

การเปรียบเทียบผลการรักษาโรคไคเคนพลานัสในช่องปาก ระหว่างยา ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%
กับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และ โคลไทรมาโซล 1%



นางสาว ภัทราวุธ แต่บรรพกุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเวชศาสตร์ช่องปาก ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก


คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-4090-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF 0.1% FLUOCINOLONE ACETONIDE COMPARED WITH COMBINATION OF
0.1% FLUOCINOLONE ACETONIDE AND 1% CLOTRIMAZOLE IN
THE TREATMENT OF ORAL LICHEN PLANUS



Miss Patrayu Taebunpakul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Oral Medicine

Department of Oral Medicine

Faculty of Dentistry

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-4090-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับยาผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และ โคลไทรมาโซล 1%
โดย	นางสาวภัทราญุ แต่บรรพกุล
สาขาวิชา	เวชศาสตร์ช่องปาก
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ทันตแพทย์ ดร. สุกิจ ภัทรมาลัย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	อาจารย์ ทันตแพทย์หญิง พัชรา พิพัฒน์โกวิท

คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะทันตแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ สุรสิทธิ์ เกียรติพงษ์สาร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง ลัดดา เหลืองจามิกร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ ทันตแพทย์ ดร. สุกิจ ภัทรมาลัย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์ ทันตแพทย์หญิง พัชรา พิพัฒน์โกวิท)

..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง กอบกาญจน์ ทองประสม)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ ดร. มโน คูรัตน์)

ภัทรายุ แต่บรรพกุล : การเปรียบเทียบผลการรักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% (EFFICACY OF 0.1% FLUOCINOLONE ACETONIDE COMPARED WITH COMBINATION OF 0.1% FLUOCINOLONE ACETONIDE AND 1% CLOTRIMAZOLE IN THE TREATMENT OF ORAL LICHEN PLANUS) อ. ที่ปรึกษา : อ.ทพ.ดร.สุกิจ ภัทรมาลัย, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ.ทพญ.พัชรา พิพัฒน์โกวิท , 99 หน้า. ISBN 974-17-4090-5.

การศึกษาในครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% กับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ในการรักษาผู้ป่วย ไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 24 ราย โดยผู้ป่วย 12 รายได้รับการรักษาด้วยยาผสมและผู้ป่วยอีก 12 รายได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยอายุที่บริเวณรอยโรค 3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในแต่ละสัปดาห์จะทำการประเมินผลการรักษาจากอาการเจ็บและขนาดของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้ ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาทั้ง 2 กลุ่ม จะทำการตรวจเชื้อราบริเวณรอยโรคด้วยวิธีเพาะเชื้อแบบอิมพริ้นท์ พบว่า อาการเจ็บและขนาดของรอยโรคในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มลดลง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.718$ และ $p = 0.345$ ตามลำดับ) และพบว่าเชื้อราที่บริเวณรอยโรคหลังการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาผสมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลนเพียงอย่างเดียว ตรวจพบเชื้อราเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.063$) สรุปว่ายาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% มีผลในการรักษาแผลไลเคนพลาเนียในช่องปากไม่แตกต่างกับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ในช่วงระยะเวลา 4 สัปดาห์และสามารถลดอุบัติการณ์ของเชื้อราที่รอยโรคไลเคนพลาเนียระหว่างการรักษาด้วยยาเดี่ยวรอยโรคได้

ภาควิชา.....เวชศาสตร์ช่องปาก.....ลายมือชื่อผู้บันทึก.....

สาขาวิชา.....เวชศาสตร์ช่องปาก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2546

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4476118532 : MAJOR ORAL MEDICINE

KEY WORD: ORAL LICHEN PLANUS / FLUOCINOLONE ACETONIDE / CLOTRIMAZOLE

PATRAYU TAEBUNPAKUL : EFFICACY OF 0.1% FLUOCINOLONE ACETONIDE COMPARED WITH COMBINATION OF 0.1% FLUOCINOLONE ACETONIDE AND 1% CLOTRIMAZOLE IN THE TREATMENT OF ORAL LICHEN PLANUS . THESIS ADVISOR : SUGIT PATTARAMALAI ,Ph.D. , THESIS COADVISOR : PATCHARA PIPATTANAQOVIT ,99 pp. ISBN 974-17-4090-5.

This study investigated the effect of adding 1% clotrimazole to 0.1% fluocinolone acetonide (FA) gel on the healing of oral lichen planus. Twenty-four patients with atrophic or erosive oral lichen planus were equally and randomly assigned to use either 0.1% FA gel or 0.1% FA gel combined with 1% clotrimazole. All patients applied the drug on their lesions three times a day for four weeks. The pain and the size of the lesions were evaluated weekly. Most patients in both groups reported reduction of the pain and the size. However the reduction of the pain and the size between the two groups were not statistically significance($p=0.718$ and $p=0.345$, respectively). Besides, imprint cultures were performed to examine the existence of yeasts on the lesions at the beginning and at the end of the study. The incidence of the yeast in the patients receiving the combined drug statistically significantly reduced($p=0.014$). In contrast, the yeast in the patients receiving 0.1% FA gel increased but not statistically significance($p=0.063$). The study showed that adding 1% clotrimazole to 0.1% FA gel did not affect the therapeutic effect of 0.1% FA gel on oral lichen planus but reduced the incidence of yeasts during the treatment of oral lichen planus with 0.1% FA gel.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department Oral Medicine	Student's signature.....
Field of study Oral Medicine	Advisor's signature.....
Academic year 2003	Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากผู้มีพระคุณหลายท่าน ซึ่งผู้ทำวิทยานิพนธ์ขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

อาจารย์ทันตแพทย์ดร.สุกิจ ภัทรมาลัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้อ่าน แก้ไข ตรวจสอบ และให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จเป็นที่เรียบร้อย

อาจารย์ทันตแพทย์หญิง พัชรา พิพัฒน์โกวิท อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ซึ่งได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการทำวิทยานิพนธ์รวมทั้งเอื้อเฟื้ออุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิจัย

ศาสตราจารย์ทันตแพทย์หญิง กอบกาญจน์ ทองประสม และรองศาสตราจารย์ทันตแพทย์หญิง ลัดดา เหลืองจามีกร ที่ได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ รวมทั้งให้ความช่วยเหลือในเรื่องผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปาก

คณาจารย์ทุกท่านของภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความรู้ รวมทั้งให้แนวคิด ตลอดจนแนะนำข้อคิดเห็นต่างๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

ทันตแพทย์หญิง มัณฑารพ ชัยมุสิก ทันตแพทย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่กลุ่มงานทันตกรรมโรงพยาบาลสระบุรี จ.สระบุรี ที่ให้ความช่วยเหลือในเรื่องผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากและเอื้อเฟื้อสถานที่ในการทำวิทยานิพนธ์

เจ้าหน้าที่ทุกท่านที่คลินิกเวชศาสตร์ช่องปากและเจ้าหน้าที่ของภาควิชาจุฬพยาภิวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความช่วยเหลือเตรียมอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิจัย

คณาจารย์ทุกท่านในภาควิชาศัลยศาสตร์และเวชศาสตร์ช่องปากและเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่คลินิกตรวจวิเคราะห์โรคในช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในเรื่องผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปาก รวมทั้งอำนวยความสะดวกตลอดการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

อาจารย์ไพพรรณ พิทยานนท์ ที่ช่วยแนะนำด้านสถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยในครั้งนี้

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา รวมทั้งขอขอบคุณพี่ น้องและเพื่อนๆ ที่ได้ให้กำลังใจมาตลอดในการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วง ประโยชน์และความรู้ที่ได้จากการศึกษา วิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยขอมอบแต่ทุกๆ ท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้อง

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์การวิจัย	5
สมมติฐานการวิจัย	5
ขอบเขตการวิจัย.....	6
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	6
ข้อจำกัดของการวิจัย	7
ประโยชน์ของการวิจัย.....	7
อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย.....	7
รูปแบบการวิจัย.....	9
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
ระบาดวิทยาของโรคไลเคนพลาเนต	10
ลักษณะทางคลินิกของโรคไลเคนพลาเนต.....	10
การวินิจฉัยโรคไลเคนพลาเนต	12
สาเหตุของการเกิดโรคไลเคนพลาเนต.....	15
กลไกของการเกิดโรคไลเคนพลาเนต.....	16
แนวทางการรักษาโรคไลเคนพลาเนตในช่องปาก	17
กลุ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษาโรคไลเคนพลาเนตในช่องปาก.....	27
บทบาทของเชื้อราแคนดิดาต่อการเกิดโรคไลเคนพลาเนตในช่องปาก.....	33
ยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก.....	34

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย.....	37
สถานที่ดำเนินการวิจัย.....	37
การเตรียมยาที่ใช้ในการวิจัย.....	37
การทดสอบผลของยาในการยับยั้งเชื้อราแคนดิดาในห้องปฏิบัติการ.....	38
กลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	40
การศึกษาผลของยาในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก.....	42
การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิจัย.....	46
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	47
ผลการทดสอบยาในการยับยั้งเชื้อราแคนดิดาในห้องปฏิบัติการ.....	47
ลักษณะของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่เข้าร่วมการศึกษา.....	48
ประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียที่เข้าร่วมการศึกษา.....	49
ลักษณะของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก.....	49
ผลของยาต่ออาการเจ็บที่รอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก.....	51
ผลของยาต่อขนาดรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก.....	55
ปริมาณเชื้อราที่รอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากก่อนและหลังการรักษา.....	59
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการศึกษา.....	61
รายการอ้างอิง.....	66
ภาคผนวก.....	78
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	99

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคไลเคนอยด์.....	13
2	ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่นิยมนำมาใช้รักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก.....	27
3	ผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาไตรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์, ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์, ฟลูโอซิโนไนด์ และโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต.....	31
4	ผลของยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และยาโคลไทรมาโซล 1% ต่อเชื้อราแคนดิดา อัลบิแคนส์ในห่องปฏิบัติการ	47
5	แสดงจำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ และระยะเวลาของการเกิดรอยโรค ของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียที่เข้าร่วมการศึกษา	48
6	แสดงชนิดของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ใช้ในการศึกษา	49
7	แสดงตำแหน่งของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ใช้ในการศึกษา	51
8	แสดงการเปลี่ยนแปลงของอาการเจ็บในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ทายาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% เมื่อเวลาผ่านไปในแต่ละสัปดาห์	51
9	แสดงการเปลี่ยนแปลงของอาการเจ็บในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ทายาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เมื่อเวลาผ่านไปในแต่ละสัปดาห์	52
10	แสดงการเปลี่ยนแปลงของขนาดของรอยโรคในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ทายาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% เมื่อเวลาผ่านไปในแต่ละสัปดาห์	55
11	แสดงการเปลี่ยนแปลงของขนาดของรอยโรคในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ทายาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เมื่อเวลาผ่านไปในแต่ละสัปดาห์.....	55
12	แสดงผลการตรวจเชื้อราที่รอยโรคไลเคนพลาเนีย ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% และยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ 0.1% เป็นเวลา 4 สัปดาห์	60

สารบัญภาพ

รูปที่	หน้า
1 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก.....	15
2 แสดงตัวอย่างวิธีการวัดขนาดรอยโรค	44
3 แสดงตัวอย่างผลการตรวจเชื้อราด้วยวิธีเพาะเชื้อแบบอิมพริ้นท์.....	45
4 แสดงตัวอย่างรอยโรคไลเคนพลาเนียสชนิดฝ่อลีบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	50
5 แสดงตัวอย่างรอยโรคไลเคนพลาเนียสชนิดแผลถลอกในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	50
6 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บและค่า 95%confidence interval ในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วย กลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่างฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%และโคลไทรมาโซล 1%.....	53
7 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บและค่า 95%confidence interval ในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วย กลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%.....	53
8 กราฟแสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอาการเจ็บหรือไม่สบายบริเวณแผลที่ลดลงในแต่ละ สัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม.....	54
9 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยขนาดของรอยโรคและค่า 95% confidence interval ในแต่ละสัปดาห์ของ ผู้ป่วยที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% .	57
10 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยขนาดของรอยโรคและค่า 95% confidence interval ในแต่ละสัปดาห์ของ ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%.....	57
11 กราฟแสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยขนาดของรอยโรคไลเคนพลาเนียสที่ลดลงในแต่ละ สัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม.....	58

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ไลเคนพลาเนียในช่องปาก เป็นโรคเรื้อรังของเยื่อช่องปากชนิดหนึ่ง ซึ่งอาจพบรอยโรคภายในช่องปากเท่านั้นหรืออาจพบรอยโรคที่ผิวหนังร่วมด้วย อุบัติการณ์การเกิดรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากในประเทศอื่นๆ มีรายงานตั้งแต่ 0.5 - 2.2%⁽¹⁻³⁾ ปัจจุบันยังไม่มีตัวเลขที่ชัดเจนที่แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากในประเทศไทย แต่พบว่าระหว่างปีพ.ศ. 2529 - 2540 ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่คลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปาก 152 ราย โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 4:1 และพบได้บ่อยในวัยกลางคนอายุ 40-60 ปี⁽⁴⁾

ลักษณะเด่นทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก คือ เป็นเส้นสีขาวเป็นลายคล้ายร่างแหหนานูนจากเนื้อเยื่อปกติและขีดไม่ออก เส้นสีขาวนี้อาจปนกับรอยอักเสบแดงของรอยโรคและมีอาการเจ็บร่วมด้วย Eisen⁽⁵⁾ แบ่งลักษณะทางคลินิกของโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ (1) ชนิดร่างแหซึ่งรวมถึงลักษณะเส้นสีขาว แผ่นฝ้าขาวและตุ่มตัน (2) ชนิดผื่นสีชมพูหรือรอยแดงและ (3) ชนิดถลอกลึกซึ่งรวมถึงแผล (ulceration) และตุ่มน้ำ ลักษณะของรอยโรคสามารถพบได้ชนิดเดียวหรือปะปนกันหลายชนิดในรอยโรคเดียวกันได้ ชนิดที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ชนิดแผลถลอกลึกและตำแหน่งที่พบบ่อยคือ ที่บริเวณกระพุ้งแก้ม ซึ่งมักเป็นทั้งข้างและขวา⁽⁴⁻⁷⁾

สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัดเชื่อว่ามีเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางเซลล์ภูมิคุ้มกันไปทำอันตรายต่อชั้นเบซัลเคราติโนไซต์ (basal keratinocytes) ของเยื่อช่องปาก⁽⁸⁾ ก่อนนี้ให้การรักษาผู้ป่วยจำเป็นจะต้องวินิจฉัยแยกกรอยโรคไลเคนพลาเนียที่ไม่ทราบสาเหตุ ออกจากรอยโรคที่คล้ายไลเคนพลาเนียก่อน โดยรอยโรคที่คล้ายไลเคนพลาเนียอาจพบได้ในคนที่รับประทานยาบางชนิด⁽⁹⁾ และในคนที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁽¹⁰⁻¹²⁾ มีปัจจัยหลายชนิดที่ทำให้เกิดการกำเริบของรอยโรคขึ้น ได้แก่ ความเครียดทางอารมณ์ อาหารรสจัดหรือรสเปรี้ยว การได้รับการรักษาทางทันตกรรม ความเจ็บป่วยของร่างกาย รวมทั้งผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่จัด⁽⁵⁾ รอยโรค

สามารถหายได้เอง (spontaneous complete remission) ประมาณร้อยละ 17 เมื่อติดตามผู้ป่วย เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 7.5 ปี โดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ โรคทางระบบที่มี การได้รับยา การสูบบุหรี่ และลักษณะของรอยโรคที่ตรวจพบในครั้งแรก⁽¹³⁾

โดยปกติรอยโรคชนิดร่างแหหรือแผ่นฝ้าขาว มักไม่มีอาการ และพบโดยบังเอิญ ระหว่างการตรวจในช่องปาก แต่รอยโรคไลเคนพลาเนียชนิดแผลถลอกลึกหรือชนิดฝ่อลีบ พบว่าผู้ป่วยมักมีอาการเจ็บ ปวดแสบปวดร้อน ซึ่งรบกวนชีวิตประจำวันของผู้ป่วย เช่นในการรับประทานอาหาร การพูดหรือการกลืน เป็นต้น ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์หรือทันตแพทย์เพื่อรับการรักษา^(4, 5) การรักษาจึงมุ่งเน้นไปที่การบรรเทาอาการและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนของรอยโรค เนื่องจากมีรายงานว่า รอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ปรากฏอยู่เป็นระยะเวลานาน ๆ มีโอกาสเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งในช่องปากได้ประมาณร้อยละ 0.4 - 2.3 โดยเฉพาะชนิดแผลถลอกลึกและชนิดฝ่อลีบ^(2, 5-7, 14-16)

ปัจจุบันยาที่นิยมใช้ในการรักษาอาการเจ็บปวดและลดการอักเสบของแผลไลเคนพลาเนียในช่องปาก ที่คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และที่กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสระบุรี ได้แก่ ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ซึ่งเป็นยาในกลุ่มสเตียรอยด์เฉพาะที่สามารถระงับอาการปวดและอาการอักเสบของรอยโรคอย่างได้ผล โดย Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปีค.ศ. 1992 ได้รายงานผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดฝ่อลีบและแผลถลอกลึกด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดขี้ผึ้งในผู้ป่วยจำนวน 19 รายโดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 13 ราย (68%) รอยโรคหายไปหรือมีเพียงลายเส้นสีขาวจางๆ เท่านั้น

ในปีค.ศ. 1997 Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ รายงานผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดฝ่อลีบและแผลถลอกลึกด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดขี้ผึ้ง ในผู้ป่วยจำนวน 18 ราย โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบผู้ป่วยจำนวน 10 ราย (55%) รอยโรคหายไปหรือเหลือเป็นลักษณะของลายเส้นสีขาว

ในปีค.ศ. 2000 Buajeeb และคณะ⁽¹⁹⁾ เปรียบเทียบการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดขี้ผึ้งเทียบกับฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดเจลในผู้ป่วยผู้ป่วยไลเคนพลาเนียชนิดฝ่อลีบและแผลถลอกลึกจำนวน 48

ราย โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้งต่อวันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ายาดังกล่าวให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยประมาณ 50 % ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีรอยโรคหายไปหรือเหลือเป็นลักษณะของลายเส้นสีขาว

ผลแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากคือ การติดเชื้อราแคนดิดาขึ้นในระหว่างการรักษา⁽¹⁷⁻²¹⁾ โดยในปีค.ศ.1992 Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ รายงานว่าผู้ป่วยไลเคนพลาเนียมีการติดเชื้อราแคนดิดาขึ้น 47% หลังได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลน 2-6 เดือน ในปีค.ศ. 1997 Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ รายงานว่าผู้ป่วยไลเคนพลาเนีย มีการติดเชื้อราแคนดิดา 6% ระหว่างการใช้ยาฟลูโอซิโนโลน 4 สัปดาห์ และในปีค.ศ.2000 Buajeeb และคณะ⁽¹⁹⁾ รายงานว่าผู้ป่วยไลเคนพลาเนียมีการติดเชื้อราแคนดิดา 2% ระหว่างการใช้ยาฟลูโอซิโนโลน 4 สัปดาห์

ภาวะการติดเชื้อราอาจทำให้การหายของแผลไลเคนพลาเนียช้าลงได้ ตามรายงานของลักนา เหลืองจามีกร และ อารีย์ เจนกิตติวงศ์⁽²²⁾ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยไลเคนพลาเนียจำนวน 2 ราย เมื่อได้รับการรักษาด้วยฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ที่ใช้ทาเฉพาะที่ อาการปวดของแผลไลเคนพลาเนียลดลง แต่ยังคงมีอาการแสบและรอยแดงอยู่บ้าง หลังจากให้ผู้ป่วยใช้ยาต้านเชื้อราพร้อมด้วย อาการดังกล่าวหายไป

นอกจากการติดเชื้อราที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาทาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% อาจจะทำให้แผลหายช้าแล้ว การติดเชื้อราแคนดิดายังอาจเป็นปัจจัยร่วมที่ทำให้เกิดรอยแผลอักเสบในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียบางราย เพราะมีการตรวจพบเชื้อราแคนดิดาที่แผลของไลเคนพลาเนียในช่องปากสูงถึง 44 %⁽²³⁾ ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจครั้งแรก นอกจากนั้นในปีค.ศ. 1984 Lundstrom และคณะ⁽²³⁾ ยังได้รายงานถึงผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 18 รายที่ตรวจพบเชื้อราแคนดิดาด้วยวิธีเพาะเชื้อ เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าอาการเจ็บในช่องปากของผู้ป่วยลดลง 16 รายและรอยโรคมีขนาดเล็กลงในผู้ป่วย 17 ราย⁽²³⁾

มีรายงานที่น่าสนใจที่ศึกษาผลของการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ร่วมกับยาต้านเชื้อราหรือผสมยาสเตียรอยด์เฉพาะที่กับยาต้านเชื้อราในการรักษาไลเคนพลาเนียในช่องปาก เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อราแคนดิดา เช่น ในปีค.ศ. 1999 Carbone และคณะ⁽²⁴⁾ ได้

เปรียบเทียบการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาฟลูออซิโนนไนด์ 0.05% เทียบกับยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05 % ในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียชนิดผื่นและแผลถลอกเล็ก โดยผู้ป่วยจำนวน 24 รายได้รับยาฟลูออซิโนนไนด์ 0.05% ร่วมกับยาไมโคนาโซลเจลและน้ำยาบ้วนปากคลอเฮกซีดีน 0.12% และผู้ป่วยอีก 25 รายได้รับยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05 % ร่วมกับยาไมโคนาโซลเจลและน้ำยาบ้วนปากคลอเฮกซีดีน 0.12% เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยมีอาการเจ็บและขนาดรอยโรคลดลงทั้ง 2 กลุ่ม ในขณะที่ไม่พบว่ามี การติดเชื้อราแคนดิดาตลอดการรักษา

ในปีค.ศ. 2002 Gonzalez-Moles และคณะ⁽²⁵⁾ รายงานการรักษารอยโรคในช่องปากที่มีแผลถลอกเรื้อรัง (severe chronic oral erosive lesions) ด้วยยาผสมระหว่างโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05% กับนิสเตติน 100,000 IU/cc ในรูปสารละลาย ในผู้ป่วย 30 ราย พบว่าผู้ป่วยจำนวน 28 ราย (93%) ลักษณะแผลถลอกหายไปและอาการเจ็บในช่องปากลดลง และไม่พบการติดเชื้อราแคนดิดาตลอดการรักษาเป็นเวลา 48 สัปดาห์

จากข้อมูลดังกล่าว มีความเป็นไปได้ว่า การได้รับยาด้านเชื้อราพร้อมกับยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ อาจช่วยเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาและช่วยให้แผลหายเร็วกว่าการใช้ยาสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว เนื่องจากยาด้านเชื้อราจะลดการติดเชื้อราแทรกซ้อนระหว่างการรักษา เพื่อทดสอบสมมติฐานนี้ ในการศึกษานี้จึงเลือกใช้ยาฟลูออซิโนนไนด์ อะเซทโทไนด์ 0.1% ผสมกับยาโคลไทรมาโซล 1% เปรียบเทียบผลการรักษากับยาฟลูออซิโนนไนด์ อะเซทโทไนด์ 0.1% (เหตุที่เลือกโคลไทรมาโซลมาผสมกับยาฟลูออซิโนนไนด์ อะเซทโทไนด์ 0.1% นั้นเนื่องจากว่ายาโคลไทรมาโซลมีฤทธิ์ต้านเชื้อราได้มากกว่านิสเตตินและไมโคนาโซล^(26, 27))

มีรายงานถึงผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการผสมยาด้านเชื้อราลงในยาสเตียรอยด์เพื่อใช้ทาเฉพาะที่ไว้ว่า มีความเป็นไปได้ว่ายาสเตียรอยด์อาจไปรบกวนประสิทธิผลของยาด้านเชื้อราให้ลดลงเมื่อนำมาใช้ร่วมกัน ตามรายงานของ Barkey⁽²⁸⁾ ในปีค.ศ. 1987 พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราที่ผิวหนัง และได้รับการรักษาด้วยยาผสมระหว่างยาปีตาเมตาโซน ไดโพรพิโอเนต 0.05% กับยาโคลไทรมาโซล 1% (Lotrisone cream) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยใช้ทาวันละ 2 ครั้ง อาการติดเชื้อราที่ผิวหนังไม่ดีขึ้น จึงได้เปลี่ยนมาใช้ยาโคลไทรมาโซล 1% ในการรักษาอาการติดเชื้อราดังกล่าว พบว่ารอยโรคหายไปและตรวจไม่พบเชื้อรา ภายใน 2 สัปดาห์หลังการรักษา สาเหตุที่เป็นเช่นนี้ อาจเนื่องมาจากกลูโคคอร์ติคอยด์อาจไปมีผลไปกระตุ้นเมตาบอลิซึมของเชื้อราหรือเกิดจาก

การที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ (surface activity) ของยาสเตรอยด์อาจไปรบกวนการออกฤทธิ์ของยาต้านเชื้อราในกรณีที่ยาทั้ง 2 ตัวมีตำแหน่งออกฤทธิ์ที่เดียวกัน⁽²⁹⁾

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานถึงผลเสียหรือโอกาสเกิดปฏิกิริยาร่วมกันจากการผสมยาโคลไตรมาโซลลงในยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ เมื่อนำมาใช้ทาในช่องปากหรือที่ผิวหนังเพื่อรักษาอาการอักเสบที่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ เมื่อพิจารณาแล้วเห็นว่าการได้รับยาร่วมกันระหว่างยาสเตรอยด์และยาต้านเชื้อรายังช่วยในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาระหว่างการรักษาอโรคโคไลเคนพลาณีสในช่องปาก⁽²⁵⁾ และอาจช่วยให้แผลโคเคนพลาณีสในช่องปากหายเร็วกว่าการได้รับยาสเตรอยด์เพียงอย่างเดียว ดังนั้นข้อมูลที่จะได้จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาอโรคโคไลเคนพลาณีสในช่องปากระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไตรมาโซล 1% จึงน่าจะเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโคเคนพลาณีสในช่องปากต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อต้องการเปรียบเทียบประสิทธิผลและประสิทธิภาพของการรักษาแผลโคเคนพลาณีสในช่องปากที่รักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับที่รักษาด้วยยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไตรมาโซล 1%

สมมติฐานการวิจัย

1. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอโรคโคไลเคนพลาณีสในช่องปากด้วยยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไตรมาโซล 1% จะมีผลทำให้รอยโรคมีอาการเจ็บลดลงและมีขนาดเล็กลงเป็นจำนวนมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เพียงอย่างเดียว หลังจากที่ได้รับยาในช่วงเวลาที่เท่ากัน

2. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาผสมระหว่าง ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% จะมีผลทำให้รอยโรคมีอาการเจ็บลดลงและมีขนาดเล็กลงเร็วกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เพียงอย่างเดียว หลังจากที่ได้รับยาในช่วงเวลาที่เท่ากัน
3. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไลเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาผสมระหว่างยา ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% จะตรวจไม่พบเชื้อรา หรือตรวจพบเชื้อราที่บริเวณรอยโรคในปริมาณที่น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษา ด้วย ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เพียงอย่างเดียว

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้จะทำการเปรียบเทียบผลการหายของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% ในอาสาสมัครผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 24 รายที่มา รับการรักษาที่

- คลินิกบัณฑิตศึกษา ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- คลินิกตรวจวิเคราะห์โรคในช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย ศรีนครินทรวิโรฒ
- กองทันตกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสระบุรี จ.สระบุรี

ข้อตกลงเบื้องต้น

อาสาสมัครผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่จะเข้าร่วมการศึกษา มีข้อตกลงเบื้องต้น คือ ผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปาก ชนิดฝ่อลีบหรือชนิดแผลถลอกเล็กที่มีอาการเจ็บในช่องปาก มีสุขภาพแข็งแรง (healthy) ไม่อยู่ในระยะตั้งครรภ์ ไม่มีประวัติแพ้ยาฟลูโอซิโนโลน

อะเซทโทไนด์, ยาโคลโทรมาโซล หรือสารเคมีที่ใช้ผสมยา และไม่ได้รับยาใดๆ ในการรักษาไลเคนพลาเนียในช่องปากในขณะนี้ ถ้าได้รับยารักษาอยู่ต้องหยุดยาก่อนเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และถ้าได้รับยาสเตียรอยด์ทางระบบต้องหยุดยาอย่างน้อย 4 สัปดาห์

ข้อจำกัดของการวิจัย

งานวิจัยครั้งนี้ได้ทำในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดเล็ก เนื่องจากข้อจำกัดในการหากลุ่มตัวอย่างและระยะเวลาที่ใช้เพื่อรวบรวมข้อมูลให้เสร็จสิ้นภายใน 1 ปี ดังนั้นในการวิเคราะห์ข้อมูล จะมีการใช้วิธีการทางสถิติที่เหมาะสมมาช่วยคำนวณหาผลสรุปจากข้อมูลที่ได้

ประโยชน์ของการวิจัย

ข้อมูลที่สรุปได้จากการศึกษานี้ อาจทำให้ได้ยารักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากที่มีประสิทธิผลและประสิทธิภาพสูงกว่าตำรับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ที่ใช้ในปัจจุบัน

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย

ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์และยาโคลโทรมาโซล เมื่อใช้ทาเฉพาะที่อาจทำให้เกิดอาการระคายเคืองหรือแสบในช่วงระยะเวลาสั้นๆ ภายหลังจากที่ได้ทายาไป^(30, 31) เมื่อพิจารณาในแง่ของผลกระทบต่อระบบสรีระของร่างกาย เนื่องจากเคยมีรายงานว่าการใช้ยาสเตียรอยด์ทาเฉพาะที่เป็นระยะเวลานาน อาจทำให้เกิดการกดการทำงานของต่อมหมวกไต⁽³²⁻³⁴⁾ ดังนั้นการใช้ยาฟลูโอซิโนโลนซึ่งเป็นยาสเตียรอยด์โดยนำมาใช้ทาเฉพาะที่ อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงดังกล่าวได้ แต่จากการศึกษาของ Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปีค.ศ. 1992 เมื่อใช้ยาฟลูโอซิโนโลนอะเซทโทไนด์ 0.1% ทาในช่องปาก ในผู้ป่วย 19 ราย วันละ 4 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และทำการวัดความดันโลหิต , complete blood count (CBC) และระดับพลาสมาคอร์ติซอล (plasma cortisol levels) เปรียบเทียบก่อนการรักษาและ 6 เดือนหลังการรักษา ไม่พบความผิดปกติหรือมีการกดการทำงานของต่อมหมวกไต แต่พบผลข้างเคียงคือการติดเชื้อราแคนดิดาในผู้ป่วยจำนวน 9 ราย ซึ่งรักษาให้หายได้ด้วยการใช้ยาด้านเชื้อรา

สำหรับผลกระทบต่อระบบสรีระของร่างกายจากการใช้ยาโคลไทรมาโซล มีรายงานว่า การรับประทานยาโคลไทรมาโซล (oral administration) จะส่งผลให้เกิดการเพิ่มของระดับเอนไซม์ของตับในสัตว์ทดลอง⁽³⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความผิดปกติของการทำงานของตับจากการใช้ยาโคลไทรมาโซลเฉพาะที่ในช่องปาก โดยจากการศึกษาของ Montes และคณะ⁽³⁶⁾ ในปีค.ศ. 1976 ได้ทำการรักษาการติดเชื้อราในช่องปากในผู้ป่วยจำนวน 12 ราย ด้วยยาอมโคลไทรมาโซลชนิดเม็ด (clotrimazole troche) โดยผู้ป่วยจำนวน 6 รายให้มยาขนาด 10 มิลลิกรัม 10 ครั้งต่อวัน และ อีก 6 รายให้มยาขนาด 50 มิลลิกรัม 10 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน ทำการตรวจเลือดและปัสสาวะก่อนและหลังเสร็จสิ้นการรักษา ไม่พบว่ามีค่าผิดปกติของค่า BUN (blood urea nitrogen) และ SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase) จากการให้ยาดังกล่าว

ในปีค.ศ. 1978 Kirkpatrick และคณะ⁽³⁷⁾ รายงานการรักษาการติดเชื้อราในช่องปาก ด้วยยาอมโคลไทรมาโซลชนิดเม็ดขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน ในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย ทำการตรวจเลือด ปัสสาวะและวัดระดับสารเคมีในเลือด (blood chemical measurement) ก่อนและหลังเสร็จสิ้นการรักษา ไม่พบความผิดปกติของผลเลือด ปัสสาวะและสารเคมีในเลือด

ในปีค.ศ. 1987 Gombert และคณะ⁽³⁸⁾ รายงานการรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 32 ราย โดยให้ยาอมโคลไทรมาโซลชนิดเม็ดขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 60 วัน ทำการตรวจระดับซีรัมอิเล็คโทรไลต์ , การทำงานของตับ , ครีอะทีนิน (creatinine) และ CBC ก่อนและหลังเสร็จสิ้นการรักษา ไม่พบความผิดปกติของระดับซีรัมอิเล็คโทรไลต์ , การทำงานของตับ , ครีอะทีนิน และ CBC

ในปีค.ศ. 1988 Thamlikitkul และคณะ⁽³⁹⁾ รายงานการรักษาการติดเชื้อราในช่องปากด้วยยาอมโคลไทรมาโซลชนิดเม็ดขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ในผู้ป่วยจำนวน 23 ราย และได้ทำการตรวจการทำงานของตับก่อนและหลังการรักษา 1 และ 2 สัปดาห์ ไม่พบผลข้างเคียงและความผิดปกติของการทำงานของตับ

รูปแบบของงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยนำร่องเชิงทดลอง โดยทำการทดลองในผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ที่ถูกแบ่งออกอย่างสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาไซล 1% และอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เพียงอย่างเดียว หลังจากผู้ป่วยได้รับยาจะมีการประเมินผลการหายของรอยโรคสัปดาห์ละครั้ง จนครบ 1 เดือน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ไลเคนพลาแนส เป็นโรคเรื้อรังของเยื่อช่องปากที่ก่อให้เกิดอาการปวดแสบปวดร้อนในช่องปาก ส่งผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย เช่น ในการรับประทานอาหาร นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงความเป็นไปได้ที่รอยโรคที่คงอยู่เป็นระยะเวลานาน อาจมีการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งในช่องปากได้ รอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากมักพบเป็นลายเส้นสีขาว เช็ดถูไม่ออกและอาจพบร่วมกับรอยแดงอักเสบ สามารถพบรอยโรคในช่องปากเพียงอย่างเดียวหรืออาจพบรอยโรคที่ผิวหนังร่วมด้วยได้ สาเหตุของการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานแสดงว่าเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์เป็นสื่อส่งผลให้เกิดการเสื่อมสลายของเบซัลเซลล์ และเกิดรอยโรคบริเวณเยื่อช่องปากในลักษณะต่างๆ กัน⁽³⁹⁻⁴¹⁾

ระบาดวิทยา

แม้ว่ายังไม่มีรายงานถึงตัวเลขอุบัติการณ์ของการเกิดรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากที่ชัดเจนในสังคมไทย แต่ในสังคมอื่นมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดรอยโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากตั้งแต่ 0.5 - 2.2% โดยขึ้นกับกลุ่มประชากรทั่วไปที่ทำการศึกษา⁽¹⁻³⁾ พบรอยโรคไลเคนพลาแนสมากในผู้ที่มีอายุอยู่ในช่วงวัยกลางคนถึงวัยสูงอายุ โดยสามารถพบในช่วงอายุตั้งแต่ 30-70 ปี⁽⁴¹⁾ โดยมีอัตราส่วนพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเป็น 2 : 1⁽⁴⁰⁾ แต่สามารถพบรอยโรคไลเคนพลาแนสในเด็กและวัยรุ่นได้เช่นกัน⁽⁴²⁾ สำหรับผู้ป่วยไลเคนพลาแนสในช่องปากในประเทศไทยที่มารับการรักษาที่คลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ส่วนมากพบในช่วงอายุ 40-60 ปี โดยมีอัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายเป็น 4:1⁽⁴⁾

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางคลินิกของรอยโรคที่ผิวหนัง จะพบลักษณะตุ่มนูน ขนาดประมาณ 2-4 มม. ด้านบนมีลักษณะแบน รูปร่างหลายเหลี่ยม มีสีค่อนข้างแดงถึงม่วง และเมื่อพิจารณาดูอาจพบลักษณะลายเส้นสีขาวลักษณะคล้ายร่างแห ที่เรียกว่า เส้นตาข่ายวิกแฮม (Wickham's

striae) ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการคันร่วมด้วย สามารถพบรอยโรคได้เกือบทุกตำแหน่งของร่างกาย รวมถึงบริเวณเล็บและหนังศีรษะ ตำแหน่งที่พบรอยโรคได้บ่อยคือที่บริเวณข้อพับของแขนและหน้าแข้ง หากเกิดการรบกวน (trauma) บริเวณรอยโรค อาจชักนำให้เกิดรอยโรคเรียงตัวเป็นทางยาว ที่เรียกว่า ปรากฏการณ์โคเบนเนอร์ (Koebner phenomenon)⁽⁹⁾

สำหรับลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก สามารถพบได้หลายรูปแบบ โดยลักษณะที่เด่นชัดของรอยโรคคือมีเส้นสีขาวเป็นลายคล้ายร่างแหที่เรียกว่า เส้นตาข่ายวิกแฮม หนานูนจากเนื้อเยื่อปกติและขีดไม่ออก เส้นสีขาวนี้อาจปนกับรอยอักเสบแดงของรอยโรคและมีอาการเจ็บร่วมด้วย Andreasen⁽⁴³⁾ ในปีค.ศ. 1968 ได้แบ่งลักษณะทางคลินิกของโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากออกเป็น 6 ชนิด ได้แก่ ชนิดร่างแห (reticular) , ตุ่มตัน (papular) , ฝ้าขาว (plaque) , ฝ่อลีบ (atrophic) , ตุ่มน้ำ (bullous) และแผลถลอก (erosive) แต่สามารถแบ่งลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาเนียสอย่างง่ายได้เป็น 3 กลุ่ม⁽⁵⁾ คือ (1) ชนิดร่างแหซึ่งรวมถึงลักษณะเส้นสีขาว แผ่นฝ้าขาวและตุ่มตัน (2) ชนิดฝ่อลีบสีแดงและ (3) ชนิดถลอกลึกซึ่งรวมถึงแผล (ulceration) และตุ่มน้ำ สามารถพบรอยโรคได้ชนิดเดียวหรือปะปนกันหลายชนิดในคนไข้คนเดียวกันได้ โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ชนิดแผลถลอกลึก⁽⁴⁻⁷⁾ สามารถพบรอยโรคได้ทั่วไปในช่องปาก ได้แก่ ที่บริเวณกระพุ้งแก้ม , เหงือก , ลิ้นและบริเวณริมฝีปากล่าง พบน้อยที่บริเวณเพดานปาก ใต้ลิ้นและริมฝีปากบน สำหรับตำแหน่งที่พบรอยโรคได้มากที่สุดคือ บริเวณกระพุ้งแก้มทางด้านหลัง ซึ่งมักเป็นทั้งชายและหญิง⁽⁴⁻⁷⁾

รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากมักไม่มีอาการเจ็บ ยกเว้นในกรณีของไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดฝ่อลีบหรือแผลถลอก ซึ่งจะก่อให้เกิดผู้ป่วยมีอาการตั้งแต่เจ็บเพียงเล็กน้อยไปจนถึงมีอาการเจ็บอย่างรุนแรงจนรบกวนต่อการรับประทานอาหาร , การพูดและการกลืน แม้ว่าธรรมชาติของรอยโรคไลเคนพลาเนียสที่ผิวหนังมักไม่เรื้อรัง แต่พบว่ารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากมักจะคงอยู่เป็นระยะเวลานานหลายปี เฉลี่ย 4.5 ปี⁽⁴¹⁾ โดยมีช่วงที่อาการกำเริบ (exacerbation) และช่วงที่อาการสงบลง (quiescence) สลับกันไป⁽⁴⁴⁾ แต่ถ้าเป็นรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดแผลถลอก มักไม่ค่อยพบหายได้เอง และมีผู้รายงานว่ารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากอาจคงอยู่ได้นานเป็นระยะเวลามากกว่า 25 ปี⁽⁴¹⁾ พบว่าความเครียดและความกังวล , อาหารรสจัด , การได้รับการรักษาทางทันตกรรม , สภาวะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายขาดความสมดุล รวมทั้งผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่จัดก่อให้เกิดการกำเริบของรอยโรคได้^(5, 45) รอยโรคสามารถหายได้เอง (spontaneous complete remission) ประมาณร้อยละ 17 เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะ

เวลาเฉลี่ย 7.5 ปี โดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ โรคทางระบบที่มี การได้รับยา การสูบบุหรี่และลักษณะของรอยโรคที่ตรวจพบในครั้งแรก⁽¹³⁾

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคไลเคนพลาเนียขึ้นกับลักษณะทางคลินิกและประวัติของการเป็นโรคเรื้อรังในช่องปากและ/หรือที่ผิวหนัง โดยลักษณะทางคลินิกเพียงอย่างเดียวอาจเพียงพอต่อการให้การวินิจฉัยรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากได้อย่างถูกต้อง โดยเฉพาะเมื่อมีรอยโรคที่ผิวหนังซึ่งสามารถจดจำได้ง่ายร่วมด้วย และเนื่องจากรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากเป็นโรคเรื้อรัง มักต้องการรักษาเป็นระยะเวลานานและต้องติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคเป็นระยะๆ ดังนั้นการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาจึงมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยโรคโดยเฉพาะเมื่อรอยโรคไม่แสดงลักษณะทางคลินิกที่เด่นชัด⁽⁴⁶⁾

เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ได้แก่ ลักษณะทางคลินิกที่พบเป็นรอยเส้นสีขาวหนาแน่นสานกันคล้ายร่างแห (reticular keratotic pattern) และอาจพบรอยแผลสีแดง (erythematous mucosa) จนถึงลักษณะรอยแผลถลอกร่วมด้วย^(47, 48)

นอกจากนั้น จะต้องทำการซักประวัติและตรวจภายในช่องปาก เพื่อที่จะแยกรอยโรคไลเคนพลาเนีย ออกจากรอยโรคไลเคนอยด์ ซึ่งเป็นรอยโรคที่มีลักษณะทางคลินิกคล้ายรอยโรคไลเคนพลาเนีย แต่มีสาเหตุเกิดจากการสัมผัสกับวัสดุทางทันตกรรม การได้รับยาทางระบบบางชนิดและผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเนื้อเยื่อที่มีการสัมผัสหรืออยู่ใกล้กับวัสดุอุดฟัน เช่น อะมัลกัม อาจพบรอยโรคคล้ายไลเคนพลาเนียได้⁽⁴⁹⁻⁵²⁾ โดยเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการแพ้สารทองแดงในวัสดุทางทันตกรรมที่มีโลหะผสม⁽⁵³⁾ หรือสารปรอทในวัสดุอุดฟัน⁽⁵⁴⁾ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าวัสดุอุดฟันชนิดคอมโพสิต ก็สามารถทำให้เกิดรอยโรคคล้ายไลเคนพลาเนียได้เช่นกัน⁽⁵⁵⁾

การได้รับยาทางระบบอาจชักนำให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์ได้ ในปัจจุบันยาที่พบได้บ่อยว่ามีรายงานสัมพันธ์กับรอยโรคไลเคนอยด์ ได้แก่ ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยา angiotensin-converting enzyme inhibitors⁽⁴⁰⁾ สำหรับยาอื่นๆ ที่อาจชักนำให้เกิดรอยโรคไลเคนอยด์แสดงไว้ในตารางที่ 1 นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูก

ถ่ายไขกระดูก อาจทำให้เกิดรอยโรคที่เรียกว่า graft-versus-host disease ซึ่งมีลักษณะคล้าย รอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากได้เช่นกัน^(56, 57)

Drug group	Example
Antihypertensives	ACE inhibitors (e.g. captopril) , beta-blockers (e.g. propranolol, atenolol) , calcium-channel blockers, methyl dopa, thiazide diuretics, loop diuretics (e.g. frusemide)
Oral hypoglycaemics (sulphonylureas)	Tolbutamide, chlorpropamide
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Ibuprofen, naproxen, phenylbutazone
Second line anti-arthritis	Gold, penicillamine
Xanthine oxidase inhibitors	Allopurinol
Psychoactive drugs	Lorazepam, tricyclic antidepressants, lithium, carbamazepine, phenothiazines
Antiparasitic agents	Antimalarials (e.g. chloroquine, pyrimethamine, levamisole)
Antimicrobial agents	Tetracyclines, ketoconazole, dapsone, streptomycin, mepacrine
Miscellaneous	Iodides, quinidine

ตารางที่ 1 ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคไลเคนอยด์ (Rice P.J. and Hamburger J. ⁽⁵⁸⁾ปี.ศ. 2002)

การวินิจฉัยแยกกรอยโรคไลเคนอยด์ออกจากกรอยโรคไลเคนพลาเนียที่ไม่ทราบสาเหตุ อาจทำได้ยากเนื่องจากทั้งรอยโรคไลเคนอยด์และไลเคนพลาเนีย มีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่คล้ายคลึงกัน⁽⁵⁸⁾ แต่มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่ารอยโรคไลเคนอยด์มีแนวโน้มที่จะพบเป็นเพียงข้างเดียว มักมีลักษณะเป็นแผลถลอกและอาจพบในตำแหน่งที่ไม่ค่อยพบรอยโรคไลเคนพลาเนียที่ไม่ทราบสาเหตุ เช่น บริเวณเพดานปาก^(58, 59) อย่างไรก็ตามข้อสังเกตดังกล่าวไม่สามารถใช้เป็นเกณฑ์ช่วยในการวินิจฉัยรอยโรคไลเคนอยด์ได้เสมอไป โดยการให้การวินิจฉัยทางคลินิกอาจทำได้โดยการหยุดยาหรือเปลี่ยนยาหรือเปลี่ยนวัสดุอุดฟันที่คิดว่าเป็นสาเหตุ ซึ่งจะช่วยให้รอยโรคหายไปหรืออาการดีขึ้นได้⁽⁴⁰⁾

ในบางกรณีอาจพบว่าลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก อาจไม่เด่นชัด เช่น พบเป็นรอยแผลสีแดงที่มีเส้นสีขาวร่วมด้วย แต่เส้นสีขาวดังกล่าวไม่มี

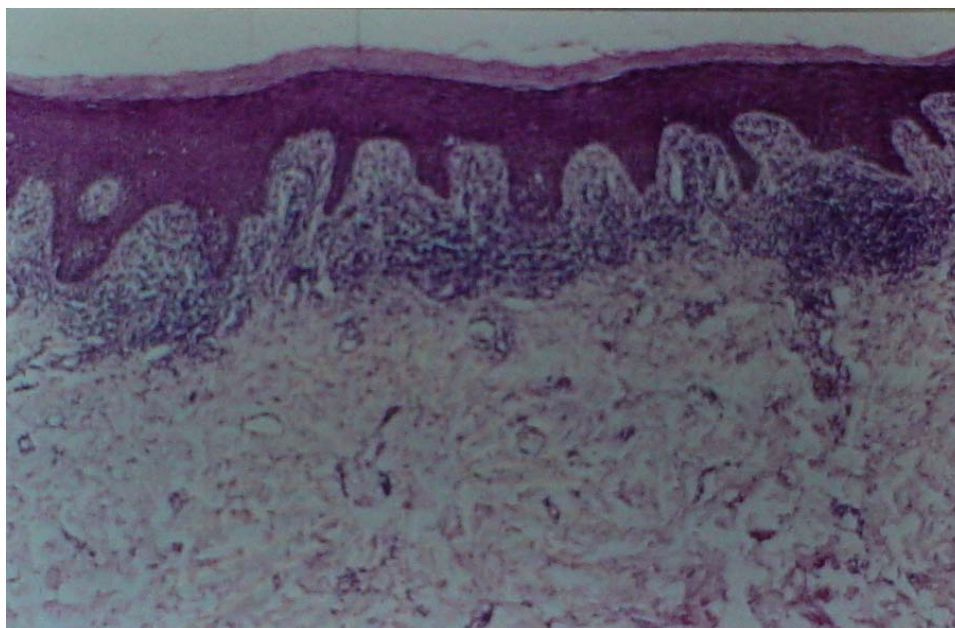
ลักษณะเป็นร่างแหชัดเจน ซึ่งรอยโรคดังกล่าวอาจเป็นลักษณะของรอยโรคลูปัสอีรีทีมาโตซัสได้ (Lupus erythematosus)⁽⁶⁰⁾ หรือในกรณีของรอยโรคไลเคนพลาเน็ตที่เกิดขึ้นบริเวณเหงือกที่เรียกว่า desquamative gingivitis จะทำให้การวินิจฉัยโรคทำได้ยากขึ้น เนื่องจากลักษณะทางคลินิกของรอยโรคไลเคนพลาเน็ต ไปคล้ายคลึงกับลักษณะทางคลินิกของรอยโรคอื่น ๆ ในกลุ่มโรคที่เป็นตุ่มน้ำและมีแผลถลอก (vesiculoerosive) ในกรณีเช่นนี้นอกจากจะทำการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยแล้ว อาจต้องทำการตรวจเนื้อเยื่อด้วยวิธีอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์ (direct immunofluorescence) ร่วมด้วย

สำหรับลักษณะทางพยาธิวิทยาที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นรอยโรคไลเคนพลาเน็ตในช่องปาก^(40, 46, 48, 61, 62) ได้แก่

1. ชั้นหนังกำพร้ามีการหนาตัวโดยที่นิวเคลียสของเซลล์ที่สังเคราะห์เคอราติน (keratinocytes) หายไปหมด (hyperorthokeratosis) หรือยังคงมีนิวเคลียส (hyperparakeratosis) อยู่บางส่วน
2. เซลล์ชั้นกรานูลาร์ (granular cells layer) มีการหนาตัวและเซลล์ชั้นพริกเกิล (prickle cell layer) มีการขยายตัวที่ผิดปกติ เรียกว่า อะแคนโทซิส (acanthosis)
3. ชั้นเบซัลเซลล์มีการสลายตัว (basal cell degeneration)
4. ลิมโฟไซต์ (lymphocytes) บริเวณชั้นลามินาโพรเปรีย (lamina propria) มีการเรียงตัวเป็นแถบแบนหนาแน่นเป็นจำนวนมาก โดยลิมโฟไซต์ส่วนใหญ่เป็น ที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocytes)

รอยโรคในช่องปากมักไม่ค่อยพบลักษณะ saw-toothed rete pegs และอาจพบเคอราติโนไซต์ที่ถูกทำลายบริเวณรอยต่อของเยื่อบุผิวกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่เรียกว่า colloid bodies⁽⁴⁸⁾

สำหรับการตรวจด้วยวิธีทางอิมมูโนฟลูออเรสเซนซ์โดยใช้เนื้อเยื่อของผู้ป่วยจะพบ fibrinogen, IgM และ complement components เช่น C₃ ที่ชั้น basement membrane zone⁽⁶³⁾



รูปที่ 1 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก

สาเหตุของการเกิดรอยโรคไลเคนพลาเนียส

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดในการเกิดโรคไลเคนพลาเนียส แต่เชื่อว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์เป็นสื่อ (cell - mediated immunity) อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไลเคนพลาเนียสไว้หลายปัจจัย เช่น การติดเชื้อจุลชีพ (infectious agents) , โรคไวรัสตับอักเสบบี-ซี , ความเครียดและความกังวล เป็นต้น

สาเหตุที่เชื่อว่าการติดเชื้อจุลชีพอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไลเคนพลาเนียส เนื่องจากมีรายงานการตรวจพบเชื้อ gram-negative anaerobic bacillus และเชื้อ spirochete ในรอยโรคไลเคนพลาเนียส แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ไม่เป็นที่ยืนยันโดยการศึกษาอื่น⁽⁴⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานการตรวจพบเชื้อไวรัส ได้แก่ Epstein-Barr virus (EBV)⁽⁶⁴⁾ และ เชื้อ Human papilloma virus (HPV)⁽⁶⁵⁾ แต่ยังไม่ทราบถึงบทบาทที่แท้จริงของเชื้อเหล่านี้ แต่มีความเป็นไปได้ว่าไวรัสแอนติเจนอาจจะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ที่สังเคราะห์ขึ้นเคอราตินสำหรับความสัมพันธ์ของการตรวจพบเชื้อราแคนดิดากับรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากจะได้อีกกล่าวถึงต่อไป

ในระยะเวลา 20 ปีมานี้ มีงานวิจัยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างไลเคนพลาเนตกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี-ซีโดยคณะผู้ทำการศึกษาหลายคน ซึ่งผลการวิจัยมีความแตกต่างกันโดยพบความสัมพันธ์และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคทั้งสอง จากรายงานการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี-ซีในผู้ป่วยไลเคนพลาเนตในอัตราที่สูงในประเทศอิตาลี ญี่ปุ่น สเปนและไทย เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม^(10, 11, 66-68) แต่ไม่พบอุบัติการณ์ดังกล่าวในประเทศอังกฤษและเนเธอร์แลนด์^(69, 70) สำหรับ ซึ่งความแตกต่างของการตรวจพบนี้ อาจมีความเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางภูมิศาสตร์ของความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี-ซีในแต่ละประเทศ

ปัจจัยของระดับความเครียดและความกังวลอาจมีความสัมพันธ์กับรอยโรคไลเคนพลาเนต เนื่องจากในปีค.ศ. 1987 Hampf และคณะ⁽⁷¹⁾ ได้รายงานว่ามีผู้ป่วยไลเคนพลาเนตในช่องปากมีระดับความเครียดและความกังวลสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่จากการศึกษาของ Allen และคณะ⁽⁴⁹⁾ ในปีค.ศ. 1986 กลับไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ซึ่งผลที่แตกต่างกันเช่นนี้อาจเนื่องมาจากโรคนี้เป็นโรคเรื้อรัง ซึ่งก่อให้เกิดความไม่สบายในช่องปากของผู้ป่วย จึงเป็นการยากที่จะสรุปได้ว่าปัจจัยดังกล่าวส่งผลให้เกิดโรคไลเคนพลาเนตได้โดยตรงเพราะในทางกลับกัน ความเครียดและความกังวลดังกล่าว อาจเป็นผลตามจากการเกิดโรคไลเคนพลาเนตในช่องปาก และผลกระทบจากอาการที่เกิดขึ้นจากรอยโรคเอง

กลไกของการเกิดโรค

มีหลักฐานที่สนับสนุนว่าระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์เป็นสื่อ (cell - mediated immunity) มีบทบาทสำคัญในการดำเนินโรคไลเคนพลาเนต^(8, 72) โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ที-เซลล์ในไขกระดูกที่ปลูกถ่าย (grafted T cells) จะทำปฏิกิริยาต่อเคอราติโนไซต์ที่เยื่อเมือช่องปาก ทำให้เกิดรอยโรคที่เรียกว่า graft-versus-host disease ซึ่งมีลักษณะคล้ายรอยโรคไลเคนพลาเนตในช่องปากทั้งลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา^(56, 57) และนอกจากนั้นการรักษาโรคไลเคนพลาเนตด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ซัยโคลสปอริน⁽⁷³⁾ สามารถลดการสะสมของลิมโฟไซต์บริเวณรอยโรค⁽⁴⁰⁾ และชักนำให้ลักษณะทางคลินิกของรอยโรคดีขึ้น⁽⁷³⁾

อย่างไรก็ตาม สำหรับแอนติเจนที่กระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในรอยโรคไลเคนพลาเนตในช่องปากนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อกันว่ามาจากปัจจัยทั้งภายในและภายนอกของบุคคลคนนั้นโดยมีปัจจัยทางพันธุกรรมช่วยส่งเสริมให้เกิดรอยโรคไลเคนพลาเนต

ขึ้น⁽⁴⁰⁾ แอนติเจนต่างๆ ได้แก่ ยา สารเคมี จุลชีพ หรือเซลล์ของตัวผู้ป่วยเอง เป็นต้น เชื่อว่าเคอราติโนไซต์ที่ถูกกระตุ้นจะปล่อยสารซัยโตไคน์ เช่น TNF- α และ IFN- γ ซึ่งจะทำหน้าที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างคีโมไคน์และซัยโตไคน์ได้เซลล์เยื่อบุผิวและจะชักนำให้เกิด ICAM-1 expression ในรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ซึ่งจะทำให้ที-เซลล์ยึดติดกับเคอราติโนไซต์และชักนำให้ที-ลิมโฟไซต์มาสะสมอยู่บริเวณรอยโรค แล่งเกอร์ฮานเซลล์จะส่งผ่านแอนติเจนให้กับที-ลิมโฟไซต์ และต่อมาก็ที-ลิมโฟไซต์จะกลายเป็นชนิดที่เป็นพิษต่อเซลล์และทำลายชั้นเบซัลเซลล์ ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของชั้นเบซัลเซลล์ในรอยโรคไลเคนพลาเนีย^(8, 40)

แนวทางการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาโรคไลเคนพลาเนียให้หายขาดได้ ดังนั้นเป้าหมายในการรักษาจึงทำเพื่อบรรเทาอาการเจ็บและระคายเคืองการเกิดภาวะแทรกซ้อน เนื่องจากรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ปรากฏอยู่เป็นระยะเวลาอันยาวนานมีรายงานโอกาสเปลี่ยนเป็นมะเร็งในช่องปากได้ประมาณร้อยละ 0.4 - 2.3^(2, 5-7, 14-16) โดยเฉพาะผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดแผลถลอกลึกและชนิดฝ่อลีบ^(2, 14, 16)

การจะให้การรักษาใดๆ แก่ผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปาก ต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายๆ อย่าง ได้แก่ ธรรมชาติของโรคที่เป็นโรคเรื้อรัง ซึ่งจะส่งผลให้ต้องใช้ยาต้านการอักเสบและยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลาอันยาวนาน , ประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วย เช่น โรคความดันโลหิตสูง เบาหวานและโรคตับ , สภาพจิตใจของผู้ป่วย , ความร่วมมือในการรับการรักษาของผู้ป่วยและโอกาสในการเกิดปฏิกิริยาในการใช้ยาร่วมกัน(drug interaction) โดยปัจจัยต่างๆ เหล่านี้จะมีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษาโรค⁽⁷⁴⁾

ทันตแพทย์ควรตรวจในช่องปากของผู้ป่วยเพื่อประเมินถึงสุขภาพช่องปากและทำการกำจัดสิ่งระคายเคืองต่างๆ ตรวจดูวัสดุอุดฟันที่แตกหรือบิ่น แล้วทำการบูรณะวัสดุอุดฟันเพื่อไม่ให้เกิดการเสียดสีบริเวณรอยโรคและขูดหินน้ำลายให้เรียบร้อย เนื่องจากมีรายงานว่า การสะสมของคราบจุลินทรีย์อาจกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของรอยโรคมากขึ้น ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอาการเจ็บบริเวณแผลมากขึ้นด้วย⁽⁷⁵⁾ ในการดูแลรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากสามารถจำแนกออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่ การรักษาด้วยยา , การรักษาด้วยวิธีทางศัลยกรรมและวิธีการอื่น ๆ

1. การรักษาด้วยยา

1.1 ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) เป็นยาที่นิยมนำมาใช้กันอย่างกว้างขวางในการรักษาแผลไคเนพลาณัสในช่องปาก ปัจจุบันมีใช้ทั้งชนิดทาเฉพาะที่ ชนิดฉีด ชนิดน้ำยาบ้วนปาก ยาพ่นและชนิดรับประทาน ซึ่งรายละเอียดของยาในกลุ่มนี้และผลของยาต่อการรักษาโรคไคเนพลาณัสในช่องปาก จะได้กล่าวถึงในตอนต่อไป

1.2 เรตินอยด์ (retinoids) มีการนำวิตามินเอและอนุพันธ์ของวิตามินเอ มาใช้ในการรักษาโรคไคเนพลาณัสในช่องปากทั้งชนิดที่เป็นลายเส้นสีขาวเพียงอย่างเดียวและชนิดผ่อลิบและแผลถลอก โดยยาเรตินอยด์ที่ใช้มี 2 รูปแบบ ได้แก่ชนิดทาเฉพาะที่และชนิดรับประทาน โดยในปีค.ศ. 1983 Sloberg และคณะ⁽⁷⁶⁾ ได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วยไคเนพลาณัสจำนวน 25 ราย ซึ่งส่วนมากเป็นผู้ป่วยไคเนพลาณัสชนิดผ่อลิบและแผลถลอก ด้วยการรับประทาน etretinate ขนาด 0.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 2 เดือน ซึ่งจากการรักษาพบว่า จากรอยโรคทั้งหมด 54 ตำแหน่ง 2 ตำแหน่งหายไปหมด(ร้อยละ 4) 44 ตำแหน่งมีขนาดเล็กลง(ร้อยละ 81)และอีก 8 ตำแหน่งไม่เปลี่ยนแปลง(ร้อยละ15) หลังจากนั้นได้ให้การรักษาต่อโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วย 15 รายได้รับการรักษาด้วย etretinate ขนาด 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และผู้ป่วย 8 รายรักษาด้วย tretinoin 0.1% โดยทาวันละ 2 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 4 เดือน ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา etretinate จากรอยโรคทั้งหมด 33 ตำแหน่ง 8 ตำแหน่ง(ร้อยละ 28) ขนาดใหญ่ขึ้น 13 ตำแหน่ง(ร้อยละ44) ไม่เปลี่ยนแปลงและ 8 ตำแหน่ง(ร้อยละ 28) ขนาดเล็กลง สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา tretinoin พบว่าจากตำแหน่งรอยโรคทั้งหมด 16 ตำแหน่ง 4 ตำแหน่ง(ร้อยละ 29) ขนาดใหญ่ขึ้นและ 5 ตำแหน่ง(ร้อยละ36)ไม่เปลี่ยนแปลงและ 5(ร้อยละ 36) ตำแหน่งขนาดเล็กลง ผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบในครั้งนี่คืออาการปากแห้ง และตรวจพบค่า serum transaminase สูงขึ้นในผู้ป่วย 1 ราย

ในปีค.ศ. 1992 Gorsky และคณะ⁽⁷⁷⁾ ให้การรักษาผู้ป่วยไคเนพลาณัสในช่องปากชนิดผ่อลิบและแผลถลอก โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา etretinate ขนาด 75มิลลิกรัม/วัน(25 มิลลิกรัม เป็นเวลา 3 ครั้งต่อวัน) เป็นระยะเวลา 2 เดือน พบว่ารอยโรคตอบสนองต่อการรักษาแต่ผลข้างเคียงจากการใช้ยามีสองโดยเมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 3 ราย รอยโรคหายไปหมดและผู้ป่วย 2 รายรอยโรคมีขนาดเล็กลง อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 1 ราย หยุดการรักษาไปในสัปดาห์ที่ 6 เนื่องจากเกิดผื่นคันตามตัว ผลข้างเคียงที่พบในการศึกษาคั้งนี้ ได้แก่ ผิวหนังแห้งและอาการปาก

แห่งในผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 66) ผื่นหนังเกิดการลอกในผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 33) เกิดผื่นคันตามตัว ในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 50) และผมร่วงบางส่วนในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 17)

ภายหลังมีการผลิตอนุพันธ์ใหม่ๆ มาใช้ในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก โดยมีรายงานผลข้างเคียงน้อย โดยรายงานการศึกษาของ Petruzzi และคณะ⁽⁷⁸⁾ ในปี ค.ศ. 2002 ได้นำยา tazarotene 0.1% ชนิดทาเฉพาะที่ ซึ่งเป็น third generation ของเรตินอยด์ มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดรอยโรคสีขาวเพียงอย่างเดียวจำนวน 6 ราย โดยให้ทายาวันละ 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 50) รอยโรคสีขาวหายไปหมด โดยมีรายงานผลข้างเคียงได้แก่อาการแสบเล็กน้อยในผู้ป่วย 2 ราย ในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการรักษาและความรู้สึกปรับเปลี่ยนไปในผู้ป่วย 1 ราย ช่วง 1 สัปดาห์แรกของการรักษา

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ ในปี ค.ศ. 1997 พบว่า ยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ซึ่งเป็นยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ สามารถลดขนาดของรอยแดงและแผลถลอกได้ดีกว่าการใช้ retinoic acid 0.05% โดยเมื่อให้ผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปาก ชนิดผื่นสีและแผลถลอกจำนวน 15 ราย ทายา retinoic acid 0.05% วันละ 4 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าขนาดของรอยโรคลดลงในผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 47) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ที่ทายาฟลูออซิโนโลนพบว่าขนาดของรอยโรคลดลงในผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 83)

1.3 ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) ที่มีรายงานนำมาใช้รักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก ได้แก่

อะซาไทโอพรีน (azathioprine) มีการนำมาใช้รักษาแผลไลเคนพลาเนียสในช่องปาก โดยนำมาใช้ร่วมกับเพรดนิโซโลน โดย Silverman และคณะ⁽¹⁶⁾ ในปี ค.ศ. 1991 รายงานการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่มีรอยโรคและอาการเจ็บรุนแรง 5 ราย ด้วยอะซาไทโอพรีนรับประทานขนาด 50-100 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับเพรดนิโซโลน ขนาด 40-60 มิลลิกรัม เป็นเวลาไม่เกิน 14 วัน ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วย 2 ราย ไม่มีอาการเจ็บเหลืออยู่ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 3 ราย มีอาการเจ็บในช่องปากลดลง และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ซัยโคสปออริน(cyclosporine) มีรายงานการนำซัยโคสปออรินชนิดใช้เฉพาะที่มา รักษาแผลไลเคนพลาเนียในช่องปาก แต่เนื่องจากมีราคาแพง จึงมักนำมาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เฉพาะที่⁽⁴⁶⁾ โดยในปี ค.ศ. 1990 Eisen และคณะ⁽⁷⁹⁾ รายงานการรักษาผู้ป่วยไลเคน พลาเนียในช่องปากจำนวน 16 ราย ด้วยยา ซัยโคสปออรินในรูปแบบน้ำยาบ้วนปาก ขนาด 100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใช้บ้วนปากครั้งละ 5 มิลลิลิตร 3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ารอยแดง ถลอก ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วย 14 ราย (ร้อยละ 87) โดยไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา

ต่อมาในปีค.ศ. 1995 Harpenau และคณะ⁽⁷⁹⁾ ได้ทำการรักษาผู้ป่วยไลเคน พลาเนียในช่องปากชนิดแผลถลอกจำนวน 14 ราย โดย 7 รายให้บ้วนปากด้วยยาซัยโคสปออรินขนาด 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผู้ป่วยอีก 7 รายให้ใช้ยาหลอก(placebo)ที่มีแต่ส่วนของประกอบของ vehicle โดยใช้ครั้งละ 5 มิลลิลิตรเป็นเวลา 5 นาที ทุกวันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ยาซัยโคสปออรินมีรอยแดงและแผลถลอกลดลง ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกขนาดรอยโรคไม่เปลี่ยนแปลง และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา ซึ่งการศึกษาดังกล่าวขัดแย้งกับการศึกษาของ Levell และคณะ⁽⁸⁰⁾ ที่รายงานว่า เมื่อรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 7 ราย ด้วยน้ำยาบ้วนปากซัยโคสปออริน ขนาด 1500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดตอบสนองต่อการรักษา โดยรอยโรคไม่มีการเปลี่ยนแปลง

ทาโคลิมัส (tacrolimus) เป็นยาในกลุ่มกดภูมิคุ้มกันที่จัดอยู่ในกลุ่ม macrolide immunosuppressant โดยเริ่มนำมาใช้ตั้งแต่ปีค.ศ. 1993-1994 เพื่อจุดประสงค์ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น ตับและไต มีกลไกในการออกฤทธิ์คล้ายกับซัยโคสปออริน แต่มีฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกันที่แรงกว่า 50 ถึง 100 เท่า และเนื่องจากมีคุณสมบัติดูดซึมผ่านผิวหนังจึงเชื่อกันว่าอาจให้ผลดีในการรักษาโรคผิวหนังที่มีการอักเสบเรื้อรัง⁽⁸¹⁾ โดยในปีค.ศ.2002 Olivier และคณะ⁽⁸²⁾ รายงานการใช้ทาโคลิมัสในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดแผลถลอก จำนวน 8 ราย โดยให้ทายา(ขนาด 0.1 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตรในน้ำกลั่น) 4 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วย 7 รายมีขนาดรอยโรคลดลง ขณะที่ 1 รายไม่มีการเปลี่ยนแปลงของรอยโรค ผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้แก่อาการปากแห้งในผู้ป่วย 2 รายและอาการชาหลังทายาในผู้ป่วย 3 ราย ในผู้ป่วย 6 รายที่หยุดยาหลังการรักษา รอยโรคกลับขึ้นมาใหม่เฉลี่ยภายใน 38.6 วัน และเมื่อติดตามผลไปเป็นระยะเวลา 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยทุกรายรอยโรคกลับเป็นขึ้นมาใหม่

ในปีค.ศ. 2002 Kaliakatsou และคณะ⁽⁶³⁾ รายงานการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนตชนิดแผลถลอกจำนวน 17 รายด้วยทาโคลิมีสชนิดขี้ผึ้ง(tacrolimus ointment 0.1%) โดยให้ทา 2 ครั้งเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีขนาดรอยโรคลดลงโดยค่าเฉลี่ยขนาดพื้นที่ทั้งหมด(mean surface area)ของแผลไลเคนพลาเนตลดลงร้อยละ 73.3 โดยขนาดที่ลดลงในผู้ป่วยแต่ละรายมีตั้งแต่ร้อยละ 45-100 ผลข้างเคียงจากการใช้ยาคืออาการชาและแสบเป็นระยะสั้นๆ หลังทายาในผู้ป่วย 10 ราย และเมื่อติดตามผลเป็นระยะเวลา 2-15 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 76.5 เกิดเป็นโรคขึ้นมาใหม่

1.4 ยาด้านจุลชีพ (anti-microbials agents) ที่มีรายงานนำมาใช้รักษารอยโรคไลเคนพลาเนตในช่องปาก ได้แก่

แอมโฟเทอริซิน-บี (amphotericin B) โดย ปีค.ศ. 1984 Lundstrom และคณะ⁽²³⁾ ได้รายงานถึงผู้ป่วยไลเคนพลาเนตในช่องปากจำนวน 18 รายจาก 41 รายที่ตรวจพบเชื้อแคนดิดาด้วยวิธีเพาะเชื้อ เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราแอมโฟเทอริซิน-บีเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าอาการเจ็บในช่องปากของผู้ป่วยลดลง 16 รายและรอยโรคมีขนาดเล็กลงในผู้ป่วย 17 ราย

กริซีโอฟูลวิน(griseofulvin) มีรายงานนำมาใช้ในผู้ป่วยไลเคนพลาเนตในช่องปาก โดยจากการศึกษาของ Bagan และคณะ⁽⁸⁴⁾ ในปีค.ศ.1985 พบว่าเมื่อรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนตชนิดแผลถลอกจำนวน 4 รายและชนิดร่าแหจำนวน 3 รายด้วยกริซีโอฟูลวิน โดยรับประทานในขนาด 500 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 2 เดือนครึ่ง ผลการรักษาพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดมีขนาดรอยโรคเล็กน้อย และพบผลข้างเคียง ได้แก่ อาการปวดศีรษะหลังรับประทานยาในผู้ป่วย 1 ราย แต่จากการศึกษาของ Naylor⁽⁸⁵⁾ ในปีค.ศ.1990 พบว่าเมื่อรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนตชนิดแผลถลอกจำนวน 4 รายด้วยการรับประทานกริซีโอฟูลวิน ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วย 2 ราย(ร้อยละ 50 รอย) แผลถลอกหายไป แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่รอยโรคหายไปหมด และไม่พบผลข้างเคียงตลอดการให้ยา

เตตราซัยคลิน (tetracycline) มีรายงานการนำเตตราซัยคลินมารักษารอยโรคไลเคนพลาเนตในช่องปาก โดยในปีค.ศ. 1990 Ronbeck และคณะ⁽⁸⁶⁾ รายงานการรักษาผู้ป่วย desquamative gingivitis จำนวน 14 ราย โดย 6 รายเป็นผู้ป่วยไลเคนพลาเนตในช่องปาก ด้วยการรับประทานยาออกซีซัยคลิน โมโนไฮเดรต (doxycycline monohydrate) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของเตตราซัยคลิน(semisynthetic tetracycline) ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6-8 สัปดาห์

พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 91 รอยแดงบริเวณเหงือกลดลง โดยพบผลข้างเคียงคือการติดเชื้อราในช่องปากในผู้ป่วย 1 รายและมีอาการไม่สบายในช่องท้อง (minor abdominal discomfort) ในผู้ป่วยจำนวน 4 ราย

ต่อมาในปีค.ศ.1999 Walchner และ Messmer⁽⁸⁷⁾ ได้นำเตตราซัยคลินในรูปแบบน้ำยาบ้วนปากมาใช้ในการรักษาแผลเอนเพลาน์สในช่องปากชนิดแผลถลอกในผู้ป่วย 1 ราย โดยใช้ในขนาด 250 มิลลิกรัมละลายในน้ำ 10 มิลลิลิตร อมกั้วปากนาน 3-4 นาที 2-3 ครั้งต่อวัน พบว่ารอยแผลถลอกหายไปภายใน 6 สัปดาห์ โดยไม่กลับเป็นขึ้นมาใหม่เมื่อติดตามเป็นเวลา 1 ปี

ไฮดรอกซีคลอโรควินซัลเฟต(hydroxychloroquine sulphate) นำมาใช้รักษาผู้ป่วยเอนเพลาน์สในช่องปาก โดยจากการศึกษาของ Eisen⁽⁸⁸⁾ ในปีค.ศ. 1993 ได้นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอนเพลาน์สในช่องปากจำนวน 10 ราย ในขนาด 200-400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วย 9 ราย(ร้อยละ 90) มีอาการเจ็บและรอยแดงลดลงภายหลังใช้ยา 1-2 เดือน โดยไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา

1.5 ยาอื่นๆ ที่มีรายงานใช้รักษารอยโรคเอนเพลาน์สในช่องปากได้แก่

ฟีนโทอิน(Phenytoin) ในปีค.ศ. 1990 Bogaert และ Sanchez⁽⁸⁹⁾ รายงานการใช้ฟีนโทอินในการรักษาผู้ป่วยเอนเพลาน์สจำนวน 30 ราย ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 4 รายที่มีรอยโรคในช่องปากร่วมด้วย โดยให้รับประทานในขนาด 100-200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 2-24 เดือน พบว่าผู้ป่วย 2 ราย รอยโรคในช่องปากหายไป

ลิวาไมโซล(levamisole) มีรายงานนำมาใช้รักษารอยโรคเอนเพลาน์สในช่องปาก โดยจากการศึกษาของ Lu และคณะ⁽⁹⁰⁾ ในปีค.ศ. 1995 ให้ผู้ป่วยเอนเพลาน์สในช่องปากจำนวน 23 ราย รับประทานเพรดนิโซโลนขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับลิวาไมโซลขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วันใน 1 สัปดาห์ พบว่า 2 สัปดาห์หลังจากได้รับการรักษา ผู้ป่วย 12 ราย รอยโรคหายไปหมด ในขณะที่อีก 11 รอยโรคหายไปบางส่วน ผลข้างเคียงจากการรักษาได้แก่ เกิดผื่นตามผิวหนัง ปวดศีรษะและนอนไม่หลับในผู้ป่วย 3 ราย แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้เทียบผลการรักษากับการใช้เพรดนิโซโลนเพียงอย่างเดียว จึงมีความเป็นไปได้ที่ผลการรักษาอาจเกิดจากการได้รับยาสเตียรอยด์ที่ให้ร่วมกัน

ไกลซีร์ริซิน(Glycyrrhizin) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังในประเทศญี่ปุ่น โดยในปีค.ศ.1996 Nagao และคณะ⁽⁹¹⁾ ได้รายงานถึงผลของยาไกลซีร์ริซินในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดฝ่อลีบและแผลถลอกในผู้ป่วย 9 รายที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าเมื่อให้ยาไกลซีร์ริซินขนาด 40 มิลลิกรัม(0.2% solution)ต่อวัน ทางเส้นเลือดเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วย 6 ราย(ร้อยละ 66.7) มีรอยแดงและแผลถลอกลดลง ในผู้ป่วย 3 รายพบการกลับเป็นซ้ำภายหลังหยุดการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน

ทาลิโดไมด์(Thalidomide) Dereure และคณะ⁽⁹²⁾ในปีค.ศ.1996 ได้รายงานการนำทาลิโดไมด์มาใช้รักษาแผลไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดแผลถลอกในผู้ป่วยจำนวน 2 ราย โดยรับประทานในขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 3-4 เดือน หลังจากนั้นลดขนาดยาลงเหลือ 50 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ารอยโรคมีขนาดลดลง ผลข้างเคียงจากการใช้ยาคือ mild lymphopenia ในช่วงแรกของการใช้ยา แต่กลับสู่ระดับปกติเมื่อลดขนาดยา

ต่อมาในปีค.ศ. 2000 Camisa และคณะ⁽⁹³⁾รายงานผลการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปากชนิดแผลถลอกจำนวน 1 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น โดยให้ผู้ป่วยรับประทานทาลิโดไมด์ในขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นจึงเพิ่มขนาดยาจนถึง 200 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 3-4 เดือน พบว่ารอยโรคหายไปแต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงจากการรักษาได้แก่การบวมตามแขนขาและมีผื่นขึ้น จึงได้ลดขนาดยาเหลือ 100 มิลลิกรัมจากการติดตามผลเป็นเวลานาน 11 เดือน รอยโรคหายไปเกือบหมด แต่มีการกลับเป็นซ้ำเมื่อหยุดการรักษาไปเป็นระยะเวลา 1 ปี 5 เดือน

เฮปาริน(Low-dose, low-molecular-weight heparin) มีรายงานการนำมาใช้รักษาโรคไลเคนพลาเนียสโดย Hodak และคณะ⁽⁹⁴⁾ ในปีค.ศ. 1998 ได้นำ Enoxaparin มาใช้ในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสที่ผิวหนังจำนวน 10 ราย โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่มีรอยโรคในช่องปากร่วมด้วย ทำการรักษาโดยให้ enoxaparin ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 3 มิลลิกรัม 1 ครั้งต่อสัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 8 รายรอยโรคที่ผิวหนังหายไปหมดและในผู้ป่วย 4 รายที่มีรอยโรคในช่องปากพบว่ารอยโรคในช่องปากมีขนาดลดลงจำนวน 1 ราย และไม่พบผลข้างเคียง จากการให้ยา

ในปีค.ศ.2003 Femiano และคณะ⁽⁹⁵⁾ นำ sulodexide มาใช้ในการรักษาแผลไลเคนพลาเนียสชนิดแผลถลอก ในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 600 ยูนิต

และตามด้วยการให้รับประทานในขนาด 250 ยูนิต 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าอาการเจ็บแผลหายไปเฉลี่ยภายใน 6.5 วันและลักษณะแผลถลอกหายไปเฉลี่ยภายในวันที่ 23 ไม่พบผลข้างเคียง จากการรักษา

เมซาลาซีน(mesalazine) เป็นยาในกลุ่ม 5-aminosalicylic acid ใช้ในการรักษาโรคที่มีการอักเสบของทางเดินอาหาร(inflammatory bowel diseases) กลไกการออกฤทธิ์ไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าไปมีผลยับยั้งการผลิตลิโคโทรอิน(leukotriene) ให้ลดน้อยลงและยับยั้งการสร้างอินเตอร์ลิวคิน-1(interleukin-1) ในปีค.ศ. 1998 Sardella และคณะ⁽⁹⁶⁾ รายงานผลการรักษาแผลไคเคนพลาณีสที่มีอาการเจ็บในช่องปากด้วยเมซาลาซีน 5% ในรูปเจล เปรียบเทียบกับยาโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต 0.05% โดยผู้ป่วยจำนวน 11 ราย (รอยแดงและแผลถลอก 6 รายและรอยโรคสีขาว 5 ราย) ได้รับความเมซาลาซีน และผู้ป่วยจำนวน 14 ราย(รอยแดงและแผลถลอก 6 รายและรอยโรคสีขาว 8 ราย) ได้รับความโคลเบตาโซล โดยทายาที่แผลวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดให้ผลในการรักษาโรคไคเคนพลาณีสไม่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วย 6 ราย(ร้อยละ 54.5) ในกลุ่มเมซาลาซีนและผู้ป่วย 8 ราย(ร้อยละ 57.14) ในกลุ่มโคลเบตาโซล ตอบสนองต่อการรักษาโดยไม่มีอาการเจ็บในช่องปากเหลืออยู่(complete absence of symptoms) และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม

อินเตอร์เฟอรอน(Interferon) มีรายงานนำมาใช้รักษาโรคไคเคนพลาณีสในช่องปาก โดย Sato และคณะ⁽⁹⁷⁾ ในปีค.ศ.1985 ได้นำฮิวแมนอินเตอร์เฟอรอน-บีต้าชนิดเจด (human interferon beta) มาใช้ในการรักษาโรคไคเคนพลาณีสในช่องปาก จำนวน 10 ราย โดยให้ทายาบริเวณรอยโรคและนำพลาสเตอร์สำหรับปิดแผลในช่องปาก(mucosal bandage) มาปิดทับไว้ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง พบว่าผู้ป่วย 8 รายตอบสนองต่อการรักษาโดยรอยแดงและแผลถลอกหายไปหมด หลังจากได้รับการรักษาประมาณ 10 ครั้ง ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบได้แก่อาการระคายเคืองบริเวณที่ทายาและตรวจพบรอยบวมแดงเป็นระยะสั้นๆ หลังจากทายา

Hildebrand และคณะ⁽⁹⁸⁾ ในปีค.ศ. 1995 รายงานผลการรักษาโรคไคเคนพลาณีสทั้งที่ผิวหนังและในช่องปาก ในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ด้วยรีคอมบิแนนท์ ฮิวแมนอินเตอร์เฟอรอน-อัลฟา-ทูเอ(recombinant human interferon alfa-2a) ในขนาด 3-6 ล้าน IU โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังก่อนนอน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ใน 2 สัปดาห์แรกและค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นจนถึง 10 ล้าน IU จากการติดตามผล 12 สัปดาห์ พบว่ารอยโรคหายไปหมด มีรายงานผลข้างเคียงจากการรักษาได้แก่ มีไข้และผมร่วง

Pedersen⁽⁹⁹⁾ ในปีค.ศ. 1998 รายงานการใช้อินเตอร์เฟอรอนอัลฟาคริม (IFN- α -2a) ในความเข้มข้น 1200 IU ml⁻¹ มาใช้รักษาผู้ป่วยจำนวน 5 ราย โดยใช้เป็นเวลา 30 นาที 2 ครั้ง ต่อวันเป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ พบว่ารอยโรคหายไปหมด โดยไม่พบการกลับเป็นใหม่เมื่อติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 2 เดือน อย่างไรก็ตามในทางกลับกันมีผู้รายงานว่าในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบริ่งชนิดซีที่มีรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก เมื่อได้รับอินเตอร์เฟอรอนในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบริ่ง พบว่าทำให้รอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากเกิดการกำเริบได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าอินเตอร์เฟอรอนสามารถชักนำให้เกิดรอยโรคคล้ายไลเคนพลาเนียขึ้นระหว่างหรือหลังการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบริ่งได้เช่นกัน⁽¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾

2. การรักษาด้วยวิธีทางศัลยกรรม (surgical managements) ได้แก่ การทำศัลยกรรมตัดออก (surgical exision) ในรอยโรคเฉพาะที่และมีขนาดจำกัด , การทำศัลยกรรมด้วยความเย็น (cryosurgery) , การทำศัลยกรรมด้วยคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ (CO₂ laser) และวิธีการทางศัลยกรรมอื่น ๆ โดย Vedtofte และคณะ⁽¹⁰⁴⁾ ในปีค.ศ. 1987 รายงานผลการรักษาผู้ป่วยที่มีรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 5 ราย ด้วยการผ่าตัดออก เมื่อติดตามผลเป็นระยะเวลา 4 ปี ไม่พบการเกิดเป็นซ้ำ

Loitz และ O'Leary⁽¹⁰⁵⁾ ได้รายงานการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียชนิดแผลถลอกบริเวณลิ้น ด้วยวิธีการทำศัลยกรรมด้วยความเย็นพบว่ารอยโรคหายไปพร้อมกับเกิดแผลเป็นเพียงเล็กน้อยภายในวันที่ 16 หลังจากได้รับการรักษา

Horch และคณะ⁽¹⁰⁶⁾ ในปีค.ศ.1986 มีการนำคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ มาใช้รักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 7 ราย พบว่าแผลหายสนิทภายใน 2-3 สัปดาห์ โดยพบผู้ป่วย 1 รายมีการกลับเป็นของโรคขึ้นมาใหม่เมื่อติดตามผลเป็นระยะเวลา 37 เดือน

ในปีค.ศ. 1992 Loh⁽¹⁰⁷⁾ ได้รายงานการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 10 ราย ด้วยคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ภายใต้ยาชา และทำการติดตามผลหลังการรักษาเฉลี่ย 3 ปี 6 เดือน พบว่าอาการเจ็บของแผลลดลงโดยผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารเม็ดหรือรสจัดได้ และลักษณะของเนื้อเยื่อกลับเป็นปกติร่วมกับมีแผลเป็นให้เห็นเพียงเล็กน้อย

Tamizi และ Moayed⁽¹⁰⁸⁾ ได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียที่บริเวณเหงือกด้วยวิธี free gingival graft โดยพบว่าบริเวณที่ทำ graft ไปไม่พบว่าเกิดรอยโรคขึ้นใหม่เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 3 ปี 6 เดือน อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า การทำศัลยกรรมอาจกระตุ้นให้เกิดรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากได้ โดยจากการศึกษาของ Katz และคณะ⁽¹⁰⁹⁾ ในปีค.ศ. 1988 รายงานผลการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์ จำนวน 1 รายด้วยวิธีการทางศัลยกรรมปริทันต์ ก่อนทำการรักษาไม่พบรอยโรคใดๆ ในช่องปาก แต่ภายหลังการรักษา 1 สัปดาห์ พบรอยโรคซึ่งมีลักษณะเป็นตุ่มตันสีขาวขนาดเล็กบนเหงือกยึดและ flap เนื้อบริเวณที่ทำศัลยกรรม ต่อมาอีก 1 สัปดาห์ ตรวจพบรอยโรคสีขาวบริเวณเหงือกและกระพุ้งแก้ม ซึ่งเมื่อทำการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า เป็นไลเคนพลาเนีย จึงมีการตั้งสมมติฐานว่ามีความเป็นไปได้ว่าการทำศัลยกรรมปริทันต์ไปกระตุ้นให้เกิดรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากขึ้นในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งอาจมีปัจจัยทางพันธุกรรมที่ส่งเสริมต่อการเกิดรอยโรคไลเคนพลาเนียสอยู่ก่อนแล้ว

3. วิธีการรักษาอื่นๆ เช่น การฉายแสงและเคมีบำบัด(Photochemotherapy) ได้แก่การใช้ psoralen และ Ultraviolet A (PUVA) โดยในปีค.ศ. 1995 Lundquist และคณะ⁽¹¹⁰⁾ ได้รายงานการใช้การฉายแสงและเคมีบำบัดด้วย 8-methoxypsoralen ร่วมกับรังสีอัลตราไวโอเลตเอ ในการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดแผลถลอกจำนวน 16 ราย ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์เฉพาะที่และยาต้านเชื้อรา โดยให้รับประทาน 8-methoxypsoralen ขนาด 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันก่อนได้รับรังสีอัลตราไวโอเลตเอเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 16.5 จูล/ตารางเซนติเมตร ทุก 2 ถึง 3 วัน จำนวน 12 ครั้ง ผลการรักษาพบว่า มีผู้ป่วย 9 ราย รอยโรคหายไปทั้งหมด ผู้ป่วย 4 ราย รอยโรคขนาดเล็กลงและผู้ป่วยอีก 3 ราย รอยโรคไม่มีการเปลี่ยนแปลง ผลข้างเคียงจากการรักษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 14 รายมีอาการคลื่นไส้ ง่วงซึม มีอาการชาหรือมีอาการปวดศีรษะ

ต่อมาในปีค.ศ. 1997 Kuusilehto และคณะ⁽¹¹¹⁾ ได้รายงานการใช้ trioxsalen (4,5,8 - trimethylpsorale, TMP) ร่วมกับอัลตราไวโอเลตเอในการรักษารอยโรคไลเคนอยด์และไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ในผู้ป่วย 16 ราย โดยให้ผู้ป่วยทา 0.1% TMP ointment 1.5 กรัมในช่องปาก หลังจากนั้น 10 นาทีให้เช็ดออก แล้วฉายด้วยแสงอัลตราไวโอเลตเอ ทำการรักษา 2-3 ครั้งใน 2-4 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 4.25 จูล/ตารางเซนติเมตร เมื่อติดตามผลการรักษาไป 14 เดือนพบว่าผู้ป่วย 5 ราย(ร้อยละ 38) รอยโรค

หายไปที่ทั้งหมด โดยในจำนวนนี้ 4 รายเป็นผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากและอีก 1 รายเป็นผู้ป่วยรอยโรคไลเคนอยด์

นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้รังสีอัลตราไวโอเล็ตเอที่ความยาวคลื่น 320-400 นาโนเมตร รักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียจำนวน 35 ราย โดยให้รับรังสีนาน 5-10 นาที สัปดาห์ละครั้ง เมื่อติดตามผลนาน 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 30 (ร้อยละ 85.7) รอยโรคหายไปหรือมีขนาดลดลง และอาการเจ็บหรือไม่สบายในช่องปากลดลงหลังได้รับการรักษา 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าการรักษาด้วย PUVA ที่ผิวหนัง ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเป็นมะเร็งที่ผิวหนังสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย PUVA⁽¹¹²⁾ จึงมีข้อถกเถียงถึงความเหมาะสมในการนำมาใช้รักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก ซึ่งมีรายงานการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งในช่องปากได้

กลุ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก

คอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นยากลุ่มที่นิยมนำมาใช้รักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากซึ่งมีทั้งชนิดรับประทานและชนิดใช้เฉพาะที่ (ตารางที่ 2)

Drug form	Name of drugs
Topical corticosteroids	<ul style="list-style-type: none"> - Bethamethasone - Clobetasol - Fluocinonide - Fluocinolone - Hydrocortisone - Triamcinolone
Intra-lesional corticosteroids	<ul style="list-style-type: none"> - Dexamethasone - Hydrocortisone - Methyl prednisolone - Triamcinolone
Systemic corticosteroids	<ul style="list-style-type: none"> - Prednisolone

ตารางที่ 2 แสดงรูปแบบและชื่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่นำมาใช้รักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก

ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ เป็นรูปที่มีความปลอดภัยสูงโดยไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรงกับผู้ป่วย โดยมีทั้งใช้ทั้งในรูปยาฉีด พ่น น้ำยาบ้วนปากหรือยาทา พบว่าสามารถบรรเทาอาการเจ็บและการอักเสบของแผลได้ ปัจจุบันนิยมใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่มีฤทธิ์ปานกลาง (midpotency corticosteroids) เช่น ไทรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์ (triamcinolone acetonide), สเตียรอยด์ในกลุ่มฟลูออรีเนท เช่น ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ และ ฟลูโอซิโนไนด์ (fluocinonide) และยาสเตียรอยด์กลุ่มฮาโลเจนที่มีฤทธิ์สูง (superpotent halogenated corticosteroids) เช่น โคโลเบตาโซล โพรพิโอเนต มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคแผลในช่องปาก โดยพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่ 30 - 70%⁽⁴⁶⁾

ในกรณีของรอยโรคไลเคนพลาเนียชนิดแผลถลอก อาจใช้วิธีฉีดยาสเตียรอยด์เข้าไปในบริเวณแผล (intralesional) เช่น ฉีดไทรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ในขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งวิธีการฉีดยาสเตียรอยด์เข้าบริเวณรอยโรคจะช่วยบรรเทาอาการแผลไลเคนพลาเนียได้ โดยเฉพาะเมื่อใช้กับรอยโรคบริเวณข้างลิ้นและบริเวณกระพุ้งแก้ม⁽⁴⁶⁾

สเตียรอยด์ทางระบบ มักใช้ในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากในกรณีที่มีอาการรุนแรงเฉียบพลัน (acute episode)⁽¹¹³⁾ โดยการใช้ยาเพรดนิโซลอนขนาดเริ่มต้นตั้งแต่ 40 - 80 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานตอนเช้า เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 14 วัน สามารถควบคุมอาการและความรุนแรงของแผลได้ภายใน 2 สัปดาห์⁽¹¹⁴⁾ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาสเตียรอยด์ทางระบบ ได้แก่ กระทบกระเทือนทางเดินอาหาร ทำให้อารมณ์เปลี่ยนแปลง ปัสสาวะบ่อย นอนไม่หลับ และในผู้ป่วยบางรายอาจพบการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในกระแสเลือด ทำให้จำกัดการใช้ยาสเตียรอยด์ในรูปทาเฉพาะที่มากกว่า⁽⁷⁴⁾

ในปัจจุบันนิยมใช้ยาสเตียรอยด์ในกลุ่มฟลูออรีเนท (fluorinated compound) ในการรักษาแผลไลเคนพลาเนียในช่องปาก โดยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ซึ่งเป็นยาสเตียรอยด์ในกลุ่มฟลูออรีเนท ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยในระดับเซลล์ ยาสเตียรอยด์จะชักนำให้มีการยับยั้ง phospholipase A₂ ซึ่งมีผลยับยั้งการหลั่งสารอักเสบ (endogenous mediators of inflammation) เช่น prostaglandins , kinins , histamine , liposomal enzymes และ complements โดยเมื่อทายากลุ่มสเตียรอยด์ลงบนผิวหนังที่อักเสบ ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของ macrophage และ leukocyte ไปยังบริเวณที่มีการอักเสบโดยการควบคุม vascular

dilatation และ permeability ซึ่งลักษณะทางคลินิกพบว่ามีกรวมแดง และคันลดลง สำหรับในทางการแพทย์มีการนำยาฟลูโอซิโนโลน มาใช้บรรเทาอาการอักเสบของโรคผิวหนัง⁽³¹⁾

สำหรับรายงานการใช้ยาฟลูโอซิโนโลนในการรักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากพบว่า ยาฟลูโอซิโนโลนสามารถระงับอาการปวดและอาการอักเสบของรอยโรคได้สูงกว่ายาไตรแอมซิโนโลน โดยในปีพ.ศ. 2532 ลัคนา เหลืองจามีกร และคณะ⁽¹¹⁵⁾ ได้รายงานการใช้สารละลายฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เปรียบเทียบกับยาไตรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์ในออราเบส ในการรักษาผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 46 ราย โดยให้ผู้ป่วยทายาบริเวณรอยโรควันละ 4 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 19 ใน 25 ราย (76%) ที่ใช้สารละลายฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และผู้ป่วยจำนวน 10 ใน 21 ราย (48%) ที่ใช้ยาไตรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์ในออราเบส รอยโรคหายไปหรือเหลือเพียงเส้นสีขาวเท่านั้น

ต่อมาในปีค.ศ. 1992 Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ ได้รายงานผลการรักษาแผลไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดฝ่อลีบและแผลถลอกลึกด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดขี้ผึ้งเปรียบเทียบกับไตรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์ในออราเบส โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 13 รายจาก 19 ราย(68%) ที่ใช้ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดขี้ผึ้ง และผู้ป่วยจำนวน 8 รายจาก 19 ราย(42%) ที่ใช้ยาไตรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์ รอยโรคหายไปหรือมีเพียงลายเส้นสีขาวจางๆ จากการศึกษพบว่า ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ มีประสิทธิผลสูงกว่ายาไตรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ในการรักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก

นอกจากนั้น Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ ปีค.ศ. 1997 รายงานผลการรักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากชนิดฝ่อลีบและแผลถลอกลึกด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดขี้ผึ้ง ในผู้ป่วยจำนวน 18 ราย โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบผู้ป่วยจำนวน 10 ราย(55%) รอยโรคหายไปหรือเหลือเป็นลักษณะของลายเส้นสีขาว

ในปีค.ศ. 2000 Buajeeb และคณะ⁽¹⁹⁾ เปรียบเทียบการรักษาแผลไลเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดขี้ผึ้งเทียบกับฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดเจลในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียชนิดฝ่อลีบและแผลถลอกลึกจำนวน 48 ราย โดยให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้งต่อวันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ายาดังกล่าวให้ผลในการรักษา

ไม่แตกต่างกัน โดยประมาณ 50 % ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีรอยโรคหายไปหรือเหลือเป็นลักษณะของลายเส้นสีขาว

และในปีค.ศ. 2003 Thongprasom และคณะ⁽¹¹⁶⁾ เปรียบเทียบประสิทธิผลของยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ชนิดทาเฉพาะที่ในรูปแบบต่างๆ กันในการรักษาผู้ป่วยไคเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 97 ราย โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม โดยผู้ป่วยกลุ่มแรกจำนวน 28 รายได้รับยาฟลูโอซิโนโลนในรูปสารละลาย ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 22 ราย ได้รับยาฟลูโอซิโนโลนในรูปขี้ผึ้ง และผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 จำนวน 47 ราย ได้รับยาฟลูโอซิโนโลนทั้งในรูปสารละลายและขี้ผึ้ง โดยทาวันละ 3 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 1 เดือนและลดลงเหลือ 2 ครั้งต่อวัน และ 1 ครั้งต่อวันจนรอยโรคหายไปหมด จากการติดตามผลเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 , 2 และ 3 มีรอยโรคหายไปหมดคิดเป็นร้อยละ 21.4 , 77.3 และ 17 ตามลำดับ

สำหรับผลข้างเคียงจากการใช้ยาสเตียรอยด์ทาเฉพาะที่ มีรายงานว่าอาจทำให้เกิดอาการระคายเคืองหรือแสบในช่วงระยะเวลาสั้นๆ ภายหลังจากที่ได้ทายาไป^(30, 31) และการใช้ยาสเตียรอยด์ทาเฉพาะที่เป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดการกดการทำงานของต่อมหมวกไต⁽³²⁻³⁴⁾ แต่สำหรับรายงานการใช้ยาฟลูโอซิโนโลนซึ่งเป็นยาสเตียรอยด์โดยนำมาใช้ทาเฉพาะที่ ไม่พบผลข้างเคียงดังกล่าว โดยจากการศึกษาของThongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปีค.ศ. 1992 เมื่อใช้ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ทาในช่องปาก ในผู้ป่วย 19 ราย วันละ 4 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และทำการวัดความดันโลหิต , complete blood count (CBC) และระดับพลาสมาคอร์ติซอล (plasma cortisol levels) เปรียบเทียบก่อนการรักษาและ 6 เดือนหลังการรักษา ไม่พบความผิดปกติหรือมีการกดการทำงานของต่อมหมวกไต แต่พบผลข้างเคียงคือการติดเชื้อราแคนดิดาในผู้ป่วยจำนวน 9 ราย ซึ่งรักษาให้หายได้ด้วยการใช้ยาต้านเชื้อรา ผลการรักษา ไคเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาสเตียรอยด์ได้สรุปไว้ในตารางที่ 3

Name of drug	Author (year)	No. of patients	Application (time/day)	Period (week)	Result (%)		
					CR	PR	NR
Fluocinolone acetonide 0.1% solution	Luangjarmekorn et al. (1989)	25	4	4	76	NA	NA
Triamcinolone acetonide 0.1%	Luangjarmekorn et al. (1989)	21	4	4	48	NA	NA
Triamcinolone acetonide 0.1%	Thongprasom et al. (1992)	19	4	4	42	NA	NA
Fluocinolone acetonide 0.1% orabase	Thongprasom et al. (1992)	19	4	4	68	NA	NA
Fluocinolone acetonide 0.1% orabase	Buajeeb et al. (1997)	18	4	4	55	28	17
Fluocinonide 0.5% + miconazole + CHX	Carbone et al. (1999)	20	3 → 1	24	25	65	10
Clobetasol propionate 0.05% + miconazole + CHX	Carbone et al. (1999)	20	2 → 1	24	75	25	-
Fluocinolone acetonide 0.1% gel	Buajeeb et al. (2000)	15	4	4	53	33	13
Clobetasol propionate 0.05% + nystatin MW	Gonzalez-Moles et al. (2002)	25	3	48	88	4	8
Clobetasol propionate 0.05% + nystatin ointment	Gonzalez-Moles et al. (2003)	11	3	48	21.2	78.18	-
Fluocinolone acetonide 0.1% orabase	Thongprasom et al. (2003)	22	3 → 1	96	77.3	NA	NA
Fluocinolone acetonide 0.1% solution	Thongprasom et al. (2003)	28	3 → 1	96	21.4	NA	NA
Fluocinolone acetonide 0.1% orabase /solution	Thongprasom et al. (2003)	47	3 → 1	96	17	NA	NA

ตารางที่ 3 แสดงผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากด้วยยาไตรแอมซิโนโลน อะเซทโทไนด์ , ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ , ฟลูโอซิโนโลนและโคลเบตาโซล โพรพิโอเนต

Note : CR= complete response , PR=partial response , NR=no response , NA = not available,

→ = ค่อยๆ ลดจำนวนครั้งที่ทายา

อาการแทรกซ้อนที่พบจากการใช้ยาฟลูโอซิโนโลนรักษาโรคไคเคนพลาณัสในช่องปาก

ผลแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ในการรักษาแผลไคเคนพลาณัสในช่องปาก ได้แก่ การติดเชื้อราเฉียบพลันขึ้นในช่องปาก และจากรายงานการศึกษาการใช้ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ในการรักษาแผลไคเคนพลาณัสในช่องปาก พบว่ามีการติดเชื้อราขึ้น โดยลัคนา เหลืองจามีกร และคณะ⁽¹¹⁵⁾ในปีพ.ศ. 2532 รายงานว่าจากผู้ป่วยไคเคนพลาณัสในช่องปากจำนวน 25 ราย มีการติดเชื้อราแคนดิดาขึ้น 4% เมื่อทายาฟลูโอซิโนโลนเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

ในปีค.ศ.1992 Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ รายงานว่าจากผู้ป่วยไคเคนพลาณัสจำนวน 19 ราย มีการติดเชื้อราแคนดิดาขึ้น 47% หลังจากทายาฟลูโอซิโนโลน 2-6 เดือน

ในปีค.ศ. 1997 Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ รายงานว่าจากผู้ป่วยไคเคนพลาณัสจำนวน 18 ราย มีการติดเชื้อราแคนดิดา 6% ระหว่างการทายาฟลูโอซิโนโลน 4 สัปดาห์

ในปีค.ศ.2000 Buajeeb และคณะ⁽¹⁹⁾ รายงานว่าจากผู้ป่วยไคเคนพลาณัสจำนวน 48 ราย มีการติดเชื้อราแคนดิดา 2% ระหว่างการรักษาด้วยการทายาฟลูโอซิโนโลน 4 สัปดาห์

และในปีค.ศ. 2003 Thongprasom และคณะ⁽¹¹⁶⁾ รายงานว่าจากผู้ป่วยไคเคนพลาณัสในช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลนทั้งในรูปแบบขี้ผึ้งและ/หรือในรูปสารละลายจำนวน 97 ราย มีการติดเชื้อราแคนดิดาขึ้น 25.77 % หลังการทายาฟลูโอซิโนโลนเป็นเวลา 1 – 24 เดือน

จากรายงานของลัคนา เหลืองจามีกร และธนสิทธิ์ เสรีรัตน์⁽¹¹⁷⁾ พบว่าผู้ป่วยไคเคนพลาณัสในช่องปากที่ได้รับการรักษาด้วยสารละลายยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ไปช่วงระยะหนึ่งพบการติดเชื้อราเฉียบพลันขึ้นระหว่างการรักษาซึ่งทำให้เกิดอาการแสบและรอยแดงในช่องปาก หลังจากได้รับยาต้านเชื้อราพร้อมด้วยอาการดังกล่าวหายไป และรายงานของลัคนา เหลืองจามีกร และอารีย์ เจนกิตติวงศ์⁽²²⁾ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยไคเคนพลาณัสจำนวน 2 ราย เมื่อได้รับการรักษาด้วยฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ชนิดทาเฉพาะที่ อาการปวดของแผล

ไลเคนพลาเน็สลดลง แต่ยังคงมีอาการแสบและรอยแดงอยู่บ้าง หลังจากให้ผู้ป่วยใช้ยาต้านเชื้อรา
ร่วมด้วย อาการดังกล่าวหายไป แสดงว่าในผู้ป่วยไลเคนพลาเน็สบางรายเมื่อรักษาด้วยยาทา
สเตียรอยด์แล้ว รอยแดงและอาการแสบที่คงอยู่อาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อราในระหว่างการรักษา

บทบาทของเชื้อราแคนดิดาต่อการเกิดโรคไลเคนพลาเน็สในช่องปาก

การติดเชื้อราแคนดิดา อาจเป็นปัจจัยร่วมในการเกิดรอยแผลอักเสบในผู้ป่วย
ไลเคนพลาเน็สบางราย เนื่องจากมีรายงานอุบัติการณ์การตรวจพบเชื้อราแคนดิดาในผู้ป่วยไลเคน
พลาเน็สในช่องปาก ตั้งแต่ 0 - 50% ขึ้นกับวิธีการตรวจ

Holmstrup และ Dabelsteen ⁽¹¹⁸⁾ ในปีค.ศ. 1974 รายงานว่าตรวจพบเชื้อราในผู้
ป่วยไลเคนพลาเน็สในช่องปากด้วยวิธีตัดชิ้นเนื้อ จำนวน 1 ราย(2%) จากผู้ป่วยไลเคนพลาเน็สใน
ช่องปากทั้งหมด 43 ราย

Simon และ Hornstein ⁽¹¹⁹⁾ ในปีค.ศ.1980 รายงานว่าตรวจพบเชื้อราแคนดิดาใน
ผู้ป่วยไลเคนพลาเน็สในช่องปากจำนวน 14 ราย (50%) จากผู้ป่วยจำนวน 26 ราย ด้วยวิธีเพาะเชื้อ

Lundstrom และคณะ⁽²³⁾ ในปีค.ศ. 1984 รายงานว่าตรวจพบเชื้อราแคนดิดาในผู้
ป่วยไลเคนพลาเน็สในช่องปากจำนวน 18 ราย(44%) จาก 41 ราย ด้วยวิธีเพาะเชื้อ ในจำนวนนี้เป็น
ผู้ป่วยไลเคนพลาเน็สชนิดผื่นหรือแผลถลอกจำนวน 30 ราย(73%) และอีก 11 ราย (27%) เป็นผู้
ป่วยไลเคนพลาเน็สชนิดว่างแห่ ตุ่มตันหรือชนิดฝ้าขาว

Krogh และคณะ⁽¹²⁰⁾ ในปีค.ศ.1987 ได้รายงานว่าตรวจพบเชื้อราในผู้ป่วยไลเคน
พลาเน็สชนิดว่างแห่ด้วยวิธีการเพาะเชื้อในผู้ป่วย 7 ราย (37%) จากผู้ป่วยจำนวน 19 ราย และไม่
พบเชื้อราในรอยโรคไลเคนพลาเน็สจากผู้ป่วยคนใดเมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ

Hatchuel และคณะ ⁽¹²¹⁾ ในปีค.ศ. 1990 รายงานว่าตรวจพบเชื้อราในผู้ป่วย
ไลเคนพลาเน็สในช่องปาก 24 ราย (16.6%) จาก 145 ราย ด้วยวิธีตรวจชิ้นเนื้อ ซึ่งในจำนวนนี้
แบ่งเป็นผู้ป่วยไลเคนพลาเน็สที่มีแผลถลอก (ulcerated case) จำนวน 23 รายและอีก 122 ราย
เป็นผู้ป่วยไลเคนพลาเน็สที่ไม่มีแผลถลอก(nonulcerated case) โดยผู้ป่วยไลเคนพลาเน็สที่มีแผล

ถลอกตรวจพบเชื้อราจำนวน 4 ราย(17.4%) และผู้ป่วยไลเคนพลาแนสที่ไม่มีแผลถลอกตรวจพบเชื้อราจำนวน 20 ราย(16.4%)

ดังนั้นการรักษาโรคไลเคนพลาแนสในช่องปากด้วยยาต้านเชื้อราเดี่ยวร่วมกับยาต้านเชื้อราน่าจะมีประสิทธิผลสูงกว่าการใช้ยาต้านเชื้อราเดี่ยวเพียงอย่างเดียว รวมทั้งช่วยลดอาการแทรกซ้อนในการเกิดการติดเชื้อราในช่องปากที่อาจเกิดจากการใช้ยาต้านเชื้อราเดี่ยวเฉพาะที่อีกด้วย

ยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก

ยาด้านเชื้อราที่มีใช้ในการรักษาการติดเชื้อรา สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มโพลีอินส์ (the polyenes) กลุ่มเอโซล (the azoles) และกลุ่ม DNA analogue 5 fluorocytosine⁽¹²²⁾ อย่างไรก็ตามกลุ่มยาด้านเชื้อราที่นิยมนำมาใช้รักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากจะอยู่ในกลุ่มโพลีอินส์และกลุ่มเอโซล

อนุพันธ์ในกลุ่มโพลีอินส์ ที่นำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อราแคนดิดา ได้แก่ แอมโฟเทอริซิน-บี (amphotericin B) และนิสเตติน(nystatin) ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อแคนดิดาทำให้เยื่อหุ้มเซลล์สูญเสียคุณสมบัติในการควบคุมการผ่านเข้าออกของสารและแร่ธาตุบางชนิดสารสำคัญต่าง ๆ ภายในเซลล์จึงไหลออกสู่ภายนอก ทำให้เซลล์แตกและตาย⁽¹²³⁾

ยาแอมโฟเทอริซิน-บี มักใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อราทางระบบ ส่วนยานิสเตตินใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อราแคนดิดาที่เกิดที่เยื่อบุผิว มีใช้ในรูปเม็ดอม และรูปยาน้ำแขวนตะกอน แต่เนื่องจากรสชาติไม่ดี จึงมีรายงานว่าผู้ป่วยไม่ยอมรับหรือไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา⁽¹²⁴⁾

สำหรับยากกลุ่มเอโซลนั้น มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อราได้มากสายพันธุ์กว่ายากกลุ่มโพลีอินส์⁽¹²³⁾ ซึ่งในกลุ่มเอโซลยังแบ่งออกได้อีกเป็น 2 กลุ่ม คือ อนุพันธ์อิมิดาโซล (imidazole derivative) และอนุพันธ์ไตรเอโซล(triazole derivatives) ยาเอโซลมีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสังเคราะห์เฮอร์โกสเตอรอลที่ผนังเซลล์โดยยับยั้งไซโตโครม พี-450(cytochrome P-450) ซึ่งจำเป็นสำหรับเอนไซม์ 14-อัลฟา-ดีเมทิลเลส(14-alpha-demethylase) ที่ใช้เปลี่ยน 14-อัลฟา-เมทิลสเตอรอล (14-alpha-methylsterol) ไปเป็นเฮอร์โกสเตอรอล ทำให้มีการสะสมของสาร 14-

อัลฟา-เมทิลสเตอรอล และยังพบว่ายาเอโซลจะจับกับฟอสโฟไลปิดของเยื่อหุ้มเซลล์จึงมีฤทธิ์ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์โดยตรงอีกด้วย⁽¹²³⁾

สำหรับยาโคลโทรมาโซล เป็นยากลุ่มอิมิดาโซลตัวแรก ซึ่งนอกจากจะออกฤทธิ์ต้านเชื้อราแล้วยังมีฤทธิ์ต่อเชื้อกลุ่มสเตรปโทไฟโลคอคคัสอีกด้วย⁽¹²²⁾ มีรายงานว่ายาโคลโทรมาโซลสามารถยับยั้งการเกาะติดของเชื้อราแคนดิดาต่อเยื่อผิวช่องปากในมนุษย์ ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการรักษาการติดเชื้อรา⁽¹²⁵⁾ แต่เดิมให้ใช้ยาโคลโทรมาโซลในการรักษาการติดเชื้อราได้โดยวิธีรับประทาน แต่ภายหลังพบว่ายาที่มีฤทธิ์เร่งการทำงานของไมโครโซมอลเอนไซม์ (microsomal enzyme induction) ซึ่งมีผลทำให้ปริมาณยาลดลงอย่างรวดเร็ว⁽¹²⁴⁾ ปัจจุบันจึงนำมาใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อราเฉพาะที่โดยมีใช้ในรูปแบบยาทาเฉพาะที่ 1% และชนิดยาอม (troche) ขนาด 10 มิลลิกรัม เป็นต้น เมื่อใช้ยาโคลโทรมาโซลในรูปเฉพาะที่ พบว่ามีความปลอดภัยสูง เนื่องจากมีคุณสมบัติไม่ถูกดูดซึมหรือดูดซึมน้อยผ่านผิวหนังหรือเยื่อ⁽¹²⁴⁾ และไม่พบความผิดปกติในการทำงานของตับจากการใช้ยาโคลโทรมาโซลเฉพาะที่ในช่องปาก⁽³⁶⁻³⁹⁾ ในปัจจุบันยาโคลโทรมาโซลถูกนำมาใช้รักษาการติดเชื้อราในช่องปากในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือ ใช้รักษาการติดเชื้อราในช่องปากหรือป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยโรคมะเร็งหรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งต้องได้รับการรักษาด้วยยาที่ทำให้เกิดการกดภูมิคุ้มกันด้านทานของร่างกาย (immunosuppressive therapy) เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาต้านมะเร็ง (antineoplastic agents) รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีรักษาโรคมะเร็ง โดยในปีค.ศ. 1987 Gombert และคณะ⁽³⁸⁾ รายงานการรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 32 ราย โดยให้ยาอมโคลโทรมาโซลชนิดเม็ด ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หลังได้รับการปลูกถ่ายไต เป็นเวลา 60 วัน ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเกิดการติดเชื้อราในช่องปากขึ้น และผลข้างเคียงจากการใช้ยาพบว่ามีผู้ป่วย 1 รายมีอาการคลื่นไส้เมื่ออมยาโคลโทรมาโซล

Ruskin และคณะ⁽¹²⁶⁾ ในปีค.ศ. 1992 รายงานผลการป้องกันการติดเชื้อราในช่องปากในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 17 ราย โดยให้โคลโทรมาโซลชนิดเม็ดอม ขนาด 10 มิลลิกรัมเป็นเวลา 5 ครั้งต่อวัน โดยเริ่มให้หลังจากได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะและให้ต่อไปตลอดการพักอยู่ในโรงพยาบาล พบว่ามีผู้ป่วย 1 รายเท่านั้นที่เกิดการติดเชื้อราในช่องปากขึ้น และไม่พบผลข้างเคียง จากการใช้ยา

Shechtman และคณะ⁽¹²⁷⁾ ในปีค.ศ. 1984 รายงานการรักษาการติดเชื้อราในช่องปากด้วยโคลไทรมาโซลชนิดเม็ดอมในผู้ป่วยโรคมะเร็ง(neoplastic disease) จำนวน 7 ราย พบว่าผู้ป่วยจำนวน 6 รายอาการและลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อราหายไป และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา

จากการศึกษาดังกล่าว แสดงว่ายาคอลไทรมาโซลเป็นสารต้านเชื้อราแคนดิดาในช่องปากอย่างได้ผลและมีความปลอดภัย จึงเหมาะที่จะนำมาผสมกับยาสตีรอยด์เพื่อทดสอบผลการรักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย

1. สถานที่ดำเนินการวิจัย

- ศูนย์วิจัยชีววิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- คลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- คลินิกตรวจพิเคราะห์โรคในช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
- กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

2. การเตรียมยาที่ใช้ในการวิจัย

2.1 วัสดุและอุปกรณ์

- ฟลูออซีโนโลน อะเซทโทไนด์ pharmaceutical grade (Cosmic Concord Co.,Ltd.,Thailand)
- โคลไทรมาโซล pharmaceutical grade (Asia Drug & Chemical LP ,Thailand)
- แอลกอฮอล์ 95%
- โพลีเอทิลีนไกลคอล (Polyethylene glycol)
- คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (Carboxymethylcellulose 1500)
- กลีเซอริน (Glycerine)(BL HAU & Co.,Ltd.,Thailand)
- น้ำกลั่น
- โพรพิลีนไกลคอล (Propylene glycol) (BL HAU & Co.,Ltd.,Thailand)
- พาราเบน (paraben)

2.2 วิธีการเตรียมยา

ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% จะถูกเตรียมพร้อมกันครั้งเดียวอย่างละ 500 กรัม ซึ่งเป็นปริมาณที่เพียงพอต่อการทดลอง ผู้เตรียมยาจะบรรจุยาลงในตลับและเขียนกำกับว่ายา A และยา B และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 15-30 °C ผู้เตรียมยาจะไม่บอกให้ผู้ตรวจผู้ป่วยว่ายาในตลับ A หรือ B คือยา FAC จนกว่าจะวิเคราะห์ข้อมูลเสร็จ

วิธีการเตรียมยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ทำโดยละลายยาฟลูโอซิโนโลน ในแอลกอฮอล์ แล้วเติมโพรพีลีนไกลคอลลงไป เมื่อละลายหมด จึงเติมโพลีเอธิลีนไกลคอลและพาราเบนตามลงไป จากนั้นนำสารทั้งหมดเทลงในน้ำร้อน แล้วจึงนำคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสซึ่งผสมรวมกับกลีเซอรินเทลงไปเป็นอันดับสุดท้าย

วิธีการเตรียมยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% ทำได้โดยละลายยาฟลูโอซิโนโลนในแอลกอฮอล์ แล้วเติมโพรพีลีนไกลคอลลงไป เมื่อละลายหมด จึงเติมโพลีเอธิลีนไกลคอลและพาราเบนตามลงไป นำยาโคลไทรมาโซลมาละลายในแอลกอฮอล์ แล้วเทลงในสารที่เตรียมไว้ จากนั้นจึงนำสารทั้งหมดเทลงในน้ำร้อน แล้วจึงนำคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสซึ่งผสมรวมกับกลีเซอรินเทลงไปเป็นอันดับสุดท้าย

หลังจากเตรียมยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% จะถูกนำมาทดสอบผลการยับยั้งเชื้อราในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา

3. การทดสอบผลของยาในการยับยั้งเชื้อราแคนดิดาในห้องปฏิบัติการ

3.1 วัสดุและอุปกรณ์

- Standard strain *C. albicans* (ATCC 90028) (ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
- Sabouraud 's agar และ Sabouraud's broth (Difco, USA)
- RPMI medium 1640 with MOPS (Angus Biochemicals, USA)

- จานแก้วสำหรับเพาะเชื้อ (petri dish)
- ตะเกียงแอลกอฮอล์
- เครื่องชั่งน้ำหนักวัดได้ทศนิยม 4 ตำแหน่ง(Metler Toledo, Switzerland)
- หลอดทดลองแก้ว
- ตะแกรงใส่หลอดทดลอง (rack)
- ขวดแก้ว (Flask) ขนาด 300 , 1,000 มิลลิลิตร
- ปิเปตแก้วขนาด 1 , 5 ,10 มิลลิลิตร และ ปิเปตอัตโนมัติขนาด 200 , 1000 ไมโครลิตร (automatic pipette P200/P1000 ; Eppendorf, USA)
- ปลายพลาสติก สำหรับปิเปตอัตโนมัติขนาดต่างๆ
- สารละลาย McFarland 0.5
- เครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (Spectrophotometer) (Ultrospec 3000, USA)
- คิวเวท(cuvette)พลาสติก(Bibby Sterilin, EU)
- เครื่องเขย่าผสมสาร (mixer Vortex-Genie2; Scientific Industries, NY,USA)
- ตู้ควบคุมอุณหภูมิ 37° (incubator, Memmert, Germany)
- เครื่องนับจำนวนโคโลนี (suntex colony counter, Taiwan)

3.2 วิธีการทดสอบ

- 1.2.1 นำเชื้อ *C. albicans* (ATCC 90028) ใน sabouroud's broth ที่อบที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง มาเจือจาง(dilute) ด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.85 % ให้มีค่าเท่ากับค่า transmittance ของ 0.5 McFarland barium sulfate standard เมื่อวัดด้วยเครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ ที่ λ 530 นาโนเมตร (จากการทดลองได้ค่า transmittance 70.3%) ซึ่งจะได้สารละลายที่มีเชื้อประมาณ 1×10^6 CFU/ml
- 1.2.2 ทำการเจือจางต่อด้วยน้ำยาเลี้ยงเชื้อ (RPMI medium) ให้ได้สารละลายเชื้อที่มีความเข้มข้นของเชื้อต่างๆ กัน ที่จะใช้ในการทดสอบ ($10^2 - 10^5$ CFU/ml)

ยาที่ใช้ในการทดสอบ

- ก. ยาผสมระหว่าง ยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% ในรูปเจล
- ข. สารละลายยาโคลไทรมาโซลความเข้มข้น 1% ใช้เป็นตัวควบคุมเชิงบวก
- ค. ยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ในรูปเจล ใช้เป็นตัวควบคุมเชิงลบ

- 1.2.3 นำหลอดพลาสติกใสภายในบรรจุสารละลายเชื้อที่ความเข้มข้นต่างๆ กันที่เตรียมไว้ หลอดละ 0.9 มิลลิลิตร ทั้งหมดจำนวน 3 ชุด หลังจากนั้นให้นำยาที่ใช้ในการทดสอบแต่ละชนิด ใส่ลงไปในแต่ละชุดที่เตรียมไว้ หลอดละ 0.1 มิลลิลิตร แล้วผสมให้เข้ากัน (vortex)
- 1.2.4 นอกจากนั้นให้เตรียมหลอดทดลองชุดที่มีสารละลายเชื้อที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กัน บรรจุอยู่ หลอดละ 0.9 มิลลิลิตรและตัวทำละลายยา 0.1 มิลลิลิตร เพื่อใช้เป็น growth control และอีกหลอดหนึ่งให้ใส่น้ำยาเลี้ยงเชื้อ 0.9 มิลลิลิตรและตัวทำละลายยา 0.1 มิลลิลิตร เพื่อใช้เป็น sterility control
- 1.2.5 นำไปอบในตู้อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง แล้วผสมให้เข้ากันก่อนการอ่านผลโดยจะดูความขุ่นของสารในหลอดทดลองเปรียบเทียบกับหลอด growth control แล้วให้นำสารในหลอดทดลองแต่ละหลอดมาทำการเจือจาง 1:10 แล้ว streak ลงบน sabouraud's agar นำไปอบที่ตู้อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วบันทึกผลว่ามีเชื้อแคนดิดาขึ้นหรือไม่ขึ้นที่ความเข้มข้นของเชื้อที่ต่างๆ กัน

4. กลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

อาสาสมัครผู้ป่วยด้วยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากจำนวน 24 คนที่มารับการรักษาในช่วงเดือนเมษายน 2546 - ธันวาคม 2546 ที่

- คลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- คลินิกตรวจพิเคราะห์โรคในช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
- กองทันตกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

4.1 เกณฑ์ในการคัดเข้า

4.1.1 ผู้ป่วยไคเคนพลาเนตในช่องปาก ชนิดฝ่อลีบหรือชนิดแผลถลอกลึกที่มีอาการเจ็บในช่องปาก โดยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไคเคนพลาเนตในช่องปาก ทั้งทางคลินิกและ/หรือทางพยาธิวิทยา โดยมีข้อตกลงดังนี้

ลักษณะทางคลินิกที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นไคเคนพลาเนตในช่องปากชนิดฝ่อลีบหรือชนิดแผลถลอกลึกได้แก่ รอยแผลสีแดง (erythematous mucosa) จนถึงลักษณะรอยแผลถลอกพร้อมกับมีรอยเส้นสีขาวขนานขนานกันคล้ายร่างแห(reticular keratotic pattern) ^(47, 48)

ในกรณีที่ลักษณะทางคลินิกไม่เป็นไปตามลักษณะข้างต้น เช่น เป็นรอยแผลสีแดงที่มีเส้นสีขาวร่วมด้วยแต่ไม่มีลักษณะเป็นร่างแหและมีอาการเจ็บ ซึ่งอาจเป็นลักษณะของรอยโรคภูบัสอีริทีมาโตซัส (Lupus erythematosus) ⁽⁶⁰⁾ จะทำการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อให้การวินิจฉัยแยกโรคไคเคนพลาเนตในช่องปากออกจากรอยโรค ภูบัสอีริทีมาโตซัส โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นไคเคนพลาเนตในช่องปาก มีดังนี้ ^(40, 47, 61, 62)

- ชั้นหนังกำพร้ามีการหนาตัวในลักษณะที่นิวเคลียสของเซลล์ที่สังเคราะห์เคอราติน (keratinocytes) หายไปหมด (hyperorthokeratosis) หรือยังคงมีนิวเคลียส (hyperparakeratosis)
- เซลล์ชั้นกรานูลาร์ (granular cells layer) มีการหนาตัว
- เซลล์ชั้นพริกเกิล (prickle cell layer) มีการขยายตัวที่ผิดปกติ เรียกว่าอะแคนโทซิส (acanthosis)
- เบซัลเซลล์มีการสลายตัว (basal cell degeneration)
- ลิมโฟไซต์ (lymphocytes) บริเวณลามินาโพรเปรีย (lamina propria) มีการเรียงตัวเป็นแถบแบนหนาแน่นเป็นจำนวนมาก และพบว่าลิมโฟไซต์ส่วนใหญ่เป็น ที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocytes)
- ไม่พบเซลล์อักเสบบริเวณหลอดเลือด(vasculitis)

4.1.2 มีสุขภาพแข็งแรง (healthy) ไม่อยู่ในระยะตั้งครวรรค์

- 4.1.3 ไม่มีประวัติแพ้ยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์, ยาโคลโทรมาโซลหรือสารเคมีที่ใช้ผสมยา
- 4.1.4 ไม่ได้รับยาใดๆ ในการรักษาไลเคนพลาเนียสในช่องปากในขณะนี้ ถ้าได้รับยารักษาอยู่ต้องหยุดยาก่อนเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และถ้าได้รับยาสเตียรอยด์ทางระบบต้องหยุดยาอย่างน้อย 4 สัปดาห์

4.2 เกณฑ์ในการคัดออก

- 4.2.1 ผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามที่แนะนำ
- 4.2.2 ผู้ป่วยไม่มาติดตามผลการรักษา

โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับแจ้งรายละเอียดเกี่ยวกับการทดลองผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปาก สอบถามความสมัครใจและลงชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวិจัย โดยจะมีข้อมูลเกี่ยวกับผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมทั้งอันตรายที่อาจเกิดขึ้น ตามแบบฟอร์มที่เตรียมไว้

5. การศึกษาผลของยาในการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก

5.1 วัสดุและอุปกรณ์

- Sabouraud 's agar และ Sabouraud's broth (Difco, USA)
- โซเดียม เบนซิล เพนนิซิลลิน (sodium benzyl penicillin) และสเตรปโตไมซินซัลเฟต(streptomycin sulphate) (M&H Manufacturing Co.,Ltd., Thailand)
- ฟองน้ำขนาด 1 × 1 ตารางเซนติเมตร
- ตะเกียงแอลกอฮอล์
- จานแก้วสำหรับเพาะเชื้อ (petri dish)
- ตู้ควบคุมอุณหภูมิ 37° C (incubator, Memmert, Germany)
- ชุดตรวจ (mouth mirror , forcep , explorer)
- เครื่องมือตัดชิ้นเนื้อชนิดเจาะ (Punch biopsy Ø 6 มม.; Diethelm & Co., Ltd., Thailand)

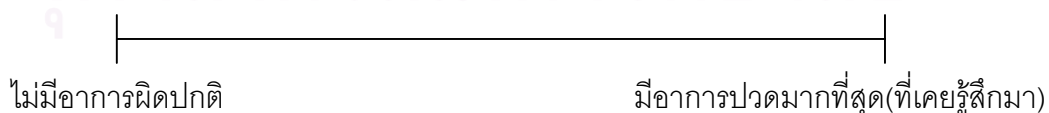
- ยาชา (2% Scandonest, Thailand) เข็มฉีดยา (needle 27 Gauge 1 inch; Terumo, Thailand)
- แผ่นพลาสติกใสขนาด 2 × 4 เซนติเมตร
- ปากกาเมจิกสีแดง สีดำและสีเขียว ชนิดกันน้ำ ขนาดเส้นเล็ก
- กระจกบานใหญ่
- แบบฟอร์มบันทึกข้อมูล

5.2 วิธีการทดลองยาในผู้ป่วย

5.2.1 ใน visit แรก เมื่อผู้ป่วยตกลงเข้าร่วมในการทดลอง ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยและอาการของแผล ตามแบบฟอร์มที่เตรียมไว้ , ทำการถ่ายรูปในช่องปากและเลือกบริเวณ ตำแหน่งที่จะใช้ในการประเมินรอยโรค (marker lesion) ของผู้ป่วยแต่ละราย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีรอยโรคเพียงตำแหน่งเดียวให้ถือเอาตำแหน่งนั้นเป็นตำแหน่งที่จะใช้ในการประเมินรอยโรค แต่ในกรณีมีรอยโรคหลายตำแหน่งให้เลือกตำแหน่งรอยโรคที่สามารถบันทึกผลได้สะดวกเป็นตำแหน่งที่จะใช้ในการประเมินรอยโรค ได้แก่ บริเวณริมฝีปาก กระพุ้งแก้มและเหงือก ข้อมูลสำคัญที่จะเก็บใน visit นี้คือ

5.2.1.1 วัดอาการปวดหรือความรู้สึกไม่สบายของรอยโรคไลเคนพลาเนีย⁽¹²⁸⁾

ผู้วิจัยแนะนำให้ผู้ป่วยบอกระดับอาการไม่สบายของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก โดยขีดเครื่องหมาย “ / ” ลงบนเส้นตรงยาว 10 ซม. ซึ่งบอกระดับความรุนแรงจากไม่มีอาการผิดปกติ ไปสู่อารมณ์ปวดมากที่สุดเท่าที่ผู้ป่วยเองเคยประสบมา



5.2.1.2 วัดขนาดรอยโรค (ดัดแปลงจาก Harpenau และคณะ⁽⁷³⁾ ในปีค.ศ. 1995)

นำแผ่นพลาสติกใสที่ขึงได้ มาทาบบนรอยโรค (marker lesion) แล้วนำปากกาเมจิกชนิดก้นน้ำเส้นเล็ก วาดลงบนแผ่นพลาสติกใสตามรอยแดงและรอยถลอก หลังจากนั้นให้นำแผ่นพลาสติกใสออกมาทาบบนตารางแบ่งพื้นที่ช่องละ 1 ตารางมิลลิเมตร เพื่อทำการคำนวณค่าที่วัดได้เป็นพื้นที่ (ตารางมิลลิเมตร) (รูปที่ 2)

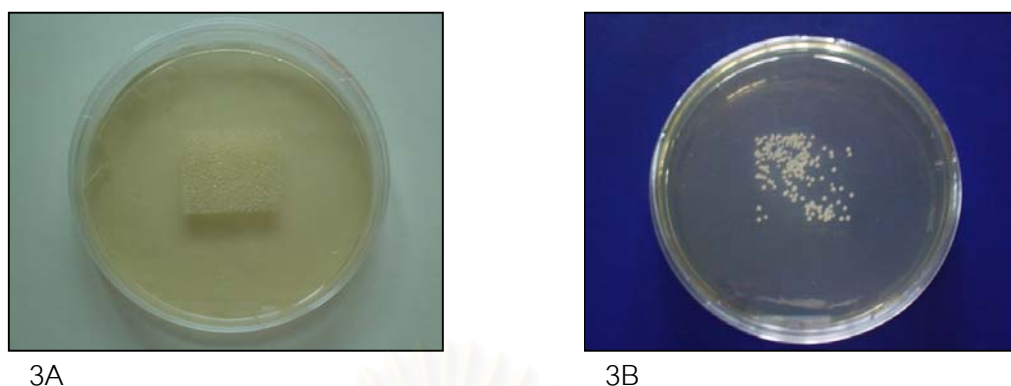


รูปที่ 2 แสดงตัวอย่างวิธีการวัดขนาดรอยโรค

5.2.1.3 เก็บตัวอย่างบริเวณรอยโรคเพื่อตรวจหาเชื้อแคนดิดาด้วยวิธีเพาะเชื้อแบบอิมพริ้นท์ (imprint culture)

ใช้ฟองน้ำที่ฆ่าเชื้อแล้วขนาดประมาณ $1 \times 1 \text{ cm}^2$ ชุบลงใน sabouraud's broth วางลงบนแผ่นประมาณ 60 วินาที แล้วนำฟองน้ำนั้นมาวางลงบน sabouraud's agar plate ที่มีส่วนผสมของยาต้านแบคทีเรีย (เพนนิซิลิน 1.5 มก./มล. และสเตอโรโตมัซิน ซัลเฟต 5 มก./มล.) (รูปที่ 3A) ซึ่งจะถูกนำไปห้องปฏิบัติการและนำไปอบในตู้อุณหภูมิ 37°C ภายใน 3 ชั่วโมง หลังจากอบตัวอย่างในฟองน้ำนาน 6 ชั่วโมง จะหยิบฟองน้ำบน plate ออก แล้วทำการอบต่อจนครบกระทั่งครบ 48 ชั่วโมง อ่านผลโดยการประเมินจำนวนโคโลนีของเชื้อรา (รูปที่ 3B) ด้วยสายตาเป็น 5 ระดับคือ

- 0 = ไม่พบโคโลนีของเชื้อรา
- 1 = มีโคโลนีของเชื้อราตั้งแต่ 1 โคโลนีแต่ไม่เกินร้อยละ 25 ของพื้นที่ของฟองน้ำบน agar
- 2 = มีโคโลนีของเชื้อราตั้งแต่ร้อยละ 25 แต่ไม่เกินร้อยละ 50 ของพื้นที่ของฟองน้ำบน agar
- 3 = มีโคโลนีของเชื้อราตั้งแต่ร้อยละ 50 แต่ไม่เกินร้อยละ 75 ของพื้นที่ของฟองน้ำบน agar
- 4 = มีโคโลนีของเชื้อราขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 75 ของพื้นที่ของฟองน้ำบน agar



รูปที่ 3 แสดงตัวอย่างผลการตรวจเชื้อราด้วยวิธีเพาะเชื้อแบบอิมพรินท์

- 5.2.2 หลังจากเก็บข้อมูลแล้ว ผู้วิจัยจะให้ผู้ป่วยจับฉลากชื่อยา A และยา B โดยที่ทั้งผู้วิจัยและผู้ป่วยไม่ทราบชนิดของยาที่ได้รับ หลังจากนั้นผู้วิจัยจะมอบยาให้ผู้ป่วย และแนะนำให้ผู้ป่วยทายาวันละ 3 ครั้ง คือหลังอาหารเช้า กลางวัน และก่อนนอน โดยที่ก่อนทายาทุกครั้ง ผู้ป่วยต้องบ้วนปากด้วยน้ำสะอาดและใช้ผ้าก๊อชหรือสำลี ซับบริเวณแผลให้แห้ง จึงใช้นิ้วป้ายยา ทาลงบริเวณแผลบางๆ หลังจากทายาให้ ดื่มน้ำ บ้วนปาก หรือรับประทานอาหารอย่างน้อย 15 นาที
- 5.2.3 เมื่อผู้ป่วยกลับมารับการตรวจซ้ำใน visit ที่ 2, 3 และ 4 คือ 7, 14 และ 21 วัน หลังจากการตรวจครั้งแรกตามลำดับ ผู้วิจัยจะให้ผู้ป่วยบันทึกระดับอาการปวด หรือความรู้สึกไม่สบายที่แผลในช่องปากตามแบบฟอร์มที่เตรียมไว้ และผู้วิจัยจะ ทำการวัดขนาดของ marker lesion เหมือนใน visit ที่ 1 และถ่ายรูปของแผลไว้
- 5.2.4 ใน visit ที่ 5 คือ 28 วันหลังจากการตรวจครั้งแรก เมื่อผู้ป่วยบันทึกระดับอาการ เจ็บหรือความรู้สึกไม่สบายที่แผลในช่องปากตามแบบฟอร์มที่เตรียมไว้แล้ว ผู้วิจัย จะทำการวัดขนาดของ marker lesion , ถ่ายรูปในช่องปากและเก็บตัวอย่างเพื่อ ตรวจหาเชื้อราที่รอยโรค

หมายเหตุ ถ้าเกิดการติดเชื้อราในช่องปากขึ้นระหว่างการรักษา คือจากลักษณะทางคลินิกเห็น เป็นแผ่นคราบสีขาว ขูดออกได้และเมื่อทำการตรวจด้วยน้ำยา KOH10% จะพบสปอร์และสายใย รา จะให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาและให้การรักษาเชื้อราที่เกิดขึ้น

6. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิจัย

การทดสอบสถิติต่าง ๆ จะใช้โปรแกรม SPSS 10.0 for windows คำนวณหาค่า p โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$ โดย

การวิเคราะห์ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหรือมีขนาดรอยโรค ลดลงหลังการรักษา 4 สัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ด้วยวิธีไคสแควร์

การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างอัตราการลดลงของขนาดรอยโรคและอาการเจ็บของกลุ่มผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่รักษาด้วยยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์และกลุ่มที่ได้รับยามสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์และโคลไทรมาโซล ใช้วิธีวิเคราะห์ความถดถอยอย่างง่าย (Linear regression)

การวิเคราะห์ความแตกต่างของการตรวจพบเชื้อแคนดิดาก่อนและหลังการรักษา ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ใช้วิธี Wilcoxon Signed Ranks Test

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ผลการทดสอบยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และยาโคลไทรมาโซล 1% ต่อการเจริญของเชื้อแคนดิดา อัลบิแคนส์ในห้องปฏิบัติการ

ผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการของยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1 % และยาโคลไทรมาโซล 1%(FAC) เปรียบเทียบกับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%(FA) และสารละลายโคลไทรมาโซล 1% ต่อการเจริญของเชื้อแคนดิดาถูกรวบรวมและแสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงผลของยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และยาโคลไทรมาโซล 1% ต่อเชื้อราแคนดิดา อัลบิแคนส์

การทดลอง	สารที่ใช้ทดลอง (0.1 ml)	ปริมาณเชื้อแคนดิดาที่นำมาทดลอง (CFU)			
		0.9×10^5	0.9×10^4	0.9×10^3	0.9×10^2
ครั้งที่ 1	ชุดที่ 1 FAC gel	+	-	-	-
	ชุดที่ 2 clotrimazole solution	-	-	-	-
	ชุดที่ 3 FA gel	+	+	+	+
ครั้งที่ 2	ชุดที่ 1 FAC gel	+	-	-	-
	ชุดที่ 2 clotrimazole solution	+	-	-	-
	ชุดที่ 3 FA gel	+	+	+	+
ครั้งที่ 3	ชุดที่ 1 FAC gel	-	-	-	-
	ชุดที่ 2 clotrimazole solution	-	-	-	-
	ชุดที่ 3 FA gel	+	+	+	+

จากตารางที่ 4 พบว่ายามผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และ ยาโคลไทรมาโซล 1% สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแคนดิดาได้ตั้งแต่ที่ปริมาณเชื้อแคนดิดา ประมาณ 0.9×10^2 CFU จนถึง 0.9×10^4 CFU ต่อปริมาณยามผสม 0.1 มิลลิลิตร โดยการผสมยา โคลไทรมาโซลลงในยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ไม่ทำให้ฤทธิ์ต้านเชื้อแคนดิดาของยา โคลไทรมาโซลหมดไป

ลักษณะของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่เข้าร่วมในการศึกษา

จำนวนผู้ป่วย เพศ อายุและระยะเวลาของการเกิดรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่อง ปากในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแสดงได้ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วย เพศ อายุ ระยะเวลาของการเกิดรอยโรคของผู้ป่วยไลเคนพลาเนีย ที่เข้าร่วมการศึกษา

	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา FAC	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา FA	รวม
จำนวน(คน)	12	12	24
เพศ(คน)			
ชาย	3	2	5
หญิง	9	10	19
ช่วงอายุ(ปี)	19 - 70	22 - 70	19 - 70
อายุเฉลี่ย(ปี)	47.58	42.17	44.88
ระยะเวลาของการเกิด รอยโรค OLP (เดือน)	1 - 240	1 - 120	1 - 240
ระยะเวลาเฉลี่ยของการ เกิดรอยโรค OLP (เดือน)	47.67	35.33	41.58

FAC = combination of fluocinolone acetonide 0.1% and clotrimazole 1%

FA = fluocinolone acetonide 0.1%

OLP = oral lichen planus

ประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่เข้าร่วมการศึกษา

จากการสอบถามประวัติทางการแพทย์จากผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ พบว่ามีประวัติของโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง 1 ราย โรคไขข้ออักเสบ 1 ราย ไมเกรน 1 รายและ โรคไวรัสตับอักเสบนชนิดซี 1 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงได้รับการรักษาด้วยยา atenolol (prenolol) และ siclot(ticlopidine hydrochloride) และในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่มีประวัติเป็นโรคไขข้ออักเสบ ได้รับการรักษาด้วยยา celebrex(celecoxib)

ลักษณะของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก

ชนิดและตำแหน่งของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากในผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาในครั้งนี้ แสดงไว้ตามตารางที่ 6 และ 7

ตารางที่ 6 แสดงชนิดของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่ใช้ในการศึกษา

ชนิดของรอยโรค OLP	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา FAC	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา FA	รวม
atrophic (คน)	8	10	18(ร้อยละ75)
erosive (คน)	4	2	6(ร้อยละ 25)

FAC = combination of fluocinolone acetonide 0.1% and clotrimazole 1%

FA = fluocinolone acetonide 0.1%

OLP = oral lichen planus



รูปที่ 4 แสดงตัวอย่างลักษณะรอยโรคไลเคนพลาเนียชนิดฝ่อลีบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา



รูปที่ 5 แสดงตัวอย่างลักษณะรอยโรคไลเคนพลาเนียชนิดแผลถลอกในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ตารางที่ 7 แสดงตำแหน่งของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่ใช้ในการศึกษา

ตำแหน่งของรอยโรค OLP	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา FAC	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา FA	รวม
buccal mucosa(คน)	10	7	17 (ร้อยละ 70.83)
mucobuccal fold(คน)	4	6	10 (ร้อยละ 41.67)
lips(คน)	2	2	4 (ร้อยละ 16.67)

FAC = combination of fluocinolone acetonide 0.1% and clotrimazole 1%

FA = fluocinolone acetonide 0.1%

OLP = oral lichen planus

ผลของยาต่ออาการเจ็บที่รอยโรคไลเคนพลาเนียส

เมื่อผู้ป่วยได้รับยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% หรือยาผสมระหว่าง ฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% ไปทาที่รอยโรคไลเคนพลาเนียส อาการเจ็บที่รอยโรคเปลี่ยนแปลงไปที่ช่วงระยะเวลาของการรักษาแตกต่างกัน จึงได้จัดกลุ่มของการเปลี่ยนแปลงอาการเจ็บออกเป็น 4 กลุ่มตามระดับความเจ็บที่ลดลง คือ กลุ่มที่อาการเจ็บลดลง 100% ,กลุ่มที่อาการเจ็บลดลงตั้งแต่ 50% แต่น้อยกว่า 100%, กลุ่มที่อาการเจ็บลดลงน้อยกว่า 50% และกลุ่มสุดท้ายที่อาการเจ็บไม่ลดลงหรือมีอาการเจ็บมากขึ้นระหว่างทำการรักษา จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บเปลี่ยนแปลงในลักษณะต่างๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 8 และ 9

ตารางที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงของอาการเจ็บในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่ทายาผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% เมื่อเวลาผ่านไปในแต่ละสัปดาห์

การเปลี่ยนแปลงอาการเจ็บ	ระยะเวลาของการรักษา			
	1 สัปดาห์	2 สัปดาห์	3 สัปดาห์	4 สัปดาห์
ลดลง 100% (คน)	1	2	2	2
ลดลง ≥ 50 - $< 100\%$ (คน)	3	6	7	8
ลดลง > 0 - $< 50\%$ (คน)	6	3	1	0
ไม่ลดลงหรือมีอาการมากขึ้น(คน)	2	1	2	2

ตารางที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของอาการเจ็บในผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากที่ทายา ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เมื่อเวลาผ่านไปในแต่ละสัปดาห์

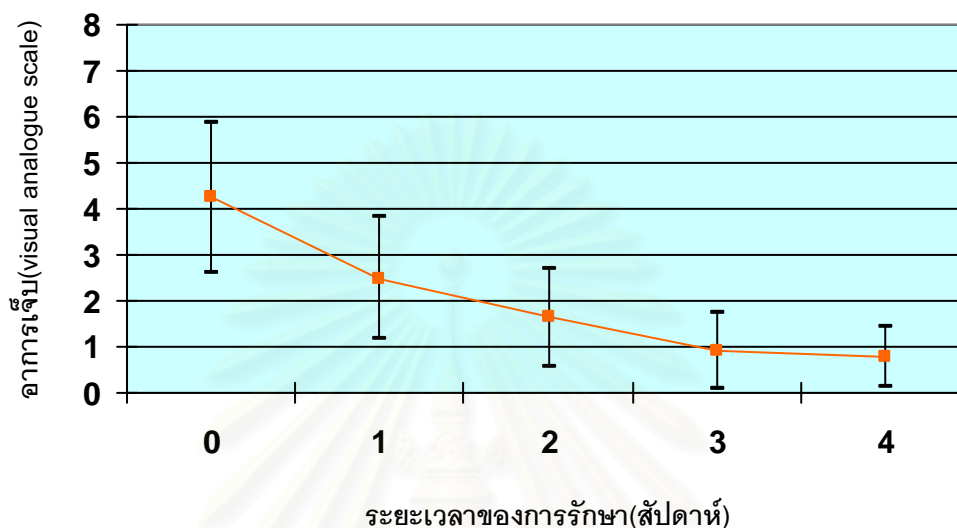
การเปลี่ยนแปลงอาการเจ็บ	ระยะเวลาของการรักษา			
	1 สัปดาห์	2 สัปดาห์	3 สัปดาห์	4 สัปดาห์
ลดลง 100% (คน)	1	2	2	3
ลดลง ≥ 50 - $< 100\%$ (คน)	3	3	5	5
ลดลง > 0 - $< 50\%$ (คน)	8	7	4	3
ไม่ลดลงหรือมีอาการมากขึ้น(คน)	0	0	1	1

จากตารางที่ 8 และ 9 พบว่าหลังจากผู้ป่วยใช้ยานาน 4 สัปดาห์ มีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 17) ในกลุ่มยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% ที่ไม่มีอาการเจ็บและมีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 25) ในกลุ่มยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ที่ไม่มีอาการเจ็บ เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติไคสแควร์แล้วพบว่าความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากที่มีอาการเจ็บลดลง 100% ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อใช้ยาครบ 4 สัปดาห์ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$)

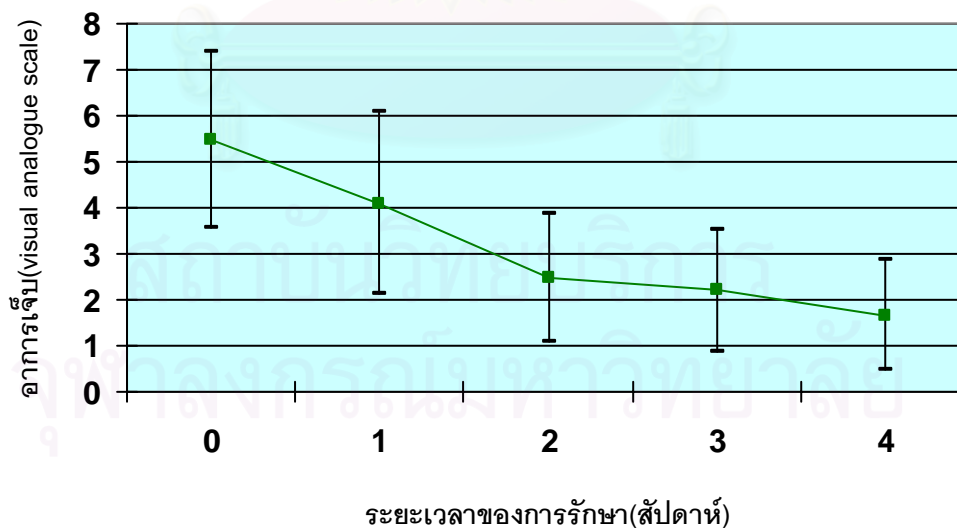
เมื่อพิจารณาผลของยาในแง่ที่ลดอาการเจ็บ 50% ขึ้นไป พบว่าหลังจากทายาไปนาน 1 สัปดาห์ มีผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 33.33) ในกลุ่มที่ได้รับยาผสม และ 4 ราย (ร้อยละ 33.33) ในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% มีอาการเจ็บลดลงมากกว่า 50% ขึ้นไป และเมื่อทายาจนครบ 4 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บลดลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไปมีจำนวนเพิ่มขึ้นเป็น 10 ราย (ร้อยละ 83.33) ในกลุ่มที่ได้รับยาผสม และเป็น 8 ราย (ร้อยละ 66.67) ในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติไคสแควร์แล้วพบว่าความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยไคเคนพลานัสในช่องปากที่มีอาการเจ็บลดลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไป เมื่อใช้ยาครบ 4 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยาผสมและกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.64$)

เพื่อประเมินอัตราการเปลี่ยนแปลงอาการเจ็บของรอยโรคไคเคนพลานัส ค่า visual analogue scale ของอาการเจ็บในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลาเท่า

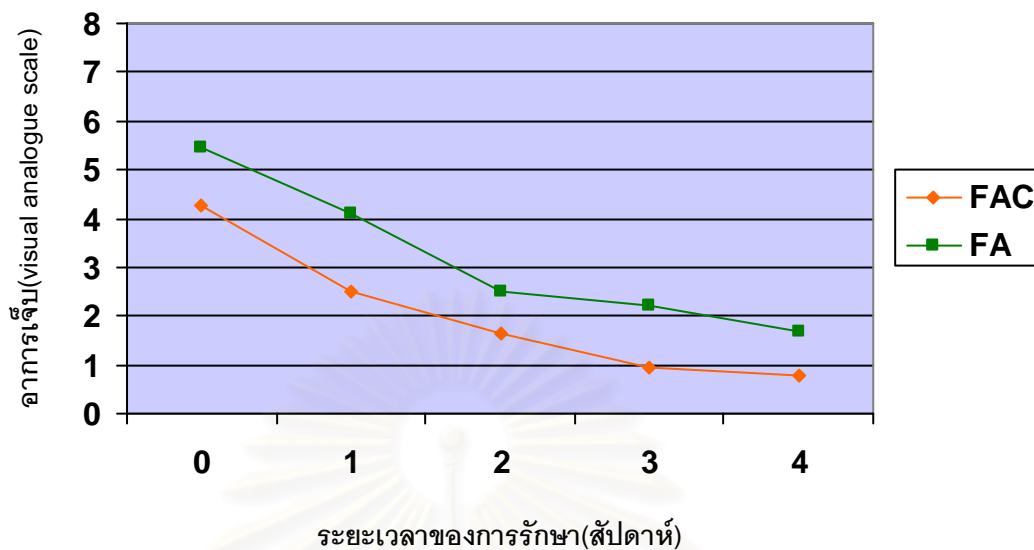
กัน ถูกนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยและช่วงของความเชื่อความเชื่อมั่น 95%(mean \pm 1.96 SE) จากนั้นนำค่าที่ได้เขียนกราฟ ดังแสดงไว้ในรูปที่ 6 , 7 และ 8



รูปที่ 6 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บและค่า 95% confidence interval ในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่างฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลโทรมาโซล 1%



รูปที่ 7 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บ และค่า 95% confidence interval ในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%



รูปที่ 8 กราฟแสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บที่ลดลงในแต่ละสัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา FAC และ FA (FAC = combination of fluocinolone acetonide 0.1% and clotrimazole 1% , FA = fluocinolone acetonide 0.1%)

จากกราฟรูปที่ 6 ซึ่งแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของอาการเจ็บในกลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% จะเห็นว่าค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บที่ลดลงสัมพันธ์กับระยะเวลาของการรักษา ($r = 0.558$, $p = 0.000$) โดยมีค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บลดลงที่ร้อยละ 19.98 ต่อสัปดาห์

จากกราฟรูปที่ 7 ซึ่งแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของอาการเจ็บในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% จะเห็นว่าค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บที่ลดลงสัมพันธ์กับระยะเวลาของการรักษา ($r = 0.483$, $p = 0.000$) โดยมีค่าเฉลี่ยของอาการเจ็บลดลงที่ร้อยละ 17.37 ต่อสัปดาห์

เมื่อนำเส้นกราฟจากรูป 6 และรูป 7 มาแสดงร่วมกันดังในรูป 8 เพื่อเปรียบเทียบอัตราการลดลงของอาการเจ็บในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าเส้นกราฟทั้งสองค่อนข้างจะขนานกัน ดังนั้นยาผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% และยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% มีประสิทธิภาพในการลดอาการเจ็บของรอยโรคไลเคนพลาเนียช่องปากใกล้เคียงกันภายในระยะเวลาของการรักษา 4 สัปดาห์ ($p = 0.718$)

ผลของยาต่อขนาดของรอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปาก

เมื่อผู้ป่วยได้รับยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% หรือยาผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% ไปทาที่รอยโรคไลเคนพลาเนีย ขนาดของรอยโรคเปลี่ยนแปลงไปที่ช่วงระยะเวลาของการรักษาแตกต่างกัน จึงได้จัดกลุ่มของการเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยโรคออกเป็น 4 กลุ่ม ตามระดับการลดลงของขนาดของรอยโรค คือ กลุ่มที่ขนาดลดลง 100% ,กลุ่มที่ขนาดลดลงตั้งแต่ 50% แต่น้อยกว่า 100% , กลุ่มที่ขนาดลดลงน้อยกว่า 50% และกลุ่มสุดท้ายที่ขนาดไม่ลดลงหรือมีขนาดใหญ่ขึ้นระหว่างทำการรักษา จำนวนผู้ป่วยที่มีขนาดรอยโรคเปลี่ยนแปลงในลักษณะต่างๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 10 และ 11

ตารางที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของขนาดของรอยโรคในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ทายาผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% เมื่อเวลาผ่านไปในแต่ละสัปดาห์

การเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรค	ระยะเวลาของการรักษา			
	1 สัปดาห์	2 สัปดาห์	3 สัปดาห์	4 สัปดาห์
ลดลง 100% (คน)	0	1	1	3
ลดลง ≥ 50 - $< 100\%$ (คน)	4	6	8	8
ลดลง > 0 - $< 50\%$ (คน)	8	5	3	1
ไม่ลดลงหรือมีขนาดใหญ่ขึ้น (คน)	0	0	0	0

ตารางที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงของขนาดของรอยโรคในผู้ป่วยไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ทายาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เมื่อเวลาผ่านไปในแต่ละสัปดาห์

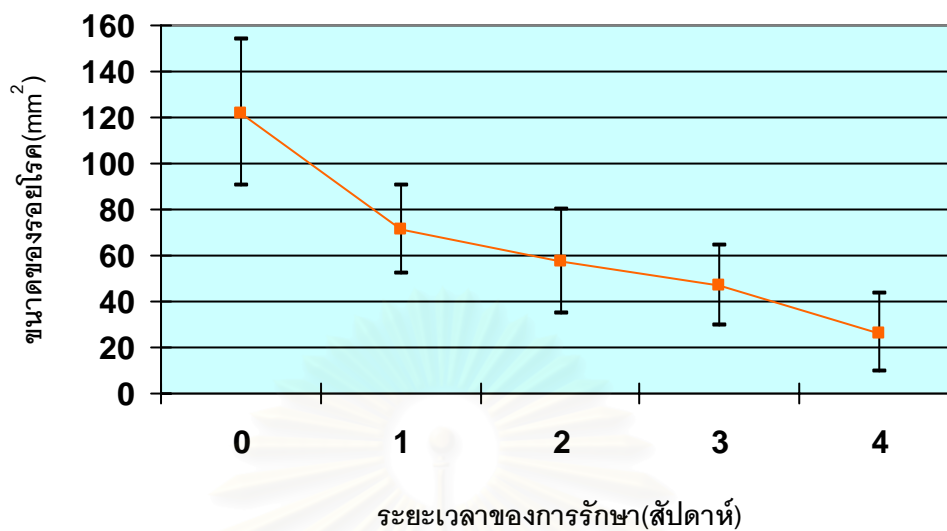
การเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรค	ระยะเวลาของการรักษา			
	1 สัปดาห์	2 สัปดาห์	3 สัปดาห์	4 สัปดาห์
ลดลง 100% (คน)	0	0	2	3
ลดลง ≥ 50 - $< 100\%$ (คน)	3	9	7	7
ลดลง > 0 - $< 50\%$ (คน)	9	2	2	1
ไม่ลดลงหรือมีขนาดใหญ่ขึ้น (คน)	0	1	1	1

จากตารางที่ 10 และ 11 แสดงว่าหลังจากผู้ป่วยใช้ยานาน 4 สัปดาห์ มีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 25) ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับ โคลไทรมาโซล 1% และกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ที่รอยโรคหายไป

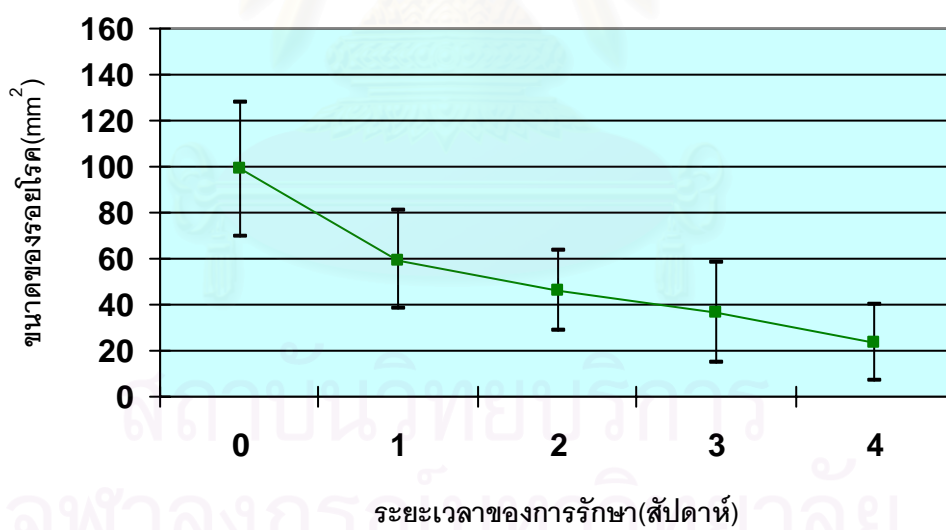
เมื่อพิจารณาผลของยาในแง่ที่ลดขนาดของรอยโรคลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไป พบว่าหลังจากทายาไปนาน 1 สัปดาห์ มีผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 33.33) ในกลุ่มที่ได้รับยาผสมและ 3 ราย (ร้อยละ 25) ในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% มีขนาดของรอยโรคลดลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไป และเมื่อทายาจนครบ 4 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วยที่มีขนาดรอยโรคเล็กลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไปมีจำนวนเพิ่มขึ้นเป็น 11 ราย (ร้อยละ 91.67) ในกลุ่มที่ได้รับยาผสม และเป็น 10 ราย (ร้อยละ 83.33) ในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติไคสแควร์ แล้วพบว่าความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยโรคเอนพลาเนียในช่องปากที่มีขนาดรอยโรคเล็กลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไป เมื่อใช้ยาครบ 4 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยาผสมและกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.00$)

เพื่อประเมินอัตราการเปลี่ยนแปลงขนาดของรอยโรคเอนพลาเนีย ขนาดของรอยโรคที่วัดได้ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันที่รับการรักษาเป็นระยะเวลาสั้นเท่ากัน ถูกนำมาคำนวณหา ค่าเฉลี่ยและช่วงของความเชื่อมั่น 95% ($\text{mean} \pm 1.96 \text{ SE}$) จากนั้นนำค่าที่ได้เขียนกราฟ ดังแสดงไว้ในรูปที่ 9 , 10 และ 11

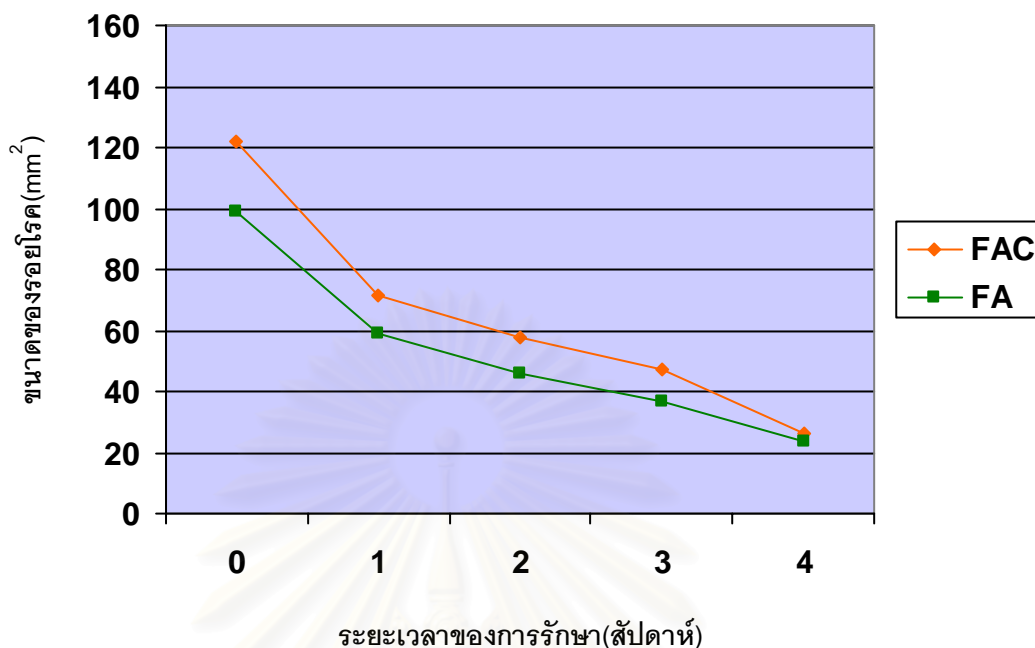
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 9 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยขนาดของรอยโรคและค่า 95% confidence interval ในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่างฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลโทรามาซัล 1%



รูปที่ 10 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยขนาดของรอยโรคและค่า 95% confidence interval ในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%



รูปที่ 11 กราฟแสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยขนาดของรอยโรคไลเคนพลาเนียที่ลดลงในแต่ละสัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา FAC และ FA (FAC = combination of fluocinolone acetonide 0.1% and clotrimazole 1% , FA = fluocinolone acetonide 0.1%)

จากกราฟรูปที่ 9 ซึ่งแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของขนาดของรอยโรคในกลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% จะเห็นว่าค่าเฉลี่ยของขนาดรอยโรคที่ลดลงสัมพันธ์กับระยะเวลาของการรักษา ($r = 0.656$, $p = 0.000$) โดยมีค่าเฉลี่ยของขนาดของรอยโรคที่ลดลงร้อยละ 17.56 ต่อสัปดาห์

จากกราฟรูปที่ 10 ซึ่งแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของขนาดของรอยโรคในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% จะเห็นว่าค่าเฉลี่ยของขนาดรอยโรคที่ลดลงสัมพันธ์กับระยะเวลาของการรักษา ($r = 0.587$, $p = 0.000$) โดยมีค่าเฉลี่ยของขนาดของรอยโรคที่ลดลงร้อยละ 17.47 ต่อสัปดาห์

เมื่อนำกราฟจากรูปที่ 9 และรูปที่ 10 มาแสดงร่วมกันในรูปที่ 11 เพื่อเปรียบเทียบอัตราการลดลงของขนาดรอยโรคในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าอัตราการลดลงของรอยโรคในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มในระยะเวลา 4 สัปดาห์ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.345$) และจากกราฟในรูปที่ 11 พบว่าเส้นกราฟทั้งสองค่อนข้างจะขนานกันมาเมื่อรับ

การรักษา 1-3 สัปดาห์ แต่ช่วงสัปดาห์ที่ 3 ถึงสัปดาห์ที่ 4 เส้นกราฟของกลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่าง ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% มีลักษณะชันลงมากกว่าเส้นกราฟของกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% แสดงว่าอัตราการลดลงของขนาดรอยโรคในช่วง 1-3 สัปดาห์แรกของการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับ โคลไทรมาโซล 1% และกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% มีความใกล้เคียงกัน แต่ ช่วงสัปดาห์ที่ 3 ถึงสัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา อัตราลดลงของขนาดรอยโรคในกลุ่มที่ได้รับยาผสม ระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% จะลดลงเร็วกว่าในกลุ่มที่ได้รับ ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.632$)

ปริมาณเชื้อราที่รอยโรคไคเคนพลาน์สก่อนและหลังการรักษา

ผลการตรวจเชื้อราที่รอยโรคไคเคนพลาน์สด้วยวิธีเพาะเชื้อแบบอิมพริ้นท์ในผู้ป่วยก่อนและหลังรับการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทุกรายในกลุ่มที่ได้รับยาผสม ระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% ตรวจไม่พบเชื้อแคนดิดาที่ บริเวณรอยโรคหลังการรักษา 4 สัปดาห์ แม้ว่าก่อนการรักษามีผู้ป่วยบางรายในกลุ่มนี้ตรวจพบเชื้อ แคนดิดาที่รอยโรคอยู่ 7 ราย (ร้อยละ 58.33) ซึ่งความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.014$) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ตรวจพบเชื้อแคนดิดาเพิ่มขึ้น จาก 2 ราย (ร้อยละ 16.67) เมื่อก่อนการรักษา ไปเป็น 5 ราย (ร้อยละ 41.67) หลังการรักษา 4 สัปดาห์ ซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.063$) ผลการตรวจหาเชื้อราบริเวณรอย โรคก่อนและหลังการรักษาแสดงได้ดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงผลการตรวจเชื้อราที่รอยโรคไลเคนพลาเนัส ก่อนและหลังการรักษาด้วย
ยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%และโคลไทรมาโซล 1%(FAC)
และยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1 % (FA)เป็นเวลา 4 สัปดาห์

Group	Patients	Imprint score	
		Before treatment	After treatment
FAC	1	1	0
	2	0	0
	3	1	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	3	0
	7	1	0
	8	1	0
	9	0	0
	10	0	0
	11	3	0
	12	1	0
FA	1	0	2
	2	1	2
	3	0	2
	4	0	0
	5	0	1
	6	0	0
	7	0	0
	8	1	1
	9	0	0
	10	0	0
	11	0	0
	12	0	0

(Note : Imprint score 0 = ไม่พบโคโคนีของเชื้อรา , 1 = พบตั้งแต่ 1 โคโคนีแต่ < 25% ของพื้นที่ของ
ฟองน้ำบน agar , 2 = \geq 25% แต่ < 50% ของพื้นที่ของฟองน้ำบน agar , 3 = \geq 50% แต่ < 75% ของพื้นที่
ของฟองน้ำบน agar , 4 = \geq 75% - 100% ของพื้นที่ของฟองน้ำบน agar)

อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย

อภิปรายผลการวิจัย

ผลจากการให้ผู้ป่วยโรคไมเกรนพลาเน็ตส์เลือกให้ยาทำให้ได้ลักษณะของผู้ป่วยที่ใช้ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และผู้ป่วยที่ใช้ยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไตรมาโซล 1% คล้ายคลึงกันในด้านเพศ อายุ ชนิดและตำแหน่งที่เป็นตัวแทนของรอยโรคใกล้เคียงกัน แต่ระยะเวลาการเกิดรอยโรคไมเกรนพลาเน็ตส์ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาผสมจะสูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลนประมาณ 12 เดือนโดยเฉลี่ย และจากประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วย พบว่ามีผู้ป่วย 2 รายซึ่งอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน เป็นโรคความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดสูง และไขข้ออักเสบ โดยผู้ป่วยรายแรกรับประทานยา atenolol และ sirolimus เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยรายที่ 2 รับประทานยา celecoxib เพื่อรักษาโรคไขข้ออักเสบ เมื่อพิจารณาระยะเวลาระหว่างการเกิดรอยโรคไมเกรนพลาเน็ตส์ในช่องปากกับการรับประทานยา พบว่าผู้ป่วยรายแรกมีประวัติเป็นไมเกรนพลาเน็ตส์ในช่องปากมานาน 7 ปี แต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดสูงและรับประทานยามาประมาณ 1 ปี 6 เดือน และผู้ป่วยรายที่ 2 มีประวัติเป็นโรคไมเกรนพลาเน็ตส์ในช่องปากมานาน 10 ปีแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขข้ออักเสบและรับประทานยามาประมาณ 4 เดือน ดังนั้นยาที่รับประทานดังกล่าว จึงไม่น่าจะเป็นสาเหตุให้เกิดรอยโรคคล้ายไมเกรนพลาเน็ตส์ในช่องปากขึ้น

การศึกษาในครั้งนี้ ทำการประเมินประสิทธิผลและประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ชนิดต่อผู้ป่วยโรคไมเกรนพลาเน็ตส์ในช่องปาก โดยการวัดระดับความเจ็บด้วย visual analogue scale , วัดขนาดรอยแดงของรอยโรค และตรวจหาเชื้อราในช่องปากด้วยวิธีการเพาะเชื้อแบบอิมพริ้นท์ มีผู้ศึกษาพบว่าระดับความเจ็บที่วัดโดย visual analogue scale มีความถูกต้อง(Validity) โดยมีความสัมพันธ์(Correlation)กับระดับความเจ็บที่วัดโดย simple descriptive pain ($r = 0.75, p < 0.01$)⁽¹²⁸⁾ โดยข้อได้เปรียบในการใช้ visual analogue scale ในการวัดระดับความเจ็บคือลักษณะของเครื่องมือวัดที่เป็นสเกลซึ่งต่างจากเครื่องมือวัดอาการเจ็บชนิดอื่นๆ ทำให้สามารถอ่านผลเป็นร้อยละของความแตกต่างระหว่างการวัดความเจ็บในแต่ละช่วงเวลาที่ทำกรวัดได้ การวัด

ขนาดรอยแดงของรอยโรคเป็นวิธีที่ดัดแปลงมาจากการศึกษาของ Harpenau และคณะ⁽⁷³⁾ ในปีค.ศ. 1995 ซึ่งทำการบันทึกขนาดรอยโรคบนแผ่นพลาสติกที่มีเส้นตาราง (intraoral grid) แต่ในการศึกษานี้ใช้เพียงแผ่นพลาสติกใส เนื่องจากไม่ต้องการให้มีเส้นมาบังขอบเขตของรอยโรค และการตรวจหาเชื้อราบริเวณรอยโรคก่อนและหลังการรักษาด้วยวิธีเพาะเชื้อแบบอิมพริ้นท์ เป็นวิธีที่สามารถทำได้ง่ายและมีความไวสูงคือที่ร้อยละ 94 เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี concentrated rinse culture และ neat rinse culture⁽¹²⁹⁾

การศึกษาในครั้งนี้ ประสิทธิภาพของยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ต่อการรักษาผู้ป่วยโรคเอนแพลานต์ในช่องปาก มีค่าค่อนข้างต่ำ (ผู้ป่วยร้อยละ 25 ที่มีรอยโรคหายไปหมด) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปีค.ศ. 1992 , Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ ในปีค.ศ. 1997 , Buajeeb และคณะ⁽¹⁹⁾ ในปีค.ศ. 2000 และลัดดา เหลืองจามีกร และคณะ⁽¹¹⁵⁾ ในปีพ.ศ. 2532 ซึ่งรายงานไว้ที่ร้อยละ 50-76 ที่เป็นเช่นนี้อาจเกิดเนื่องมาจาก (1) ความถี่ของการทายาที่รอยโรคและปริมาณของยาที่ใช้ ซึ่งพบว่าจำนวนครั้งของการทายาในการศึกษาของ Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปีค.ศ. 1992 , Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ ในปีค.ศ. 1997 , Buajeeb และคณะ⁽¹⁹⁾ ในปีค.ศ. 2000 และลัดดา เหลืองจามีกรและคณะ⁽¹¹⁵⁾ ในปีพ.ศ. 2532 จะให้ผู้ป่วยทายาวันละ 4 ครั้งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษานี้ที่มีความถี่ของการใช้ยาน้อยกว่าคือ 3 ครั้งต่อวัน (2) รูปแบบของยาในการศึกษานี้เป็นชนิดเจล ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปีค.ศ. 1992 และ Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ ในปีค.ศ. 1997 ซึ่งใช้ยาในรูปขี้ผึ้ง (orabase) เนื่องจากมีรายงานว่าการใช้วิธีปิดทับด้วยยาที่ทา (occlusion) โดยการใช้แผ่นพลาสติกหรือขี้ผึ้ง ทำให้มีการซึมของยาได้ดีกว่าการทายาโดยไม่ปิดทับ⁽¹³⁰⁾ ดังนั้นอาจมีความเป็นไปได้ว่ายาในรูปเจลซึ่งมีความเหนียวน้อยกว่ายาในรูปขี้ผึ้ง อาจมีการยึดติดในช่องปากที่มีความเปียกชื้นได้น้อยกว่า ทำให้ระยะเวลาที่ยาสัมผัสอยู่กับรอยโรคน้อยกว่ายาชนิดขี้ผึ้ง ประสิทธิภาพของยาจึงอาจลดลง

เนื่องจากอัตราการลดลงของอาการเจ็บและขนาดของรอยโรคในระยะ 1-3 สัปดาห์แรกของการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% หรือยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% ใกล้เคียงกัน จึงมีความเป็นไปได้ที่เชื้อราอาจไม่ได้เป็นปัจจัยร่วมที่ก่อให้เกิดโรคเอนแพลานต์เพราะถ้าเชื้อราเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกิดโรคเอนแพลานต์แล้ว อัตราการลดลงของอาการเจ็บและขนาดของรอยโรคหลังจากได้รับยาผสม ควรจะลด

ลงเร็วกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลนเพียงอย่างเดียว ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ไม่สนับสนุนสมมติฐานที่ว่าเชื้อราอาจเป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรคไลเคนพลาเนตัส

เมื่อพิจารณาในช่วงสัปดาห์ที่ 3-4 ของการรักษา จะเห็นได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาผสมมีแนวโน้มที่ขนาดของรอยโรคจะลดลงเร็วกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลนเพียงอย่างเดียว สาเหตุที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องมาจากปริมาณเชื้อราที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยบางรายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลนเพียงอย่างเดียวหลังการรักษา โดยปริมาณเชื้อราที่เพิ่มขึ้นอาจทำให้เกิดรอยแดงปะปนกับรอยแดงของโรคไลเคนพลาเนตัส แม้ว่าความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.632$) ซึ่งอาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีขนาดเล็ก การทดลองโดยเพิ่มระยะเวลาของการศึกษาออกไปมากกว่า 4 สัปดาห์ หรือเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (จากการคำนวณตัวอย่างผู้ป่วยตาม graphical method⁽¹³¹⁾ พบว่าต้องการผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาเป็นจำนวนทั้งหมด 320 คน ในกรณีที่ต้องการ power of the test ที่ 80%) ร่วมกับการวัดปริมาณเชื้อราที่รอยโรคทุกครั้งที่วัดขนาดของรอยโรค จะช่วยพิสูจน์สมมติฐานดังกล่าว

มีผู้ป่วยที่มีเชื้อราที่รอยโรคเพิ่มขึ้นจำนวน 4 คน (ร้อยละ 33.33) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทาวยโรคด้วยยาฟลูโอซิโนโลนเพียงอย่างเดียว นาน 4 สัปดาห์ ข้อมูลนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Thongprasom และคณะ⁽¹⁷⁾ ในปีค.ศ. 1992 , Buajeeb และคณะ⁽¹⁸⁾ ในปีค.ศ. 1997 , Buajeeb และคณะ⁽¹⁹⁾ ในปีค.ศ. 2000 , ลัดดา เหลืองจามีกรและคณะ⁽¹¹⁵⁾ ในปีพ.ศ. 2532 และ Thongprasom และคณะ⁽¹¹⁶⁾ ในปีค.ศ. 2003 ที่รายงานว่ามีการติดเชื้อราที่รอยโรคไลเคน พลาเนตัส ร้อยละ 2-47 เมื่อทาวยโรคด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เป็นระยะเวลา 1 - 24 เดือน

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทาวยโรคด้วยยาผสมนาน 4 สัปดาห์ ตรวจไม่พบเชื้อราในผู้ป่วยทุกราย ทั้งที่ตรวจพบเชื้อราที่รอยโรคก่อนการใช้ยา จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 58.33) ดังนั้นการผสมยาโคลไทรมาโซล 1% ลงในยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% สามารถลดปริมาณเชื้อราที่รอยโรคได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Gonzalez-Moles และคณะ⁽²⁵⁾ ในปีค.ศ. 2002 ที่พบว่า การผสมยาต้านเชื้อรานิสเตตินลงในยาโคลเบตาโซล โพรพิริโอเนต สามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อราที่รอยโรคไลเคนพลาเนตัสได้

ผลของการศึกษานี้ แสดงให้เห็นถึงข้อดีในการผสมยาโคลไทรมาโซล 1% ลงในยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เพื่อรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียส คือ ลดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราที่รอยโรคระหว่างการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติแล้ว ยังต้องคำนึงถึงข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาผสมด้วย เช่น โอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาโคลไทรมาโซล ได้แก่ อาการคลื่นไส้และระคายเคืองกระเพาะอาหาร ซึ่งมีรายงานพบประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยซึ่งใช้ยาโคลไทรมาโซลชนิดอม⁽³⁰⁾ และโอกาสเกิดเชื้อราสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาโคลไทรมาโซลหากผู้ป่วยใช้ยาไม่สม่ำเสมอ มีรายงานที่ศึกษาโอกาสการดื้อยาโคลไทรมาโซลของเชื้อราในช่องปากไว้ว่า ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องซึ่งเคยได้รับยาโคลไทรมาโซลติดต่อกัน ตั้งแต่ 3-240 วัน เฉลี่ย 42 วัน เมื่อทำการเก็บตัวอย่างด้วยวิธีอิมพิดียมสเมียร์บริเวณ oropharynx แล้วนำมาเพาะเชื้อ เพื่อตรวจหาค่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของยาโคลไทรมาโซลต่อเชื้อราในช่องปาก เปรียบเทียบกับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่เคยได้รับยาต้านเชื้อรา พบว่าค่า MIC ของเชื้อราในช่องปากต่อยาโคลไทรมาโซลในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน⁽¹³²⁾

สรุปผลการศึกษา

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ ทำให้สรุปได้ว่า

1. การผสมยาโคลไทรมาโซล 1 % ลงในยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เจล ทำให้ยาผสมที่ได้มีคุณสมบัติต้านเชื้อแคนดิดาได้
2. อาการเจ็บและขนาดของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาด้วยยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% และกลุ่มที่รักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
3. ยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับโคลไทรมาโซล 1% สามารถลดปริมาณเชื้อราที่รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปาก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% มีแนวโน้มเพิ่มปริมาณเชื้อราที่รอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะ

ยาผสมระหว่างยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1 % เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากที่ติดเชื้อรา และใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเกิดการติดเชื้อราได้ง่ายในระหว่างการใช้อยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ เนื่องจากยาผสมที่ได้จะช่วยลดปริมาณเชื้อราที่รอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากโดยไม่ทำให้ประสิทธิภาพและประสิทธิภาพของยาฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ในการรักษาโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากลดลง



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Pindborg JJ, Mehta FS, Daftary DK, Gupta PC, Bhonsle RB. Prevalence of oral lichen planus among 7639 Indian villagers in Kerala, South India. *Acta Derm Venereol* 1972; 52: 216-20.
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. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus--a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-6.
4. กอบกาญจน์ ทองประสม. รอยโรคในช่องปากที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน. พิมพ์ครั้งที่ 2 . กรุงเทพมหานคร : สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2543.
5. 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.
6. Brown RS, Bottomley WK, Puente E, Lavigne GJ. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 69-72.
7. Chainani-Wu N, Silverman S, Jr., Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001;132: 901-9.
8. Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 174-7.
9. Katta R. Lichen planus. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3319-24, 3327-8.
10. Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque MJ, Garcia-Diez A. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996; 134: 715-9.

11. Bagan JV, Ramon C, Gonzalez L, Diago M, Milian MA, Cors R, et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 532-6.
12. Nagao Y, Sata M, Abe K, Tanikawa K, Kameyama T. Immunological evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 1997; 32: 324-9.
13. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol* 1988; 17: 213-8.
14. Kovesi G, Banoczy J. Follow-up studies in oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1973; 2: 13-9.
15. Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. *J Oral Pathol* 1986; 15: 71-7.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 598-604.

21. Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 611-7.
22. ลัดดา เหลืองจามีกร, อารีย์ เจนกิตติวงศ์. การใช้สเตียรอยด์เฉพาะที่และยาต้านเชื้อราในการรักษาไลเคนพลาเนียในช่องปาก. รายงานผู้ป่วย 2 ราย. *ว.ทันต.* 2529; 36: 9-15.
23. Lundstrom IM, Anneroth GB, Holmberg K. Candida in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 226-38.
24. Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis* 1999; 5: 44-9.
25. Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A, Isabel IR, Gonzalez-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 264-70.
26. Langsadi L, Jedlickova Z. Sensitivity of strains of candida albicans to jaritin , haloprogin , clotrimazole and miconazole. *Prosgard Med J* 1979; 55: 695-6.
27. Bassiouny A, Kamel T, Moawad MK, Hindawy DS. Broad spectrum antifungal agents in otomycosis. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 867-73.
28. Barkey WF. Striae and persistent tinea corporis related to prolonged use of betamethasone dipropionate 0.05% cream/clotrimazole 1% cream (Lotrisone cream). *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 518-9.
29. Wolfgang PR. The interaction of corticosteroids and antimicrobial agents used in topical therapy. *Br J Dermatol* 1971; 84: 582-9.
30. Hardman JG, Limbird LE. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* 10th international edition. McGraw Hill, 2001.
31. Cada DJ, Covington TR, Generali JA, Hebel SK, Hussar DA, Lasagna L, et al. *Drug Facts and Comparisons.* 56th edition. Facts and comparisons, St Louis: A Wolters Kluwer Company, 2002.

32. Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 141-7.
33. Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadio DJ, Mulford MI. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 318-21.
34. Garden JM, Freinkel RK. Systemic absorption of topical steroids. Metabolic effects as an index of mild hypercortisolism. *Arch Dermatol* 1986; 122:1007-10.
35. Bennett JE. Chemotherapy of systemic mycoses. *N Engl J Med* 1974; 290:320-3.
36. Montes LF, Soto TG, Parker JM, Ramer GN. Clotrimazole troches: a new therapeutic approach to oral candidiasis. *Cutis* 1976; 17: 277-80.
37. Kirkpatrick CH, Alling DW. Treatment of chronic oral candidiasis with clotrimazole troches. A controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1978; 299:1201-3.
38. Gombert ME, duBouchet L, Aulicino TM, Butt KM. A comparative trial of clotrimazole troches and oral nystatin suspension in recipients of renal transplants. Use in prophylaxis of oropharyngeal candidiasis. *Jama* 1987; 258: 2553-5.
39. Thamlikitkul V, Danpakdi K, Visuthisakchai S, Kulpreedarat T. Randomized controlled trial of clotrimazole troche and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis. *J Med Assoc Thai* 1988; 71: 654-8.
40. 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.
41. Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14: 431-58.
42. Sharma R, Maheshwari V. Childhood lichen planus: a report of fifty cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 345-8.
43. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31-42.
44. Shklar G, McCarthy PL. The oral lesions of lichen planus. Observations on 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1961; 14: 164-81.

45. Sugarman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J* 2002; 47: 290-7.
46. Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin* 2003; 21: 79-89.
47. Silverman S, Jr., Griffith M. Studies on oral lichen planus. II. Follow-up on 200 patients, clinical characteristics, and associated malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 37: 705-10.
48. McClatchey KD, Silverman S, Jr., Hansen LS. Studies on oral lichen planus. III. Clinical and histologic correlations in 213 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 39: 122-9.
49. Allen CM, Beck FM, Rossie KM, Kaul TJ. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 44-6.
50. Lundstrom IM. Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 16-24.
51. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 55-8.
52. Bolewska J, Holmstrup P, Moller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 39-42.
53. Frykholm KO, Frithiof L, Fernstrom AI, Moberger G, Blohm SG, Bjorn E. Allergy to copper derived from dental alloys as a possible cause of oral lesions of lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1969; 49: 268-81.
54. Finne K, Goransson K, Winckler L. Oral lichen planus and contact allergy to mercury. *Int J Oral Surg* 1982; 11: 236-9.
55. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report. *Acta Odontol Scand* 1988; 46: 63-5.
56. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 593-619.

57. Farmer ER. The histopathology of graft-versus-host disease. *Adv Dermatol* 1986; 1: 173-88.
58. Rice PJ, Hamburger J. Oral lichenoid drug eruptions: their recognition and management. *Dent Update* 2002; 29: 442-7.
59. Lamey PJ, McCartan BE, MacDonald DG, MacKie RM. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 44-9.
60. Andreasen JO. Oral manifestations indiscoid and systemic lupus erythematosus. I. Clinical investigation. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 295-310.
61. Andreasen JO. Oral lichen planus. II. A histologic evaluation of 97 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 158-66.
62. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 518-39.
63. Schiodt M, Holmstrup P, Dabelsteen E, Ullman S. Deposits of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus, and leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51: 603-8.
64. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 586-92.
65. 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.
66. Carrozzo M, Gandolfo S, Carbone M, Colombatto P, Broccoletti R, Garzino-Demo P, et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 527-33.
67. Klanrit P, Thongprasom K, Rojanawatsirivej S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Hepatitis C virus infection in Thai patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2003; 9: 292-7.

68. Tanei R, Watanabe K, Nishiyama S. Clinical and histopathologic analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C. *J Dermatol* 1995; 22: 316-23.
69. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo CG. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 65-6.
70. Van der Meij EH, van der Waal I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus : a report from the Netherlands. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 255-8.
71. Hampf BG, Malmstrom MJ, Aalberg VA, Hannula JA, Vikkula J. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 429-32.
72. 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.
73. Harpenau LA, Plemons JM, Rees TD. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 161-7.
74. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5: 196-205.
75. Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 585-90.
76. Sloberg K, Hersle K, Mobacken H, Thilander H. Severe oral lichen planus: remission and maintenance with vitamin A analogues. *J Oral Pathol* 1983; 12: 473-7.
77. Gorsky M, Raviv M. Efficacy of etretinate (Tigason) in symptomatic oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 52-5.
78. Petruzzi M, De Benedittis M, Grassi R, Cassano N, Vena G, Serpico R. Oral lichen planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. *Oral Dis* 2002; 8: 291-5.

79. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323: 290-4.
80. Levell NJ, Macleod RI, Marks JM. Lack of effect of cyclosporin mouthwash in oral lichen planus. *Lancet* 1991; 337: 796-7.
81. Bekersky I, Lilja H, Lawrence I. Tacrolimus pharmacology and nonclinical studies: from FK506 to protopic. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20: 226-32.
82. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1335-8.
83. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 35-41.
84. Bagan JV, Silvestre FJ, Mestre S, Gisbert C, Bermejo A, Agramunt J. Treatment of lichen planus with griseofulvin. Report of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 608-10.
85. Naylor GD. Treating erosive lichen planus with griseofulvin. *Quintessence Int* 1990; 21: 943-7.
86. Ronbeck BA, Lind PO, Thrane PS. Desquamative gingivitis: preliminary observations with tetracycline treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 694-7.
87. Walchner M, Messer G, Salomon N, Plewig G, Rocken M. Topical tetracycline treatment of erosive oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 92-3.
88. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 609-12.
89. Bogaert H, Sanchez E. Lichen planus: treatment of thirty cases with systemic and topical phenytoin. *Int J Dermatol* 1990; 29: 157-8.
90. Lu SY, Chen WJ, Eng HL. Dramatic response to levamisole and low-dose prednisolone in 23 patients with oral lichen planus: a 6-year prospective follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 705-9.

91. Da Nagao Y, Sata M, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T. Effectiveness of glycyrrhizin for oral lichen planus in patients with chronic HCV infection. *J Gastroenterol* 1996; 31: 691-5.
92. Dereure O, Basset-Seguin N, Guilhou J. Erosive lichen planus : Dramatic response to thalidomide. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1392-3.
93. Camisa C, Popovsky JL. Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1442-3.
94. Hodak E, Yosipovitch G, David M, Ingber A, Chorev L, Lider O, et al. Low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) is beneficial in lichen planus: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 564-8.
95. Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral erosive/ulcerative lichen planus: preliminary findings in an open trial of sulodexide compared with cyclosporine (ciclosporin) therapy. *Int J Dermatol* 2003; 42: 308-11.
96. Sardella A, Demarosi F, Oltolina A, Rimondini L, Carrassi A. Efficacy of topical mesalazine compared with clobetasol propionate in treatment of symptomatic oral lichen planus. *Oral Dis* 1998; 4: 255-9.
97. Sato M, Yoshida H, Yanagawa T, Yura Y, Urata M, Nitta T, et al. Therapeutic effect of human fibroblast interferon on premalignant lesions arising in oral mucosa. A pilot study. *Int J Oral Surg* 1985; 14: 184-94.
98. Hildebrand A, Kolde G, Luger TA, Schwarz T. Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alfa-2b. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 880-3.
99. Pedersen A. IFN-alpha cream in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis* 1998; 4: 155-6.
100. Prozter U, Ochsendorf FR, Leopolder - Ochsendorf A, Holtermuller KH. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 104: 903-5.
101. Nagao Y, Sata M, Ide T, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K, et al. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1171-4.

102. Sugiyama T, Shimizu M, Ohnishi H, Noguchi N, Iwata K, Kojima Y, et al. Clinical evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C: the role of interferon treatment. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2000; 97: 568-74.
103. Guijarro Guijarro B, Lopez Sanchez AF, Hernandez Vallejo G. Presence of lichen planus during a course of interferon alpha-2a therapy for a viral chronic C hepatitis. *Med Oral* 2001; 6: 358-63.
104. Vedtofte P, Holmstrup P, Hjorting-Hansen E, Pindborg JJ. Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 656-64.
105. Loitz GA, O'Leary JP. Erosive lichen planus of the tongue treated with cryosurgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 580-2.
106. Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO₂ laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 19-24.
107. Loh HS. A clinical investigation of the management of oral lichen planus with CO₂ laser surgery. *J Clin Laser Med Surg* 1992; 10: 445-9.
108. Tamizi M, Moayed M. Treatment of gingival lichen planus with a free gingival graft: a case report. *Quintessence Int* 1992; 23: 249-51.
109. Katz J, Goultchin J, Benoliel R, Rotstein I, Pisanty S. Lichen planus evoked by periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 263-5.
110. Lundquist G, Forsgren H, Gajecki M, Emtestam L. Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 554-8.
111. Kuusilehto A, Lehtinen R, Happonen RP, Heikinheimo K, Lehtimäki K, Jansen CT. An open clinical trial of a new mouth-PUVA variant in the treatment of oral lichenoid lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 502-5.
112. Forman AB, Roenigk HH, Caro WA. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol* 1989; 125: 515-9.
113. Setterfield JF, Black MM, Challacombe SJ. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 176-82.

114. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 295-300.
115. ลัดคณา เหลืองจามีกร, กอบกาญจน์ ทองประสม, วณิ ทวีทรัพย์. การใช้สารละลาย ฟลูออซิโนโลน อเซทโทไนด์กับไตรแอมซิโนโลน อเซทโทไนด์ในออร่าเบส รักษาไลเคน พลา นัสในช่องปาก. *ว.ทันต.* 2532; 75:156-67.
116. 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.
117. ลัดคณา เหลืองจามีกร, ธนสิทธิ์ เสรีรัตน์. โรคติดเชื้อรา:สภาวะแทรกซ้อนในการใช้ สเตียรอยด์เฉพาะที่(รายงานผู้ป่วย 2 ราย). *ว.ทันต. จุฬาลงกรณ์* 2529; 9: 115-24.
118. Holmstrup P, Dabelsteen E. The frequency of Candida in oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 1974; 82: 584-7.
119. Simon M, Jr., Hornstein OP. Prevalence rate of Candida in the oral cavity of patients with oral Lichen planus. *Arch Dermatol Res* 1980; 267: 317-8.
120. Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 48-54.
121. Hatchuel DA, Peters E, Lemmer J, Hille JJ, McGaw WT. Candidal infection in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 172-5.
122. Ellepola ANB, Samaranayake LP. Antimycotic agents in oral candidosis : an overview :2. Treatment of oral candidosis. *Dent Update* 2000; 27:165-74.
123. Ellepola AN, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11:172-98.
124. วณิดา แสงอลังการ. ยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาโรคติดเชื้อราในช่องปาก. *ว.ทันต.* 2534; 41:127-33.
125. Macura AB. The influence of some antifungal drugs on in vitro adherence of *C. albicans* to human buccal epithelial cells. *Mycoses* 1988; 31: 71-6.

126. Ruskin JD, Wood RP, Bailey MR, Whitmore CK, Shaw BW. Comparative trial of oral clotrimazole and nystatin for oropharyngeal candidiasis prophylaxis in orthotopic liver transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 567-71.
127. Shechtman LB, Funaro L, Robin T, Bottone EJ, Cuttner J. Clotrimazole treatment of oral candidiasis in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 1984; 76:91-4.
128. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2:175-84.
129. Samaranayake LP, MacFarland TW, Lamey PJ, Ferguson MM. A comparison of oral rinse and imprint sampling techniques for the detection of yeast, coliform and *Staphylococcus aureus* carriage in the oral cavity. *J Oral Pathol* 1986; 15: 386-8.
130. Feldmann RJ, Maibach HI. Penetration of ¹⁴C hydrocortisone through normal skin: The effect of stripping and occlusion. *Arch Dermatol* 1965; 91: 661-6.
131. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. 1st edition. Great Britain :T.J.Press(Padstow)Ltd ,1991.
132. Fan-Havard P, Capano D, Smith MS, Mangia A, Eng HKR. Development of resistance in *Candida* isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2302-5.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

เอกสารประกอบคำแนะนำการศึกษาผู้ป่วยโรคไตเคเนพลาเน็สในช่องปาก ไบบันติกข้อมูลผู้ป่วย และผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

เอกสารประกอบคำแนะนำการศึกษาผู้ป่วยโรคไตเคเนพลาเน็สในช่องปาก

ผู้ทำการวิจัยหลัก	ทพญ. ภัทราญุ แต่บรรพกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	อ.ทพ.ดร. สุกิจ ภัทรมาลัย ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อ.ทพญ. พัชรา พิพัฒน์โกวิท ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคไตเคเนพลาเน็สในช่องปาก

ท่านได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตเคเนพลาเน็สในช่องปาก ซึ่งเป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด โรคนี้เกิดขึ้นมักเป็นเรื้อรังและทำให้มีอาการปวดแสบปวดร้อน ในปัจจุบันยังไม่มียาชนิดใดสามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้ มีเพียงยาที่ลดอาการปวดแสบและแดงได้

ท่านเป็นผู้หนึ่งที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไตเคเนพลาเน็ส ด้วยยาทาเฉพาะที่ 2 ชนิดคือ ยาสเตียรอยด์ ชื่อ ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ซึ่งเป็นยามาตรฐานที่ใช้รักษาโรคนี้ในปัจจุบันที่คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และที่กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสระบุรี ซึ่งมีคุณสมบัติลดอาการอักเสบและลดอาการเจ็บปวด ส่วนยาอีกชนิดหนึ่งคือยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ และยาต้านเชื้อราชื่อ โคลโทรมาโซล

ในการศึกษาวิจัยนี้ผู้วิจัยต้องการเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไตเคเนพลาเน็สในช่องปากระหว่างยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าว โดยโอกาสที่ท่านจะได้รับยาชนิดใดจะเป็นไปโดยการสุ่ม ผู้วิจัยจะทำการศึกษาโดยอาจต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยในครั้งแรกก่อนการรักษา , ตรวจหาเชื้อราบริเวณแผลและทำการประเมินผลการรักษาโดยการตรวจในช่องปาก หากท่าน ตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ท่านจะต้องกลับไปพบทันตแพทย์ตามนัดเพื่อตรวจและรับยา โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ สัปดาห์ละ 1 ครั้งเป็นระยะเวลา 1 เดือน

ผู้วิจัยได้แจ้งให้ท่านทราบถึงวัตถุประสงค์ วิธีการและรายละเอียดของการศึกษาที่ท่านจะเข้าร่วมในกลุ่มศึกษานี้ โดยที่ท่านจะได้รับการรักษารอยโรคไตเคเนพลาเน็สในช่องปากด้วยยาหนึ่งในสองชนิดดังกล่าว และทำการใช้ยาตามคำแนะนำของผู้วิจัย

ประโยชน์ที่จะได้รับการศึกษา

ท่านจะได้รับการรักษาโรคไขข้อเคลือบฟันในช่องปากด้วยยาสเตรอยด์เฉพาะที่หรือยาผสมระหว่าง ยาสเตรอยด์และยาต้านเชื้อรา โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ จะใช้เป็นแนวทางในการ รักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคไขข้อเคลือบฟันในช่องปากรายอื่น ๆ ต่อไปในอนาคต

อันตรายจากการใช้ยานี้

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาสเตรอยด์เฉพาะที่ อาจทำให้เกิดอาการปวดแสบปวดร้อนหรือระคายเคือง ในระยะเวลาสั้นๆ ภายหลังจากที่ทายาไปแล้ว และอาจเกิดการติดเชื้อราแคนดิดาขึ้นได้ในช่องปาก แต่สามารถ รักษาให้หายได้ด้วยยาต้านเชื้อรา สำหรับยาโคลโทรมาโซล อาจทำให้มีอาการระคายเคืองบริเวณที่ป้าย ผู้วิจัย รับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆจากการใช้ยาดังกล่าวจะทำการรักษาพยาบาลให้โดยไม่คิดมูลค่า โดยผู้รับผิดชอบ คือ ทพญ. ภัทรายุ แต่บรรพกุล ซึ่งสามารถติดต่อได้ที่ คลินิกบัณฑิตศึกษา ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะ ทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 02-2188768 (ในเวลาราชการ) และ 02-3310806 (นอก เวลาราชการ)

ความร่วมมือในการศึกษา

แม้ว่าผู้วิจัยจะมีความปรารถนาให้ท่านเข้าร่วมการศึกษา แต่ความร่วมมือในการศึกษานี้เป็นไปด้วย ความสมัครใจ และการเข้าร่วมหรือการปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาของท่าน ผู้วิจัยยินดี จะตอบข้อข้องใจของท่านด้วยความเต็มใจและจะเก็บข้อมูลของท่านเป็นความลับ โดยจะนำเสนอในรูปผล งาน วิจัยรวมเท่านั้น พร้อมกันนี้ท่านจะได้รับสำเนายินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วย 1 ชุด ท่านสามารถหยุดการรักษา นี้ และยกเลิกการยินยอมเข้าร่วมในโครงการศึกษานี้ได้ตลอดเวลา โดยจะไม่เกิดความเสียหายและไม่มีผลต่อการดู แลรักษาต่อท่าน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เรื่อง การเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไคเนพลานัสในช่องปากระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%
กับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1%

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และได้ซักถามเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการศึกษา รวมทั้งทราบผลดี ผล
ข้างเคียง ความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นและวิธีการวิจัยครั้งนี้โดยละเอียดแล้วและมีความเข้าใจทุกประการ ข้าพเจ้า
อนุญาตให้ผู้วิจัยถ่ายภาพบริเวณที่เป็นรอยโรค และได้ลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาค้างนี้ด้วยความ
สมัครใจ

.....
(.....) ผู้เข้าร่วมโครงการ
วันที่...../...../.....

.....
(ทพญ. ภัทราญ แต่บรรพกุล) ผู้ทำการวิจัย
วันที่...../...../.....

.....
(.....) พยาน
วันที่...../...../.....

.....
(.....) พยาน
วันที่...../...../.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

No.....

แบบสอบถาม

1. ข้อมูลทั่วไป

Study code.....อายุปี เพศ M F

2. ประวัติสุขภาพทั่วไป

	No	Yes		No	Yes
1. Allergies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9. Hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Current medication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10. Blood dyscrasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11. Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Epilepsy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12. Liver disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Head/Neck radiation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13. Kidney disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Thyroid disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14. Pregnancy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Lung disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15. Contagious disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Heart disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

3. ประวัติรอยแผลในช่องปาก และการรักษา

ผู้ป่วยสังเกตเห็นรอยโรคครั้งแรกเมื่อใด

ระยะเวลาที่เป็นแผลในช่องปาก.....เดือน

ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษามาก่อนหรือไม่

 ไม่เคย เคย ได้แก่ 1.เป็นระยะเวลา.....เดือน

2.เป็นระยะเวลา.....เดือน

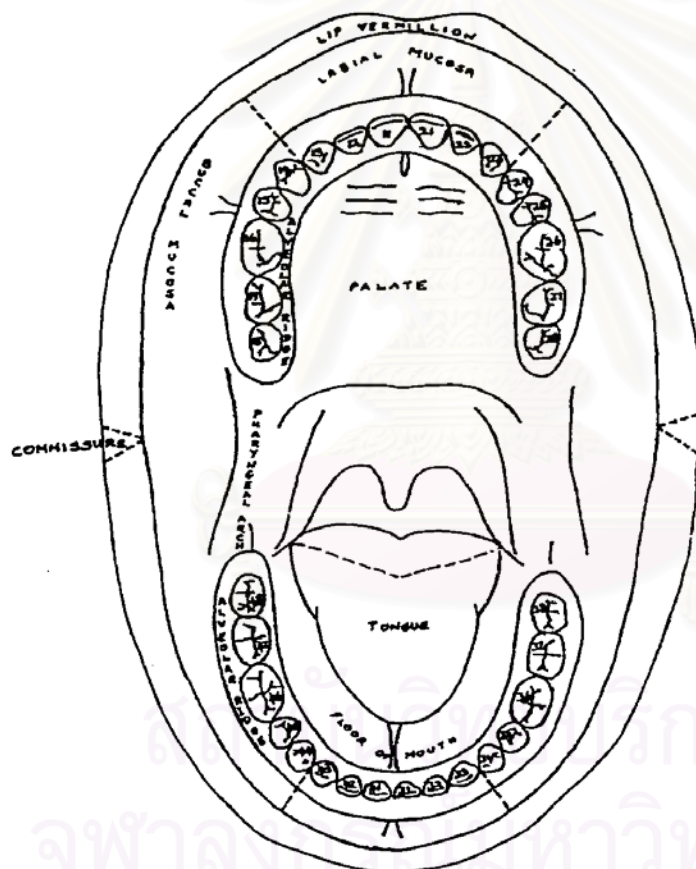
3.เป็นระยะเวลา.....เดือน

4. เกณฑ์การคัดเข้า

	No	Yes
1. มีอาการเจ็บแผล	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. มีรอยแดงและ/หรือแผลถลอก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. พบลักษณะลายเส้นสีขาวเป็นร่างแห	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ผลทางพยาธิวิทยาเป็นไลเคนพลาเนียส (ในกรณีทำ biopsy)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. ตำแหน่งของแผลในช่องปาก

หมายเหตุ ให้ทำเครื่องหมาย (*) บริเวณตำแหน่งที่เป็น marker lesion



No.....

Study code.....

Days 0 , 7 , 14 , 21 , 28

ยาที่ได้รับ ยา A ยา B

การประเมินผลการรักษา

1. ระดับอาการปวดหรืออาการไม่สบายของแผล

ไม่มีอาการผิดปกติ

มีอาการปวดมากที่สุด(ที่เคยรู้สึกมา)

2. ขนาดของรอยแดงของ marker lesion =ตร.มม.

3. การตรวจหาเชื้อราในช่องปากด้วยวิธี imprint culture

Score 0 1 2 3 4

หมายเหตุ

.....
.....
.....
.....

งานบริการวิจัยและพัฒนา
เลขรับ..... 212
วันที่ 13 กค ๕6
เวลา.....

บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร 4455, 4493

ที่ วจ80/2546

วันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2546

เรื่อง แจ้งผลพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

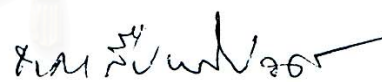
เรียน รองคณบดีฝ่ายวิจัย คณะทันตแพทยศาสตร์

จากการประชุมคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ครั้งที่ 6/2546 ในวันอังคารที่ 29 เมษายน พ.ศ. 2546 ได้พิจารณาโครงการวิจัย เรื่อง "การเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียในช่องปากระหว่างยาฟลูโอซิโนล อีเซทโทไนด์ 0.1% กับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนล อีเซทโทไนด์ 0.1% และ โคลไทรมาโซล 1%" ซึ่ง ทพ.ภัทธายุ แต่บรรพกุล เป็นผู้เสนอโครงการวิจัย

ที่ประชุมมีมติให้ผ่านปัญหาจริยธรรมได้

โดย คณะกรรมการฯ ขอแนะนำให้ใช้ผลทางพยาธิวิทยา หรืออาการคลินิก อย่างใดอย่างหนึ่งเท่านั้นในการวินิจฉัย และเพิ่มวันที่ในใบให้คำยินยอมด้วย

จึงเรียนมาเพื่อทราบ



(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)

รองคณบดีฝ่ายวิจัย

ทบทวน: ปวีร์ (อ) ภาสกร พงษ์



14 กค 46



No.170/2003

Study Protocol and Consent Form Approval

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

Study Title :Efficacy of 0.1% fluocinolone acetonide compared with combination of 0.1% fluocinolone acetonide and 1% clotrimazole in the treatment of oral lichen planus

Study Code :-

Centre :Chulalongkorn University

Principle Investigator :Miss Patrayu Taebunpakul

Protocol Date :January 28, 2003

Document Reviewed :-

This letter certifies that the aforementioned documents were reviewed and approved by Committee in compliance with the ICH/GCP.

Chairman of Ethics Committee :.....

(Professor Dr. Anek Aribarg)

Associate Dean for Research Affairs:.....

(Associate Professor Dr. Tada Sueblinwong)

Date of Approval :April 29, 2003

Approval Expire :April 29, 2006

* A list of the Ethics Committee members (names and positions) present at the Ethics Committee meeting on the date of approval of this study has been attached. This Study Protocol Approval Form will be forwarded to the Principal Investigator.



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก

(สำนักงานพัฒนางานวิจัยวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า)
315 ถนน วาสุกรี เขต วาสุกรี กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์, โทรสาร (662) 246-0066 ต่อ 93681

Q031h/46

วันที่ 12 พฤษภาคม 2546

เรื่อง แจ้งผลการพิจารณาโครงการวิจัย

เรียน ทันตแพทย์หญิง กัทราญ แต่บรรพกุล

ตามที่ท่านได้ส่งโครงการวิจัย เรื่อง "การเปรียบเทียบผลการรักษารอยโรคไลเคนพลาเนียช่องปาก ระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% กับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไตรมาโซล 1%" [Efficacy of 0.1% Fluocinolone Acetonide Compared with Combination of 0.1% Fluocinolone Acetonide and 1% Clotrimazole in the Treatment of Oral Lichen Planus] เพื่อพิจารณา ระเบียบวิธีวิจัยและจริยธรรมจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก นั้น ได้อนุมัติผ่าน เมื่อวันที่ 7 พฤษภาคม 2546

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

รองศาสตราจารย์ พันเอกหญิง

(อภรณ์นิกรมย์ เกตุปัญญา)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ข้อมูลอาการเจ็บและขนาดของรอยโรคในผู้ป่วยแต่ละรายในแต่ละสัปดาห์ และผลตรวจเชื้อราด้วยวิธีการเพาะเชื้อแบบอิมพริ้นท์

No. ID	size of lesion(mm. ²)					pain(VAS)					imprint culture		
	wk0	wk1	wk2	wk3	wk4	wk0	wk1	wk2	wk3	wk4	before	after	
FAC	1	121	95	83	42	16	5.3	2.3	1.2	0.4	0.1	1	0
	2	138	88	47	31	31	5.8	1.1	2.1	0.2	1.1	0	0
	3	88	41	26	54	25	3.5	2.0	0.4	0.4	0.8	1	0
	4	151	61	69	87	53	0.1	0.1	0	0.1	0.2	0	0
	5	48	41	25	24	17	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0	0
	6	143	108	86	65	0	7.6	7.0	5.0	4.3	3.5	3	0
	7	194	112	110	68	0	6.6	4.5	3.3	0.4	0.1	1	0
	8	150	103	114	92	93	4.4	3.2	3.0	2.0	2.0	1	0
	9	189	77	50	47	32	4.9	1.2	0.2	0	0	0	0
	10	117	51	41	35	40	6.7	3.4	0.5	0.4	0.2	0	0
	11	28	20	0	0	0	0.4	0	0	0	0	3	0
	12	99	61	40	22	11	5.0	4.5	3.2	2.2	0.8	1	0
FA	1	28	18	54	120	63	7.2	5.3	2.9	3.4	5.0	0	2
	2	133	104	56	74	81	5.3	4.7	4.8	4.9	4.8	1	2
	3	112	110	43	43	43	7.1	6.2	4.9	4.8	3.6	0	2
	4	101	97	84	51	23	10	9.5	6.1	5.2	1.0	0	0
	5	88	57	23	22	9	1.7	0	0	0	0	0	1
	6	105	35	36	35	25	6.8	5.9	3.8	3.8	2.6	0	0
	7	209	84	113	43	9	5.8	5.2	3.0	1.6	1.4	0	0
	8	46	26	19	0	0	1.2	0.3	0.2	0.1	0	1	1
	9	104	18	36	8	12	0.3	0.1	0.2	0.3	0.3	0	0
	10	102	42	21	21	21	6.3	1.1	0.8	0.4	0.1	0	0
	11	61	48	30	22	0	4.9	3.6	3.2	2.0	1.2	0	0
	12	97	73	37	0	0	9.1	7.3	0	0	0	0	0

Note : (FAC = combination of fluocinolone acetonide 0.1% and clotrimazole 1% , FA = fluocinolone acetonide 0.1%)

ภาคผนวก ค

ข้อมูลของการเตรียมเชื้อแคนดิดาที่ใช้ในการทดสอบยาทางห้องปฏิบัติการ

ตารางแสดงความเข้มข้นของเชื้อ *C. albicans* ต่อ 1 มิลลิลิตร ที่ค่า transmittance 70.3% ที่ความยาวคลื่น 530 นาโนเมตร โดยใช้เชื้อ *C. albicans* ที่อบที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

ครั้งที่	Dilution ของเชื้อแคนดิดาใน medium เพื่อหา CFU/ml	จำนวนโคโลนีต่อ 50 ไมโครลิตร งานที่ 1	จำนวนโคโลนีต่อ 50 ไมโครลิตร งานที่ 2	ค่าเฉลี่ยจำนวนโคโลนีต่อ 50 ไมโครลิตร	จำนวนโคโลนีต่อ 1 มิลลิลิตร
1	1 : 625	110	94	102	1.28×10^6
	1 : 500	138	122	130	1.30×10^6
	1 : 250	262	217	239.5	1.12×10^6
	1 : 125	477	402	439.5	1.09×10^6
2	1 : 625	98	79	88.5	1.11×10^6
	1 : 500	126	128	127	1.27×10^6
	1 : 250	236	209	222.5	1.11×10^6
	1 : 125	422	480	451	1.13×10^6

ภาคผนวก ง

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลอาการเจ็บ

การตรวจสอบการกระจายข้อมูลอาการเจ็บบริเวณรอยโรคในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาเนตในช่องปากที่ได้
รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลโทรมาโซล 1%

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	wk 0	wk 1	wk 2	wk 3	wk 4
N	12	12	12	12	12
Normal Parameters ^{a,b} Mean	4.250	2.500	1.633	.925	.792
Std. Deviation	2.567	2.105	1.649	1.288	1.036
Most Extreme Absolute Differences	.190	.148	.214	.325	.247
Positive	.167	.148	.214	.325	.247
Negative	-.190	-.117	-.161	-.236	-.222
Kolmogorov-Smirnov Z	.658	.514	.742	1.126	.855
Asymp. Sig. (2-tailed)	.779	.955	.640	.159	.458

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

การตรวจสอบการกระจายข้อมูลอาการเจ็บบริเวณรอยโรคในกลุ่มผู้ป่วยไคเคนพลาเนตในช่องปากที่ได้
รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	wk 0	wk 1	wk 2	wk 3	wk 4
N	12	12	12	12	12
Normal Parameters ^{a,b} Mean	5.475	4.100	2.492	2.208	1.667
Std. Deviation	3.037	3.112	2.186	2.097	1.881
Most Extreme Absolute Differences	.175	.166	.197	.222	.223
Positive	.143	.166	.197	.222	.223
Negative	-.175	-.160	-.157	-.146	-.188
Kolmogorov-Smirnov Z	.606	.574	.683	.770	.773
Asymp. Sig. (2-tailed)	.856	.896	.739	.593	.589

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยไคเนพลาโนลในช่องปากที่มีอาการเจ็บลดลง 100% เมื่อใช้ยาครบ 4 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยามผสม(FAC)และกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%(FA)

Crosstabs

DRUG * PAIN Crosstabulation

		PAIN		Total
		0	1	
DRUG	FAC	10	2	12
	FA	9	3	12
Total		19	5	24

0 = อาการเจ็บลดลงน้อยกว่า 100% , 1= อาการเจ็บลดลง 100%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.253 ^b	1	.615		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.254	1	.614		
Fisher's Exact Test				1.000	.500
Linear-by-Linear Association	.242	1	.623		
N of Valid Cases	24				

a. Computed only for a 2x2 table

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

ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยไคเนพลาโนลในช่องปากที่มีอาการเจ็บลดลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไป เมื่อใช้ยาครบ 4 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยามผสม(FAC)และกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%(FA)

Crosstabs

DRUG * PAIN Crosstabulation

			PAIN		Total
			0	1	
DRUG	FAC	Count	2	10	12
		Expected Count	3.0	9.0	12.0
	FA	Count	4	8	12
		Expected Count	3.0	9.0	12.0
Total		Count	6	18	24
		Expected Count	6.0	18.0	24.0

0 = อาการเจ็บลดลงน้อยกว่า 50% , 1= อาการเจ็บลดลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไป

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.889 ^b	1	.346		
Continuity Correction ^a	.222	1	.637		
Likelihood Ratio	.902	1	.342		
Fisher's Exact Test				.640	.320
Linear-by-Linear Association	.852	1	.356		
N of Valid Cases	24				

a. Computed only for a 2x2 table

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

อัตราการลดลงของอาการเจ็บในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลโทรมมาซอล 1% (FAC) กับผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% (FA)

Regression

Variables Entered/Removed^b

DRUG	Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
FAC	1	WEEK ^a	.	Enter
FA	1	WEEK ^a	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: PAIN

Model Summary^b

DRUG	Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
FAC	1	.558 ^a	.311	.300	1.8164	1.874
FA	1	.483 ^a	.233	.220	2.4818	1.703

a. Predictors: (Constant), WEEK

b. Dependent Variable: PAIN

Coefficients^a

DRUG	Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
			B	Std. Error	Beta		
FAC	1	(Constant)	4.568	.550		8.305	.000
		WEEK	-.849	.166	-.558	-5.121	.000
FA	1	(Constant)	6.041	.751		8.039	.000
		WEEK	-.951	.227	-.483	-4.197	.000

a. Dependent Variable: PAIN

ผลเปรียบเทียบอัตราการลดลงของอาการเจ็บระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาผสมระหว่างยาพลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลโทรมมาโซล 1% กับผู้ป่วยที่ได้รับยาพลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ในระยะเวลา 4 สัปดาห์

Regression

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	DW, WEEK, DRUG	.	Enter

- a. All requested variables entered.
b. Dependent Variable: PAIN

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.548 ^a	.301	.283	2.1747	1.768

- a. Predictors: (Constant), DW, WEEK, DRUG
b. Dependent Variable: PAIN

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	4.568	.658		6.937	.000
	WEEK	-.849	.199	-.470	-4.277	.000
	DRUG	1.473	.931	.288	1.582	.116
	DW	-.102	.281	-.072	-.362	.718

- a. Dependent Variable: PAIN

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดของรอยโรค

การตรวจสอบการกระจายข้อมูลขนาดของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากในกลุ่มที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1%

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	size wk 0	size wk 1	size wk 2	size wk 3	size wk 4
N	12	12	12	12	12
Normal Parameters ^{a,b} Mean	122.17	71.50	57.58	47.25	26.50
Std. Deviation	50.47	30.11	35.22	27.35	26.81
Most Extreme Differences Absolute	.126	.136	.169	.095	.169
Positive	.117	.136	.169	.090	.169
Negative	-.126	-.125	-.098	-.095	-.161
Kolmogorov-Smirnov Z	.436	.472	.584	.328	.585
Asymp. Sig. (2-tailed)	.991	.979	.885	1.000	.884

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

การตรวจสอบการกระจายของข้อมูลขนาดของรอยโรคไลเคนพลาเนียสในช่องปากในกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	size wk 0	size wk 1	size wk 2	size wk 3	size wk 4
N	12	12	12	12	12
Normal Parameters ^{a,b} Mean	98.83	59.33	46.00	36.58	23.83
Std. Deviation	45.64	33.48	27.84	34.13	26.05
Most Extreme Differences Absolute	.220	.133	.210	.175	.232
Positive	.220	.133	.210	.175	.232
Negative	-.156	-.120	-.166	-.142	-.180
Kolmogorov-Smirnov Z	.762	.459	.728	.608	.804
Asymp. Sig. (2-tailed)	.608	.984	.665	.854	.537

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

อัตราการลดลงของขนาดรอยโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% (FAC) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% (FA)

Regression

Variables Entered/Removed^b

DRUG	Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
FAC	1	WEEK ^a	.	Enter
FA	1	WEEK ^a	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SIZE

Model Summary^b

DRUG	Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
FAC	1	.656 ^a	.430	.420	35.706	1.503
FA	1	.587 ^a	.345	.334	34.230	1.830

a. Predictors: (Constant), WEEK

b. Dependent Variable: SIZE

Coefficients^a

DRUG	Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
			B	Std. Error	Beta		
FAC	1	(Constant)	129.675	10.811		11.995	.000
		WEEK	-21.558	3.260	-.656	-6.614	.000
FA	1	(Constant)	104.742	10.364		10.107	.000
		WEEK	-17.275	3.125	-.587	-5.528	.000

a. Dependent Variable: SIZE

ผลเปรียบเทียบอัตราการลดลงของขนาดรอยโรคระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลไทรมาโซล 1% กับผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ในระยะเวลา 4 สัปดาห์

Regression

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	DW, WEEK, DRUG	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SIZE

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.635 ^a	.403	.388	34.976	1.677

a. Predictors: (Constant), DW, WEEK, DRUG

b. Dependent Variable: SIZE

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	129.675	10.590		12.246	.000
	WEEK	-21.558	3.193	-.685	-6.752	.000
	DRUG	-24.933	14.976	-.280	-1.665	.099
	DW	4.283	4.515	.173	.949	.345

a. Dependent Variable: SIZE

ผลเปรียบเทียบอัตราการลดลงของขนาดรอยโรคระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% และโคลโทรมาโซล 1% กับผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1% ในช่วงสัปดาห์ที่ 3-4

Regression

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	DW, WEEK, DRUG	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SIZE

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.318 ^a	.101	.040	28.766

a. Predictors: (Constant), DW, WEEK, DRUG

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	130.250	53.172		2.450	.018
	WEEK	-20.750	11.744	-.357	-1.767	.084
	DRUG	-42.667	75.197	-.734	-.567	.573
	DW	8.000	16.608	.627	.482	.632

a. Dependent Variable: SIZE

ความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยโรคเอดส์ในช่องปากที่มีขนาดรอยโรคเล็กลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไป เมื่อใช้ยาครบ 4 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยาผสม(FAC)และกลุ่มที่ได้รับยาฟลูโอซิโนโลน อะเซโทโทไนด์ 0.1%(FA)

Crosstabs

DRUG * SIZE Crosstabulation

			SIZE		Total
			0	1	
DRUG	FAC	Count	1	11	12
		Expected Count	1.5	10.5	12.0
	FA	Count	2	10	12
		Expected Count	1.5	10.5	12.0
Total		Count	3	21	24
		Expected Count	3.0	21.0	24.0

0 = ขนาดลดลงน้อยกว่า 50% , 1 = ขนาดลดลงตั้งแต่ 50% ขึ้นไป

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.381 ^b	1	.537		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.387	1	.534		
Fisher's Exact Test				1.000	.500
Linear-by-Linear Association	.365	1	.546		
N of Valid Cases	24				

a. Computed only for a 2x2 table

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

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจพบเชื้อร่าก่อนและหลังการรักษา

ผลเปรียบเทียบการตรวจพบเชื้อร่าก่อนและหลังการรักษาด้วยยาผสมระหว่างยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1 % และโคลไทรมาโซล 1%

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
ipafter - ipbefore	Negative Ranks	7 ^a	4.00	28.00
	Positive Ranks	0 ^b	.00	.00
	Ties	5 ^c		
	Total	12		

- a. ipafter < ipbefore
- b. ipafter > ipbefore
- c. ipbefore = ipafter

Test Statistics^b

	ipafter - ipbefore
Z	-2.460 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.014

- a. Based on positive ranks.
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test

ผลเปรียบเทียบการตรวจพบเชื้อแคนดิดาด้วยวิธีเพาะเชื้อแบบอิมพรินท์ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ 0.1%

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
ipafter - ipbefore	Negative Ranks	0 ^a	.00	.00
	Positive Ranks	4 ^b	2.50	10.00
	Ties	8 ^c		
	Total	12		

- a. ipafter < ipbefore
- b. ipafter > ipbefore
- c. ipbefore = ipafter

Test Statistics^b

	ipafter - ipbefore
Z	-1.857 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.063

- a. Based on negative ranks.
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวภัทราวุธ แต่บรรพกุล เกิดวันที่ 7 เม.ย. พ.ศ. 2520 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีทันตแพทยศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยมหิดล ในปีการศึกษา 2543 และได้รับการบรรจุในตำแหน่งพนักงานสายวิชาการ(อาจารย์) ที่ภาควิชาศัลยศาสตร์ และเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และในปีการศึกษา 2544 ได้รับการอนุมัติให้ลาศึกษาต่อในหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเวชศาสตร์ช่องปาก ที่ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย