด์ โดย Carbone และคณะ<sup>(52)</sup> ได้เปรียบเทียบการใช้ยาฟลูโอซิโนนอยด์ 0.05 % กับยาโคลเบตาไซล โพรพิโอเนต 0.05 % ร่วมกับยามิโคนาโซลและน้ำยาบ้วนปาก คลอเฮกซีดีน 0.12 % ในการรักษา รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดผื่นและชนิดแผล ถลอกเล็ก 60 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลเบตาไซล โพรพิโอเนต มีอาการและลักษณะทางคลินิกดีขึ้นกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาฟลูโอซิโนนอยด์ และไม่พบการติดเชื้อราแคนดิดาตลอดการรักษา 6 เดือน

Gonzalez-Moles และคณะ<sup>(50)</sup> รายงานการรักษา รอยโรคแผลถลอกเรื้อรังในช่องปาก (Severe chronic oral erosive lesions) ด้วยยาผสมระหว่างยาโคลเบตาไซล โพรพิโอเนต 0.05 % กับนิสตาติน 100,000 IU ในรูป Aqueous solution พบว่าผู้ป่วย 28 ราย ใน 30 ราย มีการหายของแผลอย่างสมบูรณ์ และไม่พบการติดเชื้อราแคนดิดาตลอดการรักษาเป็นเวลา 48 สัปดาห์

### วิตามินเอ (Retinoid)

วิตามินเอและอนุพันธ์ มีคุณสมบัติด้านการอักเสบ โดยเชื่อว่าเกิดจากการทำปฏิกิริยากับ Arachidonic acid ทำให้ลด CD+4 lymphocyte infiltrate และเพิ่มแมโครฟาจใน รอยโรค นอกจากนี้วิตามินเอจะกระตุ้นการแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (Differentiation) ของเซลล์เยื่อบุผิว ส่งเสริมการหายของรอยโรค

วิตามินเอชนิดรับประทาน ได้แก่ Etretinate พบว่าให้ผลการรักษา รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากดี ผู้ป่วยร้อยละ 93 มีขนาดรอยโรคลดลง<sup>(69)</sup> แต่พบว่ามีผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์หลายประการ เช่น เกิดมุมปากอักเสบ (Angular cheilitis) ปากแห้ง ผิวหนังแห้ง เยื่อบุตาอักเสบ (Conjunctivitis) ผม่วรง คัน และปวดศีรษะได้ ซึ่งผู้ป่วยมักทนอาการข้างเคียงไม่ได้และรอยโรคมักกำเริบกลับมาหลังจากหยุดยา

วิตามินเอชนิดทาเฉพาะที่ได้แก่ Tretinoin และ Isotretinoin พบว่าหลังใช้ Tretinoin 0.1 % ชนิดเจล เป็นระยะเวลา 2 เดือน ผู้ป่วยร้อยละ 70-90 มีขนาดรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากเล็กน้อยหรือหายไป ซึ่งรอยโรคที่หายไปส่วนใหญ่จะเป็นรอยโรคชนิดร่างแหหรือแผ่นฝ้าขาว แต่ก็พบผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์จาก Tretinoin ด้วยคือ ผู้ป่วยจะมีอาการปวดแสบปวดร้อนและระคายเคืองบริเวณที่ทายา<sup>(90-91)</sup> จึงได้มีการศึกษาที่ลดขนาดของยาเป็น 0.05 % ซึ่งไม่พบผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ แต่ผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากด้อยลง โดยพบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 ที่มีขนาดรอยโรคเล็กน้อย<sup>(46)</sup>

### ลิวาไมโซล (Levamisole)

ลิวาไมโซล เป็นยาฆ่าพยาธิ ซึ่งมีรายงานนำมาใช้รักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากร่วมกับเพรดนิโซโลนขนาดต่ำ 15 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อลดผลข้างเคียงจากการใช้เพรดนิโซลขนาดสูง พบว่าผู้ป่วยปลอดจากอาการของโรคไลเคนพลาเนีย 6-9 เดือน<sup>(92)</sup> แต่ผลที่พบนี้อาจมาจากการใช้เพรดนิโซลก็ได้ และยังพบผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ลิวาไมโซลอีกด้วย เช่น ผื่นที่บริเวณใบหน้า ปวดศีรษะ โดยกลไกการออกฤทธิ์ของลิวาไมโซลต่อการหายของรอยโรคไลเคนพลาเนียยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่าลิวาไมโซลกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองดีขึ้น โดยการทำให้กระบวนการ Phagocytosis กลับสู่ภาวะปกติ และลดการผลิต IL-2

### การฉายแสงและเคมีบำบัด (Psoralen และ ultraviolet A ; PUVA)

การฉายแสงและเคมีบำบัด คือ การใช้ 8-methoxypsoralen ร่วมกับฉายรังสี UVA โดยให้รับประทาน 8-methoxypsoralen ขนาด 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ก่อนการฉายแสง UVA ด้วยขนาดเริ่มต้น 0.75 จูลต่อตารางเซนติเมตร และมีขนาดรวม 11.6-16.5 จูลต่อตารางเซนติเมตร ซึ่งมีรายงานพบว่าหลังการรักษาด้วยการฉายแสงและเคมีบำบัด รอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากมีขนาดเล็กน้อย ร้อยละ 81 แต่ก็พบอาการข้างเคียงด้วย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน มีนงง ตาลาย ชาและปวดศีรษะ<sup>(93)</sup> จึงได้มีการศึกษาที่นำ 0.01% Trioxsalen มาใช้ในรูปแบบทาเฉพาะที่ก่อนการฉายแสงแทน<sup>(94)</sup> นอกจากนี้การใช้ UVA ก็ทำให้มีโอกาสเกิดเป็นมะเร็งได้<sup>(95)</sup>

## ยากดระบบภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive agent)

### อะซาไทโอพรีน (Azathioprine)

อะซาไทโอพรีนเป็นยากดระบบภูมิคุ้มกัน จึงได้มีผู้ทดลองนำมาใช้รักษาโรคไตเคเนพลาณัส ที่ซึ่งเชื่อว่าพยาธิสภาพเกิดจากภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์เป็นสื่อ โดยมีรายงานว่า การใช้อะซาไทโอพรีน ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับเพรดนิโซล 40 มิลลิกรัมต่อวัน ให้ผลการรักษาดี รอยโรคมีขนาดเล็กงและสามารถคงสภาพการรักษาหลังจากหยุดยา นอกจากนี้ อะซาไทโอพรีนยังช่วยลดขนาดการใช้เพรดนิโซลทำให้ลดผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น<sup>(96)</sup> แต่ตัวอะซาไทโอพรีนอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ได้ เช่น กดการทำงานของไขกระดูก ทำให้มีเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ มีโอกาสเกิดการติดเชื้อและเลือดออกได้ง่าย นอกจากนี้ยังทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง และผื่นที่ผิวหนัง<sup>(97)</sup> เป็นต้น

### ซัยโคลสปอริน (Cyclosporin)

ซัยโคลสปอรินจะมีผลลดจำนวนและการทำหน้าที่ของ T lymphocyte มีผลยับยั้งการสร้างและการหลั่ง IL-1 และ IL-2 และมีผลยับยั้งการสร้าง INF $\alpha$  ทำให้ลดการแสดงโมเลกุล ICAM-1 บนผิวเซลล์ Keratinocyte แต่ผลข้างเคียงที่สำคัญของซัยโคลสปอรินคือ ทำลายไต จึงไม่เหมาะในการรักษาระยะยาว และเพื่อลดผลข้างเคียงของซัยโคลสปอรินจึงมีผู้นำซัยโคลสปอรินมาใช้ในรูปแบบเฉพาะที่ เช่น รูปแบบน้ำยาอมบ้วนปาก พบว่าให้ผลการรักษาโรคไตเคเนพลาณัสในช่องปากดี มีผลข้างเคียงน้อย<sup>(98-99)</sup> แต่ก็มีการศึกษาพบว่าการใช้ซัยโคลสปอริน และสเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน<sup>(101)</sup>

### ตอนที่ 3 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับยาสเตียรอยด์

สเตียรอยด์ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมากมายหลายโรค แต่อย่างไรก็ตาม สเตียรอยด์ก็ยังเป็นเพียงยาที่ใช้บรรเทาอาการเท่านั้นมิใช่ยาที่ใช้รักษาโรคที่แท้จริง โดยสเตียรอยด์ มีผลหลายอย่างด้วยกันแต่ผลที่นำมาใช้ในการรักษาคือ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-inflammation) และฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (Antimitotic หรือ Immunosuppression)

#### กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanisms of actions) <sup>(102)</sup>

สเตียรอยด์จะซึมผ่านผนังเซลล์โดยผ่านทรานสคอร์ติน (Transcortin; Corticosteroid binding globulin; CBG) เมื่อเข้าไปในเซลล์แล้วจะจับกับ Inactivated glucocorticoid receptor (GR) ซึ่งรวมตัวอยู่กับ Heat shock protein 90 (hsp 90) ในไซโตพลาสซึม เมื่อ Inactivated GR รวมตัวเข้ากับสเตียรอยด์แล้วก็จะหลุดออกจาก hsp 90 กลายเป็น Activated GR complex (GR-GC) จากนั้นจึงซึมผ่าน Nuclear membrane และไปจับกับ Specific DNA ที่ผลต่อกระบวนการ Gene transcription และการผลิต mRNA เพื่อสังเคราะห์โปรตีนต่อไป ซึ่งสเตียรอยด์จะมีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนของเซลล์โดยอาจจะมีผลกระตุ้นหรือยับยั้ง ขึ้นกับว่าเซลล์นั้นๆ สังเคราะห์โปรตีนชนิดใด ตัวอย่างเช่น สเตียรอยด์มีผลกระตุ้นการสังเคราะห์ Lipocortin แต่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF และ TNF- $\alpha$

#### ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

สเตียรอยด์ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วยหลายกลไก ได้แก่ ยับยั้งการสร้าง Chemotactic factors ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามาบริเวณที่มีการอักเสบลดลง ลดการสร้าง Mediators ที่เป็นตัวเพิ่ม Vascular permeability และเกิด Vasoconstriction ซึ่งเป็นผลให้การตอบสนองของเซลล์อักเสบต่อแอนติเจนลดลง และสเตียรอยด์ยังมีผลต้านการอักเสบโดยยับยั้งการสร้าง Inflammatory mediators ต่างๆ เช่น Prostaglandins และ Leukotrienes นอกจากนี้

สเตียรอยด์ในขนาดสูงจะทำให้ผนังของ Lysosome คงตัว ซึ่งทำให้เอนไซม์ที่ทำหน้าที่สลายโปรตีน ออกไปยังบริเวณอวัยวะลดลง

### ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน <sup>(102-103)</sup>

สเตียรอยด์มีผลต่อเซลล์อวัยวะแต่ละชนิดแตกต่างกันไปดังนี้

#### ลิมโฟไซต์

สเตียรอยด์จะมีผลให้ปริมาณลิมโฟไซต์ในร่างกายโดยรวมลดลง ถ้าแยกดูตาม ชนิดของลิมโฟไซต์แล้ว จะพบว่าจำนวนบี-ลิมโฟไซต์ยังมีปริมาณคงเดิมหรือลดลงเพียงเล็กน้อย ในขณะที่จำนวนของที-ลิมโฟไซต์ลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CD4+ T lymphocyte เป็นส่วนใหญ่ ซึ่ง การเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นจากการ Redistribution กลับเข้าไปในไขกระดูก ไม่ได้จากการที่เซลล์ ตายหรือถูกทำลายไป

ในแง่ของการทำงานของบี-ลิมโฟไซต์ สเตียรอยด์จะมีผลทำให้การหลั่ง IgG และ IgA ลดลงเล็กน้อย แต่ในทางตรงกันข้ามการหลั่ง IgE กลับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย สำหรับ IgM แล้ว พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง

ผลต่อการทำงานของที-ลิมโฟไซต์ พบว่าสเตียรอยด์จะยับยั้งการสร้าง IL-2 และ ไซโตไคน์อื่นๆ อีกหลายชนิดที่มีส่วนสำคัญในกระบวนการอวัยวะ นอกจากนี้สเตียรอยด์ยังไป ยับยั้งการสร้าง IL-2 receptor ลงอีกด้วย จึงทำให้สเตียรอยด์สามารถยับยั้งการ Proliferation ของ ลิมโฟไซต์ได้

Monocytes และ Macrophages

เมื่อร่างกายได้รับสเตียรอยด์จะมีผลทำให้จำนวนของ Monocytes ลดลง ด้วย กลไก 2 ประการ คือ สเตียรอยด์จะลดการปลดปล่อยเซลล์ดังกล่าวออกจากไขกระดูกและทำให้เกิด Redistribution ไปอยู่ภายนอกหลอดเลือด นอกจากนี้ผลต่อ Monocytes ในกระแสเลือดดังกล่าวแล้ว สเตียรอยด์ยังลดจำนวนของ Monocytes ที่มี Low affinity Fc $\epsilon$  receptor อยู่บนเซลล์ ด้วย แต่สเตียรอยด์จะไม่มีผลต่อจำนวนของ Alveolar macrophage

ในส่วนหน้าที่การทำงานของ Monocytes พบว่าสตีรอยด์จะยับยั้งการหลั่ง Arachidonic acid metabolites ออกจาก Monocytes และ ยับยั้งไม่ให้ Monocytes เคลื่อนที่เข้าสู่ Inflammatory sites ได้

สำหรับการทำงานของ Macrophages นั้น พบว่าสตีรอยด์มีผลหลายประการ คือไปยับยั้งการเคลื่อนตัวเข้าไปสู่ Inflammatory sites ยับยั้งการหลั่งเอนไซม์จาก Macrophages เช่น เอนไซม์ Plasminogen activator, Elastase, Collagenase และยับยั้งการหลั่ง Cytokines หลายชนิดจาก Macrophages เช่น IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  และ Arachidonic acid metabolites และพบว่าสตีรอยด์ไม่มีผลต่อ Phagocytic activity ของ Macrophages แต่จะมีผลทำให้กระบวนการ Intracellular killing เสียไป

#### Eosinophils

สตีรอยด์มีผลทำให้จำนวนของ Eosinophils ในกระแสเลือดลดลง โดยเชื่อว่า สตีรอยด์ไปมีผลลดการสร้างไซโตไคน์ที่สำคัญ 3 ชนิด คือ IL-3, IL-5 และ GM-CSF ซึ่งมีความสำคัญในการกระตุ้นให้ไขกระดูกสร้าง Eosinophils และทำให้เซลล์ชนิดนี้ดำรงชีวิตอยู่ได้นานขึ้น โดยลดการเกิด Apoptosis ของ Eosinophils ลง

การทำงานของ Eosinophils จะลดลง จากการที่สตีรอยด์มีผลทำให้ปริมาณ Eosinophils ลดลง และระงับการสร้าง Chemotactic factors สำหรับ Eosinophils ทำให้จำนวนเซลล์ที่ไปสู่ Inflammatory sites ลดลง แต่ที่น่าสนใจคือสตีรอยด์ไม่มีผลต่อ Expression ของ Adhesion molecules บนผิวของ Eosinophils และพบว่าสตีรอยด์จะไม่ลดการสร้าง Arachidonic acid metabolites จาก Eosinophils

#### Neutrophils

สตีรอยด์มีผลต่อจำนวน Neutrophils ในทางตรงข้ามกับที่มีต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอื่นๆ โดยจะทำให้ปริมาณ Neutrophils ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น โดยเชื่อว่าเกิดจากการ



กระตุ้นการสร้าง Neutrophils ที่ไขกระดูกและไปลดปริมาณ Neutrophils ที่อยู่ใน Marginated pool ลง

ผลต่อหน้าที่ของ Neutrophils คล้ายกับเซลล์อื่นๆ โดยสเตียรอยด์จะไปลดปริมาณ Chemotatic factors สำหรับ Neutrophils ลง แต่การตอบสนองของ Neutrophils ต่อ Chemotatic factors ไม่เปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ยังพบว่าสเตียรอยด์ไม่มีผลต่อการ Expression ของ Adhesion molecules บนผิวของ Neutrophils และไม่มีผลต่อการสร้าง Arachidonic acid metabolites และ Degranulation ของ Neutrophils

Basophils และ Mast cells

สเตียรอยด์จะไปลดปริมาณของ Basophils ในกระแสเลือดลง โดยเชื่อว่าทำให้เซลล์ชนิดนี้กระจายไปอยู่นอกหลอดเลือดมากขึ้นร่วมกับมีการลดลงของการสร้าง Cytokines ที่มีส่วนสำคัญทั้งในการสร้าง Basophils จากไขกระดูกและทำให้เซลล์ดังกล่าวมีชีวิตอยู่นานขึ้นได้ เช่น IL-3, IL-5, GM-CSF

สำหรับ Mast cells เชื่อว่าสเตียรอยด์ทำให้เกิดการ Redistribution ของ Mast cells และลดการสร้าง Cytokines ที่มีผลต่อการสร้างและการเจริญเติบโตของ Mast cells เช่น IL-3, IL-4, IL-10

สเตียรอยด์มีผลต่อการเคลื่อนที่เข้าสู่ Inflammatory sites ของ Basophils และ Mast cells เช่นเดียวกับ Eosinophils นอกจากนี้ยังยับยั้งการหลั่ง Histamine และ Arachidonic acid metabolites จาก Basophils แต่ไม่มีผลต่อการหลั่งสารดังกล่าวจาก Mast cells

**ผลของสเตียรอยด์ต่อ Arachidonic acid metabolites<sup>(103)</sup>**

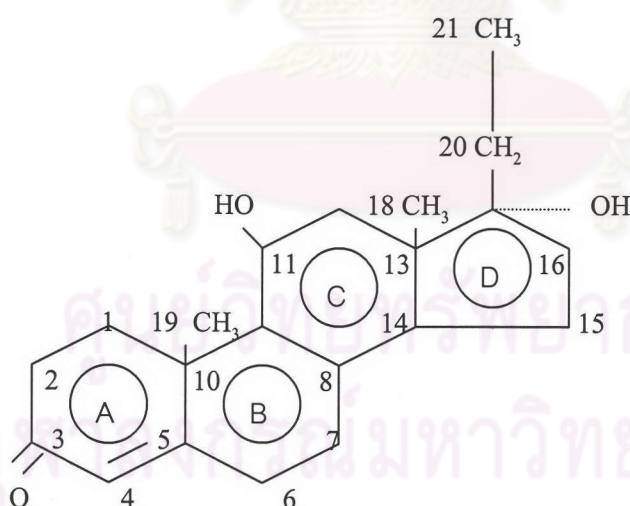
สเตียรอยด์จะกระตุ้นให้เซลล์สร้างโปรตีนในกลุ่ม Lipocortins ขึ้น และโปรตีนดังกล่าวจะยับยั้งการสร้าง Arachidonic acid metabolites โดยกลไกที่อาจเป็นไปได้ 2 ประการ คือ

คือ ไปขัดขวางการทำงานของ Phospholipase A2 โดยตรง หรือทำให้ปริมาณของ Substrate (Membrane phospholipids) ลดลง

สเตียรอยด์มีผลต่อหลอดเลือดขนาดเล็ก โดยจะลด Vascular permeability ลง กระบวนการที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีหลายประการ คือ สเตียรอยด์จะลดการสร้าง Mediators ที่เป็นตัวเพิ่ม Vascular permeability ซึ่งได้แก่ Histamine และ Arachidonic acid metabolites ที่สำคัญ คือ Leukotrienes, HETES และ Platelet-activating factor นอกจากนี้ยังเชื่อว่าสเตียรอยด์ไปกระตุ้นให้เซลล์สร้างโปรตีน Vascortin ซึ่งมีคุณสมบัติในการลด Vascular permeability ได้โดยตรง

### Structure Activity Relationship (SAR)

การที่สเตียรอยด์จะออกฤทธิ์ได้ต้องเป็น Pregnane nucleus ซึ่งมีคาร์บอน 17 ตัว เรียงกันอยู่เป็นวงแหวน 4 วงดังรูป



ภาพที่ 2 สูตรโครงสร้าง Pregnane nucleus <sup>(104)</sup>

ซึ่งการเปลี่ยนแปลงบางอย่างในแต่ละวงนั้นก็ทำให้ความแรงและผลแทรกซ้อนเปลี่ยนแปลงไปได้ เช่น

วง A การเพิ่ม Double bond ตรงตำแหน่ง 1,2 จะได้ เพรดนิโซลและเพรดนิโซโลน ซึ่งจะทำให้เพิ่ม Carbohydrate regulating potency ถึง 4 เท่า และเพิ่มฤทธิ์ต้านการอักเสบ

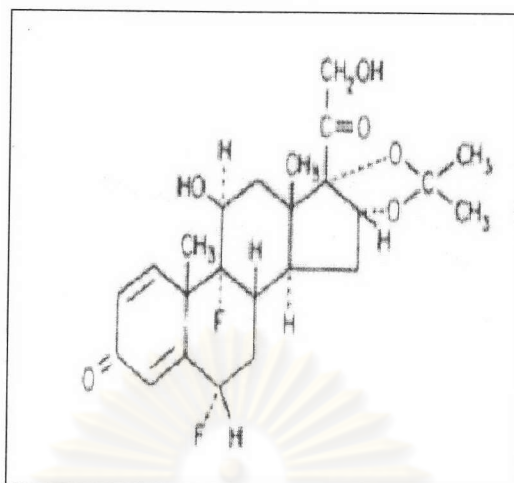
วง B การเพิ่มสาร Halogen (Fluorinated steroid) ในตำแหน่งที่ 6 และ 9 ทำให้ฤทธิ์ยาแรงขึ้น 25 เท่า แต่จะเกิดการคั่งของเกลือแร่

วง C  $\beta$ -hydroxy group ตรงตำแหน่งที่ 11 มีความสำคัญยิ่งสำหรับ Glucocorticoids activity การมีออกซิเจนตรง C-11 จะเป็น Anti-inflammatory potency และ Carbohydrate regulating potency ที่สำคัญ โดยไม่มีผลต่อการคั่งเกลือแร่

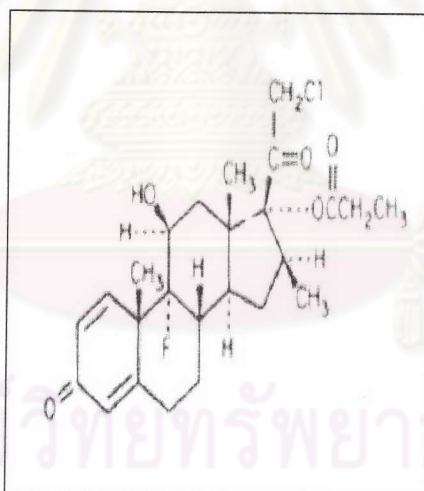
วง D Hydroxylation หรือ Methylation ที่ตำแหน่ง 16 จะทำให้ Sodium retaining effect หดไป แต่ Organic metabolism และฤทธิ์ต้านการอักเสบมากขึ้น

ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ เป็นการเติมฟลูออไรด์ที่ตำแหน่ง 6 และ 9 เป็น Double halogenated ซึ่งจะเพิ่มฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยสูตรโครงสร้างทางเคมีแสดงดังภาพที่ 3 มีน้ำหนักโมเลกุล 452.5 มีสีขาว ลักษณะเป็นผลึกผงที่ไม่ละลายน้ำ ละลายได้ในแอลกอฮอล์และโพรพิลีนไกลัยคอล(Propylene glycol)

โคลเบตาโซล โพรพิโอเนต เป็นอนุพันธ์ของเพรดนิโซโลนที่มีการเติมฟลูออไรด์ตรงตำแหน่ง 9 และ Chloride ตรงตำแหน่งที่ 21 นอกจากนี้ยังมีการ Esterification ซึ่งจะเพิ่มฤทธิ์ Glucocorticoids activity และ Anti-inflammatory potency โดยที่ผลต่อการคั่งเกลือแร่น้อยมาก สูตรโครงสร้างทางเคมีของโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต แสดงดังภาพที่ 4 มีน้ำหนักโมเลกุล 467 มีสีขาวขุ่น ลักษณะเป็นผลึกผงที่ไม่ละลายน้ำ ละลายได้ในแอลกอฮอล์และโพรพิลีนไกลัยคอล



ภาพที่ 3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์<sup>(105)</sup>



ภาพที่ 4 สูตรโครงสร้างทางเคมีของโคลเบตาซิล โพรพิโอเนต<sup>(105)</sup>

ตารางที่ 3 แสดงความแรงของสเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่<sup>(103)</sup>

Group	Steroid	%
I	<b>Extremely potent</b>	
	Beclomethasone dipropionate	0.5
	Clobetasol propionate	0.05
	Fluocinolone acetonide	0.2
	Diflucortolone valerate	0.3
II	Halcinonate	0.1
	<b>Potent</b>	
	Beclomethasone dipropionate	0.025
	Betamethasone valerate	0.1
	Desonide	0.05
	Diflucortolone valerate	0.1
	Fluocinolone acetonide	0.025
	Fluocinonide	0.05
Triamcinolone acetonide	0.025	
III	<b>Moderately potent</b>	
	Clobetasone butyrate	0.05
	Dexamethasone	0.01
	Flumethasone pivalate	0.025
	Fluocinolone acetonide	0.01
IV	Flurandrenolone	0.0125
	<b>Less potent</b>	
	Hydrocortisone base or acetate	0.1-2.5
	Methylprednisolone	0.025

## เภสัชกลศาสตร์ (Pharmacokinetics) <sup>(104)</sup>

### 1. การดูดซึมยา (Absorption)

ถ้าให้สเตียรอยด์ทางระบบ พบว่าสเตียรอยด์ส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากมีสเตียรอยด์มีคุณสมบัติเป็น Lipophilic แต่ถ้าให้สเตียรอยด์แบบทาเฉพาะที่ การดูดซึมผ่านผิวหนังจะช้า แต่อย่างไรก็ตามการใช้สเตียรอยด์แบบทาเฉพาะที่ในขนาดสูงเกินไป หรือใช้เป็นระยะเวลาานานจะมีผลทำให้เกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ทางระบบ (Systemic effect) ได้

การดูดซึมยาจะขึ้นอยู่กับรูปแบบยา ปริมาณของยาที่ทา และตำแหน่งที่ทายา โดยบริเวณที่มีชั้น Stratum corneum หนา เช่น ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และข้อศอก จะมีการดูดซึมยาจะต่ำ ในทางตรงกันข้ามบริเวณที่มีชั้น Stratum corneum บาง เช่น ใบหน้าและเปลือกตา จะมีการดูดซึมยาจะสูง นอกจากนี้บริเวณที่เกิดพยาธิสภาพ มีการอักเสบ หรือมีการทำลายของผิวหนัง จะมีการดูดซึมยาจะเพิ่มขึ้น เนื่องจากในผิวหนังที่ปกติจะมีชั้น Stratum corneum ที่ทำหน้าที่ขัดขวางการซึมผ่านของสเตียรอยด์

### 2. การกระจายยา (Distribution)

สเตียรอยด์ในกระแสเลือดส่วนใหญ่ ร้อยละ 80-90 จะจับอยู่กับโปรตีน Transcortin (Cortisol binding globulin) อย่างหนาแน่น และอีกร้อยละ 5-10 จะจับกับโปรตีน Albumin อย่างหลวมๆ เหลือเพียงร้อยละ 3-10 ที่อยู่ในรูปอิสระ ซึ่งเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์กับร่างกาย

สเตียรอยด์สังเคราะห์เกือบทุกชนิดจะถูกโปรตีน Transcortin จับ แต่ก็มีสเตียรอยด์สังเคราะห์บางตัว เช่น Dexamethasone ที่โปรตีน Transcortin ไม่สามารถจับได้ ดังนั้น Dexamethasone เกือบทั้งหมดจะอยู่ในรูปอิสระ

### 3. การส่งผ่านยา (Biotransformation)

สเตียรอยด์จะถูกเมตาบอลิซึมที่ตับและไต โดยจะถูกเปลี่ยนเป็น Inactive metabolites แต่ Cortisol และเพรดนิโซนเริ่มแรกนั้นเป็น Inactive form และจะเปลี่ยนเป็น Active form เมื่อถูก Metabolize เป็น Hydrocortisone และเพรดนิโซโลน

#### 4. การกำจัดยา (Elimination )

ประมาณร้อยละ 30 ของ Inactive metabolite จะถูกขับออกทางปัสสาวะ

#### 5. ผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์จากการใช้สเตียรอยด์

เมื่อใช้สเตียรอยด์เป็นเวลานานจะก่อกำเนิดการทำงานของต่อมใต้สมองและต่อมหมวกไต และทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้ดังนี้

- เกิดภาวะไม่สมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย เกิดอาการบวมขึ้นได้
- ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดสูงกว่าปกติและมีน้ำตาลในปัสสาวะ
- กดภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส และเชื้อราได้ง่าย บาดแผลหายช้า
- ทำให้เลือดออกในกระเพาะอาหารและกระเพาะทะลุได้
- พฤติกรรมแปรปรวน ได้แก่ ภาวะนอนกระวาย นอนไม่หลับ อารมณ์เปลี่ยนแปลง เกิดโรคจิตชนิดอารมณ์แปรปรวนแบบซึมเศร้า หรือจิตเภทได้
- เกิดโรคต้อแก้วตา (Posterior subcapsular cataracts) ได้
- เกิดโรคกระดูกพรุน เนื่องจากสเตียรอยด์ยับยั้งการทำงานของ Osteoblast เพิ่มการขับแคลเซียมออกทางไต และเพิ่มการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของ Osteoclast เป็นผลให้ลดการสร้างและเพิ่มการทำลายกระดูก
- การใช้สเตียรอยด์ในเด็กจะมีผลยับยั้งหรือหยุดการเจริญเติบโตของเด็กได้

นอกจากนี้กรณีใช้สเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่ อาจเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ดังนี้

- ทำให้ผิวหนังบางลง (Epidermal atrophy) จึงเห็นหลอดเลือดใต้ผิวหนังชัดเจน (Telangiectasia) สีผิวก็จางลง (Hypopigmentation) สเตียรอยด์จะก่อกำเนิดการทำงานของไฟโบรบลาสต์ ทำให้การสร้างเส้นใยคอลลาเจนและ Hyaluronic acid ลดลง เกิดเป็นรอยแยกของผิวหนัง (Striae)
- หลอดเลือดใต้ผิวหนังจะเปราะแตกง่าย (Purpura)

- ขนยาวขึ้นบริเวณที่ทายา (Hypertrichosis)
- เกิดสิวและผื่นอักเสบ
- เกิดอาการแพ้
- เกิดภาวะติดยา (Steroid addict) เมื่อหยุดยาจะเกิดผื่นแดงเห่อขึ้น
- กรณีใช้สเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่ในช่องปาก อาจทำให้เกิดการติดเชื้อราได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย