

## บทที่ 2

### วรรณกรรมปริทัศน์

โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) เป็นโรคที่เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อแบคทีเรียในแผ่นคราบจุลินทรีย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งแบคทีเรียในกลุ่มแกรมลบที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Gram-negative anaerobic bacteria) ทำให้เกิดการทำลายของอวัยวะปริทันต์ ลักษณะทางคลินิกของโรคประกอบด้วย การอักเสบของอวัยวะปริทันต์ (inflammation) การสูญเสียระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ (clinical attachment loss) และการสูญเสียกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone loss) ซึ่งถ้าหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม อาจเป็นสาเหตุให้ฟันโยกและสูญเสียฟันในที่สุด (tooth loss) สาเหตุหลักของโรคปริทันต์อักเสบคือ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อแบคทีเรียซึ่งพบว่ามีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล โดยมีอิทธิพลจากปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงพันธุกรรม ปัจจัยสิ่งแวดล้อมและพฤติกรรม รวมถึงปัจจัยทางระบบและภูมิคุ้มกัน ทำให้แต่ละบุคคลมีการแสดงของโรคแตกต่างกัน (Page *et al.*, 1997) โรคปริทันต์อักเสบนอกจากจะก่อปัญหาสุขภาพช่องปาก หลายการศึกษาพบว่า มีความสัมพันธ์กับภาวะทางระบบ (systemic conditions) เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ภาวะทารกคลอดก่อนกำหนด (preterm birth) และมีน้ำหนักแรกคลอดน้อย (low birth weight) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) และโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) (Abou-Raya *et al.*, 2008; Pihlstrom *et al.*, 2005) ปัจจุบันจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับภาวะทางระบบเพิ่มมากขึ้น

โรคปริทันต์อักเสบเป็นผลจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อแบคทีเรียบางชนิดในคราบจุลินทรีย์ โดยแสดงออกในรูปของการอักเสบเรื้อรัง (Page *et al.*, 1997) โดยแบคทีเรียดังกล่าวจะไปกระตุ้นให้เซลล์ในร่างกายซึ่งได้แก่ แมกโครฟาจ (macrophage) เม็ดเลือดขาวชนิดหลายนิวเคลียส (polymorphonuclear leukocyte) เซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) พลาสมาเซลล์ (plasma cell) เซลล์ทีลิมโฟไซท์ (T-lymphocyte) และเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cell) เกิดการตอบสนองโดยมีการหลั่งเอนไซม์ (enzymes) ไซโตไคน์ (cytokines) และสารสื่อกลางการอักเสบ (inflammatory mediator) ต่างๆ หลายชนิดออกมา ทำให้เกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์ทั้งในส่วนของเหงือก เคลือบรากฟัน เอ็นยึดปริทันต์ และกระดูกเบ้าฟัน

โรคปริทันต์อักเสบสามารถพบได้ทุกช่วงอายุ โดยพบความชุกแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ โดยความชุกที่เพิ่มมากขึ้น มีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มมากขึ้น และปัจจัยเสี่ยงของโรคบางประการ อาทิเช่น การสูบบุหรี่ และโรคเบาหวาน จากการสำรวจสุขภาพและภาวะโภชนาการแห่งชาติในประเทศสหรัฐอเมริกา ในช่วงปี ค.ศ. 1999-2004 พบความชุกของโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงในกลุ่มอายุ 35-49 ปี ร้อยละ 4.32 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 13.11 ในกลุ่มอายุ 65-74 ปี สำหรับประเทศไทย จากผลการสำรวจสถานะสุขภาพช่องปากระดับประเทศครั้งที่ 6 พ.ศ. 2549-2550 พบความชุกของโรคปริทันต์ในกลุ่มวัยทำงานและผู้สูงอายุเพิ่มมากขึ้น โดยในกลุ่มประชากรที่มีอายุ 35-44 ปี พบเป็นโรคปริทันต์อักเสบร้อยละ 37.6 ทั้งนี้พบผู้มีร่องลึกปริทันต์ระดับ 4-5 มิลลิเมตร ร้อยละ 22.1 และผู้มีร่องลึกปริทันต์ 6 มิลลิเมตรขึ้นไป ร้อยละ 15.5 ส่วนกลุ่มประชากรที่มีอายุ 60-74 ปี พบเป็นโรคปริทันต์อักเสบร้อยละ 84.2 โดยพบผู้มีร่องลึกปริทันต์ระดับ 4-5 มิลลิเมตร ร้อยละ 15.4 และผู้มีร่องลึกปริทันต์ 6 มิลลิเมตรขึ้นไป ร้อยละ 68.8 (กองทันตสาธารณสุข กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข, 2551)

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) ที่มีการทำลายข้อทั้งในส่วนของข้อ และเนื้อเยื่ออ่อนรอบข้อ ลักษณะทางคลินิกที่พบ ผู้ป่วยส่วนมากจะมีอาการปวดข้อในตอนเช้า ปวดข้อ ข้อบวม เยื่อข้อจะมีการหนาตัวเพิ่มขึ้น มีข้ออักเสบเรื้อรังแบบสมมาตร โดยเฉพาะอย่างยิ่งตามข้อเล็กๆของนิ้วมือและนิ้วเท้า ในระยะต่อมาเมื่อมีข้ออักเสบเรื้อรังเป็นระยะเวลานาน เยื่อข้อจะหนาตัวลุกลาม กัดกร่อนทำลายข้อทั้งในส่วนผิวข้อกระดูกอ่อน และกระดูกข้อ ทำให้เกิดข้อผิดรูป เช่น กระดูกข้อต้นนิ้วมืองอ ร่วมกับกระดูกข้อปลายนิ้วมือเหยียด (swan-neck deformity) หรือ กระดูกข้อต้นนิ้วมือเหยียดร่วมกับกระดูกข้อปลายนิ้วมืองอ (boutonniere deformity) จนทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเคลื่อนไหวข้อได้ตามปกติ การเปลี่ยนแปลงที่เห็นได้จากภาพรังสี ในระยะแรกจะพบเนื้อเยื่ออ่อนรอบๆข้อบวม ช่องข้อแคบ โดยทั่วไป กระดูกบริเวณรอบๆ ข้อบาง และในระยะท้ายจะมีรอยกัดกร่อนบริเวณขอบข้อเกิดขึ้น

อาการแสดงนอกข้อของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สามารถเกิดได้เกือบทุกระบบของร่างกาย โดยกลไกการเกิดความผิดปกติของข้อเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย และมักสัมพันธ์กับระยะเวลาและความรุนแรงของโรคที่เป็น อาการแสดงนอกข้อที่ค่อนข้างเป็นลักษณะเฉพาะในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์คือ ปุ่มรูมาตอยด์ (rheumatoid nodules) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 20 และมักพบในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรง สัมพันธ์กับการตรวจพบสารรูมาตอยด์ในซีรัม (Symmons *et al.*, 1994) ตำแหน่งที่พบมักเป็นตำแหน่งที่มีการกดทับ เช่น ข้อศอก นิ้วมือ ก้นกบ เอ็นร้อยหวาย ศีรษะ และ สันเท้า โดยลักษณะของปุ่มที่คลำได้อาจนุ่มหรือแข็ง อาจเคลื่อนไหวหรือยึดติดกับเนื้อเยื่อของกระดูกก็ได้ อาจพบปุ่มมีตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่ง ขนาดอาจแตกต่างกัน

ไปมีตั้งแต่ประมาณ 0.5 เซนติเมตร ถึง 3-4 เซนติเมตร ปุ่มรูมาตอยด์สามารถหายไปภายหลังการรักษาหรือเมื่ออาการของโรคดีขึ้น ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลด โดยเฉพาะในรายที่มีข้ออักเสบหลายข้อและมีข้ออักเสบที่รุนแรง โดยอาการเหล่านี้จะดีขึ้น เมื่อสามารถควบคุมข้ออักเสบได้ อาการแสดงนอกข้ออื่นๆ ที่พบ ได้แก่ ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่งพบได้บ่อยโดยเฉพาะในระยะท้ายของโรค โดยอาจมีสาเหตุจากปัจจัยหลายประการ ได้แก่ การเคลื่อนไหวจำกัดของข้อทำให้ร่างกายไม่ได้ออกกำลังกายเท่าที่ควร การได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ระหว่างการรักษา รวมทั้งสารที่หลั่งออกจากขบวนการอักเสบซึ่งมีส่วนกระตุ้นเซลล์สลายกระดูก (osteoclasts) ให้มีการทำลายกระดูกเพิ่มมากขึ้น กลุ่มอาการโจเกรน ( Sjogren's syndrome) ซึ่งประกอบไปด้วย อาการตาแห้ง (xerophthalmia) กระจกตาอักเสบ (keratoconjunctivitis sicca) ร่วมกับภาวะปากแห้งเหือดน้ำลายน้อย (xerostomia) บางรายอาจพบเยื่อหุ้มตาขาวอักเสบ (episcleritis) และ ตาขาวอักเสบ (scleritis) ส่วนกลุ่มอาการเฟลตี (Felty's syndrome) พบได้ประมาณร้อยละ 1 ของผู้ป่วย เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เม็ดเลือดขาวต่ำ และม้ามโต มักพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคนานาน ตรวจพบสารรูมาตอยด์ และปุ่มรูมาตอยด์ และ พบในเพศหญิง มากกว่าชาย อาการแสดงนอกข้อในระบบอื่นๆ ที่อาจพบได้ไม่บ่อย ได้แก่ เยื่อหุ้มปอดอักเสบ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เป็นต้น

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถพบได้ทั่วโลก โดยมีความชุกแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ โดยสามารถพบได้ตั้งแต่เด็กจนกระทั่งถึงช่วงอายุประมาณ 70-80 ปี (Symmons *et al.*, 1994) ส่วนใหญ่จะพบในช่วงอายุระหว่าง 30-40 ปี พบอุบัติการณ์ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยพบอุบัติการณ์ในเพศหญิงอยู่ในช่วง 0.24-0.60 ต่อประชากร 1,000 คน และพบอุบัติการณ์ในเพศชายอยู่ในช่วง 0.15-0.26 ต่อประชากร 1,000 คน สำหรับความชุกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประชากรโลก โดยทั่วไปอยู่ในช่วงร้อยละ 0.5-1.0 โดยพบความชุกในเพศหญิงได้มากกว่าเพศชายประมาณ 2-5 เท่า (Dugowson *et al.*, 1991)และพบความชุกแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ สำหรับความชุกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทยนั้น จากการสำรวจประชากรเพศชาย 1,167 คน และประชากรเพศหญิง 1,288 คน พบว่ามีความชุกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ประมาณร้อยละ 0.12 (Chaiamnuy *et al.*, 1998) แม้ว่าจะยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด เชื่อว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาจเป็นผลจากปัจจัยหลายองค์ประกอบร่วมกันเช่น พันธุกรรม (Gregersen *et al.*, 1987; Stastny, 1978) ฮอว์โมน (Brennan and Silman, 1994; Silman *et al.*, 1992), เชื้อโรค (Ebringer and Wilson, 2000; Rosenstein *et al.*, 2004) สภาพความเป็นอยู่ในเมืองและชนบท (Beighton *et al.*, 1975; Chou *et al.*, 1994; Solomon *et al.*, 1975) อาชีพบางอาชีพ เช่น อุตสาหกรรมประมง หรือ อุตสาหกรรมซิลิกา

รวมถึงพฤติกรรมบางอย่าง เช่น การสูบบุหรี่ (Hutchinson *et al.*, 2001; Saag *et al.*, 1997; Silman *et al.*, 1996)

จากการศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและเซลล์ที่ก่อการอักเสบ โดยเริ่มต้นจากการมีแอนติเจนไปกระตุ้นเซลล์ที-ลิมโฟไซท์ (T-lymphocyte) ในเยื่อข้อให้มีการแบ่งตัวขึ้น (Panayi *et al.*, 1992; Yocum, 1999) จากนั้นเซลล์ที-ลิมโฟไซท์ที่ถูกกระตุ้นส่วนหนึ่งจะสร้างไซโตไคน์ (cytokines) หลายชนิด ทั้งชนิดที่มีคุณสมบัติก่อให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) และชนิดต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammatory cytokines) โดยมีไซโตไคน์ชนิดที่มีคุณสมบัติก่อให้เกิดการอักเสบมากกว่าไซโตไคน์ชนิดที่ต่อต้านการอักเสบ ทำให้เกิดการอักเสบและทำลายทั้งในส่วนเยื่อข้อและกระดูกข้อ เชื่อว่าพยาธิกำเนิดของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เกิดจากการกระตุ้นซีดี 45 อาร์โอ เมมโมรีทีเซลล์ (CD45RO<sup>+</sup> memory T cells) ด้วยแอนติเจน ซึ่งอาจเป็นแอนติเจนภายนอกในร่างกาย เช่น เชื้อแบคทีเรีย หรือไวรัส หรือ แอนติเจนภายในร่างกาย เช่น คอลลาเจนชนิดที่ 2 (type II collagen) ของกระดูกอ่อน, ฮีตช็อกโปรตีน (heat shock proteins) และ ไกลโคโปรตีน จีพี 39 (glycoprotein gp 39) เป็นต้น ภายหลังจากการกระตุ้นที-เซลล์จะเกิดขบวนการอักเสบ โดยมีแมกโครฟาจและเซลล์เยื่อข้อเป็นเซลล์ที่เข้ามาเกี่ยวข้อง โดยถูกกระตุ้นผ่านกลไกที่สำคัญ 3 อย่างคือ

- 1) หลังสาร IL-2 ทำให้ที-เซลล์เกิดการแบ่งตัวและเจริญเติบโต
- 2) หลังสารอินเตอร์เฟอรอน แกมมา (IFN- $\gamma$ ) ซึ่งจะกระตุ้นให้แมกโครฟาจและเซลล์เยื่อข้อหลั่งโมโนไคน์ (monokines) และเมททริกเมททอลโลโปรตีนเนส (matrix metalloproteinases; MMPs)
- 3) สัมผัสกับแมกโครฟาจและเซลล์เยื่อข้อโดยตรง แล้วทำให้เกิดขบวนการอักเสบ ผ่านทางอินเตอร์เฟอรอน แกมมา (IFN- $\gamma$ )

เมื่อศึกษาลักษณะจุลกายวิภาคในสภาพปกติ เยื่อข้อจะมีลักษณะเป็นชั้นบางๆ โดยมีเซลล์เยื่อข้อหนาเพียง 1-2 ชั้นเซลล์ แต่ละเซลล์มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 6-12 ไมครอน ประกอบด้วยเซลล์ 2 ชนิดที่สำคัญคือชนิดเอ หรือ เซลล์เยื่อข้อที่มีลักษณะคล้ายแมกโครฟาจ (type A หรือ macrophage-like synoviocyte) ทำหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอม และเป็นเซลล์ที่มีการแสดงออกของเอฟซี รีเซปเตอร์ต่อ อิมมูโนโกลบูลิน จี (Fc receptor for IgG) ที่พื้นผิวเซลล์ กับชนิด บี หรือ เซลล์เยื่อข้อที่มีลักษณะคล้ายเซลล์สร้างเส้นใย (type B หรือ fibroblast-like synoviocyte) ซึ่งทำหน้าที่สร้างไฟโบรเนคติน (fibronectin) และคอลลาเจน (collagen) รวมทั้งทำหน้าที่สร้างกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid) และลูบริซิน (lubricin) หล่อลื่นผิวข้อต่อ พยาธิสภาพที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์คือ เซลล์เยื่อข้อเพิ่มจำนวน (hyperplasia) หนาตัวขึ้น ซึ่งอาจหนาได้ถึง 12 ชั้น

เซลล์ โดยพบว่าเซลล์บุผนังหลอดเลือดบวม (endothelial cells) และเกิดช่องว่างระหว่างเซลล์บุผนังหลอดเลือด ร่วมกับพบการแทรกซึมเซลล์อักเสบ (inflammatory infiltrate) ซึ่งประกอบด้วยเซลล์หลัก คือเซลล์ที- ลิมโฟไซท์, เซลล์บี-ลิมโฟไซท์, พลาสมาเซลล์ และแมกโครฟาจ ซึ่งจากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าปริมาณของที-เซลล์ซีดี 4 ( $CD4^+$  T cells) มากกว่าที-เซลล์ซีดี 8 ( $CD8^+$  T cells) ซึ่งที-เซลล์ซีดี 4 อาจจะปรากฏในลักษณะจับกันเป็นกลุ่มเล็กๆ หรือกระจายอยู่ทั่วไป นอกจากนี้ยังพบลักษณะที่ถือเป็นลักษณะค่อนข้างเฉพาะใน โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์คือ พบการรวมตัวกันเป็นกลุ่มเซลล์ที่มีศูนย์กลางการเจริญของตัวอ่อน (germinal centers) เรียกว่าแพนนิส (pannus) ซึ่งเซลล์ที่พบเป็นส่วนใหญ่คือ เซลล์เยื่อข้อที่มีลักษณะคล้ายเซลล์สร้างเส้นใยซึ่งลักษณะเยื่อข้อนี้จะเบียดสิ่งที่อยู่ใกล้ทำให้มีการทำลายกระดูกอ่อนและกระดูกที่อยู่ใกล้เคียง โรคปริทันต์อักเสบและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แม้ว่าจะมีสาเหตุต่างกัน แต่พบความคล้ายกันหลายประการได้แก่

### 1) รูปแบบการดำเนินโรค (Pattern of disease progression)

รูปแบบการดำเนินโรคปริทันต์อักเสบสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มได้แก่ การดำเนินโรคเล็กน้อยหรือไม่มี (little or no progression) พบได้ประมาณร้อยละ 5-10, การดำเนินโรคนานกลาง (moderate progression) พบได้ประมาณร้อยละ 80 และ การดำเนินโรครวดเร็ว (rapid progression) พบได้ประมาณร้อยละ 10-15 (Hirschfeld and Wasserman, 1978; Loe *et al.*, 1986; McFall, 1982) พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 50 โรคจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ขณะที่มียาเพียงจำนวนน้อยประมาณร้อยละ 10-25 ที่โรคเกิดขึ้นอย่างทันทีทันใด (Fleming *et al.*, 1976; Jacoby *et al.*, 1973) และเมื่อพิจารณาการดำเนินโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถแบ่งย่อยได้ 3 กลุ่มเช่นกันได้แก่ การดำเนินโรคมีจำกัด (self-limited RA) พบได้ประมาณร้อยละ 20 โดยพบว่าเป็นกลุ่มที่มีการปรากฏของโรคเพียงหนึ่งครั้งจากนั้น โรคจะเข้าสู่ระยะสงบและไม่มีการกำเริบขึ้นมาอีก โดยข้ออักเสบมักจะหายไปภายใน 2 ปีแรกของโรค (Masi, 1983; O'Sullivan and Cathcart, 1972), การดำเนินโรคควบคุมได้ง่าย (easily controlled) สามารถควบคุมโรคได้ง่ายด้วยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และการดำเนินโรคลุกลาม (progressive RA) พบได้ประมาณร้อยละ 10 เป็นกลุ่มที่มีการลุกลามของโรคไปเรื่อยๆ ทำให้ข้อถูกทำลาย และนำไปสู่ความพิการอย่างรุนแรงในที่สุด ซึ่งแม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่โรคก็ยังคงมีการดำเนินต่อไป (Masi, 1983; Pincus *et al.*, 1992)

### 2) ปัจจัยก่อโรค (Etiologic factors)

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งเป็นผลจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ (dental plaque bacteria) โดยมีปัจจัยทางระบบภูมิคุ้มกัน ปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยสิ่งแวดล้อมและพฤติกรรม ส่งเสริมให้โรครุนแรงเพิ่มมากขึ้น พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวนหนึ่งมีอาการปวดข้อหลายข้อ มีการอักเสบ

เรื้อรังของข้อ อ่อนเพลียและมีไข้ต่ำๆ ซึ่งเป็นอาการที่คล้ายกับอาการติดเชื้อโรค จึงมีการศึกษาที่มุ่งความสนใจต่อเชื้อและส่วนประกอบของเชื้อ ที่อาจจะกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในเยื่อข้อ (synovial membrane) ทำให้เกิดการอักเสบและสะสมของเซลล์ที-ลิมโฟไซตส์ และเซลล์บี-ลิมโฟไซตส์ โดยเชื่อว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ (Ebringer and Wilson, 2000) เป็นต้นว่า เชื้อเอปสไตน์บาร์ไวรัส (*Epstein-Barr virus*) (Kouri *et al.*, 1990) และเชื้อแบคทีเรีย (microorganism) (Walker *et al.*, 1987) ซึ่งเป็นอีกหลักฐานหนึ่งซึ่งอาจแสดงถึงความสัมพันธ์กันระหว่าง โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคปริทันต์อักเสบ โดยสามารถตรวจพบระดับแอนติบอดีในซีรัม (serum levels antibodies) ต่อเชื้อแอกทริกเททแบคทีเรีย แอกติโนมัยซีเทมคอมมิแทนส์ (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) (Yoshida *et al.*, 2001) เทนเนเรลลาฟอร์ไซเทีย (*Tannerella forsythia*) หรือ แบคทีเรียดีสฟอร์ไซทัส (*Bacteroides forsythus*) และพรีโวเทลลาอินเตอร์มีเดีย (*Prevotella intermedia*) (Moen *et al.*, 2003) ได้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ นอกจากนี้มีบางการศึกษาาระบุถึงความเป็นไปได้ที่เชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบพอร์ไฟโรโมนัส จิงจิวัลิส (*Porphyromonas gingivalis*) ซึ่งมีคุณสมบัติสร้างเอนไซม์เปปติลอาร์จินิน ดีอิมินัส (peptidylarginine deiminase) ซึ่งมีความสามารถย่อยสลายกรดอะมิโนอาร์จินิน (arginine aminoacid) เกิดเป็นซิทรูลินเนตเปปไทด์ (citrullinated peptides) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นแอนติเจน (autoantigen) กระตุ้นให้ทีเซลล์ สร้างไซคลิกซิทรูลินเนตเปปไทด์ แอนติบอดี (cyclic citrullinated peptide antibody; ACPA) อาจมีบทบาทในการก่อให้เกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rosenstein *et al.*, 2004) การมีซิทรูลินเนตเปปไทด์ไม่จำเป็นต้องสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เสมอไป อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Berglin และคณะในปี 2004 พบว่าผู้ที่ตรวจพบไซคลิกซิทรูลินเนตเปปไทด์แอนติบอดีร่วมกับมียื่นพันธุกรรม เอชแอลเอ ดีอาร์เบต้า 1 มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เพิ่มขึ้นกว่าปกติเป็นอย่างมาก (odds ratio เท่ากับ 66.8, 95% CI = 8.3-539.4) (Berglin *et al.*, 2004) ยิ่งไปกว่านั้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ตรวจไม่พบไซคลิกซิทรูลินเนตเปปไทด์แอนติบอดี สามารถพบความชุกของโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงได้สูงถึงร้อยละ 56 ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ตรวจไม่พบไซคลิกซิทรูลินเนตเปปไทด์แอนติบอดี ซึ่งพบเพียงร้อยละ 22 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Dissick *et al.*, 2010)

### 3) ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factors)

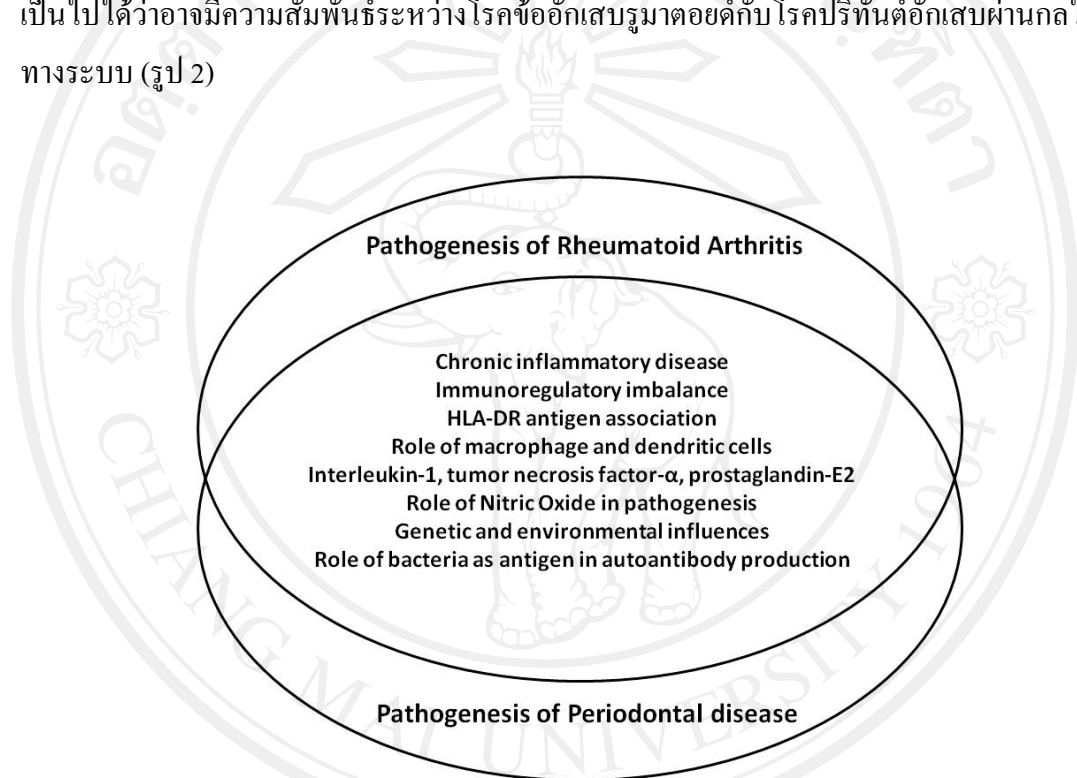
การแสดงออกและความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน เชื่อว่าส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม (Hassell and Harris, 1995) จากการศึกษาพบว่าฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) มีลักษณะการแสดงออกของโรคปริทันต์อักเสบที่คล้ายกันมากกว่า ฝาแฝดไข่คนละ (dizygotic twins) แม้ว่าจะอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกัน (Michalowicz *et*

*al.*, 1991) นอกจากนี้โรคปริทันต์อักเสบบางชนิดเช่น โรคปริทันต์อักเสบชนิดรุกราน (aggressive periodontitis) สามารถพบได้ในกลุ่มครอบครัวเดียวกัน พันธุกรรมคาดว่ามียีนที่บ่งชี้ต่อการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่นกัน จากการศึกษาทางพันธุกรรม พบว่าฝาแฝดไข่ใบเดียวกันเมื่อคนหนึ่งเป็นโรคอีกคนจะมีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 12-15 ฝาแฝดไข่คนละใบเมื่อคนหนึ่งเป็นโรคอีกคนจะมีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 4 (Aho *et al.*, 1986; Silman *et al.*, 1993) โดยการศึกษาทางพันธุกรรมในระยะแรก พบหลักฐานว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เกี่ยวข้องกับ ยีนเอชแอลเอ - ดีอาร์ (HLA-DR) โดย Stastny ในปี 1978 ได้รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับพันธุกรรม พบว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีสารรูมาตอยด์ (rheumatoid factors) สามารถตรวจพบยีนเอชแอลเอ - ดีอาร์ 4 (HLA-DR4) ได้สูงถึงร้อยละ 60-70 (Stastny, 1978) ต่อมาพบว่า ยีนที่สำคัญอยู่บนเอชแอลเอ - ดีอาร์ ตำแหน่ง 0401, 0404, 0408 และพอลลิสมอร์ฟิซึม (alleles) ที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ เช่น เอชแอลเอ - ดีอาร์ ตำแหน่ง 0101 พบในคนผิวขาว เอชแอลเอ - ดีอาร์ ตำแหน่ง 0504 พบในคนเอเชีย เป็นต้น ซึ่งเมื่อศึกษาในระดับดีเอ็นเอ พบว่าในตำแหน่ง เอชแอลเอ-ดีอาร์เบต้า 1 การเรียงตัวของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 67-74 จะมีความเหมือนกัน ยกเว้น กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 71 มีความแตกต่างไปเล็กน้อยตำแหน่งเดียว กรดอะมิโนช่วงที่เรียงตัวเหมือนกันที่ตำแหน่ง 67-74 นี้เรียกว่า แชนจ์ อีพิโทป “ share epitope “ (Gregersen *et al.*, 1987) ปัจจุบันพบหลักฐานว่า แชนจ์ อีพิโทป มีความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคปริทันต์อักเสบ โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับการทำลายกระดูกข้อมือและการทำลายกระดูกเบ้าฟัน (Marotte *et al.*, 2006) ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ลักษณะพันธุกรรมมีบทบาททั้งต่อโรคปริทันต์อักเสบและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

#### 4) กลไกการทำลายเนื้อเยื่อ (Mechanisms of tissue destruction)

ไซโตไคน์ (cytokines) และ เมทริกซ์เมททอลโลโปรตีนเนส (MMPs) พบว่ามีบทบาทเกี่ยวข้องกับโรคปริทันต์อักเสบและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยทั้งสองโรคต่างก็มีไซโตไคน์ชนิดที่มีคุณสมบัติก่อให้เกิดการอักเสบเช่น อินเตอร์ลิวคิน -1 เบต้า (interleukin1- $\beta$ ) และ ทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์-อัลฟา (tumor necrosis factor alpha- $\alpha$ ) และอินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6) ในปริมาณสูง และมี ไซโตไคน์ชนิดที่มีคุณสมบัติต่อต้านการอักเสบเช่น อินเตอร์ลิวคิน -10 (interleukin10) และทรานสฟอร์มมิ่งโกรทแฟกเตอร์- เบต้า (transforming growth factor- $\beta$ ; TGF- $\beta$ ) ในปริมาณต่ำ (Smolen *et al.*, 1996; Steiner *et al.*, 1999) บทบาทของไซโตไคน์เหล่านี้ร่วมกับ การมี เมทริกซ์เมททอลโลโปรตีนเนส และ พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin  $E_2$ ) ในปริมาณมาก ขณะที่มีความยับยั้งเมทริกซ์เมททอลโลโปรตีนเนส (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases; TIMPs) ในปริมาณน้อย ก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อได้ในโรคทั้งสอง และจากความรู้ในปัจจุบันยังพบหลักฐานยืนยันว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคปริทันต์อักเสบมีกลไกการทำลายกระดูก

คล้ายกัน โดยกระตุ้นให้เซลล์แมกโครฟาจกลายเป็นเซลล์สลายกระดูก (osteoclasts) ทำหน้าที่ทำลายกระดูก (Haynes, 2007) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของระดับไซโตไคนส์ในน้ำเหลืองเหนือก ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ และกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยที่ทั้งสองกลุ่มต่างก็มีระดับอินเทอร์ลิวคิน-4 (interleukin-4) และอินเทอร์ลิวคิน-10 (interleukin-10) ซึ่งเป็นไซโตไคนส์ต่อต้านการอักเสบ ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเซลล์ที-เซลล์ 1 (helper T cell 1) และโมโนไซต์หรือแมกโครฟาจ ในน้ำเหลืองเหนือกน้อยกว่าคนปกติ (Bozkurt *et al.*, 2006) จากข้อมูลดังกล่าวจึงเป็นไปได้ว่าอาจมีความสัมพันธ์ระหว่างโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับโรคปริทันต์อักเสบผ่านกลไกทางระบบ (รูป 2)



รูป 2 แผนภาพแสดงความเป็นไปได้ของความสัมพันธ์ระหว่างโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับโรคปริทันต์อักเสบ ที่มาของภาพดัดแปลงจาก (Mercado *et al.*, 2000)

หลายการศึกษาแสดงหลักฐานความสัมพันธ์ระหว่างโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับโรคปริทันต์อักเสบ โดยพบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีโอกาสเป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับรุนแรงได้มากกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Kasser *et al.*, 1997) โดยมีค่า Odds ratio ของการเป็นโรคปริทันต์อักเสบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เท่ากับ 8.05 (95%CI = 2.93-22.09) (Pischon *et al.*, 2008) นอกจากนี้จากการศึกษาของ Mercado และคณะ (2000) ผู้ที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบยังให้ประวัติเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สูงกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบถึง 4 เท่า (Mercado *et al.*,



2000) และจากการศึกษาที่ผ่านมายังพบว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มี ค่าปริมาณคราบจุลินทรีย์ (Ishi Ede *et al.*, 2008; Pischon *et al.*, 2008) ค่าสภาวะเหงือกอักเสบ (Kobayashi *et al.*, 2007; Pischon *et al.*, 2008) ระดับร่องลึกปริทันต์ (Kobayashi *et al.*, 2007; Mercado *et al.*, 2001; Pischon *et al.*, 2008) ระดับการสูญเสียยึดเกาะอวัยวะปริทันต์ (Ishi Ede *et al.*, 2008; Kobayashi *et al.*, 2007; Pischon *et al.*, 2008) ระดับกระดูกเบ้าฟัน (Mercado *et al.*, 2000; Tolo and Jorkjend, 1990) และการสูญเสียฟัน (Ishi Ede *et al.*, 2008; Kobayashi *et al.*, 2007; Mercado *et al.*, 2001; Tolo and Jorkjend, 1990) มากกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยมีค่า Odds ratio ของการสูญเสียฟันในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เท่ากับ 4.19 ( 95%CI = 2.17-8.11) (Al-Shammari *et al.*, 2005) นอกจากนี้พบว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาจมีความสัมพันธ์กับการทำลายกระดูกเบ้าฟัน (Albandar, 1990) บางการศึกษายังแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการทำลายกระดูกข้อมือ (wrist bone destruction) กับการทำลายกระดูกเบ้าฟัน (periodontal bone destruction) (Marotte *et al.*, 2006) และพบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน มีผลทำให้ความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ลดลง โดยพบการลดลงของค่าความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Disease activity score; DAS28 ESR) และค่าอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (erythrocyte sedimentation rate; ESR) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ได้รับการรักษาทางปริทันต์ (Al-Katma *et al.*, 2007)

บางการศึกษาไม่พบความแตกต่างของสภาวะปริทันต์ระหว่างผู้ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และไม่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เช่น ไม่พบความแตกต่างของการสูญเสียฟัน (Laurell *et al.*, 1989; Sjostrom *et al.*, 1989; Yavuzylmaz *et al.*, 1992) ไม่พบความแตกต่างของการสะสมคราบจุลินทรีย์ (Mercado *et al.*, 2001) ไม่พบความแตกต่างของสภาวะเหงือกอักเสบ (Ishi Ede *et al.*, 2008; Mercado *et al.*, 2001) และไม่พบความแตกต่างของระดับการสูญเสียกระดูกเบ้าฟัน (Sjostrom *et al.*, 1989) บางการศึกษากลับแสดงผลในทางตรงกันข้าม โดยพบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีการสะสมของคราบจุลินทรีย์และมีโอกาสเป็นโรคปริทันต์อักเสบน้อยกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Sjostrom *et al.*, 1989) (Sjostrom *et al.*, 1989) นอกจากนี้ยังมีสภาวะเหงือกอักเสบและระดับร่องลึกปริทันต์น้อยกว่า (Laurell *et al.*, 1989; Yavuzylmaz *et al.*, 1992) ผู้ที่ไม่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์