



รายงานการวิจัย
โรคปริทันต์และโรคหัวใจและหลอดเลือด
Periodontal Disease and Cardiovascular Disease

รศ.ทญ.ดร.รังสิณี มหานนท์
ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปี 2552

กิตติกรรมประกาศ

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2552

บทคัดย่อ

ข้อมูลทางระบาดวิทยาในอดีตเสนอว่าโรคปริทันต์อักเสบมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่อย่างไรก็ตามยังขาดข้อสรุปที่ชัดเจน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากลักษณะการศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมาเป็นการศึกษา ณ เวลาหนึ่ง และการตรวจวัดสภาวะปริทันต์ที่ไม่ละเอียด หรือความแตกต่างของเชื้อชาติ และถิ่นที่อยู่ของกลุ่มตัวอย่าง รวมทั้งขาดข้อมูลเกี่ยวกับกลไกที่เชื่อมโยงโรคทั้งสอง เช่น บทบาทของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ และบทบาทของระบบภูมิคุ้มกันอินเนตและอะแดปทีฟของเซลล์หลอดเลือด แผนงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบ และโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีระบบ ผลงานวิจัยปีที่ 1 ของแผนงาน 3 ปีนำมารายงาน ผลการศึกษาระยะยาวสภาวะของโรคปริทันต์ต่อการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มตัวอย่าง (อายุ 50 – 73 ปี) ของพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย พบว่า เมื่อเริ่มต้นการสำรวจพบคนเป็นโรคปริทันต์อักเสบ 1,684 คน จากทั้งหมด 2,005 คน (ร้อยละ 84) และ 5 ปีต่อมาพบอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด 146 คน (ร้อยละ 7) การวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นพบว่าแนวโน้มของการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันสูงขึ้นในกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบมากขึ้นตามลำดับ (p trend = 0.057) โดยพบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นหรือเป็นโรคปริทันต์อักเสบในระดับน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.035$) (Pearson chi-square test) ตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกของกลุ่มตัวอย่าง (อายุ 35 – 59 ปี) ของพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย นำมาวิเคราะห์เบื้องต้นเพื่อตรวจปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์ 3 ชนิด (*Porphyromonas gingivalis*, Pg; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Aa; *Tannerella forsythia*, Tf) จาก 500 ตัวอย่างโดยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์ พบว่าตรวจพบ Aa ร้อยละ 43, Pg ร้อยละ 76, Tf ร้อยละ 96 เมื่อทำการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพบว่าคนที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ 2.2 เท่า และคนที่มีความเสี่ยง 6.7 เท่า แต่คนที่มีความเสี่ยง ไม่พบว่าการเพิ่มความเสี่ยง สำหรับการหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังไม่สามารถทำได้ ในปีแรกเนื่องจากมีจำนวนของอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยเกินกว่าที่จะวิเคราะห์ได้ คาดว่าภายหลัง 2 ปีจากข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่เพิ่มมากขึ้นจะพอเพียงในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ การตรวจหาเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ (Aa, Pg, Tf) จากชิ้นเนื้อผนังหลอดเลือด aorta, radial และ internal mammary artery ในผู้ป่วย acute coronary artery syndrome 2 ราย โดยวิธี RT-PCR ไม่พบเชื้อทั้ง 3 การตรวจไม่พบเชื้อเหล่านั้นจึงขอยุติการศึกษาการตรวจหาเชื้อก่อโรคปริทันต์ในหลอดเลือด ขบวนการอักเสบในรอยโรคหลอดเลือดแดงแข็งเป็นผลของการกระตุ้นในระบบภูมิคุ้มกันอินเนตและอะแดปทีฟอย่างต่อเนื่องและมากมาย ซึ่ง human coronary artery endothelial cells (HCAEC) และ human coronary artery smooth muscle cells (HCASMC) เป็นเซลล์ของผนังหลอดเลือดหัวใจที่มีโอกาสที่จะ expose กับ ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น dental plaque bacteria, cholesterol และ smoking และเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอินเนตที่มีความสำคัญ คณะผู้วิจัยได้รายงานผลการทดลองเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่า HCAEC และ HCASMC มีการ

แสดงออกของ Toll-like receptor หลายชนิด ซึ่ง TLR เป็น innate immune receptor ที่สำคัญในการรับรู้และตอบสนองต่อ infection *P.gingivalis* LPS สามารถกระตุ้น HCAEC ให้ผลิต cytokine IL-8 และ MCP-1 ซึ่งมีความสำคัญในการ recruit และ activate immune cells นอกจากนี้คณะผู้วิจัยแสดงให้เห็นว่า cholesterol และ smoking สามารถกระตุ้น HCAEC ให้ผลิต IL-8 ได้เช่นกัน สำหรับการศึกษาบทบาท T cells ใน atherosclerosis ข้อมูลเบื้องต้นตรวจไม่พบ T cells ที่มีความจำเพาะต่อ human heat shock protein และ OxLDL ในผู้ป่วย acute coronary artery syndrome 2 รายและไม่พบ T cells ที่มีความจำเพาะต่อ *P.gingivalis* GroEL ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ 2 ราย เนื่องจาก *P.gingivalis* GroEL เป็น short peptide คณะผู้วิจัยจะใช้โปรตีนของ PgGroEL แทน peptide ในการกระตุ้น T cells ในการทดลองครั้งต่อไป และจะเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษา จะเห็นได้ว่าผลเบื้องต้นของแผนงานวิจัยนั้น พบความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการศึกษาระบาดวิทยาระยะยาว ดังนั้นการทำโครงการต่อไปในปีที่ 2 จึงมีความจำเป็นเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลรายละเอียดและการวิเคราะห์ที่แม่นยำและชัดเจนอย่างมีระบบ เพื่อยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด

Abstract

Epidemiology data has suggested association between periodontitis and cardiovascular disease. However, it remains inconclusive and needs further investigations. Most of previous studies were cross-sectional with crude and different in defining periodontal status. Studied population were from different races and geography. In addition, underlying disease mechanisms that link between periodontitis and cardiovascular diseases are still lacking. This may include the innate and adaptive immunity against infectious agents and the role of periodontal key pathogens. Our three year research plan aims to systemically investigate the link between the two diseases. During the first year, longitudinal study of periodontal status and incidence of cardiovascular diseases in EGAT workers (age50-73), were analyzed. From total of 2005 workers, 1,684 (84%) had periodontitis. Five years followed up, 146 (7%) had incidence of cardiovascular disease. Our preliminary data analysis demonstrated that the incidence tended to increase in subjects with more severity of periodontal disease (p trend =0.057). The result showed that moderate to severe periodontitis had more significant incidence of cardiovascular disease than no or mild periodontitis group ($p=0.035$) (Pearson chi-square test). 500 subgingival plaque samples were collected from different EGAT worker group (age35-59) for investigating association between key periodontal pathogens (*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) and *Tannerella forsythia* (Tf)), and cardiovascular disease. One hundred and eighty three subjects (37%) had periodontitis. Realtime PCR analysis revealed that Aa, Pg, and Tf were found 43%, 76%, and 97% of this study group, respectively. By using logistic regression analysis, persons with Aa were 2,2 times more likely to have peroidontitis,

persons with Pg were 6.7, whereas no significant association was observed between Tf and periodontal status. The association between these 3 key periodontal pathogens and cardiovascular disease could not be evaluated from the first year data because the number of subjects with cardiovascular events was too low for statistical analysis. Proper analysis may be carried out after the second year project when appropriate numbers of studied samples and events are reached. In addition, we investigated the presence of Pg, Aa, and Tf in artery walls (aorta, radial artery and internal mammary artery) from two patients with severe coronary artery syndrome by RT-PCR. None of these bacteria were presence. This may be due to limitation to access atherosclerotic coronary artery, therefore the studied vessels were not true representatives for our study. Regarding disease mechanisms that link between periodontitis and atherosclerosis, we hypothesized that the innate response of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human coronary artery smooth muscle cells (HCASMC) to infectious agents via Toll-like receptors (TLRs) may be responsible for vascular inflammation and damage. Here we demonstrated that both cell types expressed a variety of TLRs and upon TLR ligation, these cells produced chemokines, IL-8 and MCP-1 and expressed adhesion molecules, suggesting their role in innate immune response in atherosclerosis. Role of T cells specific to endogenous agents such as human heat shock proteins (hHSP) and oxidized LDL (OxLDL) and cross reactive T cells such as T cells specific to *P. gingivalis* GroEL (HSP of *P.gingivalis*) have been suggested to be involved in atherosclerosis. We established an *in vitro* model of antigen specific T cell culture and measured the frequency of such T cells using intracellular cytokine staining. The synthetic peptide of *P. gingivalis* GroEL did not stimulate PBMC derived from 2 severe periodontitis patients (one patient had *P.gingivalis* in plaque sample). This may be to the limited T cell epitopes of the synthetic peptides. The protein preparation of *P. gingivalis* GroEL for PBMC stimulation will be further obtained from University of Otago, New Zealand. OxLDL and hHSP were ordered. Next year we will establish the T cells specific to protein of PgGroEL, OxLDL and hHSP and measured then frequency for comparison between the groups of atherosclerosis patients and normal control subjects. Overall, the association between periodontitis and atherosclerosis was observed, it is necessary to continue research in the second year to obtain more samples, precise and concrete data for systematically analysis to confirm the relationship between periodontitis and cardiovascular disease.

คำสำคัญ (Key words)

โรคปริทันต์ (Periodontal disease), โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease), เชื้อที่ก่อให้เกิด
โรคปริทันต์อักเสบ (Periodontal pathogens), ระบบภูมิคุ้มกัน innate (Innate Immunity), ระบาดวิทยา
(Epidemiology)

สารบัญเรื่อง

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	2
บทคัดย่อของแผนงานวิจัย	3
Abstractของแผนงานวิจัย	4
คำสำคัญ (Key words)	6
บทนำรวม	8
โครงการวิจัยเรื่อง ความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจ และหลอดเลือด : การศึกษาเชิงระบาดวิทยาในพนักงานการไฟฟ้า ฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย	15
โครงการวิจัยเรื่อง ความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบและ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด	45
โครงการวิจัยเรื่อง กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง : ผลกระทบจากโรคปริทันต์ บูห์รี และยา	65
สรุปภาพรวมของแผนงาน	98
ประวัติและผลงานของคณะผู้วิจัย	101

บทนำรวม

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) และโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ และ พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป ข้อมูลจากการสำรวจทันตสุขภาพแห่งชาติครั้งล่าสุด (2543-2544) พบว่า 60-40 % ของประชากรไทยเป็นโรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งโรคนี้อาจนำไปสู่การสูญเสียฟันในที่สุด ในขณะที่โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เป็นสาเหตุของการตายอันดับ 2 ของประเทศ โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดของโรคหัวใจและหลอดเลือด และคาดว่าอาจเป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 ในอีก 15-10 ปีข้างหน้า การควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น อาหารที่มีไขมันสูง ความดันโลหิตสูง ความเครียด โรคเบาหวาน เป็นต้น สามารถควบคุมการเกิดโรคได้แค่ 50 % ดังนั้นจึงน่าจะมีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้องด้วย

โรคปริทันต์มีสาเหตุจากแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ แต่ขบวนการเกิดโรคและความรุนแรงของโรคเป็นผลจากการตอบสนองอย่างเรื้อรังของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีต่อแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ ชนิดของแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบคือ *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tannerella forsythia* ในรอยโรคปริทันต์อักเสบ (Periodontitis lesion) ประกอบด้วยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมากมายโดยเฉพาะ T cells และ B cells และยังพบสารสื่ออักเสบ (inflammatory mediators) รวมทั้งไซโตไคน์ (cytokines) เช่น อินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1), ทูมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์อัลฟา (Tumor necrosis factor- α), โพรสตาแกลนดินอีทู (Prostaglandin E2), แมทริกเมทาโลโปรตีนเนส (matrix metalloproteinase) เป็นต้น ในระดับสูง

จากข้อมูลทางระบาดวิทยา การตรวจแอนติบอดี และการศึกษาในสัตว์ทดลอง บ่งชี้ว่า ขบวนการอักเสบอันเกิดจากเชื้อก่อโรคปริทันต์ หรือเชื้อก่อโรคปริทันต์ที่เข้าสู่กระแสเลือด อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดและความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง การรักษาทางปริทันต์ โดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน มีผลทำให้การทำงานของหลอดเลือดดีขึ้น และค่า (biomarker) ที่ใช้ทำนายการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น ซีรีแอคทีฟโปรตีน (C-reactive protein) ลดลง แต่กระนั้นในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนและขาดการอธิบายของขบวนการหรือผลกระทบของโรคปริทันต์อักเสบที่มีต่อโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

ในประเทศไทย ได้มีการศึกษาทางระบาดวิทยาเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ร่วมกับการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (EGAT study) โดยได้เก็บข้อมูลทางการแพทย์อย่างละเอียดของพนักงานการไฟฟ้า 2 กลุ่ม ประชากรกลุ่มแรก (EGAT 1) เริ่มสำรวจเมื่อปี พ.ศ. 2528 จำนวน 3,499 คน และติดตามต่อในปี พ.ศ. 2540, 2545 และ 2550 ประชากรกลุ่มที่ 2 (EGAT 2) เริ่มทำการสำรวจเมื่อปี พ.ศ. 2541 จำนวน 3,000 คน ซึ่งมีสัดส่วนของเพศและอายุเหมือนกับการสำรวจในปี พ.ศ. 2528 และติดตามต่อในปี พ.ศ. 2546

คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้เข้าร่วมตรวจสอบภาวะปริทันต์และสุขภาพทั่วไปของช่องปากของประชากรทั้ง 2 กลุ่ม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ประชากรกลุ่มแรกเริ่มทำการสำรวจในปี พ.ศ. 2545 (EGAT 1/3) และติดตามต่อในปี พ.ศ. 2550 (EGAT 1/4) และประชากรกลุ่มที่ 2 ทำในปี พ.ศ. 2546 (EGAT 2/2) และทำการสำรวจซ้ำในปี พ.ศ. 2551 (EGAT 2/3) การศึกษาที่ผ่านมาได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการส่งเสริมสุขภาพ (สสส.) นอกจากนี้ยังได้เก็บคราบจุลินทรีย์ได้เหงือกไว้ด้วยจากการสำรวจในปี พ.ศ. 2546 และ 2550

ข้อมูลจากการสำรวจเบื้องต้นทำให้ทราบว่าประชากรกลุ่มนี้ เป็นโรคปริทันต์อักเสบค่อนข้างมาก จากประชากรกลุ่มแรกในปี พ.ศ. 2545 (EGAT 1/3) จำนวน 1,907 คน พบว่ามีการสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ระดับปานกลาง (2.5-3.9 มม.) จำนวน 1,024 คน และมีโรคระดับรุนแรง (≥ 4 มม.) จำนวน 304 คน โดยความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบมีความสัมพันธ์กับอายุ เพศ ระดับการศึกษา อนามัยช่องปาก การสูบบุหรี่ และโรคเบาหวาน (Torrunguang K et al., 2005 J Periodontol 76:558-6; Torrunguang K et al., 2005 J Periodontol 76:566-72)

จากการสำรวจประชากรกลุ่มที่ 2 ในปี พ.ศ. 2546 (EGAT 2/2) จำนวน 2,879 คน ได้ทำการศึกษานำร่องในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 453 คน โดยตรวจหาแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ 3 ชนิดในคราบจุลินทรีย์ได้เหงือก ได้แก่ *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* และ *T. forsythia* (Torrunguang K et al., 2009 J Periodontol. 2009 Jan;80(1):122-9) ผลการศึกษาพบว่าความชุกของแบคทีเรียทั้ง 3 ชนิดในประชากรกลุ่มนี้ค่อนข้างสูง เท่ากับร้อยละ 19.0, 70.9 และ 77.5 ตามลำดับ และพบว่าคนที่มีเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* และ *P. gingivalis* จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเป็น 2.5 และ 3.4 เท่า ตามลำดับเมื่อเทียบกับคนที่ไม่พบเชื้อเหล่านี้ ผู้วิจัยจึงวางแผนที่จะตรวจหาแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ 3 ชนิด ในกลุ่มตัวอย่างที่เหลือจำนวน 2,426 คน เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปหาความสัมพันธ์ระหว่างแบคทีเรียเหล่านี้และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อไป

ในช่วงระยะ 10 ปี ที่ผ่านมา คณะผู้วิจัยห้องปฏิบัติการอิมมูโนวิทยาได้มีการศึกษาอย่างต่อเนื่องในด้านกลไกการเกิดโรคปริทันต์ โดยมีงานตีพิมพ์ประมาณ 10 เรื่อง ในวารสารนานาชาติ (international peer-reviewed journals) (Mahanonda R et al., 2009 J Periodontal Res 44: 557-564; Mahanonda R et al., 2008 J Dent Res 87:267-272; Mahanonda R and Pichyangkul S 2007 Periodontol 2000 43:41-55; Mahanonda R et al., 2007 J Immunol 178:1151-7; Mahanonda R et al., 2006 Asian Pac J Allergy Immunol 24:223-8; Mahanonda R et al., 2004 J Dent Res 83:540-5; Aroonrerk N et al., 2003 J Periodontal Res 38:262-8; Nagasawa T et al., 2002 Clin Exp Immunol 130:338-44; Mahanonda R et al., 2002 J Periodontal Res 37:177-83; Kobayashi H et al., 2000 J Periodontal Res 35:319-28; Champaiboon

C et al., 2000 J Periodontol 71:468-75) ผลงานเหล่านี้เกี่ยวข้องกับบทบาทของระบบภูมิคุ้มกันทางด้าน adaptive และ innate ในโรคปริทันต์

คณะผู้วิจัยห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยาเริ่มต้นด้วยการศึกษาถึงบทบาทของ B cells และ T cells ในการควบคุมการตอบสนองของร่างกายที่มีต่อเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคปริทันต์ มีการ clone T cells จากเหงือกผู้ป่วยเพื่อดูลักษณะของไซโตไคน์ที่ผลิตออกมา (Th1 หรือ Th2) ในระยะ 5 ปีที่ผ่านมา ได้มีข้อมูลสนับสนุนบทบาทสำคัญของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอินเนต (innate immunity) ที่สามารถควบคุมการทำงานและทิศทางของเซลล์ภูมิคุ้มกันในระบบอะแดปทีฟ (adaptive immunity) ผู้วิจัยจึงได้เริ่มศึกษาค้นคว้าถึงเซลล์ในระบบอินเนต เช่น เดนดริตริกเซลล์ (dendritic cells) รวมทั้งเซลล์ในเนื้อเยื่อปริทันต์ เช่น เซลล์เยื่อบุผิวช่องปาก (gingival epithelium), เซลล์ไฟโบรบลาสจากเหงือก (gingival connective tissue fibroblast), เซลล์เอ็นยัดปริทันต์ (periodontal ligament fibroblast) และ เซลล์กระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone osteoblast) คณะผู้วิจัย focus ถึงการแสดงออกของตัวรับ (receptor) ที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันชนิดอินเนต คือ ตัวรับทอลล์ไลค์ (Toll-like receptors, TLRs) และพบว่าเซลล์เนื้อเยื่อปริทันต์มีการแสดงออกของ TLR หลายชนิด ซึ่งเราทราบว่ากระบวนการกระตุ้นผ่าน TLRs นำไปสู่การสร้าง ไซโตไคน์ และสารสื่ออักเสบ ที่จะมีผลต่อเซลล์ในบริเวณเนื้อเยื่อและดึงดูดเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆ นำไปสู่การอักเสบของเนื้อเยื่อปริทันต์ รวมทั้ง การทำลายเนื้อเยื่อปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน เราพบว่า เชื้อที่ก่อโรคปริทันต์สามารถกระตุ้นเซลล์ผ่าน TLR ได้ รวมทั้ง งานวิจัยเกี่ยวกับสารสกัดของบุนีร์แสดงให้เห็นว่า บุนีร์มีผลไปเพิ่มการอักเสบของเนื้อเยื่อปริทันต์ แต่ไปลดการสร้างสารสำคัญเช่น beta defensin (natural antibiotics) ในการป้องกันการรุกรานของแบคทีเรีย

ลักษณะการตอบสนองของระบบ innate อย่างเรื้อรังและมากเกินไปในโรคปริทันต์
อักเสบมีความคล้ายคลึงกับลักษณะของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง และจากข้อมูลการศึกษาทางระบาดวิทยาบ่งชี้ว่าทั้ง 2 โรคนี้มีความสัมพันธ์กันเล็กน้อยแต่อย่างมีนัยสำคัญ และสรุปว่าโรคปริทันต์เป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factor) อันหนึ่งของโรคหัวใจและหลอดเลือด การตรวจในระดับ DNA พบเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ เช่น *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* และ *T. forsythia* ในรอยโรคของผู้ป่วยหลอดเลือดแดงแข็ง หากแต่ว่า บางการศึกษาก็ตรวจไม่พบเชื้อเหล่านี้ และยังมีเชื้อโรคอื่นๆ เช่น เชื้อคลามีเดีย (Chlamydia) และ ไซโตเมกาโลไวรัส (Cytomegalovirus) เป็นต้น ที่พบได้ในรอยโรค นอกเหนือจากเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์ คณะผู้วิจัยจึงอยากที่จะทำการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์และโรคหลอดเลือดแดงแข็งอย่างมีระบบในประเทศไทย โดยจะเป็นการทำงานร่วมกันระหว่างคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และคณะแพทยศาสตร์ รพ.รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล โดยมีโครงการย่อย 3 โครงการ คือ

1. ความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด : การศึกษาเชิงระบาดวิทยาในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย

2. ความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

3. กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง : ผลกระทบจากโรคปริทันต์ นูห์รี และยา

คณะผู้วิจัยได้วางแผนในการทำ collaborative studies กับ International research institutes เช่น Thrombosis Research Institute (London and Bangalore), Hiroshima university, Osaka University Graduate School of Dentistry และ Niigata University ประเทศญี่ปุ่น

ทางคณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า โครงการวิจัยนี้จะให้ข้อมูลที่สำคัญต่อการกระทรวงสาธารณสุขทางด้านสภาวะปริทันต์ในประเทศไทย และยังทำให้ทราบว่าโรคปริทันต์และโรคหลอดเลือดและหัวใจมีความสัมพันธ์กันหรือไม่ ซึ่งถ้าหากผลกระทบนี้ได้รับการวิจัยและยืนยันอย่างมีระบบ การควบคุมการติดเชื้อจากโรคปริทันต์อักเสบก็จะนำไปสู่การป้องกันหรือยับยั้งการเกิดหรือความรุนแรงของโรคหลอดเลือดและหัวใจอย่างมีประสิทธิภาพ และมีประโยชน์อย่างมากต่อกิจกรรม การป้องกัน การรักษา และส่งเสริมสุขภาพของประชาชน

2. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อให้เกิดองค์ความรู้จะนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมเสี่ยงและสิ่งแวดล้อมที่เป็นอันตราย ทั้งเชิงกายภาพ-เทคโนโลยี (physical and technological) และเชิงการเมือง-การจัดการสังคม (political and organizational) ที่จะก่อให้เกิดการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

โดยการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์และโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีระบบ และมีวัตถุประสงค์จำเพาะดังนี้

1. ศึกษาทางระบาดวิทยา

1.1 สภาวะปริทันต์ในพนักงานการไฟฟ้าผลิตแห่งประเทศไทยและศึกษา

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหัวใจและหลอดเลือด

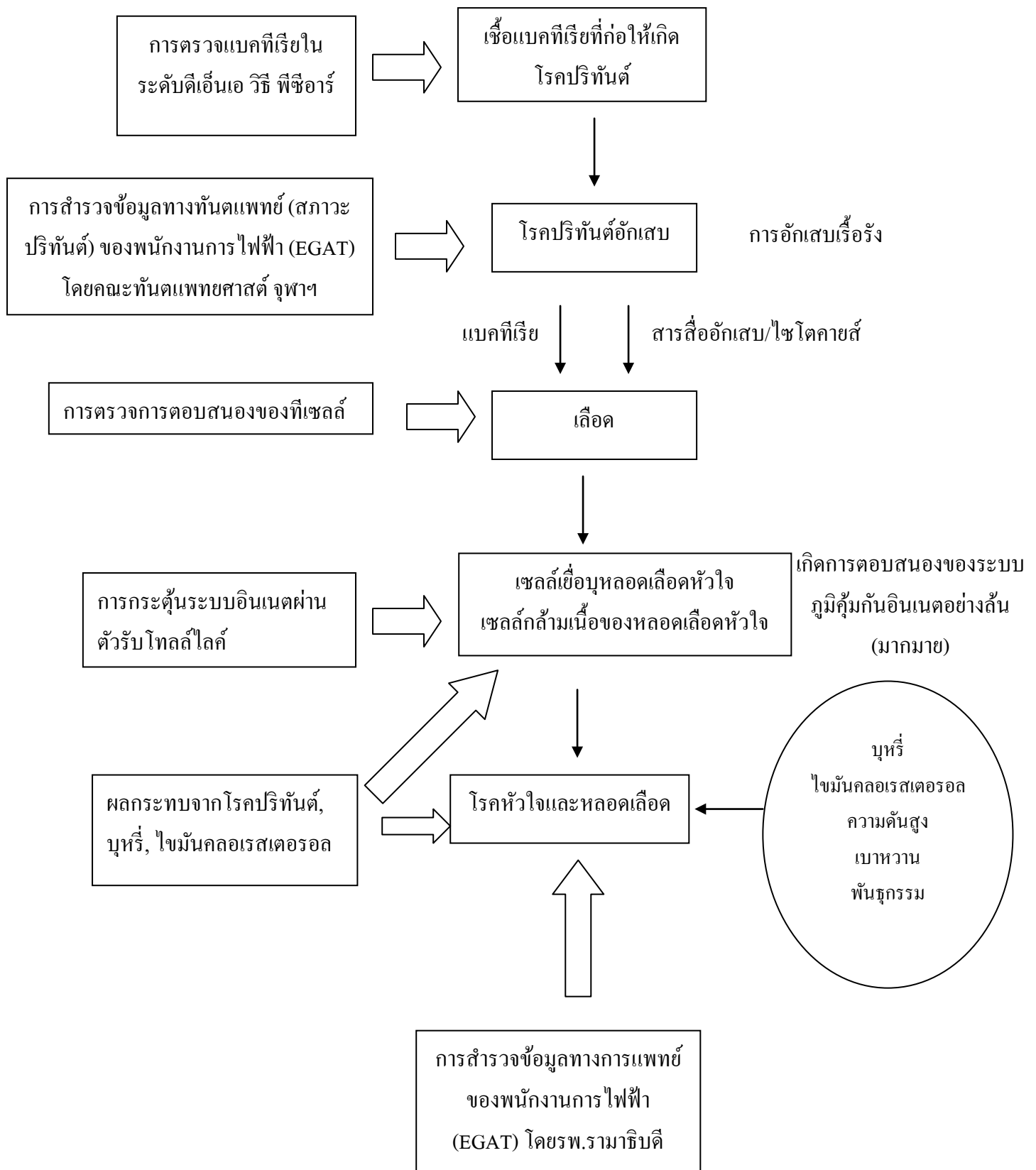
1.2 ความชุกของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tanerella Forsythia*) ในคราบจุลินทรีย์ของพนักงานการไฟฟ้าผลิตแห่งประเทศไทย โดยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์ (real-time PCR) และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชืวดังกล่าวกับการเสียชีวิต และการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

2. ศึกษาบทบาทของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tanerella Forsythia*) ในผู้ป่วยโรคหัวใจระดับรุนแรง (severe coronary artery disease) โดยตรวจวัดเชืวดังกล่าวในรอยโรคหลอดเลือดแดงและคราบจุลินทรีย์ของผู้ป่วย โดยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์

3. ศึกษาบทบาทของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ (human coronary artery endothelium) และ เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ (human coronary artery smooth muscle cells) ในระบบภูมิคุ้มกัน innate immunity) และศึกษาการตอบสนองของเซลล์เหล่านี้ต่อเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ โดยดูการแสดงออกของโพลีไลครีเซพเตอร์ (Toll-like receptors), คีโมไคเนส (chemokines), ไซโตไคเนส (cytokines) และ โมเลกุลยึดเกาะ (adhesion molecules) ซึ่งตรวจวัดโดยวิธี RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction), real time PCR, วิธีอีไลซ่า (ELISA), หรือ โฟลไซโตเมทรี (Flow cytometry)
4. ศึกษาผลกระทบรวมจากปัจจัยเสี่ยง เช่น บุหรี่, ไขมันโคเลสเตอรอล (cholesterol) และ เชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบที่มีต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ และ เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ โดยดูการแสดงออกของคีโมไคเนส, ไซโตไคเนส และ โมเลกุลยึดเกาะ
5. ศึกษาบทบาทของทีเซลล์ (T cell) ในโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยวัดความถี่ของทีเซลล์ในเลือด (peripheral blood T cells) ที่มีความจำเพาะต่อฮีตช็อกโปรตีน (heat shock protein) และ ออกซิไดส์แอลดีแอล (oxidized LDL) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) เปรียบเทียบกับผู้ที่มีหลอดเลือดหัวใจปกติ โดยการวัดไซโตไคเนส ชนิดอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (interferon gamma) ด้วยวิธีอีไลสปอต (ELISPOT)

3. รายละเอียดความเชื่อมโยงระหว่างโครงการวิจัยย่อย

โครงการวิจัยย่อยทั้ง 3 เป็นการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์และโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีระบบ การศึกษาเชิงระบาดวิทยาในระยะยาวในกลุ่มประชากรไทย-พนักงานองค์การไฟฟ้าฝ่ายผลิตได้มาซึ่งข้อมูลพื้นฐานที่ละเอียดและถูกต้องของสภาวะปริทันต์ โดยการตรวจคลินิกทางทันตแพทย์ปริทันต์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และการตรวจเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบในคราบจุลินทรีย์ โดยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์ ห้องปฏิบัติการอิมมูโนวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบกับการเจ็บป่วยและการตายของโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นข้อมูลพื้นฐานของคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล การศึกษาถึงกลไกที่เชื่อมโยงโรคทั้ง 2 นี้ได้ใช้การศึกษาในหลอดทดลองที่ห้องปฏิบัติการอิมมูโนวิทยา เพื่อดูบทบาทของระบบภูมิคุ้มกัน innate โดยเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ และ เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ และบทบาทของระบบภูมิคุ้มกันอะแดปทีฟโดยทีเซลล์ในการตอบสนองต่อเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ และผลกระทบรวมกับบุหรี่ และคอเลสเตอรอล ที่อาจเป็นกลไกชักนำไปสู่ขบวนการอักเสบเรื้อรังของหลอดเลือด



4. ประโยชน์ที่ได้รับ

ฐานข้อมูล : สร้างฐานข้อมูลที่ละเอียดและถูกต้องทางด้านสภาวะปริทันต์และเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ รวมทั้งการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มประชากรไทย ซึ่งข้อมูลสำคัญนี้เป็นประโยชน์ต่อกระทรวงสาธารณสุข และเป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อศึกษาในระยะยาวถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหัวใจและหลอดเลือด

องค์ความรู้ใหม่ : สร้างองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับบทบาทของโรคปริทันต์อักเสบที่มีต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษาทางระบาดวิทยาระยะยาว (EGAT 2545 1/3 และ EGAT 2550 1/4) บ่งถึงแนวโน้มความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ซึ่งจะทำการวิเคราะห์ทางสถิติต่อไปเพื่อยืนยันข้อมูลเบื้องต้นนี้ ความรู้ความเข้าใจที่ได้จากโครงการวิจัยที่ได้นำไปสู่การเผยแพร่ในงานประชุมหรือสื่อต่างๆ เพื่อเป็นความรู้ต่อประชาชน ได้มีการเผยแพร่ผลงานวิจัย ดังนี้ 1. ให้ความรู้ทางวิชาการผ่านทางวิทยุของสถานีวิทยุจุฬา เรื่อง “โรคเหงือกห่างไกลหัวใจแข็งแรง” วันที่ 4 กุมภาพันธ์ 2553 2. เสนอผลงานวิจัยในงานประชุมเสนอผลงานโครงการวิจัยระยะยาวถึงอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือดและเมแทบอลิซึมในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย เรื่อง “EGAT กับงานปริทันต์ (Periodontal research in EGAT) Epidemiology Microbiology & Immunology ผศ.ทญ.อรรณณ จรัสกุลางกูร, ผศ.ทพ.ดร.กิตติ ต.รุ่งเรือง, รศ.ทญ.ดร.รังสิณี มหานนท์” วันที่ 4 ธันวาคม 2552

การศึกษา : ประโยชน์ในการเรียนการสอนในระดับหลังปริญญา โดยนักศึกษาระดับปริญญาโทสามารถใช้ในการทำวิทยานิพนธ์ ดังนี้ “ ทญ.ศิรพรรณ อื้อเชื้อชาญกิจ เรื่อง การกลูกลามของโรคปริทันต์อักเสบในช่วงเวลา 5 ปีในกลุ่มตัวอย่างคนไทยสูงอายุ” “ทญ.เบญจพร มีหลิวสวัสดิ์ เรื่อง ความชุกของแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์บางชนิดในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกตามสถานะการสูบบุหรี่”

บูรณาการ : สร้างความร่วมมือระหว่างมหาวิทยาลัยหรือสถาบันวิจัยระดับชาติและนานาชาติ สร้างระบบเครือข่ายการวิจัยพัฒนาศักยภาพการวิจัยและผลิตงานวิจัยที่มีคุณภาพ รวมทั้งสร้างนักวิจัยรุ่นใหม่ที่มีประสิทธิภาพ

5. หน่วยงานที่นำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

- คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
- การไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย

ชื่อโครงการวิจัย (ภาษาไทย) ความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด :
การศึกษาเชิงระบาดวิทยาในพนักงานการไฟฟ้าผลิตแห่งประเทศไทย

(ภาษาอังกฤษ) Association between Periodontitis and Cardiovascular disease :
Epidemiologic-EGAT study

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปีงบประมาณ 2552 จำนวนเงิน 1,082,480 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ มิถุนายน 2552 ถึง มิถุนายน 2553

หัวหน้าโครงการวิจัย ผศ.ทพญ.อรอนงค์ วณิชจักรวงศ์

ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

บทคัดย่อ

ที่มาและวัตถุประสงค์ โรคปริทันต์อักเสบที่เป็นโรคติดเชื้อชนิดเรื้อรัง ทำให้เกิดการอักเสบที่อวัยวะปริทันต์และในกระแสเลือดได้ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการก่อให้เกิดสภาวะของโรคหัวใจและหลอดเลือด ที่เกิดจากกระบวนการของการอักเสบ การศึกษาทางระบาดวิทยาถึงความสัมพันธ์ระหว่างทั้งสองโรคที่ผ่านมา ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน อาจเนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษา ณ จุดเวลาหนึ่ง และวิธีการตรวจวัดที่ไม่ละเอียดพอ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลระยะยาวของสภาวะของโรคปริทันต์ต่อการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด

วิธีดำเนินการวิจัย ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างผู้สูงอายุคนไทยในปี 2545 จำนวน 2,005 คน อายุระหว่าง 50-73 ปี กลุ่มตัวอย่างได้รับการชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ และตรวจสภาวะปริทันต์ โดยการสุ่มตรวจ 2 จาก 4 ส่วนของช่องปาก ทำการติดตามกลุ่มตัวอย่างเพื่อหาอุบัติการณ์ของโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นเวลา 5 ปี แยกเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน และโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน แบ่งกลุ่มตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์ผลตามระดับการเป็นโรคและความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ โดยใช้ค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ และระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์เป็นเกณฑ์ ได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบ โรคปริทันต์อักเสบระดับต้น และโรคปริทันต์อักเสบระดับกลางถึงรุนแรง วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบ ณ จุดเริ่มต้น และอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดในช่วง 5 ปี โดยใช้สถิติ Pearson chi-square test ที่ระดับความเชื่อมั่น $p < 0.05$

ผลการวิจัย ความชุกและความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบก่อนข้างคงที่โดยมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยในช่วง 5 ปี โดยมีอุบัติการณ์ของการลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบล่าช้าคือมีการสูญเสียระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์อย่างน้อย 3 มิลลิเมตรคิดเป็นร้อยละ 66.3 และมีการกระจายหรือค่าเฉลี่ยร้อยละของจำนวนตำแหน่งในช่องปากที่เกิดการลุกลามของโรคคิดเป็น 6.5 กลุ่มตัวอย่างจำนวน 146 คนจากทั้งหมด 2,002 คน (ขาดข้อมูลทางการแพทย์ จำนวน 3 คน) เกิดสภาวะของโรคหัวใจและหลอดเลือด คิดเป็นอุบัติการณ์ของการเกิดโรคในช่วง 5 ปี เท่ากับร้อยละ 7.3 จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างความ

รุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบที่ระดับต่างๆ กับการเกิดสถานะของโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันมีแนวโน้มสูงขึ้นในกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบมากขึ้น (p trend =0.057) โดยพบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นหรือเป็นโรคปริทันต์อักเสบในระดับน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.035$) (Pearson chi-square test)

สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ร้อยละ 66.3 พบมีการลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบเกิดขึ้นอย่างน้อย 1 ตำแหน่งในช่องปาก ในขณะที่อุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดพบเพียงร้อยละ 7.3 ในช่วง 5 ปี โดยพบความสัมพันธ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันกับโรคปริทันต์อักเสบที่รุนแรงขึ้น ทั้งนี้ยังต้องการการศึกษาในระยะที่ยาวเพิ่มขึ้นในกลุ่มอายุต่างๆ เพื่อสนับสนุนความสัมพันธ์ที่ชัดเจนขึ้น

Abstract

Background and objective: Periodontitis is chronic infection disease that causes inflammation in periodontium and blood stream. Therefore it might be one of the risk factors for cardiovascular disease which involved by inflammatory process. However, the result from past epidemiological studies investigating the relationship between these two diseases had not yet been conclusive. Most of the studies were cross-sectional studies with crude and different methods used for defining periodontal disease and cardiovascular event might be the reason. This longitudinal study was aimed to find the association between periodontal status and the incidence of cardiovascular disease.

Materials and Methods: Two thousand and five subjects from older Thai adults aged between 50-73 years old in the year 2002 were received history taking, physical examination, laboratory investigation and periodontal examination of random 2 from 4 quadrants. Five years follow up was performed to determine the incidence of periodontitis and cardiovascular disease both in coronary heart disease and stroke condition. Periodontitis was divided for analysis by using probing depth and clinical attachment level into 3 groups; no periodontitis, mild periodontitis, moderate and severe periodontitis. Association between periodontal disease at baseline and incidence of cardiovascular disease was analysed by using Pearson chi-square test at $p<0.05$.

Results: Prevalence and severity of periodontal disease were quite stable with minimal trend to decrease within 5 years. Incidence of periodontal disease progression as having at least 3 mm. of attachment loss was 66.3% while mean extent of disease progression as percentage of site per subject was 6.5%. From total 2,002 subjects (3 were missing of medical data), 146 (7.3%) had incidence of cardiovascular disease. Association between periodontitis and stroke had no statistically significant difference. However, incidence

of coronary heart disease tended to increase in subjects with more severe of periodontal disease. (p trend =0.057). The result showed that moderate to severe periodontitis had more significant incidence of cardiovascular disease than no or mild periodontitis group ($p=0.035$) (Pearson chi-square test).

Conclusion and discussion: Most subjects in this study (66.3%) had at least one site having periodontal disease progression while only 7.3% experienced cardiovascular event during 5 years. The association was found between incidence of cardiovascular disease with more severe periodontitis. Further longer period of study in different age groups might be needed to confirm the significant association between these two diseases.

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในประเทศต่างๆทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าการสูบบุหรี่ ระดับcholesterol ในเลือด ความอ้วน ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และการขาดการออกกำลังกายเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามก็ตีปัจจัยดังกล่าวสามารถอธิบายการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้เพียงร้อยละ 50 ของ cases ทั้งหมด มีหลักฐานว่าการติดเชื้อหรือการอักเสบเรื้อรัง อาจมีส่วนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) อันนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดได้

โรคปริทันต์อักเสบหรือโรคเหงือกอักเสบ (periodontitis) เป็นผลจากการติดเชื้อแบคทีเรียทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของอวัยวะปริทันต์ เชื้อแบคทีเรียและ inflammatory mediators จากอวัยวะปริทันต์ สามารถเข้าสู่กระแสเลือดไปมีผลทางระบบได้ ดังนั้นโรคปริทันต์อักเสบจึงอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ที่ผ่านมาการศึกษาทางระบาดวิทยาเพื่อความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังมีอยู่จำกัด และผลการศึกษาที่ได้มีทั้งที่สนับสนุนและไม่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างทั้ง 2 โรค โดยการศึกษาที่มีอยู่ส่วนใหญ่ใช้วิธีการทางระบาดวิทยา ซึ่งไม่มีความละเอียดเพียงพอในการวัดความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบได้อย่างถูกต้อง ในโครงการนี้ได้นำเอาวิธีการตรวจทางปริทันต์ที่เป็นมาตรฐานสากล โดยทันตแพทย์เฉพาะทางด้านปริทันตวิทยา ในการตรวจวัดความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งจะทำให้การศึกษาหาความสัมพันธ์ของโรคทั้งสองได้ถูกต้องและแม่นยำมากขึ้น

เนื่องจากทางคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ได้จัดทำโครงการศึกษาหาอิทธิพลของสภาพแวดล้อมในการทำงานต่อความชุกของโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยจำนวนประมาณ 3,000 คน ซึ่งมีอายุอยู่ในช่วง 35 ถึง 55 ปี โดยเริ่มต้นโครงการในปี พ.ศ. 2546 และติดตามการลุกลามของโรคทุกๆ 5 ปี ซึ่งทางคณะผู้วิจัยได้ร่วมวิจัยในโครงการดังกล่าวเมื่อปี พ.ศ. 2546 ด้วย และวางแผนที่จะเข้าร่วมโครงการดังกล่าวต่อเนื่องในปี พ.ศ. 2551 และ พ.ศ. 2552 เพื่อตรวจวัดความรุนแรงโรคปริทันต์อักเสบ เพื่อหาความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) มีสาเหตุสำคัญมาจากการเสื่อมของผนังหลอดเลือดแดงที่เรียกว่าภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ทำให้หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจหรือสมองตีบหรืออุดตัน เกิดเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรืออุดตัน (coronary heart disease) หรือโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โรคดังกล่าวเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในประเทศต่างๆทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย

จากการสำรวจในปี พ.ศ. 2549 พบว่ามีคนไทยตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1 คนจากประชากรทุกๆ 1,500 คน นับเป็นอันดับ 3 รองจากการตายเนื่องจากมะเร็งและอุบัติเหตุ (National Statistical Office, 2002) โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคเรื้อรัง ทำให้ผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมาน ทำงานได้น้อยลง และต้องเสียค่าใช้จ่ายไปกับยา และค่ารักษาพยาบาล ดังนั้นการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทยจึงมีส่วนช่วยในการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมของประเทศ

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าการสูบบุหรี่ ระดับ cholesterol ในเลือดสูง ความอ้วน ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และการขาดการออกกำลังกาย เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามปัจจัยดังกล่าวสามารถอธิบายการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้เพียงร้อยละ 50 ของ cases ทั้งหมด (Braunwald, 1997) การค้นหาปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ จะมีส่วนช่วยในการป้องกันและเฝ้าระวังโรคที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น มีหลักฐานว่าการติดเชื้อหรือการอักเสบเรื้อรัง อาจมีส่วนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) อันนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดได้ (Fong, 2002; Koenig, 2000) การศึกษาทางระบาดวิทยาและทางห้องปฏิบัติการพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ *Chlamydia pneumoniae* และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Fong, 2002) นอกจากนี้ acute phase proteins เช่น C reactive protein (CRP) หรือ fibrinogen และ inflammatory mediators เช่น interleukin 6 (IL-6) และ tumor necrosis factor α (TNF α) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยสารดังกล่าวอาจมีส่วนส่งเสริมการเกิด atherosclerosis ได้ (Koenig, 2000)

โรคปริทันต์อักเสบหรือโรคเหงือกอักเสบ (periodontitis) เป็นปัญหาทันตสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยและประเทศอื่นๆทั่วโลก โดยเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้คนในวัยผู้ใหญ่ต้องสูญเสียฟันไปก่อนเวลาอันควร ผลการสำรวจสภาวะทันตสุขภาพแห่งชาติ ครั้งที่ 5 พ.ศ. 2543-2544 รายงานว่า ร้อยละ 37 ของคนไทยอายุ 35 ถึง 44 ปี และ ร้อยละ 62 ของคนไทยอายุ 60 ถึง 74 ปีได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคปริทันต์อักเสบที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก (Dental Health Division, 2000) โรคปริทันต์อักเสบเป็นผลจากการติดเชื้อแบคทีเรียทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและการทำลายของอวัยวะปริทันต์ เชื้อแบคทีเรียและ inflammatory mediators จากอวัยวะปริทันต์ สามารถเข้าสู่กระแสเลือดไปมีผลทางระบบได้ (De Nardin, 2000) จากการตรวจเนื้อเยื่อที่ได้จากการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจโดยใช้ PCR assays พบว่ามีเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบอยู่ซึ่งได้แก่ *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* และ *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Haraszthy et al., 2000) ในบรรดาเชื้อเหล่านี้ *P.gingivalis* สามารถ invade coronary และ carotid endothelium ใน cell culture ได้ (Deshpande et al., 1998) นอกจากนี้ยังสามารถ induce platelet activation และ aggregation ในกระต่าย (Herzberg et al., 1998) ซึ่งอาจเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิด atherosclerotic plaque ได้ การฉีด *P.gingivalis* เข้าไปในหนูที่มี apolipoprotein E deficiency อาทิตย์ละครั้งเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าสามารถเร่งให้เกิด atherosclerosis ได้เร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ฉีด (Li et al., 2002) ดังนั้นโรคปริทันต์อักเสบจึงอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาที่ผ่านมามีทั้งที่สนับสนุนและไม่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ความแตกต่างระหว่างแต่ละการศึกษา ส่วนหนึ่งเกิดจากการใช้วิธีการซึ่งไม่สามารถวัดความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบได้อย่างถูกต้อง เช่น

1) การใช้ Russell's Periodontal Index (DeStafano et al., 1993; Hujoel et al., 2000; Wu et al., 2000; Hujoel et al., 2001; Jansson et al., 2001) ซึ่งวัดการเป็นโรคปริทันต์อักเสบอย่างหยาบๆและให้คะแนน 0 = ไม่มีการอักเสบ 1 = อักเสบเล็กน้อยที่ขอบเหงือก 2 = เหงือกอักเสบมาก 6 = เหงือกอักเสบและมีการทำลายของอวัยวะปริทันต์ 8 = มีการทำลายของอวัยวะปริทันต์มากจนมีผลต่อการทำหน้าที่บดเคี้ยวของฟัน วิธีการนี้ออกการเป็นโรคปริทันต์อักเสบได้ไม่แน่นอนเนื่องจากใช้ตาเปล่า ไม่ได้ใช้เครื่องมือใดๆช่วยวัด จึงไม่สามารถบอกระดับความรุนแรงของโรคได้

2) การใช้การซักประวัติในการให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคปริทันต์อักเสบ (Joshi et al., 1996; Howell et al., 2001; Buhlin et al., 2002; Joshi et al., 2003) เนื่องจากโรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคเรื้อรังซึ่งไม่ค่อยแสดงอาการในระยะแรกๆที่เป็น จึงอาจมีคนจำนวนมากที่ไม่ทราบว่าตนเป็นโรคนี้อยู่ ดังนั้นการซักประวัติอย่างเดียวโดยไม่ได้ตรวจในช่องปาก จึงเป็นการ underestimate โรคได้

3) การใช้ dental indices เช่น total dental index หรือ pantomographic index (Mattila et al., 1989; Mattila et al., 1993; Mattila et al., 1995; Mattila et al., 2000) ซึ่งรวมการติดเชื้อทั้งจากโรคปริทันต์อักเสบและจากโพรงประสาทฟันเข้าด้วยกัน total dental index ให้คะแนนจากจำนวนซี่ฟันที่หายไป ร่วมกับจำนวนฟันที่มีร่องลึกปริทันต์ (pockets) และฟันที่มีการติดเชื้อของโพรงประสาทฟัน ส่วน pantomographic index ให้คะแนนจากการอ่าน x-rays โดยนับจำนวนซี่ฟันที่มีเงาขอบเขตปลายรากฟัน ร่วมกับฟันที่มีเงาขอบเขตรอยแยกปลายรากฟันและฟันที่มีการทำลายของกระดูกรอบรากฟันในแนวตั้ง (vertical osseous defects) วิธีการให้คะแนนดังกล่าวไม่ได้รับการยอมรับจากนักวิจัยกลุ่มอื่นและยังไม่เคยมีการ validate เทียบกับวิธีมาตรฐานที่ใช้อยู่

วิธีการวัดระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันคือการวัด probing depth หรือ attachment level โดยใช้เครื่องมือ (probe) สอดลงไปบนร่องเหงือก ซึ่ง probing depth หรือร่องลึกปริทันต์ วัดระยะทางจากขอบเหงือกถึงตำแหน่งลึกสุดของร่องเหงือก ขณะที่ attachment level หรือระดับการยึดเกาะของเนื้อเยื่อปริทันต์ วัดระยะทางจากรอยต่อของตัวฟันและรากฟันหรือ cemento-enamel junction (CEJ) ถึงตำแหน่งลึกสุดของร่องเหงือก ในฟันที่มีโรคปริทันต์อักเสบจะมีการทำลายของอวัยวะปริทันต์ที่อยู่รอบๆรากฟัน ทำให้ร่องเหงือกลึกขึ้นเกิดเป็นร่องลึกปริทันต์ (pockets) จึงสามารถวัดค่า probing depth และ attachment level ได้ลึกขึ้น ในการศึกษาทางระบาดวิทยาค่า attachment level เป็นตัวแทนที่ดีกว่า probing depth ในการวัดระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ (Albandar and Rams, 2002) ด้วยเหตุผล 2 ประการคือ

1. ค่า probing depth วัดโดยใช้ ขอบเหงือกเป็น reference point ดังนั้นค่าที่เพิ่มขึ้นอาจเป็นผลจากโรคที่เป็นมากขึ้น หรืออาจเป็นผลจากเหงือกที่โตขึ้นจากการอักเสบ ส่วนค่าที่ลดลงอาจเป็นผลจากสภาวะปริทันต์ที่ดีขึ้น หรืออาจเกิดจากเหงือกถ่นจากการแปรงฟันผิดวิธี

2. ค่า probing depth ไม่สามารถบอกถึงการทำลายของอวัยวะปริทันต์ที่ผ่านมาในอดีตได้ เนื่องจากค่าที่เปลี่ยนแปลงไปตามตำแหน่งของขอบเหงือก ส่วน attachment level ใช้ CEJ เป็น reference point ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง จึงบอกถึงการทำลายของอวัยวะปริทันต์ที่ผ่านมาในอดีตได้

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดพบว่า มีเพียง 2 การศึกษาที่ใช้ probe ในการวัดระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ การศึกษาหนึ่งใช้สัดส่วนของฟันที่มี probing depth > 3 mm เป็นตัววัดความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ (Beck et al., 1996) ส่วนอีกการศึกษาใช้ percent ของตำแหน่งที่มี attachment level ≥ 3 mm เป็นตัววัดความรุนแรงของโรค (Arbes et al., 1999) การศึกษาดังกล่าวพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างโรคทั้ง 2 อยู่ในระดับปานกลางดังแสดงในตาราง

Study	CVD Outcome	Periodontal measurements	Association	Adjusted for
Beck et al., 1996 Prospective 18 yrs N = 1,094	Total CHD (n = 203)	Proportion of teeth with probing depth > 3 mm	Odds ratio 3.1 (1.3-7.4)	Age, BMI, SBP, cholesterol
Arbes et al., 1999 Cross-sectional NHANES III N = 5,564	Self-reported history of heart attack (n = 206)	% sites with attachment level ≥ 3 mm 0% >0-33% >33-67% >67-100%	p value = 0.02 Odds ratio 1 1.4 (0.8-2.5) 2.3 (1.2-4.4) 3.8 (1.5-9.7)	Age, sex, race, poverty, smoking, diabetes, high blood pressure, body mass index, serum cholesterol

นอกจากการใช้วิธีการซึ่งไม่สามารถวัดความรุนแรงของโรคได้อย่างถูกต้องแล้ว การศึกษาแบบ longitudinal ที่ผ่านมา (DeStefano et al., 1993; Mattila et al., 1995; Joshipura et al., 1996; Beck et al., 1996; Hujoel et al., 2000; Wu et al., 2000; Howell et al., 2001; Jansson et al., 2001) ยังมีจุดอ่อนคือวัดการเป็นโรคปริทันต์อักเสบที่ baseline เท่านั้น และตามดูการเสียชีวิตหรือการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลาต่าง ๆ กัน ในช่วงเวลาดังกล่าวโรคปริทันต์อักเสบอาจเป็นรุนแรงมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้นหรือ

ทุเลาลงจากการไปพบทันตแพทย์ ทำให้ระดับความสัมพันธ์ (degree of association) ระหว่างทั้ง 2 โรคแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ดังนั้นการติดตามและวัดการเปลี่ยนแปลงของตำแหน่งการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษาจึงเป็นสิ่งจำเป็น

การศึกษาที่ผ่านมาทั้งทางระบาดวิทยาและทางห้องปฏิบัติการเสนอว่าโรคปริทันต์อักเสบอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งถ้าความสัมพันธ์ดังกล่าวมีอยู่จริง การป้องกันและรักษาโรคปริทันต์อักเสบนอกจากจะช่วยให้สุขภาพช่องปากดีขึ้น ยังมีผลให้สุขภาพทางกายดีขึ้นด้วย อย่างไรก็ตามในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างทั้ง 2 โรค เรายังขาดการศึกษาแบบ longitudinal ที่มีการออกแบบและใช้เครื่องมือวัดระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบที่เหมาะสม และยังขาดการศึกษาแบบ treatment intervention เพื่อดูผลการรักษาโรคปริทันต์อักเสบต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นโอกาสอันดีที่ทางคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดีนำโดยรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ปิยะมิตร ศรีธรา ได้จัดทำโครงการศึกษาหาอิทธิพลของสภาพแวดล้อมในการทำงานต่อความชุกของโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ในพนักงานการไฟฟ้าผลิตแห่งประเทศไทยจำนวนประมาณ 3,000 คน โดยเก็บข้อมูลทางการแพทย์อย่างละเอียดอันประกอบด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โครงการนี้เริ่มตั้งแต่ปีพ.ศ. 2541 และวางแผนที่จะติดตามประชากร กลุ่มนี้ทุก 5 ปี ในการสำรวจครั้งที่ 2 ซึ่งตรงกับปี 2551 ทางคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยจะเข้าร่วมด้วย เพื่อตรวจหาความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ และติดตามการลุกลามของโรคทุกๆ 5 ปี เพื่อหาความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหัวใจและหลอดเลือด

World health organization 2008 ให้คำจำกัดความโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular diseases) ครอบคลุมโรคหลอดเลือดทั่วร่างกาย และภาวะอาการแสดงต่างๆ หลายอาการเช่น โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary heart disease) (heart attacks), โรคหลอดเลือดแดงเลี้ยงสมอง (cerebrovascular disease) ภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension) peripheral artery disease rheumatic heart disease, congenital heart disease and heart failure โดยปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด คือ การสูบบุหรี่ การขาดการออกกำลังกาย และการทานอาหารที่ไม่ถูกสุขลักษณะ

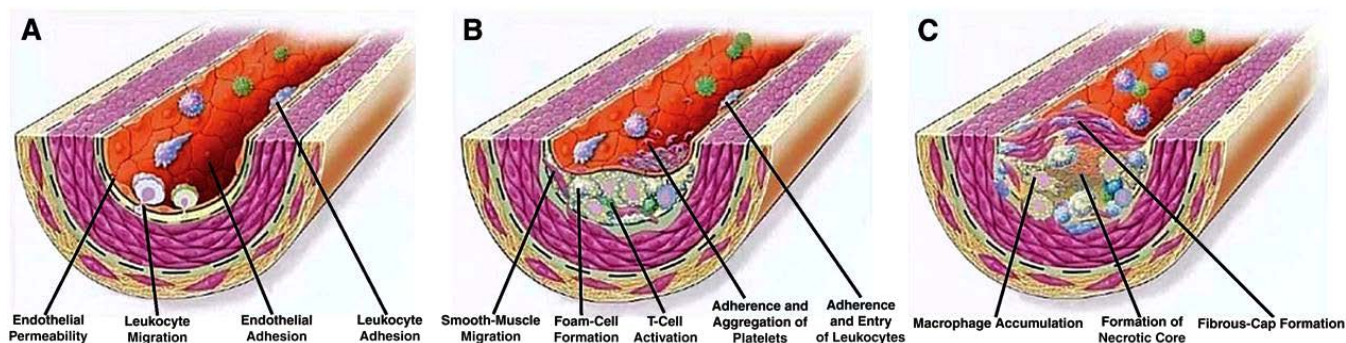
จากการสำรวจในปี 2005 โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักของการเสียชีวิต โดยพบว่าร้อยละ 30 ของคนทั่วโลกหรือคิดเป็น 17.5 ล้านคน เสียชีวิตจากโรคนี้ และ ในกลุ่มนี้มี 7.6 ล้านคนเสียชีวิตจาก Heart attacks และ 5.7 ล้านคนเสียชีวิตจาก Stroke นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 80 ของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นในกลุ่มกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำ และปานกลาง และคาดว่าอัตราการตายจากโรคนี้จะเพิ่มเป็น 20 ล้านคนในปี 2015 ส่วนในประเทศไทยพบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญอันดับ 3 ของคนไทยทั่วประเทศ

พยาธิสภาพสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือดคือ ภาวะการตีบแคบลงของผนังหลอดเลือด (Artherosclerosis) ซึ่งมักเกิดจากการตอบสนองต่อการบาดเจ็บของ Endothelium การชักนำของสารเคมีในร่างกาย และปัจจัยอื่นๆ ทำให้มีการแสดง Adhesion molecule เกิดการเคลื่อนที่ และสะสมของ Monocyte และ T cell มาในบริเวณที่มีการบาดเจ็บ จากนั้นจะมีการหลั่ง Mediator เช่น Cytokine และ Chemokine ซึ่งมีผลให้เกิดการเคลื่อนที่ และยึดติดของ Leukocyte ร่วมกับ Monocyte และ T cell บริเวณชั้น Intima ของผนังหลอดเลือด

ในระหว่างกระบวนการอักเสบ จะมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ Chemokine อย่างมาก โดยสารที่มีการหลั่งออกมามากในช่วงแรก (Proinflammatory cytokine) คือ Tumor necrotic factor Alpha (TNF- α) และ interleukine one (IL-1) ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นการสร้าง chemokine นอกจากนี้ยังมี Interferon -gamma ซึ่งหลั่งออกมาจาก T - lymphocyte (Th1) เป็นสารที่กระตุ้นการสร้าง chemokine โดยตรงหรือกระตุ้นการสร้างผ่าน IL-1 และ TNF- α

หลังจากมี Chemokine บริเวณที่มีการอักเสบจะมีการรวมตัวของ Monocyte ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงเป็น Macrophage และมีการเพิ่มจำนวน (Proliferation) เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะเป็น Fatty streaks ซึ่งประกอบด้วย Lipid -laden monocyte, Macrophage และ T - lymphocyte ร่วมกับ Smooth muscle cell ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะมีการดำเนินต่อไปเกิดเป็น ตะกรันหลอดเลือด (Artheroma) ลักษณะที่มีส่วน Necrotic core บริเวณแกนกลาง โดยมี Fibrous cap อยู่ผิวด้านนอก จัดเป็นลักษณะที่เกิดในระยะสุดท้ายของ Artheroclerosis หลังจากนั้นอาจมีการแตกของ Fibrous cap ทำให้เกิดภาวะ Myocardial infarctions ได้

Cytokine เช่น IFN- γ จะทำให้เสถียรภาพของ Plaque ลดลงโดยการลดการสร้าง แมทริกซ์ และทำให้เกิดการทำลายแมทริกซ์ นอกจากนี้ Macrophage จะหลั่ง Matrix metalloproteinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ย่อยสลาย Collagen ทำให้ Fibrous cap บางลงและง่ายต่อการถูกทำลายได้



Van Dyke TE, Kornman KS .Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. J

Periodontol. 2008 Aug;79(8 Suppl):1503-7.

ปัจจัยหลักที่ทำให้เกิด Heart attacks และ strokes คือ เกิดจากการลดการไหลเวียนของเลือดบริเวณหัวใจและสมอง จากการที่ผนังด้านในเส้นเลือดหนาตัว ช่องทางการไหลเวียนเลือดตีบแคบลง เส้นเลือดขาดความยืดหยุ่น ซึ่งเกิดจากภาวะ หลอดเลือดแข็งตัว (Artherosclerosis) การไหลเวียนของเลือดอาจถูกกีดขวางโดยก้อนเลือดที่แข็งตัว ทำให้เลือดไปเลี้ยงบริเวณหัวใจและสมองไม่พอเพียง และเกิดการทำลายของอวัยวะปลายทางนั้นได้ ความพิการของสมองก่อให้เกิดอัมพาต หรือกล้ามเนื้อหัวใจตายได้

โรคปริทันต์อักเสบ

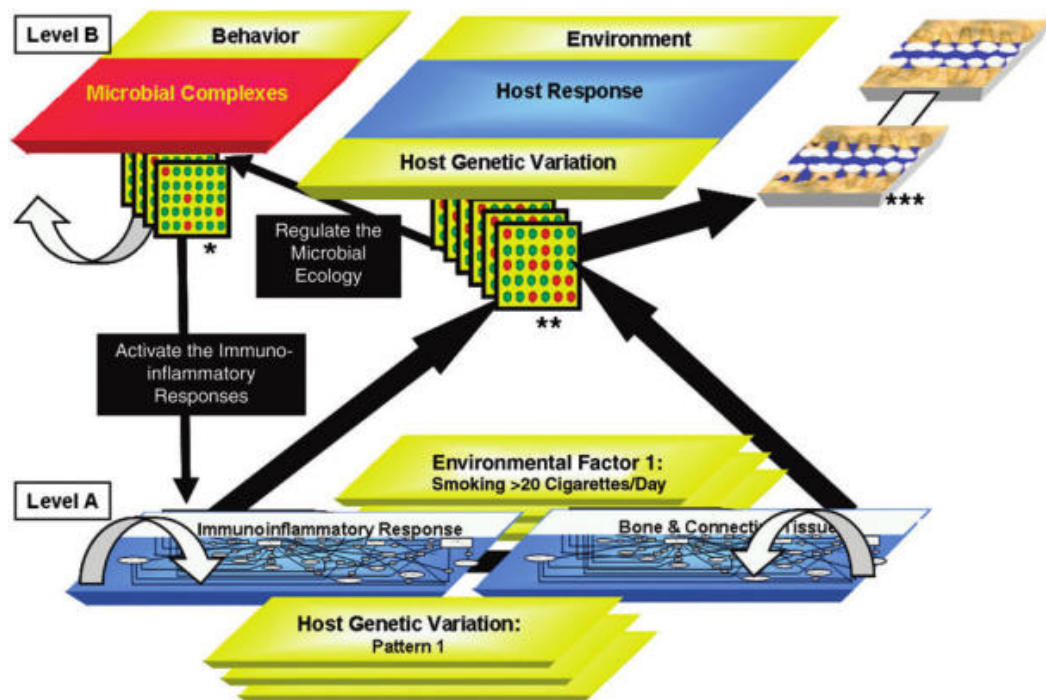
โรคปริทันต์เป็นภาวะการติดเชื้อเรื้อรังที่เกิดกับอวัยวะปริทันต์ได้แก่ เหงือก (gingiva) เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament) เคลือบรากฟัน (cementum) และกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) โรคปริทันต์แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ โรคเหงือกอักเสบ (gingivitis) และ โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) (Page 1986)

โรคเหงือกอักเสบคือภาวะที่มีการอักเสบของเหงือก โดยยังไม่มีการทำลายอวัยวะปริทันต์ และสามารถฟื้นกลับได้หากทำการกำจัดปัจจัยก่อโรคออก

โรคปริทันต์อักเสบเป็นภาวะการติดเชื้อเรื้อรัง และมีการทำลายอวัยวะปริทันต์ได้แก่ เหงือก (gingiva) เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament) เคลือบรากฟัน (cementum) และกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ลงไปตามปลายรากฟันของเยื่อผิวเชื่อมต่อ (Junctional epithelium) สูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์(loss of attachment) เคลือบรากฟัน และ กระดูกเบ้าฟัน

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ซึ่งสาเหตุของโรคคือ เชื้อแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ ซึ่งการเกิดพยาธิสภาพของโรคเกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีต่อแบค

ที่เรียในคราบจุลินทรีย์ ดังนั้นจึงพบว่าปัจจัยที่มีผลเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันจะส่งผลให้เกิด และเพิ่มความรุนแรงของโรคซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ยกตัวอย่างปัจจัยดังกล่าว เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม โรคทางระบบเช่น โรคเบาหวาน การสูบบุหรี่ และปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมอื่นๆ (Offenbacher ,1996)



Kornman KS 2008

การตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่มีต่อเชื้อแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ มีผลทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ โดยที่เซลล์ร่างกายจะถูกกระตุ้นจากสารที่หลั่งจากเชื้อแบคทีเรีย หรือส่วนประกอบของเชื้อแบคทีเรีย เช่น lipopolysaccharide ทำให้ macrophage , lymphocyte, fibroblast ,endothelium cell มีการสร้าง chemical mediator และ cytokine เช่น Tumor necrotic factor Alpha (TNF- α) , interleukine one (IL-1) และ interleukine 6 (IL-6) โดยสารดังกล่าวเป็น Proinflammatory cytokine ทำให้เกิดการอักเสบและ,การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) และ กระดูก โดยทำหน้าที่เรียกเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันออกจากหลอดเลือดมายังบริเวณที่มีการติดเชื้อ โดยการเพิ่มการแสดงออกของ adhesion molecule ซึ่งเป็น receptor ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน อยู่บริเวณผนังหลอดเลือด ผลจากกลไกดังกล่าวทำให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันมากขึ้น เกิดการอักเสบต่อเนื่อง ในกรณีที่มีการเสียสมดุลมีการผลิต Proinflammatory cytokine ดังกล่าวมากเกินไปจะเกิดการกระตุ้น Fibroblast ให้ผลิต Matrix metalloproteinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ย่อยสลาย Collagen และ กระตุ้น Prostaglandin ทำให้เกิดการละลายของกระดูก (Ridker, 2008) ซึ่งนำมาสู่เกิดการสภาวะโรคปริทันต์

นอกจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ จะมีผลต่อสภาวะปริทันต์แล้ว พบว่าการติดเชื้อก่อโรคปริทันต์ดังกล่าวอาจมีความเกี่ยวข้องในการเกิดและการดำเนินของโรคทาง

ระบบที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันหรือมีสถานะอักเสบเรื้อรังด้วย เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคปอด ภาวะกลอดบุตรก่อนกำหนด เป็นต้น(Scannapieco, 2005)

โดยกลไกของความสัมพันธ์ดังกล่าวอาจเกิดจากการติดเชื้อก่อโรคปริทันต์จากบริเวณช่องเหงือกสู่กระแสเลือดไปยังอวัยวะอื่นๆ ทำให้เกิดการติดเชื้อ หรืออาจเกิดจากการติดเชื้อก่อโรคปริทันต์กระตุ้นการหลั่ง Proinflammatory cytokine หรือ Acute-phase proteins ทำให้เกิด หรือเพิ่มความรุนแรงของการเกิดโรคที่อวัยวะ นั้นๆ เช่น ภาวะเส้นเลือดตีบ เบาหวาน หรืออาจเกิดจากการเดินทางของแบคทีเรียในช่องปากสู่บริเวณ Mucosal surface ของปอดและกระเพาะอาหาร เป็นต้น

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้รับความสนใจและพบการศึกษามากในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา โดยลักษณะของการศึกษามีทั้งแบบ การศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) การศึกษาแบบ case-control study การศึกษาระยะยาว (longitudinal study) การศึกษาแบบ systematic review และการประมวลข้อมูลเชิงสถิติจากการรวบรวมการศึกษา (meta-analysis) อย่างไรก็ตามพบว่าผลการศึกษามีความแตกต่างกัน โดยพบทั้งที่ไม่สนับสนุนและสนับสนุนความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวอาจเกิดจาก การกำหนดขอบเขตตัวแปรในการศึกษาที่แตกต่างกัน มาตรฐานและวิธีในการเก็บข้อมูลที่แตกต่างกัน เช่น การใช้แบบสอบถาม (Howell et al., 2001; Joshipura et al., 2003) การตรวจสถานะปริทันต์ทางคลินิกทั้งบางส่วน (Destefano et al., 1990; Hujoel et al., 2000; Wu et al., 2000) การตรวจสถานะปริทันต์ทางคลินิกทั้งปาก(Beck et al., 1996; Cueto et al., 2005; Geismar et al., 2006; Rech et al., 2007) การใช้ภาพถ่ายรังสี (Beck et al., 1996; Geismar et al., 2006)การกำหนดดัชนีการเป็นโรคและความรุนแรงที่ต่างกัน การกำหนดตัวแปรตามที่เป็นตัวแทนของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกัน เช่น การตายที่เกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเข้าโรงพยาบาลจากการโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิด stroke การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย การหนาตัวของหลอดเลือดที่เลี้ยงหัวใจ อัตราการทำ revascularization เป็นต้น

บทบาทของการตอบสนองของภูมิคุ้มกันร่างกายที่มีต่อการติดเชื้อจากโรคปริทันต์อักเสบ ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

- พบเชื้อแบคทีเรียที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดสถานะปริทันต์อักเสบบริเวณหลอดเลือดเอออร์ตา (Aorta) และ ลิ้นหัวใจ เช่น พบเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* ใน Carotid และ Coronary atheromas (Haraszthy et al ,2000, Herzberg and Mayer 1996) โดยพบว่าเชื่อดังกล่าวบางสายพันธุ์ มี Fimbriae ที่สามารถแทรกเข้าไปในผนังหลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือด ได้ (Deshpande et al 1998) และสามารถหลั่ง Protein ที่เหนี่ยวนำให้เกิด Platelet aggregation ได้ พบเชื้อ *Prevotella*

intermedia ใน Artherosclerotic plaque (Fiehn et al,2005) และพบเชื้อ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotype e และ f บริเวณ Dental plaque ร่วมกับตัวอย่างหัวใจและหลอดเลือด ในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (Nakano et al 2006) อย่างไรก็ตามการศึกษาบางการศึกษาไม่พบว่ามีเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการเกิดสภาวะปริทันต์อักเสบในบริเวณ Carotid atheroma (Armetti et al,2007) จากการศึกษาข้างต้นที่มีความขัดแย้งกัน จึงยังไม่สามารถสรุปว่ากลไกความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบจากเชื้อก่อโรคเป็นกลไกที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

- เชื้อก่อโรคปริทันต์ต่างๆ เช่น *Porphyromonas gingivalis* , *Prevotella intermedia* และ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* หรือ lipopolysaccharide ของ Bacteria เหล่านี้ เมื่ออยู่บริเวณอวัยวะปริทันต์ที่เป็นโรค และบริเวณที่เป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจ จะทำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายโดยเกิดกระบวนการอักเสบทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง ทำให้กระตุ้นสารสื่ออักเสบ ได้แก่ Prostaglandin E2 (PGE 2), interleukine one beta (IL-1 β), Tumor necrotic factor Alpha (TNF- α) ซึ่งพบว่า interleukine one beta (IL-1 β), จะทำให้เลือดจับกันเป็นลิ่ม (Thrombosis) ขณะเดียวกันก็ลดการสลาย Fibrin (Fibrinolysis) (Clinton et al,1991) ส่วนในการศึกษาในมนุษย์พบว่า interleukin-1 beta (IL-1 β) และ Tumor necrotic factor α (TNF- α) จะทำให้เกิดการสะสมของไขมันใน Monocyte เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะ คอเลสเตอรอล เป็นสาเหตุของการหนาตัวของหลอดเลือดได้

ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ศึกษาคือพนักงานผู้สูงอายุของการไฟฟ้าผลิตแห่งประเทศไทย อำเภอบางกรวย จังหวัดนนทบุรี ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาระยะยาวซึ่งเริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 โดยคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี เพื่อศึกษาหาอิทธิพลของสภาพแวดล้อมในการทำงานต่อความชุกของโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ในพนักงานการไฟฟ้าผลิตแห่งประเทศไทย กลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 49-72 ปี จำนวน 2,276 คน ซึ่งได้ลงชื่อรับทราบในหนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ (informed consent form) ในการเข้าร่วมโครงการวิจัย หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง คือ กลุ่มตัวอย่างต้องมีฟันดัชนีที่ใช้เป็นตัวแทนอย่างน้อย 6 ซี่ ซึ่งไม่ใช่รากฟันที่ตกค้างอยู่ หรือฟันกรามซี่ที่ 3 ใน 2 จตุภาค (quadrant) ของช่องปาก โดยวิธีการสุ่มอย่างง่าย คือ จตุภาคที่ 1 กับจตุภาคที่ 3 หรือจตุภาคที่ 2 กับจตุภาคที่ 4 นอกจากนี้ กลุ่มตัวอย่างต้องไม่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงตาม American Heart Association Protocol กล่าวคือกลุ่มที่มีโรคประจำตัวที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด bacterial endocarditis (Dajani et al., 1997) หรือ hematogenous total joint infection (ADA/AAOS Expert Panel, 1997) ดังที่อ้างอิงในรายงานการศึกษาของ Torruang และคณะ (2005)

ข้อมูลสถานะของโรคปริทันต์ ได้แก่ ดัชนีคราบจุลินทรีย์ ระดับเหงือก ร่น ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ซึ่งตรวจด้วยเครื่องมือตรวจวัดปริทันต์ชนิดยูเอ็นซี 15 (UNC-15) โดยทำการวัดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และระดับเหงือก ร่นจาก 6 ตำแหน่งต่อฟัน 1 ซี่ การตรวจจะกระทำในฟันที่ขึ้นเต็มที่ทุกซี่ โดยไม่รวมฟันกรามซี่ที่ 3 และรากฟันที่ตกค้างอยู่ ค่าระดับเหงือก ร่นวัดได้จากระยะทางระหว่างรอยต่อของตัวฟันและรากฟันหรือ cemento-enamel junction (CEJ) ถึงขอบเหงือก ถ้าขอบเหงือกอยู่เหนือ CEJ ระยะทางที่วัดได้จะเป็นค่าติดลบ สำหรับค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ จะวัดจากขอบเหงือกถึงตำแหน่งลึกสุดของร่องเหงือก ค่าระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ ซึ่งเป็นตัววัดความรุนแรงของโรคปริทันต์อีกเสบสามารถคำนวณได้จากค่าระดับเหงือก ร่นบวกกับค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์จึงเป็นการบอกระยะทางจาก CEJ ถึงตำแหน่งลึกสุดของร่องเหงือก การตรวจสถานะปริทันต์ทำโดยทันตแพทย์จำนวน 6 คน ที่ได้รับการปรับมาตรฐานของการวัด ทั้งของผู้ตรวจแต่ละคน และระหว่างผู้ตรวจให้มีความแม่นยำ โดยมีความเชื่อถือได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยมีค่าสถิติ Kappa อยู่ในช่วง 0.552 ถึง 0.824

จากกลุ่มตัวอย่างที่ได้ผ่านการตอบแบบสอบถาม การตรวจร่างกาย และการตรวจสภาพช่องปาก จำนวน 2,276 คน มีผู้ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก และได้รับการตรวจสถานะของโรคปริทันต์จำนวน 2,005 คน จำแนกความรุนแรงของโรคปริทันต์อีกเสบของกลุ่มตัวอย่าง โดยตำแหน่งที่ถูกประเมินว่าเป็นโรคปริทันต์อีกเสบจะต้องเป็นตำแหน่งที่มีร่องลึกปริทันต์ตั้งแต่ 4 มิลลิเมตรขึ้นไป ร่วมกับการสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ตั้งแต่ 3 มิลลิเมตรขึ้นไป ซึ่งได้คัดแปลงจากเกณฑ์การประเมินของ Albandar และคณะ (1999) ดังที่เสนอไว้ในรายงานของ Sudthibhisal และคณะ (2005)

กลุ่มตัวอย่างได้รับการเก็บข้อมูลทางการแพทย์อย่างละเอียดอันประกอบด้วยประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เอกซเรย์ทรวงอก การตรวจ ปัสสาวะและการตรวจเลือดหาระดับไขมันชนิดต่างๆ น้ำตาล ครีเอตินิน และกรดยูริก โดยเจ้าหน้าที่ประจำ ห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลรามารับดี สำหรับการวินิจฉัยโรคหัวใจและหลอดเลือดได้รับการวินิจฉัยโดย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลรามารับดี จากข้อมูลประวัติทางการแพทย์ ได้แก่ อาการเจ็บหรือแน่นหน้าอกแบบเรื้อรัง อาการเจ็บหรือแน่นหน้าอกแบบไม่คงที่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย เยียบพตัน ประวัติการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันผ่านสายสวน ประวัติการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือด หัวใจ ประวัติภาวะสมองขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราว ประวัติภาวะสมองขาดเลือดไปเลี้ยง และข้อมูลจาก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก และการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

หลังจากการตรวจ ผู้ตรวจได้รายงานผลการตรวจสถานะของโรคปริทันต์ให้กลุ่มตัวอย่างรับทราบ รวมทั้งการรักษาทางทันตกรรมที่สมควรจะได้รับ ได้แก่ 1) การถอนฟัน 2) การรักษารากฟัน 3) การรักษา โรคเหงือก 4) การอุดฟัน หรือ 4) การใส่ฟันปลอม และผู้รับการตรวจว่าควรจะ 1) ไปพบทันตแพทย์โดยด่วน 2) ไปพบทันตแพทย์ภายใน 3 เดือน หรือ 3) ไปพบทันตแพทย์ปีละครั้ง หลังจากนั้นได้รวบรวมและ จัดเก็บข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ทางสถิติต่อไป

ผลการวิจัย

ความชุกและความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ

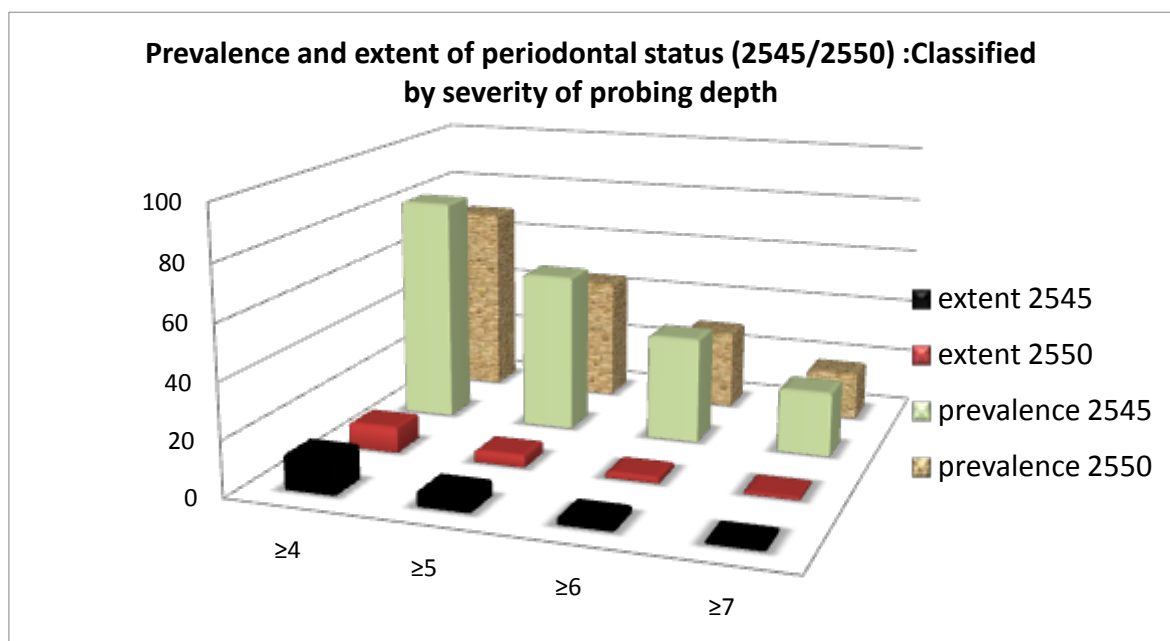
จากจำนวนกลุ่มตัวอย่างผู้สูงอายุในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยทั้งหมดที่ได้รับการตรวจสถานะของโรคปริทันต์ด้วยในปี 2545 จำนวน 2,005 คนและในจำนวนนี้มีผู้กลับเข้าร่วมโครงการสำรวจและได้รับการตรวจสถานะของโรคปริทันต์ ในปี 2550 ด้วยเป็นจำนวนทั้งสิ้น 1,532 คน สถานะปริทันต์ของกลุ่มตัวอย่างปี 2545 และ 2550 แสดงดังตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบสถานะปริทันต์ของกลุ่มตัวอย่างในทั้งสองช่วงเวลา พบว่าสถานะปริทันต์ของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองช่วงเวลามีลักษณะคล้ายกัน โดยมีแนวโน้มของการเป็นโรคลดลงเล็กน้อยในปี 2550 ดังกราฟเปรียบเทียบความชุกและการกระจายของโรคปริทันต์อักเสบในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยปี 2545 และ 2550 ทั้งที่แยกตามความลึกของร่องลึกปริทันต์ (รูปที่ 1) และระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์(รูปที่ 2)

Severity	Prevalence (Total N= 2,005)		Extent(%site)
	n	%	
PD(mm.)			
≥4	1649	82.2	12.92
≥5	1158	57.8	5.96
≥6	775	38.7	3.03
≥7	469	23.4	1.48
CAL(mm.)			
≥3	2005	100.0	56.83
≥4	1936	96.6	29.83
≥5	1646	82.1	15.70
≥6	1280	63.8	8.46
≥7	900	44.9	4.74

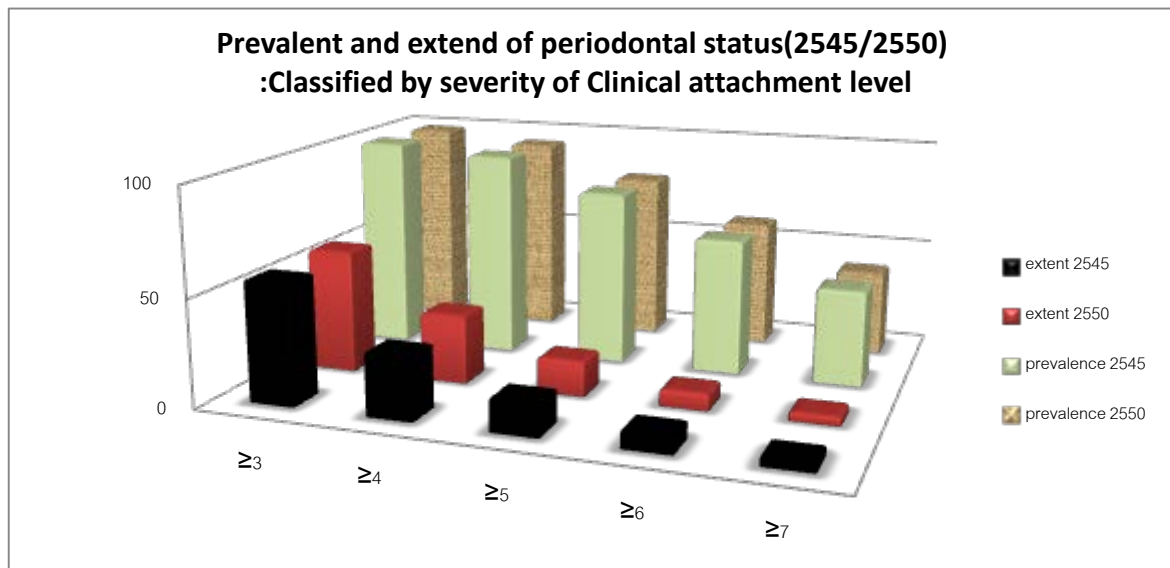
ตารางที่ 1 แสดงความชุกและการกระจายของโรคปริทันต์อักเสบในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยปี 2545 แยกตามความรุนแรงของโรคโดยใช้ความลึกของร่องลึกปริทันต์ (PD:probing depth) และระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์(CAL:clinical attachment level)

Severity	Prevalence (Total N= 1,532)		Extent(%site)
	n	%	
PD(mm.)			
≥4	1063	69.4	9.4
≥5	687	44.8	4.4
≥6	442	28.9	2.1
≥7	266	17.4	1.0
CAL(mm.)			
≥3	1513	98.8	57.7
≥4	1439	93.9	32.3
≥5	1210	79.0	16.5
≥6	919	60.0	8.0
≥7	614	40.1	4.2

ตารางที่ 2 แสดงความชุกและการกระจายของโรคปริทันต์อักเสบในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยปี 2550 แยกตามความรุนแรงของโรคโดยใช้ความลึกของร่องลึกปริทันต์ (PD:probing depth) และระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์(CAL:clinical attachment level)

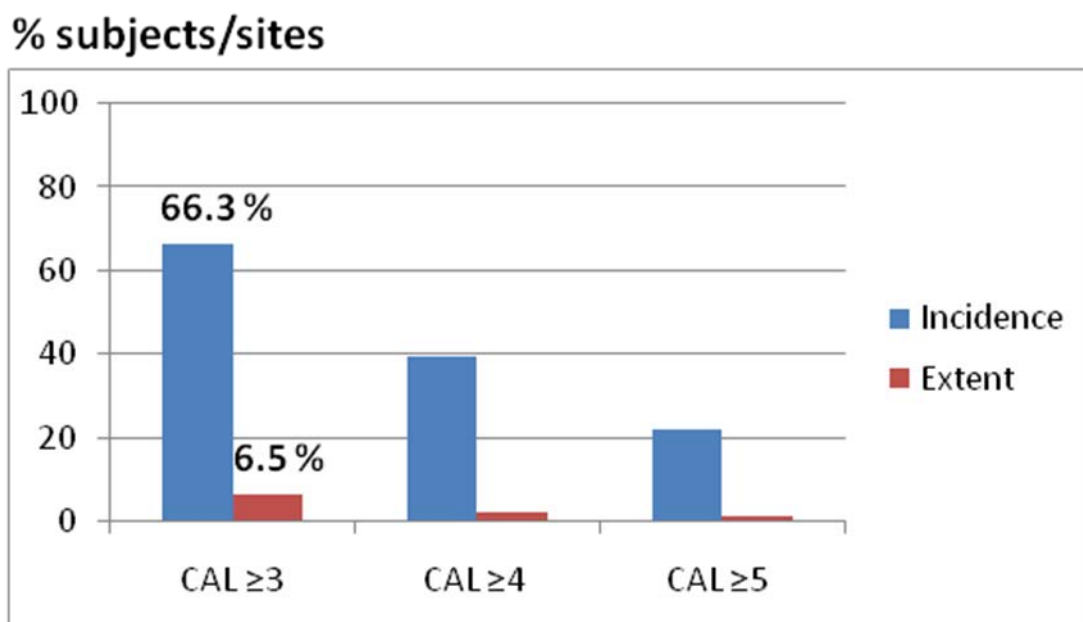


รูปที่ 1 เปรียบเทียบความชุกและการกระจายของโรคปริทันต์อักเสบในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยปี 2545 และ 2550 แยกตามความลึกของร่องลึกปริทันต์



รูปที่ 2 เปรียบเทียบความชุกและการกระจายของโรคปริทันต์อักเสบในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยปี 2545 และ 2550 แยกตามระดับการยึดเกาะ

ผลการวิเคราะห์การลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบในช่วงเวลา 5 ปี ในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยระหว่างปี 2545 และ ปี 2550 พบว่ามีอุบัติการณ์และการกระจายของการลุกลามของโรคเท่ากับ 66.3% และ 6.5% ตามลำดับ ทั้งนี้ใช้การสูญเสียระดับการยึดเกาะระหว่าง 5 ปี มากกว่า 3 มิลลิเมตรเป็นเกณฑ์ และเมื่อใช้เกณฑ์การสูญเสียระดับการยึดเกาะที่มากขึ้น จะได้ค่าของอุบัติการณ์และการกระจายของการลุกลามของโรคลดลงแสดงดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงอุบัติการณ์และการกระจายของการลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบในช่วงเวลา 5 ปี

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากผลการสำรวจโดยใช้ข้อมูลเบื้องต้นทางการแพทย์ (Preliminary data) เกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ของกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมโครงการที่ได้รับการตรวจสถานะของโรคปริทันต์ในปี 2545 ด้วย จำนวนทั้งหมด 2,005 คน พบว่ามีกลุ่มตัวอย่างที่ขาดข้อมูลทางการแพทย์จำนวน 3 คน ดังนั้นจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลมาจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 2,002 คน พบว่ามีกลุ่มตัวอย่างที่เกิดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease: CVS) รวม 146 คน โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน (Coronary heart disease: CHD) 94 คนและโรคหลอดเลือดในสมองตีบตัน (Stroke) 70 คน คิดเป็นร้อยละ 7.3, 4.7 และ 3.5 ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

	Number of subjects (%) (Total N=2,002)		
	CVS	CHD	Stroke
No event	1856 (92.7%)	1908 (95.3%)	1932 (96.5%)
Event	146 (7.3%)	94 (4.7%)	70 (3.5%)

ตารางที่ 3 แสดงอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดในช่วงเวลา 5 ปี ของพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย

ผลการตรวจสถานะปริทันต์ในกลุ่มตัวอย่าง 2,002 คนพบว่ากลุ่มตัวอย่างไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบจำนวน 318 คน (15.9%) และเป็นโรคปริทันต์อักเสบจำนวน 1,684 คน (84.1%) เมื่อแบ่งกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคตามระดับความรุนแรง พบเป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับต้น 911 คน โรคปริทันต์อักเสบระดับกลาง 739 คน และโรคปริทันต์อักเสบระดับรุนแรง 34 คน คิดเป็นร้อยละ 45.5, 36.9 และ 1.7 ตามลำดับ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับรุนแรงมีจำนวนน้อยมากเพียงแค่ ร้อยละ 1.7 จึงพิจารณารวมข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับกลางและระดับรุนแรงเข้าเป็นกลุ่มเดียวกัน เพื่อใช้ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของทั้งสองโรค

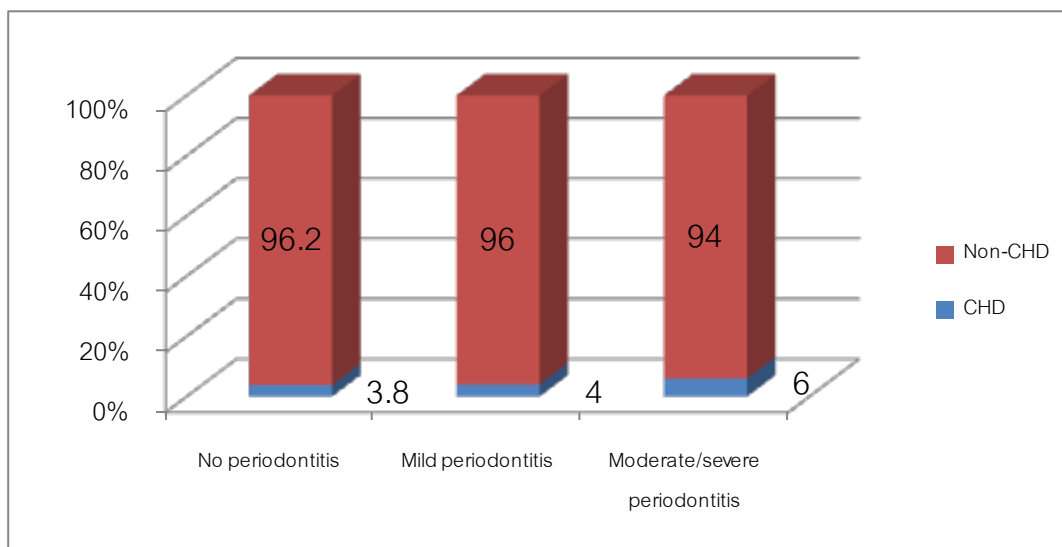
ผลของการเกิดอุบัติการณ์โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันและโรคหลอดเลือดในสมองตีบตันจำแนกตามกลุ่มตัวอย่างโรคปริทันต์อักเสบระดับต่างๆ แสดงดังตารางที่ 4 และจากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบกับอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในช่วงเวลา 5 ปี โดยใช้ Pearson Chi-Square ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันของโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันและโรคหลอดเลือดในสมองตีบตันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$)

	CVS		CHD		Stroke	
	Event (%)	No event (%)	Event (%)	No event (%)	Event (%)	No event (%)
No periodontitis	22 (6.9%)	296 (93.1%)	12 (3.8%)	306 (96.2%)	12 (3.8%)	307 (96.2%)
Mild Periodontitis	62 (6.8%)	849 (93.2%)	36 (4.0%)	875 (96.0%)	32 (3.5%)	879 (96.5%)
Moderate/Severe periodontitis	62 (8.0%)	711 (92.0%)	46 (6.0%)	727 (94.0%)	26 (3.4%)	747 (96.6%)

ตารางที่ 4 แสดงอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease: CVS) โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน (Coronary heart disease: CHD) และโรคหลอดเลือดในสมองตีบตัน (Stroke) ในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับต่างๆ ในช่วงเวลา 5 ปี

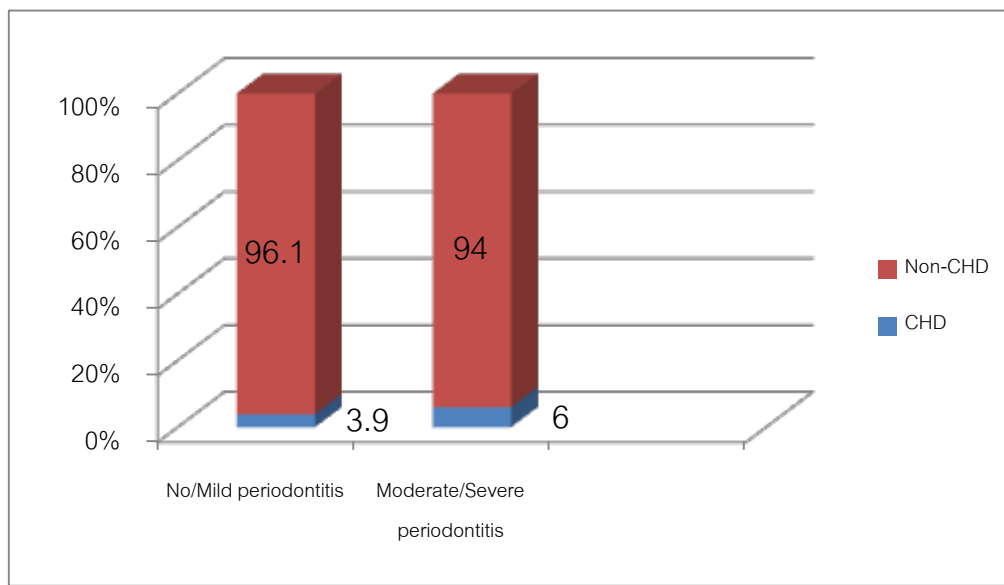
Pearson Chi-Square test : $p > 0.05$

แต่อย่างไรก็ดี เมื่อพิจารณาแนวโน้มของการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันพบว่า มีแนวโน้มสูงขึ้นในกลุ่มตัวอย่างที่มีความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบมากขึ้น กล่าวคือ เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 3.8 เป็น 4.0 และ 6.0 ในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบ โรคปริทันต์อักเสบระดับต้น และโรคปริทันต์อักเสบระดับกลางและรุนแรง ตามลำดับ ($p \text{ trend} = 0.057$) (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงแนวโน้มของอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบที่รุนแรงขึ้น

และเมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลแยกกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เป็นหรือเป็นโรคปริทันต์อักเสบในระดับน้อย เปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นหรือเป็นโรคปริทันต์อักเสบในระดับน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.035$) (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 แสดงการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบที่รุนแรงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.035$)

อภิปรายและวิจารณ์ผล

ความชุกและการกระจายของโรคปริทันต์อักเสบในการศึกษานี้ ซึ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเดิม มีค่าค่อนข้างคงที่โดยมีแนวโน้มของโรคลดลงเล็กน้อย ในช่วง 5 ปี ทั้งที่โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีการทำลายของอวัยวะปริทันต์แบบสะสมมากขึ้น อาจเนื่องมาจากพื้นที่ที่มีการทำลายของโรคในระดับที่รุนแรง ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษาถูกถอนออกในระหว่างช่วงของการศึกษา เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่ได้รับการรักษาทางปริทันต์ตามที่ควรจะเป็น ทำให้พื้นที่เหลืออยู่มีลักษณะของสภาวะปริทันต์ที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามความชุกของโรคที่พบจากการศึกษานี้มีค่าใกล้เคียงกับผลการสำรวจทันตสุขภาพแห่งชาติครั้งที่ 6 ที่พบความชุกของโรคปริทันต์อักเสบระดับรุนแรงในประชากรผู้สูงอายุร้อยละ 68.8

การศึกษาในระยะยาวถึงการลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบ การใช้เกณฑ์การสูญเสียอวัยวะปริทันต์ที่มากขึ้นเป็นตัวบ่งชี้ที่เหมาะสมสำหรับการศึกษา และเพื่อเป็นการลดข้อผิดพลาดที่อาจเกิดจากความคลาดเคลื่อนของการวัด การเปลี่ยนแปลงค่าระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์อย่างน้อย 1-2 มิลลิเมตร หรือเปลี่ยนแปลงไป 2-3 เท่า ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ของการวัดซ้ำ ได้รับการยอมรับว่าเป็นเกณฑ์ที่น่าเชื่อถือในการบ่งว่ามีการลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบเกิดขึ้น ในการศึกษาครั้งนี้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการวัดซ้ำภายในผู้ตรวจคนเดียวกันอยู่ในช่วง 0.75-0.97 จึงใช้การเปลี่ยนแปลงค่าระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตรอย่างน้อย 1 ตำแหน่งเป็นเกณฑ์ในการระบุเช่นเดียวกับการศึกษาอื่นๆที่ผ่านมา (Haffajee et al., 1991; Brown et al., 1994; Thomson et al., 2004; Beck et al., 1995; Hirotomi et al., 2002)

อุบัติการณ์และการกระจายของการลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบในกลุ่มพนักงานผู้สูงอายุของการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยในช่วง 5 ปี ระหว่างปี 2545 ถึง 2550 เป็นร้อยละ 66.3 และ 6.5 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษานอื่นที่พบเป็นร้อยละ 58.6, 50.0 และ 75.1 ในผู้สูงอายุชาวออสเตรเลีย (Thomson, et al., 2004) ชาวผิวดำในรัฐ North Carolina ของสหรัฐอเมริกา (Brown et al., 1994) และชาวญี่ปุ่น (Hirotomi et al., 2002) ตามลำดับ อย่างไรก็ตามไม่อาจนำผลจากการศึกษาต่างๆ มาเปรียบเทียบกันได้โดยตรง เนื่องจากความแตกต่างในเรื่องของกลุ่มประชากรที่ใช้ศึกษา วิธีการตรวจวัดสภาวะปริทันต์ หรือการกำหนดเกณฑ์ที่ใช้ในการระบุการลุกลามของโรค เป็นต้น

การตรวจวัดสภาวะปริทันต์ที่ใช้ในการศึกษานี้ ทำโดยการวัดค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ และระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ใน 6 ตำแหน่งต่อ 1 ซี่ฟัน ในพื้นที่ทั้งหมดจาก 2 ใน 4 จตุภาคที่ได้จากการสุ่มอย่างง่าย การตรวจสภาวะปริทันต์จากฟันครึ่งปาก อาจทำให้ได้ค่าความชุกและการกระจายของโรคปริทันต์ที่น้อยกว่าความเป็นจริง รวมถึงอุบัติการณ์ของการลุกลามของโรคที่น้อยกว่าที่ควรจะเป็นด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผลจากการตรวจจากฟันครึ่งปาก สามารถใช้แทนการตรวจจากฟันทั้งปากได้ เพื่อลดเวลาและจำนวนคนที่ใช้ในการตรวจ โดยว่ามีค่าความสัมพันธ์จากการตรวจทั้งสองวิธี (intraclass correlation: ICC) ในระดับที่สูง กล่าวคือ ICC สำหรับค่าเฉลี่ยระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์

ค่าเฉลี่ยความถี่ของร่องลึกปริทันต์ และการกระจายของโรคปริทันต์มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 0.90 (Dowsett et al., 2002; Owens et al., 2003) นอกจากนี้การสูญเสียฟันเพิ่มขึ้นในช่วงเวลา 5 ปี จากการเป็นโรคปริทันต์ระดับรุนแรง อาจทำให้อุบัติการณ์การลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบในการศึกษานี้น้อยกว่าความเป็นจริงได้ เนื่องจากการเป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับรุนแรงมีความสัมพันธ์กับการลุกลามของโรคปริทันต์ในระดับสูงอยู่แล้ว

จากการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งถึงความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยการทำ Meta analysis พบความสัมพันธ์ของทั้งสองโรคในระดับต่ำ โดยพบว่าคนที่เป็โรคปริทันต์จะมีค่า Odd ratio ในการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดเท่ากับ 1.6 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่เป็นโรคปริทันต์ การศึกษาในคนไทยถึงความสัมพันธ์ของโรคระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหัวใจและหลอดเลือด ที่ผ่านมามีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างพนักงานผู้สูงอายุการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยโดยวิเคราะห์สภาวะปริทันต์ทางคลินิก และปัจจัยอื่นๆ ที่มาต่อความสัมพันธ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด ผลที่ได้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคทั้งสอง แต่พบว่าค่าอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด มีแนวโน้มสูงขึ้นในกลุ่มที่มีสภาวะโรคปริทันต์ที่ไม่ดี (Kungsadalpopob et al., 2008) การศึกษาข้างต้นเป็นเพียงการศึกษาในลักษณะจุดเวลาหนึ่ง ทำให้ยังไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ที่แท้จริงได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษาในระยะยาวนี้ โดยทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเดิมเพื่อหาความสัมพันธ์ที่แท้จริงของการเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคปริทันต์อักเสบต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่จากผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในช่วง 5 ปี โดยใช้ข้อมูลเบื้องต้นทางการแพทย์ไม่พบความสัมพันธ์ของโรคทั้งสอง ทั้งการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมด หรือเมื่อแยกตามลักษณะเฉพาะของโรคเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน และโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน ผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องกับการทำ Meta analysis จากข้อมูลการศึกษาระยะยาว ที่พบว่าคนเป็นโรคปริทันต์จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เท่ากับ 1.14-1.19 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่ไม่เป็นโรคปริทันต์ (Janket et al., 2003; Barhekar et al., 2007) แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการศึกษาระบาดวิทยาระยะยาวถึงความสัมพันธ์ของโรคทั้งสองนั้นยังมีไม่มาก และผลการศึกษาล้วนใหญ่พบความสัมพันธ์ของโรคทั้งสองไม่ชัดเจน ทั้งนี้การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีเชื้อชาติต่างกัน อาจทำให้ผลการศึกษาดูแตกต่างกัน เนื่องจากการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมีปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของโรคจำนวนมาก ปัจจัยเรื่องโรคปริทันต์ในการศึกษานี้ อาจถูกลดบทบาทลงจากปัจจัยอื่นที่มีผลมากกว่า รวมทั้งระยะเวลาในการศึกษาอาจไม่ยาวพอที่จะเกิดอุบัติการณ์ของโรคมกพอ ดังจะเห็นได้จากอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมีน้อยกว่าร้อยละ 10 นอกจากนี้กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นกลุ่มตัวอย่างผู้สูงอายุที่ส่วนใหญ่จะพบความชุกของโรคปริทันต์อักเสบสูงอยู่แล้ว จึงอาจเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ของทั้งสองโรค

ลักษณะของอุบัติการณ์การเกิดโรคอาจแสดงเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน หรือโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน ซึ่งโรคปริทันต์อักเสบอาจมีผลต่อการเกิดโรคที่มีลักษณะแตกต่างกันได้ ดังเช่นผลการศึกษานี้

พบมีแนวโน้มของการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันมากขึ้น เมื่อระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบเพิ่มมากขึ้นก็ตาม โดยพบอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นหรือเป็นโรคปริทันต์อักเสบในระดับน้อย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบแนวโน้มนี้ในการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน ซึ่งแตกต่างไปจากผลการศึกษาโดยทั่วไปที่พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน ในอัตราที่สูงกว่าความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ทั้งนี้ อาจเกิดจากข้อสันนิษฐานที่ว่า การเกิดโรคหลอดเลือดสมองในคนไทย ส่วนใหญ่เกิดจากการมีเลือดออกในสมองจากภาวะความดันโลหิตสูงมากกว่าเกิดจากหลอดเลือดตีบตัน ซึ่งอาจทำให้ได้ผลที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมา

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ร้อยละ 66.3 พบมีการลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบเกิดขึ้นอย่างน้อย 1 ตำแหน่งในช่องปาก ในขณะที่อุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดพบเพียงร้อยละ 7.3 ในช่วง 5 ปี และพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหัวใจและหลอดเลือด กล่าวคือเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันมากขึ้นเมื่อระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบเพิ่มมากขึ้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน ทั้งนี้ยังต้องการการศึกษาในระยะที่ยาวเพิ่มขึ้นในกลุ่มอายุต่างๆ เพื่อสนับสนุนความสัมพันธ์ที่ชัดเจนขึ้น

บรรณานุกรม

ภาษาไทย

- สำนักงานนโยบายและแผนยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข รายงานสถานการณ์โรคหัวใจและหลอดเลือด ปี พ.ศ. 2551

ภาษาอังกฤษ

- Alandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1989-1994. J Periodontol. 1999; 70: 13-29.
- Albandar JM and Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. Periodontology 2000 2002; 29:7-10.
- Arbes SJ Jr, Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. J Dent Res 1999; 78:1777-1782.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. Am Heart J. 2007 Nov;154(5):830-837. Epub 2007 Aug 20.
- Beck JD, Garcia RG, Heiss G, Vokonas P, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol. 1996; 67 (suppl): 1123-1137.
- Beck JD, Koch GG, Offenbacher S. Incidence of attachment loss over 3 years in older adults--new and progressing lesions. Community Dent Oral Epidemiol. 1995 Oct;23(5):291-296.
- Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 1997; 337:1360-1369.
- Brown LF, Beck JD, Rozier RG. Incidence of attachment loss in community-dwelling older adults. J Periodontol. 1994 Apr;65(4):316-323.
- Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B. Oral Health and cardiovascular disease Sweden. Results of a national questionnaire survey. J Clin Periodontol 2002; 29:254-259.
- Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocaña-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. J Periodontal Res. 2005 Feb;40(1):36-42.
- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. J Am Med Assoc 1997; 277:1794-1801.

- De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001; 630-640.
- Dental Health Department. The Fifth National Dental Health Survey 2000-2001. Ministry of Public Health, 2002.
- Dental Health Department. The Sixth National Dental Health Survey 2006-2007. Ministry of Public Health, 2007.
- Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *P.gingivalis*. *Infect Immun* 1998; 66:5337-5343.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993;306:688-691.
- Dowsett SA, Eckert GJ, Kowolik MJ. The applicability of half-mouth examination to periodontal disease assessment in untreated adult populations. *J Periodontol*. 2002 Sep;73(9):975-981.
- Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71:1882-1886.
- Fong IW. Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. *JADA* 2002; 133:7S-13S.
- Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, Gyntelberg F, Holmstrup P. Periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol*. 2006 Sep;77(9):1547-1554.
- Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive disease activity. *J Clin Periodontol* 1983; 10:240-257.
- Haffajee AD, Socransky SS, Lindhe J, Kent RL, Okamoto H, Yoneyama T. Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol*. 1991 Feb;18(2):117-125.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71:1554-1560.
- Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3:151-160.
- Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets. *J Periodontol*. 1996; 67: 1138-1142.
- Hirotomi T, Yoshihara A, Yano M, Ando Y, Miyazaki H. Longitudinal study on periodontal conditions in healthy elderly people in Japan. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002 Dec;30(6):409-417.
- Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:445-450.

- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *JADA* 2001; 132:883-889.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284(11):1406-1410.
- Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 May;95(5):559-569.
- Jansson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001; 28:762-768.
- Joshipura KJ, Hung H, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34:47-52.
- Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75:1631-1636.
- Koenig W. Heart disease and the inflammatory response. *BMJ* 2000; 321(7255):187-188.
- Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8 Suppl):1560-1568.
- Kungsadalpopob K., Rajani P. Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Pusiri T, Jaratkulangkoon O, Unkurapinun N, Sritara P. The association between periodontal disease and cardiovascular disease in elderly workers of Electricity Generating Authority of Thailand *J Dent Assoc Thai.* 2008 Jul-Sep;58(3):145-156.
- Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002; 105:861-867.
- Lindhe J, Haffajee AD, Socransky SS. Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1983; 10:433-442.
- Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections and coronary heart disease. *J Dent Res.* 2000; 79: 756-760.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Dent J* 1989; 298:779-782.
- Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL, et al. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103:205-211.

- Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Hattunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20:588-592.
- National Statistical Office, Ministry of Information and Communication Technology, 2002.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996 Nov; 1(1):821-878.
- Owens JD, Dowsett SA, Eckert GJ, Zero DT, Kowolik MJ. Partial-mouth assessment of periodontal disease in an adult population of the United States. *J Periodontol*. 2003 Aug;74(8):1206-1213.
- Page RC. Current understanding of the aetiology and progression of periodontal disease. *Int Dent J*. 1986 Sep;36(3):153-161.
- Papapanou PN. Periodontal diseases: Epidemiology. *Ann Periodontol* 1996; 1(1):1-36.
- Rech RL, Nurkin N, da Cruz I, Sostizzo F, Baião C, Perrone JA, Wainstein R, Pretto D, Manenti ER, Bodanese LC. Association between periodontal disease and acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Feb;88(2):185-190.
- Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol*. 2008 Aug;79(8 Suppl):1544-1545.
- Scannapieco FA. Systemic effects of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005 Jul;49(3):533-550, vi.
- Sudthibhisal S, Uisawang P, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Kungsadalpipob K, Rajani P, et al. Association between smoking behavior and periodontal status in elderly workers of EGAT. *J Dent Assoc Thai*. 2005; 56(3): 187-198.
- The ADA/AAOS Expert Panel. Advisory statement: Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc* 1997; 128:1004-1007.
- Thomson WM, Slade GD, Beck JD, Elter JR, Spencer AJ, Chalmers JM. Incidence of periodontal attachment loss over 5 years among older South Australians. *J Clin Periodontol*. 2004 Feb;31(2):119-125.
- Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Suthidhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, et al. Risk indicators of periodontal disease in older thai adults. *J Periodontol*. 2005; 76: 558-565.
- Van Dyke TE, Kornman KS. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J Periodontol*. 2008 Aug;79(8 Suppl):1503-1507.

- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease. The First National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study. Arch Intern Med 2000; 160:2749-2755.

**ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) ความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบและ
การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด**

(ภาษาอังกฤษ) Association between Key Periodontal Pathogens and Cardiovascular
Disease

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประจำปี 2552 จำนวนเงิน 969,320 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ มิถุนายน 2552 ถึง มิถุนายน 2553

หัวหน้าโครงการวิจัย : ศศ.ทพ.ดร. กิตติ ต.รุ่งเรือง

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 0-2218-8680 โทรสาร 0-2218-8680

ผู้ร่วมงานวิจัย : อ.ทพญ. พรรณวดี พันชัย

ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โทรศัพท์: 053-944467

ศ. นพ. ปิยะมิตร ศรีธรา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี โทรศัพท์: 02 2011617

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการ 3 ปี ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปริมาณของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ 3 ชนิดคือเชื้อ *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tannerella forsythia* จากตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกของพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย และศึกษาดูตามในระยะยาวถึงความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด สำหรับงานวิจัยในปีแรกนี้ได้ทำการเตรียม DNA ของแบคทีเรียจากตัวอย่าง คราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกจำนวน 1,000 ตัวอย่าง และตรวจหาปริมาณของเชื้อจุลินทรีย์ทั้ง 3 ชนิดจากตัวอย่างทั้งสิ้น 500 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่าง เป็นเพศชาย 375 คน (ร้อยละ 75) มีอายุตั้งแต่ 39 ถึง 59 ปี อายุเฉลี่ย 47.6 ± 5.3 ปี เมื่อทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างตามการเป็นโรคปริทันต์อักเสบคือมีระดับความลึกของร่องลึกปริทันต์ตั้งแต่ 5 มิลลิเมตรเป็นต้นไปอย่างน้อย 3 ตำแหน่ง พบว่ากลุ่มตัวอย่าง เป็นโรคปริทันต์ 183 คน (ร้อยละ 36.6) จากการวิเคราะห์ตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก โดยวิธี Realtime PCR พบตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* 217 คน (ร้อยละ 43.4) *P. gingivalis* 382 คน (ร้อยละ 76.4) และ *T. forsythia* 483 คน (ร้อยละ 96.6) เมื่อทำการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก โดยทำการปรับค่าตัวแปรรบกวนต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ การสูบบุหรี่ และปริมาณของแบคทีเรียชนิดอื่นที่ตรวจพบ พบว่าคนที่ตรวจพบเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* ในช่วง upper quartile (≥ 120 DNA copies) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบเป็น 2.2 เท่า เมื่อเทียบกับคนที่ตรวจพบเชื้อในช่วง lower quartile (0 DNA copy) ส่วนคนที่ตรวจพบเชื้อ *P. gingivalis* ในช่วง upper quartile ($\geq 3.2 \times 10^6$ DNA copies) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบเป็น 6.7 เท่า เมื่อเทียบกับคนที่ตรวจพบเชื้อในช่วง lower quartile ($\leq 1,000$ DNA

copies) ขณะที่การตรวจพบ *T. forsythia* ในช่วง upper quartile ($\geq 4.7 \times 10^5$ DNA copies) นั้น จะไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ เมื่อเทียบกับคนที่ตรวจพบเชื้อในช่วง lower quartile ($\leq 5.8 \times 10^4$ DNA copies) สำหรับการหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์และโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังไม่สามารถทำได้ในปีแรก เนื่องจากมีจำนวนคนที่เป็โรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่น้อยเกินกว่าจะวิเคราะห์ทางสถิติได้

Abstract

This study is a part of the 3-year project that aims to quantitate the amount of 3 periodontopathic bacteria, i.e. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Tannerella forsythia*, and to evaluate the association between these bacteria and the cardiovascular events. The amount of bacteria in subgingival plaque samples from these subjects were analyzed using realtime PCR. During the first year of the project, DNA extraction was performed in 1,000 samples. From these, 500 samples were subjected to bacterial quantitation analysis. The results showed that 375 out of 500 subjects (75%) were males with age range from 39 to 59 years old (mean age of 47.6 ± 5.3 years). One hundred and eighty-three subjects (36.6%) were included in the periodontitis group, defined as persons having three or more sites with probing depth ≥ 5 mm. Realtime PCR analysis revealed that *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* were found 43.4%, 76.4% and 96.6% of this study group, respectively. After age, gender, smoking status and the amount of other two bacteria were adjusted for in logistic regression analysis, persons with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the upper quartile range (≥ 120 DNA copies) were 2.2 times more likely to have periodontitis than persons having this microorganisms in the lower quartile range (0 DNA copy). The presence of *Porphyromonas gingivalis* in the upper quartile range ($\geq 3.2 \times 10^6$ DNA copies) represented significant risks of having periodontitis at odds ratio of 6.7, as compared to the presence of this microorganism in the lower quartile range ($\leq 1,000$ DNA copies). On the contrary, no significant association was observed between the quantity of *Tannerella forsythia* and periodontal disease status. The association between these 3 microorganisms and cardiovascular disease could not be evaluated from these first year data because the number of subjects with cardiovascular events was too low for statistical analysis.

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในประเทศต่างๆทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าการสูบบุหรี่ ระดับ cholesterol ในเลือด ความอ้วน ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และการขาดการออกกำลังกายเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามปัจจัยดังกล่าวสามารถอธิบายการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เพียงร้อยละ 50 ของคนที่เป็โรคทั้งหมด มีหลักฐานว่าการติดเชื้อหรือการอักเสบเรื้อรัง อาจมีส่วนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) อันนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดได้

โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) เป็นผลจากการติดเชื้อแบคทีเรียทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง และทำลายอวัยวะปริทันต์ เชื้อแบคทีเรียและสารอักเสบ (inflammatory mediators) จากอวัยวะปริทันต์ สามารถเข้าสู่กระแสเลือดไปมีผลทางระบบได้ หลักฐานทางระบาดวิทยาพบว่า โรคปริทันต์อักเสบอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบหลายชนิดสามารถตรวจพบได้ใน atherosclerotic plaque จากผู้ป่วยและสามารถเร่งการเกิด atherosclerotic plaque ในสัตว์ทดลอง ซึ่งสนับสนุนว่า เชื้อแบคทีเรียเหล่านี้อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบอาศัยอยู่ในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก ซึ่งพบว่าชนิดและปริมาณของเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้มีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติและถิ่นที่อยู่ งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการ 3 ปี ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปริมาณของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ 3 ชนิดคือเชื้อ *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tannerella forsythia* จากตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกของพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย จำนวน 2,816 คน และศึกษาดูตามในระยะยาวถึงความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การศึกษานี้จะทำให้เข้าใจถึงสาเหตุของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทย ซึ่งมีความสำคัญต่อการวางแผนในการควบคุมโรค และการให้การรักษาแก่ผู้ป่วย สำหรับงานวิจัยในปีแรกนี้จะทำการเตรียม DNA ของแบคทีเรียจากตัวอย่าง คราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกจำนวน 1,000 ตัวอย่าง และตรวจหาปริมาณของเชื้อจุลินทรีย์ทั้ง 3 ชนิดจากตัวอย่างทั้งสิ้น 500 ตัวอย่าง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) มีสาเหตุสำคัญมาจากการเสื่อมของผนังหลอดเลือดแดงที่เรียกว่าภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ทำให้หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจ สมอง หรือแขนขาตีบหรืออุดตัน เกิดเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary heart disease) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral artery disease) โรคดังกล่าวเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในประเทศต่างๆทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย จากการสำรวจในปี พ.ศ. 2543 พบว่ามีคนไทยตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1 คนจากประชากรทุกๆ 2,000 คน นับเป็นอันดับ 3 รองจากการตายเนื่องจากมะเร็งและอุบัติเหตุ (สำนักงานสถิติแห่งชาติ, 2545) โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคเรื้อรัง ทำให้ผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมาน ทำงานได้น้อยลง และต้องเสียค่าใช้จ่ายไปกับยา และค่ารักษาพยาบาล ดังนั้นการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทยจึงมีส่วนช่วยในการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมของประเทศ

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าการสูบบุหรี่ ระดับ cholesterol ในเลือดสูง ความอ้วน ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และการขาดการออกกำลังกาย เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามปัจจัยดังกล่าวสามารถอธิบายการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้เพียงร้อยละ 50 ของ cases ทั้งหมด (Braunwald, 1997) การค้นหาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆจะมีส่วนช่วยในการป้องกันและเฝ้าระวังโรคที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น มีหลักฐานว่าการติดเชื้อหรือการอักเสบเรื้อรัง อาจมีส่วนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) อันนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดได้ (Fong, 2002; Koenig, 2000) การศึกษาทางระบาดวิทยาและทางห้องปฏิบัติการพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ *Chlamydia pneumoniae* และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Fong, 2002) นอกจากนี้ acute phase proteins เช่น C reactive protein (CRP) หรือ fibrinogen และสารอักเสบ (inflammatory mediators) เช่น interleukin 6 (IL-6) และ tumor necrosis factor α (TNF α) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยสารดังกล่าวอาจมีส่วนส่งเสริมการเกิด atherosclerosis ได้ (Koenig, 2000)

โรคปริทันต์อักเสบหรือโรคเหงือกอักเสบ (periodontitis) เป็นปัญหาทันตสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยและประเทศอื่นๆทั่วโลก (กรมอนามัย, กระทรวงสาธารณสุข, 2545) โรคปริทันต์อักเสบเป็นผลจากการติดเชื้อแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก (subgingival bacterial plaque) ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง สารอักเสบ (inflammatory mediators) ที่หลั่งออกมาจากเซลล์อักเสบ ทำให้เกิดการสูญเสียระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์กับผิวรากฟัน เกิดเป็นร่องลึกปริทันต์ (periodontal pocket) และเกิดการทำลายของกระดูกเบ้าฟัน อันเป็นสาเหตุที่ทำให้ฟันโยก และต้องสูญเสียฟันไปในที่สุด เชื้อแบคทีเรียสำคัญที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ (key periodontal pathogens) ได้แก่ *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* ส่วนเชื้อแบคทีเรียอื่นที่พบว่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ เช่น *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella*

corrodens, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga ochracea* และ *Treponema denticola* (Eley และ Cox, 1998; Zambon, 1996)

แบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ชนิด *Porphyromonas gingivalis* เป็นแบคทีเรียแกรมลบ รูปร่างกลมรี ไม่อาศัยออกซิเจนในการเจริญ เป็นแบคทีเรียที่มีความสัมพันธ์กับโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรัง (chronic periodontitis) และพบสัดส่วนของแบคทีเรียจากคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกในร่องลึกปริทันต์ที่ลึกได้มากกว่าในร่องลึกปริทันต์ตื้น (Slots and Ting, 1999) แบคทีเรียชนิดนี้มี virulence factors หลายชนิด ได้แก่ fimbriae ซึ่งทำหน้าที่ช่วยแบคทีเรียในการยึดเกาะกับ host tissue และกับแบคทีเรียตัวอื่น ขณะเดียวกันยังทำหน้าที่เป็น invasins ช่วยในการ invade host tissues ด้วย โดยพบว่า *P. gingivalis* ที่มี fimbria antigens ต่างกัน มี virulence ของเชื้อไม่เท่ากัน Capsule จัดเป็น virulence factor อย่างหนึ่ง ทำหน้าที่ป้องกันเซลล์ไม่ให้ถูก phagocytosis นอกจากนี้ยังช่วยในการยึดเกาะของแบคทีเรียกับ host cells อีกด้วย *P. gingivalis* strains ที่มี capsule มี virulence มากกว่า strains ที่ไม่มี นอกจากนี้ *P. gingivalis* ยังสามารถสร้าง Vesicles ขนาดเล็กจาก outer membrane และปล่อยออกสู่ภายนอกกระหว่างการเจริญเติบโต outer membrane vesicles เหล่านี้ประกอบด้วย LPS และ proteases หลายชนิด ดังนั้นจึงทำหน้าที่ในการต่อสู้กับ host defense และยังสามารถทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อปริทันต์ได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม *P. gingivalis* สามารถผลิต proteases ได้หลายชนิด บางชนิดสามารถทำลาย host defense เช่น IgA, IgG protease และ Gingipain ขณะที่บางชนิดการทำลาย extracellular matrix ซึ่งเป็นส่วนประกอบของอวัยวะปริทันต์ เช่น collagenase และ trypsin-like proteases

แบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ชนิด *Tannerella forsythia* เป็นแบคทีเรียแกรมลบ มีรูปร่างเป็น fusiform ไม่อาศัยออกซิเจนในการเจริญ เป็นแบคทีเรียที่พบในโรคปริทันต์อักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory periodontitis) นอกจากนี้ยังอาจพบในผู้ป่วยโรคทางระบบเช่น ดิซเซียไวรัสเอชไอวี เบาหวาน และ Papillon-Lefevre syndrome (Tanner and Izard, 2006) แบคทีเรียชนิดนี้มี virulence factors หลายชนิด ได้แก่ outer membrane protein และ trypsin-like proteases

สำหรับแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ชนิด *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* เป็นแบคทีเรียแกรมลบ มีรูปร่างเป็นแท่งขนาดเล็ก สามารถเจริญได้ทั้งในภาวะที่มีและไม่มีออกซิเจน ชอบ CO₂ เชื้อนี้พบได้มากในคนอายุน้อย และพบในคน African-American และ Asian ได้ในความถี่และปริมาณที่สูงกว่าคน Caucasian และมีความสัมพันธ์กับโรคปริทันต์อักเสบชนิดรุกราน (aggressive periodontitis) (Slots and Ting, 1999) แบคทีเรียชนิดนี้มี virulence factors หลายชนิด ได้แก่ leukotoxin ซึ่งสามารถฆ่า PMN leukocytes, monocytes รวมทั้ง T และ B lymphocytes โดยพบว่าเชื้อที่ผลิต leukotoxin ได้มาก (high leukotoxin-producing strain) พบได้ในคนที่มีเชื้อสาย Africa และมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคปริทันต์อักเสบชนิดรุกรานแบบเฉพาะที่ นอกจากนี้ *A. actinomycetemcomitans* ยังผลิต cytolethal distending toxin ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์ของอวัยวะปริทันต์หลายชนิด

หลักฐานทางระบาดวิทยาเสนอว่าโรคปริทันต์อักเสบอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยระดับของความสัมพันธ์มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาตั้งแต่ร้อยละปานกลาง ค่า odds ratio, relative risk หรือ hazard ratio อยู่ระหว่าง 1 ถึง 4 (Beck and Offenbacher, 2001) นอกจากความสัมพันธ์โดยตรงแล้ว โรคปริทันต์อักเสบยังมีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย โดยพบว่าโรคปริทันต์อักเสบมีความสัมพันธ์กับระดับของ total cholesterol และ LDL-cholesterol และระดับของ C reactive protein (CRP) ในเลือด หลังจากที่ควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆแล้ว (Katz et al., 2002; Noack et al., 2001)

เชื้อแบคทีเรียและ inflammatory mediators จากอวัยวะปริทันต์ สามารถเข้าสู่กระแสเลือดไปมีผลทางระบบได้ (De Nardin, 2000) จากการตรวจเนื้อเยื่อที่ได้จากการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจโดยใช้ปฏิกิริยาพอลิเมอร์เชนลูกโซ่ (PCR assays) พบว่ามีเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบอยู่ซึ่งได้แก่ *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* และ *A. actinomycetemcomitans* (Haraszthy et al., 2000) ในบรรดาเชื้อเหล่านี้ *P. gingivalis* สามารถเข้าไปในเซลล์ของ coronary และ carotid endothelium ได้เมื่อทำการเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ (Deshpande et al., 1998; Dorn et al., 1999) นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นให้เกิดการรวมตัวกันของเกล็ดเลือด (platelet activation and aggregation) ในกระต่าย (Herzberg et al., 1998) ซึ่งอาจเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิด atherosclerotic plaque การทดลองใส่เชื้อ *P. gingivalis* เข้าไปในร่องเหงือกของหนูที่ไม่มี apolipoprotein E gene (apoE knockout mice) พบว่าหนูที่ได้รับเชื้อจะเกิด atherosclerotic plaque ได้มากกว่า หนูที่ไม่ได้รับเชื้อถึง 2 เท่า ยิ่งกว่านั้นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยใช้ heat-killed *P. gingivalis* สามารถลดการเกิด atherosclerotic plaque ได้ (Li et al., 2002; Gibson et al., 2004) จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า คนที่ตรวจพบเชื้อ *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* และ *C. rectus* ในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกมีระดับ C reactive protein (CRP) ในเลือด สูงกว่าคนที่ไม่ติดเชื้อ (Noack et al., 2001) นอกจากนี้คนที่ติดเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด myocardial infarction เพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่า (Pussinen et al., 2004) ดังนั้นเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบจึงอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ชนิดของเชื้อแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก มีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติและถิ่นที่อยู่ Haffajee เก็บตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกจากผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบใน 4 ประเทศคือ Sweden, USA, Brazil และ Chile เพื่อตรวจหาเชื้อโดยวิธี checkerboard DNA-DNA hybridization และพบว่า % DNA probe count ของเชื้อ *P. gingivalis* จากคนทั้ง 4 ประเทศมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดย Sweden พบเชื้อชนิดนี้ได้้น้อยที่สุดเพียง 1.6% ขณะที่ Chile พบได้เชื้อมากที่สุดถึง 11.9% ส่วนเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* และ *T. forsythia* ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (Haffajee et al., 2004) Umeda ศึกษาคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกโดยวิธี PCR assays ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบที่อาศัยอยู่ใน Southern California แต่มีเชื้อชาติแตกต่างกัน และพบว่าคน Hispanics และ Asian-Americans มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการติดเชื้อด้วย *A. actinomycetemcomitans* และ *P. gingivalis* เมื่อเทียบกับคน Caucasians

(Umeda et al., 1998) ดังนั้นการตรวจหาชนิดของเชื้อและปริมาณแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก จึงมีความสำคัญในการวางแผนให้การรักษาแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการเฝ้าระวังโรคทางระบบที่อาจมีความสัมพันธ์กับเชื่อดังกล่าวอีกด้วย

งานวิจัยครั้งนี้เป็นงานที่สืบเนื่องมาจากการศึกษาวิจัยเมื่อปีพ.ศ. 2546 ซึ่งเป็นความร่วมมือระหว่างคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยได้ทำการตรวจสถานะปริทันต์ของพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยจำนวนทั้งสิ้น 2,816 คน ซึ่งทำงานอยู่ที่สำนักงานใหญ่การไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย อำเภอบางกรวย จังหวัดนนทบุรี และที่เขื่อน 3 เขื่อน ได้แก่ เขื่อนศรีนครินทร์ เขื่อนภูมิพล และเขื่อนเขาแหลม ผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้จะใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อศึกษาในระยะยาวถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากการสำรวจครั้งดังกล่าว ทางคณะผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกจากผู้เข้าร่วมโครงการไว้ด้วย และได้ทำการศึกษาในร่องในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 453 คน โดยตรวจหาแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ 3 ชนิดในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก ได้แก่ *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* และ *T. forsythia* โดยใช้วิธีพีซีอาร์ (conventional PCR) ผลการศึกษาพบว่าความชุกของแบคทีเรียทั้ง 3 ชนิดในประชากรกลุ่มนี้ค่อนข้างสูง เท่ากับร้อยละ 19.0, 70.9 และ 77.5 ตามลำดับ และพบว่าคนที่ติดเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* และ *P. gingivalis* จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเป็น 2.5 และ 3.4 เท่า ตามลำดับเมื่อเทียบกับคนที่ไม่พบเชื้อเหล่านี้ (Torrungruang et al, 2009) เนื่องจากการทำพีซีอาร์แบบเดิมสามารถบอกได้เพียงว่ามีหรือไม่มีเชื้อ แต่ไม่สามารถบอกปริมาณเชื้อที่มีในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกของแต่ละคนได้ ผู้วิจัยจึงวางแผนที่จะตรวจหาปริมาณของแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ทั้ง 3 ชนิดนี้ โดยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์ เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปหาความสัมพันธ์ระหว่างแบคทีเรียเหล่านี้และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในการ survey ในปี พ.ศ. 2551 โดยงานวิจัยในปีแรกนี้จะทำการเตรียม DNA ของแบคทีเรียจากตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกจำนวน 1,000 ตัวอย่าง และตรวจหาปริมาณของเชื้อจุลินทรีย์ทั้ง 3 ชนิดจากตัวอย่างทั้งสิ้น 500 ตัวอย่าง

ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย

1. การตรวจสถานะปริทันต์

การตรวจสถานะปริทันต์ได้ทำไปแล้วเมื่อปีพ.ศ. 2546-2547 โดยได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการส่งเสริมสุขภาพ (สสส.) กล่าวโดยย่อ การตรวจสถานะปริทันต์ทำโดยทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง (periodontists) จำนวน 6 คน โดยประกอบด้วยการวัด probing depth และ recession 6 ตำแหน่งต่อฟัน 1 ซี่ โดยใช้ 15 mm North Carolina probe (UNC-15) ค่า probing depth เป็นการวัดความลึกของร่องลึกปริทันต์ (periodontal pocket) ซึ่งเกิดจากการทำลายของอวัยวะปริทันต์จากการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ โดยวัดจากขอบเหงือก ถึงตำแหน่งลึกสุดของร่องเหงือกที่ probe หยั่งถึง ส่วนค่า recession หรือการร่นของเหงือก วัดได้จากระยะทางระหว่างรอยต่อของตัวฟันและรากฟันหรือ cemento-enamel junction (CEJ) ถึงขอบเหงือก ค่า probing depth และ recession ที่วัดได้ จะนำมาคำนวณเป็นค่า clinical attachment level เพื่อใช้เป็นตัววัดความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบ โดยเป็นการบอกระยะทางจาก CEJ ถึงตำแหน่งลึกสุดของร่องเหงือก

2. การเก็บตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกและการเตรียม DNA

การเก็บตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกจะทำโดยเช็ดคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือกบริเวณที่จะเก็บตัวอย่างออก หลังจากนั้นใช้เครื่องมือคิเวเรตต์ชนิดแกรซี (gracey curette) สอดเข้าไปในร่องเหงือกจนถึงตำแหน่งลึกสุดของร่องเหงือก และตัดคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกจากฟันทุกซี่มาใส่รวมกัน (pooled) ในหลอดเก็บตัวอย่าง ที่บรรจุสารละลายฟอสเฟต บัฟเฟอร์ เกลือ (phosphate buffer saline) 1 มิลลิลิตร (ml) ที่มี 0.01% Thimerosal เพื่อป้องกันการเจริญเติบโตของเชื้อ และเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส

การเตรียม bacterial DNA จากคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก ทำโดยใช้ QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen Inc.)

3. การตรวจหาเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์

ทำการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย 3 ชนิด คือ *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* และ *T. forsythia* ในตัวอย่างของคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก ด้วยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์ โดยใช้ไพรเมอร์ (primer) และ Taqman probe ที่ใช้สำหรับแบคทีเรียแต่ละชนิดเป็นดังตาราง

เชื้อจุลินทรีย์	ความยาวของ PCR products เป็นคู่เบส
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (Boutaga et al., 2003)	68
Forward primer: 5'-GCG CTC AAC GTT CAG CC-3'	
Reverse primer: 5'-CAC GAA TTC CGC CTG C-3'	
Probe: 5'-FAM-CAC TGA ACT CAA GCC CGG CAG TTT CAA-TAMRA-3'	
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (Boutaga et al., 2005)	80
Forward primer: 5'-GAA CCT TAC CTA CTC TTG ACA TCC GAA-3'	
Reverse primer: 5'-TGC AGC ACC TGT CTC AAA GC-3'	
Probe: 5'-FAM-AGA ACT CAG AGA TGG GTT TGT GCC TTA GGG-TAMRA-3	
<i>T. forsythia</i> (Saygun et al., 2008)	149
Forward: 5'-GCGTATGTAACCTGCCCCGCA-3'	
Reverse: 5'-CCGTTACCTCACCAACTACCTAATG-3'	
Probe: 5'-FAM-AGGGATAACCCGGCGAAAGTCGGA-TAMRA-3'	

ปฏิกิริยาพอลิเมอร์สลูกโซ่ 20 ไมโครลิตร ประกอบด้วย bacterial DNA ไพรเมอร์ของเชื้อแบคทีเรียที่ต้องการหา 0.25 ไมโครโมล (pmol) Taqman probe 0.25 ไมโครโมล LightCycler480 Probes Master 10 ไมโครลิตร นำหลอดทดลองที่ได้ผสมสารต่างๆไว้แล้ว ใส่ในเครื่องทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์สลูกโซ่ โดยตั้งค่าอุณหภูมิเริ่มแรก (initial denature step) ที่ 95 องศาเซลเซียส 10 นาที ตามด้วย 45 รอบของอุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียส 15 วินาที (denature step) และอุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส 1 นาที

PCR quantification standards ที่ใช้สำหรับแบคทีเรียแต่ละชนิดประกอบด้วย recombinant DNA plasmid ที่มี PCR product insert ที่ได้จากการ amplify DNA ของ *P. gingivalis* ATCC 33277, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 29522 และ *T. forsythia* ATCC 43037

4. การวิเคราะห์ทางสถิติ

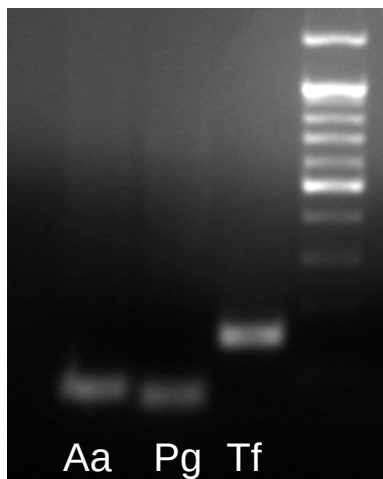
การทดสอบทางสถิติเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการมีเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดต่อการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด จะทำในช่วงปีที่ 3 ของโครงการ หลังจากตรวจหาเชื้อแบคทีเรียทั้ง 3 ชนิด ด้วยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์ ได้ครบทุกตัวอย่างแล้ว โดยใช้สถิติ logistic regression model ซึ่งการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดดูได้จากติดตามผู้ป่วยทุก 5 ปีเพื่อดูการเกิด angina, myocardial

infarction หรือ stroke หรือจากการตายที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่ต้องควบคุมคืออายุ เพศ การสูบบุหรี่ ระดับ cholesterol ในเลือดสูง ความอ้วน ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และการขาดการออกกำลังกาย

ผลการวิจัย อภิปราย และวิจารณ์ผล

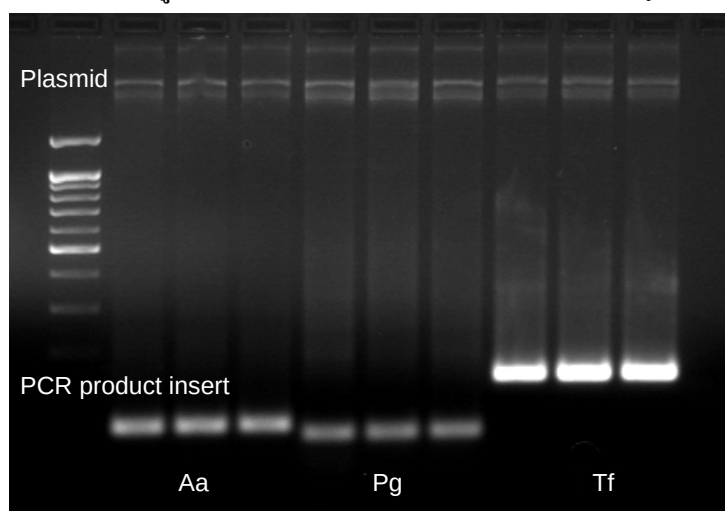
1. การทดสอบความจำเพาะของ primer

ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการทดสอบ primer กับ positive control ของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบทั้ง 3 ชนิด คือ *P. gingivalis* ATCC 33277, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 29522 และ *T. forsythia* ATCC 43037 พบว่ามีความจำเพาะ และสามารถ amplify DNA ของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบทั้ง 3 ชนิดได้เป็นอย่างดี ดังแสดงในรูปที่ 1



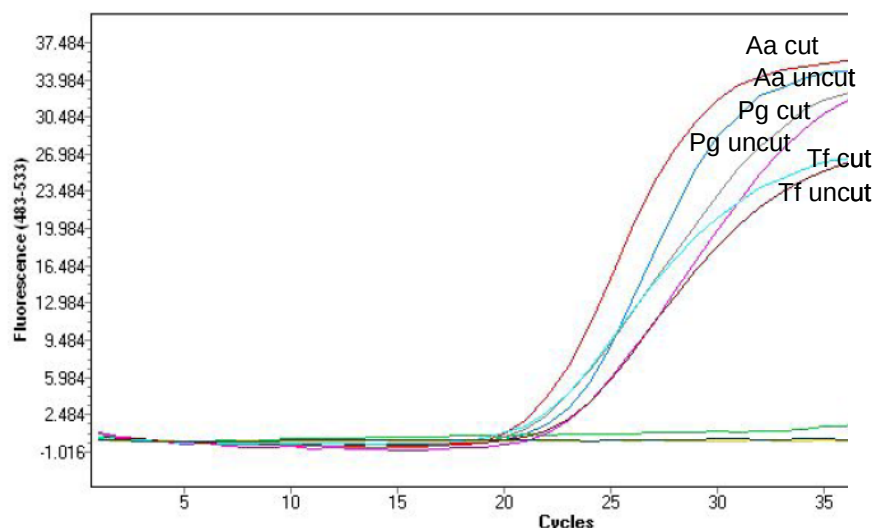
2. การเตรียม PCR quantification standards

ในการหาปริมาณของเชื้อโดยวิธี Realtime PCR จำเป็นต้องมี standard ที่ทราบปริมาณเชื้อที่แน่นอน ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยได้ทำการเตรียม recombinant plasmid DNA ที่มี PCR product insert ของเชื้อทั้ง 3 ชนิด โดยใช้ TOPO cloning kit เพื่อใช้สำหรับเป็น PCR quantification standard สำหรับหาปริมาณของเชื้อต่อไป Recombinant plasmid DNA ที่ได้ มีการทดสอบเพื่อยืนยันว่ามี PCR product insert ที่ต้องการ โดยการทำ PCR (รูปที่ 2) และโดยการตัดด้วย Restriction enzyme EcoRI



3. การเปรียบเทียบระหว่าง circular และ linearized plamid

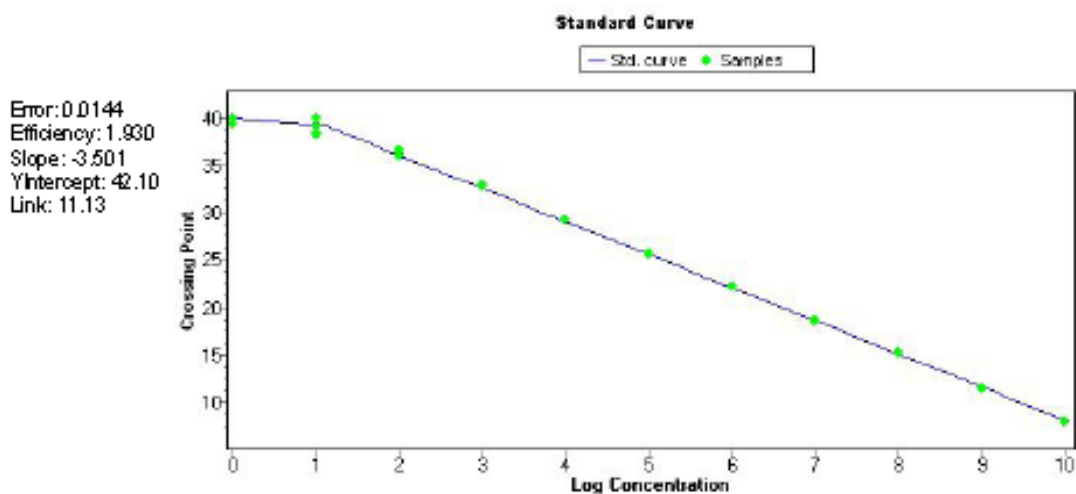
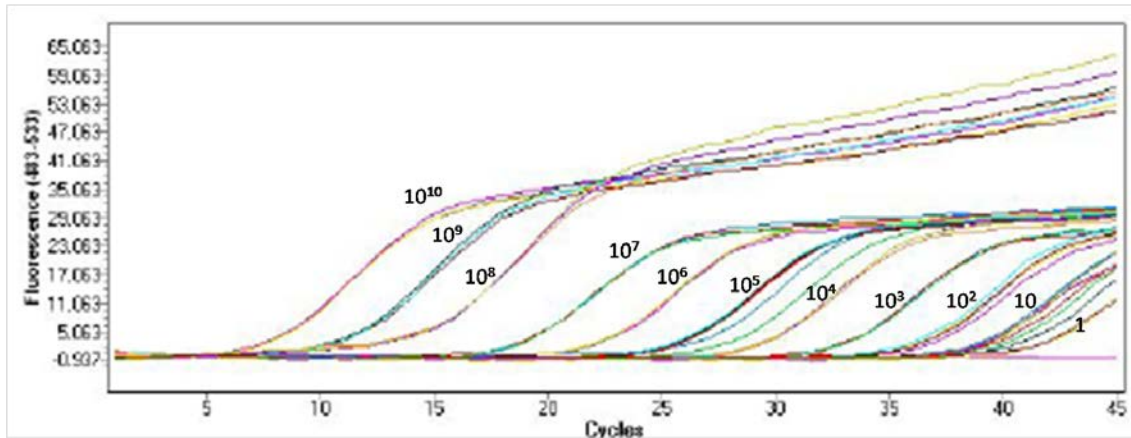
ทางคณะผู้วิจัยได้ทำ Realtime PCR เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ Intact plasmid หรือ NcoI-cut plasmid เป็น PCR quantification standard พบว่าให้ผลไม่แตกต่างกัน (รูปที่ 3) จึงเลือกใช้ intact plasmid ในการเป็น standard



Name	Type	CP
Aa 10/6 uncut	Unknown	23.00
Aa 10/6 cut	Unknown	21.54
Aa negative	Negative Control	
Pg 10/6 uncut	Unknown	23.11
Pg 10/6 cut	Unknown	21.76
Pg negative	Negative Control	
Tf 10/6 uncut	Unknown	23.00
Tf 10/6 cut	Unknown	21.65
Tf negative	Negative Control	

4. การทำ standard curve

ทางคณะผู้วิจัยได้ทำ serial dilution ของ recombinant plamid DNA ที่มี PCR product insert ของเชื้อทั้ง 3 ชนิด โดยทำในช่วงตั้งแต่ 1 ถึง 10^{10} copies หลังจากนั้นนำไปทำ Realtime PCR และทำกราฟระหว่างค่า Crossing point (Cp) และ plasmid copies (รูปที่ 4) พบว่า standard curve ที่ได้ มีค่า standard error ต่ำ < 0.02 และมีค่า amplification efficiency สูง > 1.90 จึงเป็น standard curve ที่ดี สามารถนำไปใช้สำหรับหาปริมาณของเชื้อต่อไป



5. การเตรียม DNA ของแบคทีเรีย และการตรวจหาปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์

ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการเตรียม DNA ของแบคทีเรียจากคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก ได้เป็นจำนวน 1,000 ตัวอย่าง และได้ทำ Realtime PCR เพื่อหาปริมาณเชื้อแบคทีเรีย 3 ชนิดต่อ 1 ตัวอย่าง โดยได้ทำเป็นจำนวนทั้งสิ้น 500 ตัวอย่างเป็นที่เรียบร้อยแล้ว

6. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์และโรคปริทันต์อักเสบ

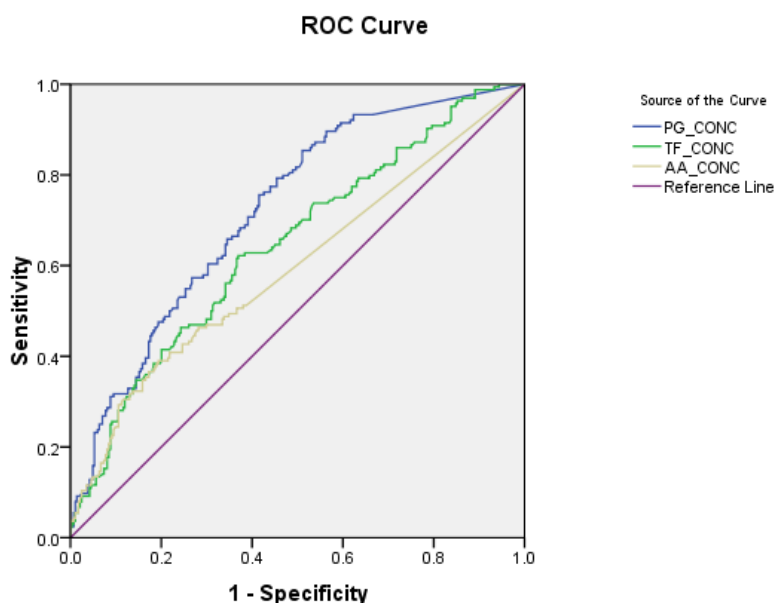
จากตัวอย่างทั้งสิ้น 500 คนพบว่า เป็นเพศชาย 375 คน (ร้อยละ 75) เพศหญิง 125 คน มีอายุตั้งแต่ 39 ถึง 59 ปี อายุเฉลี่ย 47.6 ± 5.3 ปี เมื่อทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็นกลุ่มที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบ คือมีระดับความลึกของร่องลึกปริทันต์ตั้งแต่ 5 มิลลิเมตรเป็นต้นไปอย่างน้อย 3 ตำแหน่ง (Papapanou และคณะ, 1997; 2002) และกลุ่มที่ไม่เป็นโรค พบว่ากลุ่มตัวอย่างเป็นโรคปริทันต์ 183 คน (ร้อยละ 36.6) ไม่เป็นโรค 317 คน (ร้อยละ 63.4)

จากการวิเคราะห์ตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก โดยวิธี Realtime PCR เพื่อตรวจหาแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ทั้ง 3 ชนิด พบตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* 217 คน (ร้อยละ 43.4) *P. gingivalis* 382 คน (ร้อยละ 76.4) และ *T. forsythia* 483 คน (ร้อยละ 96.6) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

แบคทีเรียก่อโรคปริทันต์	จำนวนคนที่ตรวจพบ	ร้อยละ	ปริมาณแบคทีเรียที่พบ (DNA copies)		
			น้อยสุด	มากที่สุด	เฉลี่ย
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	217	43.4	7.7	1.5×10^6	5.2×10^4
<i>P. gingivalis</i>	382	76.4	2.9	4.8×10^7	3.9×10^6
<i>T. forsythia</i>	483	96.6	137	5.2×10^6	4.1×10^5

จะเห็นว่าความชุกของแบคทีเรียทั้ง 3 ชนิดที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ใกล้เคียงกับความชุกที่พบในการศึกษาที่ผ่านมา โดย *A. actinomycetemcomitans* ตรวจพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 3 - 38 ในสหรัฐอเมริกา (Beck et al., 1992, Wolff et al., 1993, Grossi et al., 1994, Umeda et al., 1998) ไปจนถึงร้อยละ 83 และ 93 ในประเทศจีนและไทยตามลำดับ (Papapanou et al., 1997, Papapanou et al., 2002) ขณะที่ความชุกของ *P. gingivalis* พบได้ร้อยละ 30 ในกัวเตมาลา (Dowsett et al., 2002) ร้อยละ 16 - 56 ในสหรัฐอเมริกา (Beck et al., 1992, Wolff et al., 1993, Grossi et al., 1994, Umeda et al., 1998) ไปจนถึงเกือบร้อยเปอร์เซ็นต์ในประเทศจีนและไทย (Papapanou et al., 1997, Papapanou et al., 2002) ส่วนความชุกของ *T. forsythia* จากการศึกษามาก่อนพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 11 ในกัวเตมาลา (Dowsett et al., 2002) ร้อยละ 39 - 63 ในสหรัฐอเมริกา (Grossi et al., 1994, Umeda et al., 1998) ไปจนถึงเกือบร้อยเปอร์เซ็นต์ในประเทศจีนและไทย (Papapanou et al., 1997, Papapanou et al., 2002) นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบความชุกของแบคทีเรียทั้ง 3 ชนิดจะพบว่า แอลกริเกทิแบคเทอร์ แอคทีโนมัยซิเทม โคมิแทนส์ พบได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับแบคทีเรียอีก 2 ชนิด

จากการทำ ROC curve analysis ระหว่างปริมาณของเชื้อแต่ละตัวที่ตรวจพบ และการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ พบว่าเชื้อทั้ง 3 ชนิด มี area under curve มากกว่า 0.5 โดยการตรวจพบ *P. gingivalis* สามารถใช้บอกการมีโรคปริทันต์อักเสบได้ดีที่สุด โดยมี area under curve มากที่สุด = 0.7 ดังรูปที่ 5



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
PG_CONC	.722	.024	.000	.675	.770
TF_CONC	.645	.027	.000	.592	.697
AA_CONC	.595	.029	.001	.538	.651

The test result variable(s): PG_CONC, TF_CONC, AA_CONC has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิด และการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ จึงได้ทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่มตามปริมาณเชื้อที่ตรวจพบ โดยกลุ่มแรกพบเชื้อในช่วง lower quartile ขณะที่กลุ่มที่ 2 พบเชื้อในช่วง upper quartile พบว่าตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* ในช่วง lower quartile (0 DNA copy) มีจำนวน 283 คน และในช่วง upper quartile (≥ 120 DNA copies) มีจำนวน 125 คน ตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อ *P. gingivalis* ในช่วง lower quartile ($\leq 1,000$ DNA copies) มีจำนวน 125 คน และในช่วง upper quartile ($\geq 3.2 \times 10^6$ DNA copies) มีจำนวน 125 คน ส่วนตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อ *T. forsythia* ในช่วง lower quartile ($\leq 5.8 \times 10^4$ DNA copies) มีจำนวน 125 คน และในช่วง upper quartile ($\geq 4.7 \times 10^5$ DNA copies) มีจำนวน 125 คน คนที่เป็นและไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบ ในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง มีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 2

แบคทีเรียก่อโรคปริทันต์	กลุ่ม	จำนวนคน	เป็นโรคปริทันต์ คน(ร้อยละ)	ไม่เป็นโรคปริทันต์ คน(ร้อยละ)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	low	283	89 (31.4)	194 (68.6)
	high	125	67 (53.6)	58 (46.4)
<i>P. gingivalis</i>	low	125	12 (9.6)	113 (90.4)
	high	125	71 (56.8)	54 (43.2)
<i>T. forsythia</i>	low	125	32 (25.6)	93 (74.4)
	high	125	69 (55.2)	56 (44.8)

จะเห็นว่าการตรวจพบเชื้อก่อโรคปริทันต์ปริมาณน้อยๆในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก เป็น indicator ที่ดีของการไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งคนที่ตรวจพบ *P. gingivalis* ปริมาณน้อยๆ พบว่าร้อยละ 90 ไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบ ในทางตรงกันข้ามการตรวจพบเชื้อก่อโรคปริทันต์ชนิดใดชนิดหนึ่งในปริมาณมากๆ ไม่ได้บอกถึงการเป็นโรคปริทันต์อักเสบเสมอไป ทั้งนี้เนื่องจากโรคปริทันต์อักเสบมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกหลายชนิดร่วมกัน ไม่ได้เกิดจากเชื้อชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงชนิดเดียว นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสริมอื่นๆที่สนับสนุนให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและการดำเนินโรคปริทันต์อักเสบได้แตกต่างกันในแต่ละบุคคล อันได้แก่ การสูบบุหรี่ เป็นต้น

เนื่องจากโรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีสาเหตุจากหลายปัจจัยร่วมกันดังที่กล่าวข้างต้น เมื่อทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ทั้ง 3 ชนิด กับสภาวะปริทันต์จึงใช้สถิติการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก โดยทำการปรับค่าตัวแปรรบกวนต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ การสูบบุหรี่ และปริมาณของแบคทีเรียชนิดอื่นที่ตรวจพบ ผลที่ได้แสดงรายละเอียดในตารางที่ 3

แบคทีเรียก่อโรคปริทันต์	P value	Adjusted Odds Ratio	95% CI
<i>A. actinomycetemcomitans</i> *	0.001	2.237	1.374 – 3.643
<i>P. gingivalis</i> **	<0.001	6.738	2.982 – 15.226
<i>T. forsythia</i> ***	0.263	1.518	0.730 – 3.156

*Adjusted for age, gender, smoking status, and the quantity of *P. gingivalis* and *T. forsythia*

**Adjusted for age, gender, smoking status, and the quantity of *A. actinomycetemcomitans* and *T. forsythia*

***Adjusted for age, gender, smoking status, and the quantity of *A. actinomycetemcomitans* and *P. gingivalis*

จะเห็นว่าเมื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรบกวนต่างๆ ให้คงที่ พบว่าคนที่ตรวจพบเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* ในช่วง upper quartile จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบเป็น 2.2 เท่า เมื่อเทียบกับคนที่ตรวจพบเชื้อในช่วง lower quartile ส่วนคนที่ตรวจพบเชื้อ *P. gingivalis* ในช่วง upper quartile จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบเป็น 6.7 เท่า ขณะที่การตรวจพบ *T. forsythia* ในช่วง upper quartile นั้น จะไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ

7. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์และโรคหัวใจและหลอดเลือด

การทดสอบทางสถิติเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการมีเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดต่อการเสียชีวิต และการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด จะทำในช่วงปีที่ 3 ของโครงการ หลังจากตรวจหาเชื้อแบคทีเรียทั้ง 3 ชนิด ด้วยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์ ได้ครบทุกตัวอย่างแล้ว ขณะนี้การวินิจฉัยโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มตัวอย่าง ยังอยู่ระหว่างการดำเนินการ เพื่อให้ได้ข้อมูลพื้นฐานเพื่อประกอบการวางแผนงานวิจัยในปีต่อไป ผู้วิจัยจึงใช้ข้อมูลจากการให้สัมภาษณ์ของผู้เข้าร่วมวิจัยมาประกอบในการวินิจฉัยโรคจากตัวอย่างทั้งสิ้น 500 คนพบว่า มีคนที่ให้ประวัติว่าเป็นอัมพาตหรืออัมพฤกษ์ เส้นเลือดหัวใจตีบ กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ การทำงานของหัวใจล้มเหลว เพียง 18 คน ดังนั้นการหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์และโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังไม่สามารถทำได้ในปีแรก เนื่องจากมีจำนวนคนที่เป็โรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่น้อยเกินกว่าจะวิเคราะห์ทางสถิติได้ จึงได้ทำเพียงสถิติเชิงพรรณนา ดังแสดงในตารางที่ 4

ภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด	จำนวนคน	ความชุกของ <i>A. actinomycetemcomitans</i> คน(ร้อยละ)	ความชุกของ <i>P. gingivalis</i> คน(ร้อยละ)	ความชุกของ <i>T. forsythia</i> คน(ร้อยละ)
เป็นโรค	18	8 (44.4)	15 (83.3)	18 (100)
ไม่เป็นโรค	482	208 (43.2)	367 (76.1)	465 (96.5)

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นจาก 500 ตัวอย่างที่ได้ทำการหาปริมาณของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ทั้ง 3 ชนิดไปแล้ว พบว่าเชื้อ *A. actinomycetemcomitans* และ *P. gingivalis* มีส่วนสำคัญในการเกิดโรคปริทันต์อักเสบในคนไทยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จะต้องทำภายหลังปีที่ 2 ของโครงการ ซึ่งจะมีจำนวนตัวอย่างที่ทราบปริมาณเชื้อมากพอที่จะทำการวิเคราะห์ทางสถิติได้

บรรณานุกรม

ภาษาไทย

1. กระทรวงสาธารณสุข กรมอนามัย กองทันตสาธารณสุข. รายงานผลการสำรวจสภาวะทันตสุขภาพแห่งชาติ ครั้งที่ 5 พ.ศ. 2543-2544. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์สามเจริญพาณิชย์, 2545
2. สำนักงานสถิติแห่งชาติ, 2545

ภาษาอังกฤษ

1. Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 1997;337:1360-1369.
2. Fong IW. Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. JADA 2002;133:7S-13S.
3. Koenig W. Heart disease and the inflammatory response. BMJ 2000;321(7255):187-188.
4. Eley BM, Cox SW. Advances in periodontal diagnosis 4. Potential microbiological marker. Brit Dent J 1998;184:161-166.
5. Zambon JJ. Periodontal Disease: Microbial Factor. Annals of Periodontology 1996;1:879-925.
6. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: A state-of-the-science review. Ann Periodontol 2001; 6:9-15.
7. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. J Periodontol 2002;73:494-500.
8. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. J Periodontol 2001;72:1221-1227.
9. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. Ann Periodontol 2001;6:30-40.
10. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol 2000; 71:1554-1560.
11. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *P.gingivalis*. Infect Immun 1998; 66:5337-5343.
12. Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. Ann Periodontol 1998; 3:151-160.

13. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002;105:861-867.
14. Gibson FC 3rd, Hong C, Chou HH, et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109:2801-2806.
15. Pussinen PJ, Alfthan G, Tuomilehto J, et al. High serum antibody levels to Porphyromonas gingivalis predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:408-411.
16. Haffajee AD, Bogren A, Hasturk H, et al. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. *J Clin Periodontol* 2004;31:996-1002.
17. Umeda M, Chen C, Bakker I, et al. Risk indicators for harboring periodontal pathogens. *J Periodontol* 1998;69:1111-1118.
18. Ashimoto A, Chen C, Bakker I, and Slots J. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Micro Immun* 1996;11:266-273.
19. Saygun I, Kubar A, Sahin S, et al. Quantitative analysis of association between herpesviruses and bacterial pathogens in periodontitis. *J Perio Res* 2008;43:352-359.
20. Torrungruang K, Bandhaya P, Likittanasombat K, Grittayaphong C. Relationship between the presence of certain bacterial pathogens and periodontal status of urban Thai adults. *J Periodontol* 2009;80(1):122-9.
21. Papapanou PN, Teanpaisan R, Obiechina NS, et al. Periodontal microbiota and clinical periodontal status in a rural sample in southern Thailand. *Eur J Oral Sci* 2002;110:345-352.

ชื่อโครงการวิจัย (ภาษาไทย) กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง : ผลกระทบจากโรคปริทันต์ บุหรี่ และยา
(ภาษาอังกฤษ) Disease Mechanisms: Modulating Effects by Periodontal Infection,
Smoking and Drugs

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปีงบประมาณ 2552 จำนวนเงิน 948,200 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ มิถุนายน 2552 ถึง มิถุนายน 2553

หัวหน้าโครงการวิจัย รศ.ทญ.ดร.รังสินี มหานนท์ ภาควิชาปริทันตวิทยา

คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 0-2218-8861-2 โทรสาร 0-2218-8861-2

บทคัดย่อ

ข้อมูลทางระบาดวิทยาสันนิษฐานความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์และโรคหลอดเลือดแดงแข็ง แต่กลไกที่เชื่อมโยงการเกิดและการดำเนินโรคนั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัด สมมุติฐานที่ว่าเชื้อก่อโรคปริทันต์และการอักเสบที่เรื้อรังของโรคปริทันต์อาจนำไปสู่การอักเสบและพยาธิสภาพของหลอดเลือด จากการศึกษาเบื้องต้นของการปรากฏของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบในชั้นเนื้อของผนังหลอดเลือด aorta, radial artery และ internal mammary artery จากผู้ป่วย severe coronary artery syndrome 2 ราย โดยวิธีพีซีอาร์ (conventional PCR) นั้นไม่พบเชื้อแบคทีเรีย *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tannerella forsythia* อาจเนื่องจากชั้นเนื้อหลอดเลือดที่ตรวจไม่ใช่หลอดเลือด coronary artery ที่อุดตันในผู้ป่วย ซึ่งหลอดเลือด coronary artery จะไม่ถูกตัดในการทำ by pass surgery ทำให้การทำวิจัยมีข้อจำกัดทางคณะผู้วิจัยจึงขอยุติการค้นคว้าในหัวข้อนี้

คณะผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบอาจมีความสามารถในการกระตุ้น Toll-like receptor (TLR) ของเซลล์เยื่อหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ และ เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ และนำไปสู่ขบวนการอักเสบและพยาธิสภาพของหลอดเลือด ผลการทดลองเบื้องต้นพบว่าเซลล์ทั้ง 2 ชนิดมีการแสดงออกของ TLR หลายชนิด คือ TLR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 (แต่เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ไม่มีการแสดงออกของ TLR 2) และเมื่อกระตุ้นด้วย purified specific TLR ligands พบว่ามีการผลิตไซโตไคน์ IL-8 และ MCP-1 รวมทั้งมีการแสดงออกของ adhesion molecule-VCAM 1 ของเซลล์เยื่อหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ แสดงให้เห็นว่าเซลล์ทั้ง 2 ชนิดมี functional innate receptor ตอบสนองต่อ infectious agents เนื่องจากมีข้อมูลที่น่าสนใจในเรื่งนี้เกี่ยวกับบทบาทของ inflammasome (ซึ่งเป็น receptor ในระบบอินเนต) ในโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Duewell P et al., 2010, Nature) คณะผู้วิจัยจึงขอขยายการศึกษา โดยจะทำการกระตุ้นเซลล์เยื่อหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ด้วย agonists ของ TLRs และ inflammasomes (เชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ, บุหรี่, คอลเลสเตอรอล และ heatshock protein) และวัดผลการหลั่งสารสื่ออักเสบชนิดต่างๆ

สำหรับการศึกษายบทบาท T cells ใน atherosclerosis ข้อมูลเบื้องต้นตรวจไม่พบ T cells ที่มีความจำเพาะต่อ human heat shock protein และ OxLDL ในผู้ป่วย acute coronary artery syndrome 2 ราย และไม่พบ T cells ที่มีความจำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ 2 ราย เนื่องจาก *P.*

gingivalis GroEL เป็น short peptide คณะผู้วิจัยจะใช้โปรตีนของ PgGroEL แทน peptide ซึ่งจะเตรียมโดย University of Otago ประเทศนิวซีแลนด์ ในการกระตุ้น T cells ในการทดลองครั้งต่อไป และจะเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษา

Abstract

Epidemiology data has supported the association between periodontal disease and atherosclerosis. The link may be due to the role of periodontopathic bacteria and/or inflammation. In this study we investigated the presence of *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Tannerella forsythia* in artery walls (aorta, radial artery and internal mammary artery) from two patients with severe coronary artery syndrome by RT-PCR. None of these bacteria were presence. There is limitation of surgical bypass procedure that the atherosclerotic lesions of coronary artery were untouched and those available artery samples were not true representatives for our study. Hence, we would like to terminate this experiment.

Innate response of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human coronary artery smooth muscle cells (HCASMC) to infectious agents via Toll-like receptors (TLRs) may be responsible for vascular inflammation and damage. Here we demonstrated that both cell types expressed a variety of TLRs and upon TLR ligation, these cells produced chemokines, IL-8 and MCP-1 and expressed adhesion molecules, suggesting their role in innate immune response in atherosclerosis. Recently another innate receptor called inflammasomes was reported to be associated with atherosclerosis since activation of inflammasomes lead to release of inflammatory mediators such as IL-1beta. We therefore would like to further explore activation of HCAEC by different TLR and inflammasome agonists (periodontopathic bacterial products, smoking, cholesterol, heat shock proteins).

Role of T cells specific to endogenous agents such as human heat shock proteins (hHSP) and oxidized LDL (OxLDL) and cross reactive T cells such as T cells specific to *P. gingivalis* GroEL (HSP of *P.gingivalis*) have been suggested to be involved in atherosclerosis. We established an *in vitro* model of antigen specific T cell culture and measured the frequency of such T cells using intracellular cytokine staining. The synthetic peptide of *P. gingivalis* GroEL did not stimulate PBMC derived from 2 severe periodontitis patients (one patient had *P.gingivalis* in plaque sample). This may be to the limited T cell epitopes of the synthetic peptides. The protein preparation of *P. gingivalis* GroEL for PBMC stimulation will be further obtained from University of Otago, New Zealand. OxLDL and hHSP were ordered. Next year we will establish the T cells specific to protein of PgGroEL, OxLDL and hHSP and measured then frequency for comparison between the groups of atherosclerosis patients and normal control subjects.

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) และโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ทั้งสองโรคนี้เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ และเป็นโรคที่พบบ่อย โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่เกิดขึ้นกับอวัยวะรอบๆ ฟันที่ยึดให้ฟันติดแน่นกับกระดูกขากรรไกร สาเหตุเกิดจากแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์นำไปสู่การอักเสบและการทำลายเนื้อเยื่อปริทันต์ ในกรณีที่โรครุนแรงอาจนำไปสู่การทำลายกระดูกขา ฟันโยกและหลุดไปในที่สุด โรคหลอดเลือดแดงแข็งเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดของโรคหัวใจและหลอดเลือดและเป็นสาเหตุการตายอันดับ 2 ของโลกและประเทศ โรคหลอดเลือดแดงแข็งเป็นการอักเสบของหลอดเลือดซึ่งมีการหนาตัวและแข็งตัวของผนังหลอดเลือด เนื่องจากเกิดตะกรัน (atheromatous plaque) ทำให้หลอดเลือดตีบ และเมื่อคราบตะกรันแตก (plaque rupture) อาจนำไปสู่การเกิดลิ่มเลือด ซึ่งนำไปสู่ภาวะอันตรายถึงตายจากการอุดตันของหลอดเลือด (thrombosis) และเนื้อเยื่อบริเวณนั้นขาดเลือด เช่น สภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หัวใจวาย (myocardial infarction), โรคหลอดเลือดสมองตีบ แตก (stroke)

งานทางระบาดวิทยาบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งลักษณะความสัมพันธ์ระหว่างสองโรคนี้นี้มีเล็กน้อยแต่มีความสำคัญทางสถิติ กลไกการเชื่อมโยงระหว่างสองโรคนี้นี้ยังขาดการอธิบาย ถึงแม้จะมีการตรวจในระดับดีเอ็นเอพบเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ เช่น *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tannerella forsythia* ในบางรอยโรคของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง แต่ข้อมูลของเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้ยังมีข้อขัดแย้งในด้านความถี่ในการตรวจพบเชื้อ และไม่ทราบว่าเชื้อนี้มีชีวิตในรอยโรคของโรคหลอดเลือดแดงแข็งหรือไม่ ซึ่งการมีชีวิตของเชื้อแบคทีเรียอาจมีความสำคัญมากกับการเกิดพยาธิสภาพของรอยโรค ในด้านข้อมูลจากสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า โดยเมื่อใส่เชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบในสัตว์ จะชักนำให้เกิดการติดเชื้อในเลือด (bacteremia) รวมทั้งขนาดของรอยโรคหลอดเลือดแดงแข็งโตขึ้น แต่รายละเอียดกลไกเชื่อมโยง (disianc mechanisms) ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหลอดเลือดแดงแข็งยังมีน้อยและสรุปไม่ได้ อีกทั้งข้อมูลกลไกเชื่อมโยงในมนุษย์ก็ขาดแคลน ดังนั้นคณะวิจัยประสงค์ที่จะเข้ามาศึกษาอีกครั้ง (re-visit) ในเรื่องของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบในโรคหลอดเลือดแดงแข็งในมนุษย์

การอักเสบเรื้อรังเป็นลักษณะเด่นของทั้งโรคปริทันต์อักเสบและโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งน่าจะเกิดจากการตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอินเนต (Innate immunity) อย่างมากมายเกินปกติ รวมทั้งในระบบภูมิคุ้มกันอะแดปทีฟ (Adaptive Immunity) ที่อวัยวะปริทันต์และที่หลอดเลือดแดง รวมทั้งปัจจุบันทราบว่าปัจจัยเสี่ยงของโรคปริทันต์อักเสบมีความคล้ายคลึงกับปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ยกตัวอย่างเช่น อายุ, เพศ, ความเครียด, เบาหวาน และบุหรี่ ดังนั้นคณะวิจัยประสงค์ที่จะศึกษาความสามารถของเซลล์เยื่อหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ (human coronary artery endothelium) ในฐานะที่

เป็นเซลล์สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันอินเนต และเป็นเซลล์ด่านแรกของหลอดเลือดที่จะถูกรุกรานจากเชื้อโรค หรือสิ่งแปลกปลอมในเลือด และคณะผู้วิจัยประสงค์ที่จะศึกษาเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมนุษย์ในชั้นอินทิมา (intima) ข้างใต้หลอดเลือดหัวใจอีกด้วย

ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา คณะผู้วิจัยมุ่งศึกษาเกี่ยวกับความสามารถของเซลล์ชนิดต่างๆ ในอวัยวะปริทันต์ เช่น เซลล์เยื่อบุผิวช่องปาก (gingival epithelium), เซลล์ไฟโบรบลาสต์จากเหงือก (gingival fibroblasts), เซลล์เอ็นซิมปริทันต์ (periodontal ligaments) และเซลล์กระดูกเบ้าฟัน (alveolar osteoblasts) ในฐานะเป็นเซลล์สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันอินเนต (Mahanonda R and Pichyangkul S 2007 Periodontol 2000, Mahanonda R et al., 2007 J Immunol) และเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบและองค์ประกอบของเชื้อ เช่น ไลโปโพลิแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide) ของ *P.gingivalis*, ดีเอ็นเอ เป็นต้น สามารถกระตุ้นเซลล์ในระบบอินเนตของเนื้อเยื่อปริทันต์ให้ผลิตสารสื่ออักเสบ ไซโตไคน์ อันจะนำไปสู่การอักเสบของเนื้อเยื่อปริทันต์และการละลายกระดูกเบ้าฟันในที่สุด คณะผู้วิจัยได้ศึกษาผลของสารสกัดบุนหรีไปมีผลต่อการทำงานของเซลล์เยื่อบุผิวช่องปากมนุษย์ในแง่เพิ่มการผลิตสารสื่ออักเสบ อินเตอร์ลิวคิน-8 (interleukin-8) แต่ลดการทำงานของปฏิกิริยาการรุกรานของเชื้อโรค โดยสารสกัดบุนหรีไปกดการผลิตดีเฟนซินทู (defensin 2) (Mahanonda R et al., 2009 J Periodont Res) ด้วยความพร้อมและประสบการณ์ คณะผู้วิจัยจึงประสงค์ที่จะศึกษาการตอบสนองของเซลล์หลอดเลือดหัวใจมนุษย์และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมนุษย์ที่มีต่อเชื้อก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ และองค์ประกอบของเชื้อแบคทีเรีย ในการเชื่อมโยงเข้าสู่กลไกของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ที่โรคปริทันต์อักเสบอาจมีส่วนร่วม เป็นการศึกษาในหลอดทดลอง และตัวอย่างเนื้อเยื่อ

นอกจากคณะผู้วิจัยจะศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอินเนตที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง เรายังสนใจที่จะศึกษาเซลล์ในระบบอะแดปทีฟ คือ จะทำการศึกษารูปแบบของทีเซลล์ โดยจะเปรียบเทียบความถี่ของทีเซลล์ในกระแสเลือดที่มีความจำเพาะต่อฮีทช็อกโปรตีน (heatshock protein) และออกซิไดส์แอลดีแอล (oxidized LDL) โดยใช้วิธีวัดไซโตไคน์ อินเตอร์เฟอรอนแกมมา (interferon- γ) ด้วยวิธีอินตราเซลล์ูลาไซโตไคน์สแตนนิง (Intracellular cytokine staining) ซึ่งมีความไวสูง (sensitive) ขณะนี้บทบาทของทีเซลล์ในโรคหลอดเลือดแดงแข็งยังไม่มีข้อสรุป แต่มีงานวิจัยในอดีตที่พบทีเซลล์ที่มีความจำเพาะต่อฮีทช็อกโปรตีนของเชื้อก่อโรคปริทันต์ที่รุกรานโรคหลอดเลือดแดงแข็ง จึงนำไปสู่การเชื่อมโยงโรคปริทันต์อักเสบและโรคหลอดเลือดแดงแข็ง เนื่องจากฮีทช็อกโปรตีนของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบมีความคล้ายคลึง (molecular mimicry) กับฮีทช็อกโปรตีนของคน ดังนั้นเชื้อก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบอาจไปกระตุ้นการตอบสนองของทีเซลล์ให้มากมายและเรื้อรังเป็นผลเสียกับเนื้อเยื่อหลอดเลือด

โดยสรุปข้อมูลที่ผ่านมา ในด้านความเชื่อมโยงโรคปริทันต์อักเสบและโรคหลอดเลือดแดงแข็งยังไม่สมบูรณ์และคณะผู้วิจัยเล็งเห็นความสำคัญที่จะทำการศึกษาถึงกลไกที่เชื่อมโยงสองโรคนี้อย่างเป็นระบบ เพื่อยืนยันว่าการอักเสบติดเชื้อในโรคปริทันต์อักเสบมีผลกระทบจริงต่อโรคหลอดเลือดแดงแข็งหรือไม่ และด้วยกลไกอย่างไร

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคปริทันต์ (periodontal disease) เป็นปัญหาใหญ่ของทันตสาธารณสุขทั่วโลกแต่เป็นโรคที่ไม่ถึงเป็นถึงตาย มีสาเหตุจากแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบๆฟัน โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) เป็นโรคปริทันต์ชนิดรุนแรงพบได้บ่อยในประชากรทั่วไปวัยกลางคน เป็นโรคที่ทำลายอวัยวะปริทันต์ที่ยึดเกาะฟันและทำลายกระดูกเบ้าฟันและในรายที่มีความรุนแรงมากฟันจะโยกหลุดไป (Williams, 1990) โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis) เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดของโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นสาเหตุการตายอันดับต้นของประเทศตะวันตกและถูกทำนายว่าน่าจะเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของโลกในปี 2020 (Murray and Lopez, 1997) โรคหลอดเลือดแดงแข็งเกี่ยวข้องกับการหนาตัวและแข็งตัวของผนังหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่และกลาง เนื่องจากการเกิดคราบตะกรัน (atheromatous plaque) เกิดการตีบตันของหลอดเลือดและอาจเกิดการแตกของคราบตะกรัน (plaque rupture) ซึ่งจะไปสู่การเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด ทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นขาดเลือด และอาจนำไปสู่การตายจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหัวใจวาย (myocardial infarction) และโรคหลอดเลือดสมองตีบอุดตันและแตก (stroke) ได้ เป็นที่น่าสนใจว่าทั้งโรคปริทันต์อักเสบและโรคหลอดเลือดแดงแข็งมีความคล้ายคลึงกันในเรื่องที่ทั้งสองโรคเป็นโรคอักเสบชนิดเรื้อรัง และน่าจะเกิดจากการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องและมากกว่าปกติของระบบภูมิคุ้มกัน อินเนต (innate immunity) ร่วมกับระบบภูมิคุ้มกันอะแดปทีฟ (adaptive immunity) (Gibson et al., 2006) นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงในโรคปริทันต์อักเสบและโรคหลอดเลือดแดงแข็งมีความคล้ายคลึงกัน เช่น อายุ, เพศ, ความเครียด, เบาหวาน และบุหรี่ เป็นต้น

ระบบภูมิคุ้มกันอินเนตมีความสำคัญมาก ในการเป็นด่านคุ้มกันด่านแรกของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เซลล์ในระบบอินเนตจดจำการรุกรานของเชื้อโรคผ่านทางกลุ่มตัวรับที่เรียกว่า แพทเทิร์นเรคคอกนิชันรีเซพเตอร์ (pattern recognition receptors) เช่น ตัวรับทอลล์ไลค์ (Toll-like receptors, TLR) ในทางตรงข้ามการหาการกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอินเนตเป็นแบบเรื้อรังและมากเกินไป ก็จะนำไปสู่สภาวะการอักเสบหรือทำลาย (Meneghin and Hogaboam, 2007)

เซลล์ในเนื้อเยื่อปริทันต์มีการแสดงออกของตัวรับทอลล์ไลค์หลายชนิด (Mahanonda and Pichyangkul, 2007) การกระตุ้นผ่านทอลล์ไลค์รีเซพเตอร์ของเซลล์ในเนื้อเยื่อปริทันต์ เช่น เซลล์เยื่อผิวช่องปากและไฟโบรบลาสต์จากเหงือกและเซลล์เม็ดเลือดขาว (PMN) โดยแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อปริทันต์ รวมทั้งในการเกิดโรคด้วย (Mahanonda et al., 2007) หากเมื่อชั้นเซลล์เยื่อผิวช่องปากถูกทำลายและถูกรุกรานด้วยแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์ซึ่งส่วนมากเป็นชนิดกรัมลบ อาจนำไปสู่การกระตุ้นอย่างเรื้อรังและมากกว่าปกติของการตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอินเนตในชั้นคอนเนคทีฟทิฟ (connective tissue) ร่วมกับการตอบสนองของเซลล์ในระบบอะแดปทีฟ และนำไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน รอยโรคปริทันต์อักเสบประกอบด้วยเซลล์จำนวนมากของระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ แมคโครฟาจ (macrophage), แมสเซลล์ (mast cells), ทีเซลล์, บีเซลล์ และยังพบ

สารสื่ออักเสบในระดับสูง เช่น ทูเมอร์เนคโครซิสเฟกเตอร์อัลฟา (TNF- α), อินเตอร์ลิวคินวัน (IL-1), อินเตอร์ลิวคิน-8 (IL-8), อินเตอร์ลิวคินเซเวนทีน (IL-17), โพรสตาแกลนดินอีทู (PGE2) และแมทริกเมทาโลโปรตีเนส (MMP) (Page et al., 1997) เช่นเดียวกันกับโรคปริทันต์อักเสบ การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอินเนตผ่านตัวรับทอลล์ไลค์น่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิดและความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Oude Nijhuis et al., 2007, Frantz et al., 2007) ในรอยโรคของโรคหลอดเลือดแดงแข็งพบเซลล์อยู่กันหนาแน่น เช่น โฟมเซลล์ (foam cells ซึ่งเป็นแมคโครฟาสที่กลืนกินไขมันเข้าไปแล้วเปลี่ยนลักษณะไป), ทีเซลล์, เซลล์เม็ดเลือด, เซลล์กล้ามเนื้อ เป็นต้น เซลล์เหล่านี้พบอยู่ในสภาพที่ถูกกระตุ้น และอยู่ในเอ็กสตราเซลล์ลูลาแมทริก (extracellular matrix), ไขมัน นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกในระดับสูงของไซโตไคน์และคีโมไคน์ (Hansson and Libby et al., 2006) งานวิจัยได้พบว่าเซลล์หลอดเลือดหัวใจมนุษย์และกล้ามเนื้อของหัวใจมนุษย์มีการแสดงออกของตัวรับทอลล์ไลค์ (Frantz et al., 2007) พบการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของตัวรับทอลล์ไลค์ 2 และ 4 (TLR2, TLR4) ในรอยโรคหลอดเลือดแดงแข็งเมื่อเปรียบเทียบกับหลอดเลือดแดงปกติที่ไม่มีโรค (Edfeldt et al., 2002) และในหนูที่ไม่มียีนส์ตัวรับทอลล์ไลค์ 4 (TLR4 knockout mice) พบว่ามีการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งลดลง (Michelsen et al., 2004) งานทางระบาดวิทยาบ่งชี้ถึงการติดเชื้อแบคทีเรียเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดแดงแข็ง โดยอาจมีการเชื่อมโยงทางการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอินเนตผ่านทางตัวรับทอลล์ไลค์ นอกจากนี้พบทีเซลล์ที่มีความจำเพาะต่อฮีตช็อกโปรตีน (heatshock protein) (Yamazaki et al., 2004) และออกซิไดส์แอลดีแอล (oxidized LDL) (Stemme et al., 1995) ในรอยโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งเป็นที่น่าสนใจถึงบทบาทของทีเซลล์ในการสนับสนุนการอักเสบของรอยโรค

ข้อมูลทางคลินิกและระบาดวิทยาบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือดว่ามีเล็กน้อยแต่มิ่นัยสำคัญ (Paquette et al., 2007) การอักเสบในระดับต่ำอย่างเรื้อรังจากแหล่งอื่น เช่น โรคปริทันต์อักเสบในช่องปากอาจเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง เชื่อก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ เช่น พอร์ไฟโรโมนัส จินจิวาไลส (*Porphyromonas gingivalis*), แอ็กเกรกาทีแบคเตอร์ แอคติโนไมซิเต็มคอมมิแทนส์ (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) และ แทนนอเรลล่า ฟอริไซเทีย (*Tannerella forsythia*) ถูกตรวจพบอยู่ในรอยโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Haraszthy et al., 2000) ข้อมูลจากทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ แสดงให้เห็นว่าเชื่อก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบซึ่งสามารถกระตุ้นผ่านตัวรับทอลล์ไลค์ สนับสนุนการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของแอดรีชันโมเลกุล (adhesion molecule) (ICAM1 และ VCAM1), platelet aggregation, การเกิดโฟมเซลล์และการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Cybulsky and Gimbrone, 1991, Gibson et al., 2006) ในเร็ววันนี้มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นประโยชน์ในการขูดหินปูนและเกลารากฟันของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งนอกจากจะนำไปสู่สภาวะปริทันต์ที่แข็งแรงแล้ว ยังส่งผลให้การทำงานของหลอดเลือดดีขึ้น เป็นการลดความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Tonetti et al., 2007) แต่ในทางตรงกันข้ามข้อมูลที่ขัดแย้งในหลายๆงานวิจัยกลับไม่พบเชื่อก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบในรอยโรคของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง รวมทั้งยังมีเชื้อโรคชนิดอื่นๆ เช่น คลาไมเดีย (*Chlamydia pneumoniae*), เฮลิโคแบคเตอร์ (*Helicobacter pylori*), และไซโตเมกาโลไวรัส

(cytomegalovirus) ซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (O'Connor et al., 2001) จากวรรณกรรมที่รวบรวมมาที่เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ยังคงขัดแย้งและสรุปไม่ได้ คำถามยังคงมีอยู่ว่าโรคปริทันต์อักเสบอาจเป็นสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยง และ/หรือนำไปสู่ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งคณะผู้วิจัยคิดว่าเป็นคำถามที่สำคัญยิ่งและควรทำการวิจัยอย่างมีระบบเพื่อยับยั้งผลกระทบของโรคปริทันต์อักเสบที่มีต่อโรคหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งเป็นโรคถึงตาย

ระเบียบวิธีดำเนินการวิจัย

ชิ้นเนื้อของหลอดเลือดแดง (Artery specimens)

ชิ้นเนื้อของหลอดเลือดแดง เช่น ผนังหลอดเลือด aorta, internal mammary artery, radial artery เป็นต้น ได้จากการผ่าตัด by pass ผู้ป่วยโรคหัวใจระดับรุนแรง (severe coronary artery disease) ซึ่งมี severe coronary stenosis (stenosis $\geq 75\%$ และ involve ≥ 2 vessels) ที่ รพ.รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดลจำนวน 2 ราย ชิ้นเนื้อถูกเก็บมาใน 10 ml sterilized PBS ใน 0.01% Thimerosal และนำมาดำเนินการทดลองต่อไปภายใน 1-2 ชม.

การเตรียม DNA จากชิ้นเนื้อของรอยโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

การเตรียม bacterial DNA จากชิ้นเนื้อของหลอดเลือดทำโดยใช้ QIAamp DNA mini kit (Qiagen Inc.)

การตรวจหาเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธีพีซีอาร์

ทำการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย 3 ชนิด คือ *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* และ *T. forsythia* ในตัวอย่างของคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก ด้วยวิธีปฏิกิริยาพอลิเมอร์สลูกโซ่ โดยใช้วิธีของ Ashimoto et al., 1996 primer ที่ใช้สำหรับแบคทีเรียแต่ละชนิดเป็นดังตาราง

คู่ไพรเมอร์ 5'-3'	(ตำแหน่งของเบส) ความยาวของ PCR products เป็นคู่เบส
<i>P. gingivalis</i>	
AGG CAG CTT GCC ATA CTG CG	729-1,132(404)
ACT GTT AGC AAC TAC CGA TGT	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	
AAA CCC ATC TCT GAG TTC TTC TTC	478-1,034 (557)
ATG CCA ACT TGA CGT TAA AT	
<i>T. forsythia</i>	
GCG TAT GTA ACC TGC CCG CA	120-760 (641)
TGC TTC AGT GTC AGT TAT ACC T	

ตัวควบคุมเชิงบวก (positive control) ที่ใช้สำหรับแบคทีเรียแต่ละชนิดประกอบด้วย DNA จาก *P. gingivalis* ATCC 33277, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 29522 และ *T. forsythia* ATCC 43037 ส่วนตัวควบคุมเชิงลบ (negative control) ที่ใช้คือน้ำกลั่น

ปฏิกิริยาพอลิเมอร์สลูกโซ่ 50 ไมโครลิตร ประกอบด้วย bacterial DNA ไพรเมอร์ของเชื้อแบคทีเรียที่ต้องการหา 1 ไมโครโมลาร์ μM (เอนไซม์ดีเอ็นเอพอลิเมอร์ส) Taq DNA polymerase 1.25 (ยูนิต) unit

(ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไซด์ไตรฟอสเฟต) dNTPs 0.2 (มิลลิโมลาร์) mM แมกนีเซียมคลอไรด์ 1.5 มิลลิโมลาร์ PCR buffer 1x และน้ำกลั่น นำหลอดทดลองที่ได้ผสมสารต่างๆไว้แล้ว ใส่ในเครื่องทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์เชนนิ่ง โดยตั้งค่าอุณหภูมิเริ่มแรก (initial denature step) ที่ 95 องศาเซลเซียส 2 นาที ตามด้วย 36 รอบของอุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียส 30 วินาที (denature step) อุณหภูมิ 55 หรือ 60 องศาเซลเซียส 1 นาที (primer annealing step) อุณหภูมิ 72 องศาเซลเซียส 1 นาที เมื่อครบ 36 รอบแล้ว ให้ตั้งอุณหภูมิ 72 องศาเซลเซียส 2 นาทีเป็นอุณหภูมิสุดท้าย (final step)

นำ PCR products ที่ได้มาทำการแยกในขบวนการแยก DNA ด้วยกระแสไฟฟ้า (gel electrophoresis) โดยใช้ 1.5% อะกาโรสเจล agarose gel (ที่มี 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ethidium bromide) หลังจากนั้นนำไปตรวจดูภายใต้แสงอุลตราไวโอเล็ตที่ความยาวคลื่น 300 นาโนเมตร

เซลล์และอาหารเลี้ยงเซลล์ (Primary cells and Mediums)

เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์ (human coronary artery endothelial cells, HCAEC) และเซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ (human coronary artery smooth muscle cells, HCASMC) ซื้อจาก Cambrex Laboratories

อาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับ HCAEC คือ EGM-2-MV medium (Clonetics, San Diego, USA) เติมด้วย hEGF, hydrocortisone, hFGF-B, VEGF, R3-IGF-1, ascorbic acid, gentamicin, amphotericin-B และ 5%FBS

อาหารเลี้ยงเซลล์สำหรับ HCASMC ใช้ SmGM-2 medium (Clonetics, San Diego, USA) เติมด้วย hEGF, Insulin, hFGF-B, gentamicin, amphotericin-B และ 5%FBS

RPMI 1640 medium เติมด้วย 2 mM L-glutamine, 80 ug/ml of gentamycin (Gibco Laboratory, Grand Island, NY, USA) และ 10% heat-inactivated autologous serum

Ficoll-Hypaque (Histopaque 1.077) จาก Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA).

สารเคมี (Reagents)

TLR ligands

TLR ligands 2, 3, 4, 5, 7, 8 และ 9 ซื้อจาก InvivoGen (San Diego, CA, USA) ดังในตาราง

TLR	TLR Ligand	Dose
TLR2	Ultrapure LPS from <i>Porphyromonas gingivalis</i>	50 µg/ml
TLR3	Polyinosine-polycytidylic acid (polyI:C) (Synthetic analog of double stranded RNA)	100 µg/ml
TLR4	Purified LPS from <i>Escherichia coli</i> K12 strain	10 µg/ml
TLR5	Purified flagellin from <i>Salmonella typhimurium</i>	5 µg/ml
TLR7	Loxoribine (Guanosine analog)	100 µg
TLR8	Single-stranded polyU oligonucleotide complexed with Lyovec™	50 µg/ml
TLR9	CpG oligonucleotide (CpG ODN) 2006	10 µg/ml

การเตรียมสารสกัดบุหรี่ (Preparation of cigarette smoke extract)

เตรียมจากบุหรี่กรองทิพย์ 5 มวนที่ถูกลบและผ่านเข้าไปในอาหารเลี้ยงเซลล์ 30 ml ซึ่งวิธีการเตรียมได้ดัดแปลงมาจาก Hoshino *et al.*, 2005

การแสดงออกของตัวรับทอลล์ไลต์ในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหัวใจมนุษย์ (mRNA expression of TLRs in HCAECs and HCASMCs)

เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหัวใจมนุษย์ (passage 3-5) ถูกนำมาใช้เตรียม cDNA โดยเริ่มต้น total RNA เตรียมจากเซลล์เหล่านี้โดยใช้ Rneasy mini kit (Qiagen) และถูก reverse transcript ไปเป็น cDNA โดยใช้ ImProm-II Reverse Transcription System (Promega) มี TLR primers แสดงในตาราง

ตาราง Toll-like receptors primer sequence

Product	Forward primer	Reverse primer	Amplicon size (bp)
TLR1*	CGTAAA ACTGGAAGCTTTGCAAGA	CCTTGGGCCATTCCAAATAAGTCC	885
TLR2*	GGCCAGCAAATTACCTGTGTG	CCAGGTAGGTCTTGGTGTTC	614
TLR3*	ATTGGGTCTGGGAACATTTCTCTTC	GTGAGATTTAAACATTCTCTTCGC	319
TLR4*	CTGCAATGGATCAAGGACCA	TCCCACTCCAGGTAAGTGTT	622
TLR5 [#]	CCTCATGACCATCCTCACAGTCAC	GGCTTCAAGGCACCAGCCATCTC	355
TLR6 [§]	ACTGACCTTCCTGGATGTGG	TGGCACACCATCCTGAGATA	404
TLR7 [§]	ACAAGATGCCTT CCAGTTGC	ACATCTGTGGCCAGGTAAGG	207
TLR8*	CAGAATAGCAGGCGTAACACATCA	AATGTCACAGGTGCATTCAAAGGG	636
TLR9 [#]	GCGAGATGAGGATGCCCTGCCCTACG	TTCGGCCGTGGGTCCCTGGCAGAAG	510
TLR10 [§]	GGCCAGAACTGTGGTCAAT	AACTTCCTGGCAGCTCTGAA	287
GADPDH	TCATCTCTGCCCCCTCTGCTG	GCCTGCTCACCACC TTCTTG	435

*Primer sequence by Saikh 2003

[#] Primer sequence by Schaefer 2004

[§] nucleotide sequences were determined from Pubmed (National Center for Biomedical Information)

การกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์ด้วยทีแอลอาร์ไลแกนด์ (TLR ligation on HCAECs after treatment with different TLR ligands)

เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์จำนวน 100,000 เซลล์ต่อ มล. ถูกกระตุ้นดังข้างล่าง

1. various single TLR ligands: *P. gingivalis* LPS (50 µg/ml), poly(I:C) (100 µg/ml), *E. coli* LPS (10 µg/ml), *Salmonella typhimurium* flagellin (5 µg/ml); loxoribine (100 µM), ssPolyU (5 µg/ml), and CpG ODN 2006 (10 µg/ml)
2. unstimulated (control)

เป็นเวลา 24 ชม. แล้วทำการเก็บ culture supernatants เพื่อตรวจหา IL-8 และ MCP-1 ด้วยวิธี ELISA (R&D Systems)

การเลี้ยง HCAECs ที่ถูกกระตุ้นด้วย TLR ligands และการวัดการแสดงออกของโมเลกุลยึดเกาะ VCAM-1

ทำการ plate เซลล์ HCAECs (8×10^4 cells) ลงในงานเพาะเลี้ยงเซลล์ขนาด 48 หลุม ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง จึงทำการกระตุ้นเซลล์ด้วย TLR ligands ต่างๆ โดยทำการปรับให้ culture medium ทั้งหมดมีปริมาณ 0.5 มล. แล้ว incubation ต่อที่อุณหภูมิ 37°C ที่มี 5% humidified CO₂ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เสร็จแล้วเก็บเซลล์ออก

จากหลุมและทำการล้าง จากนั้นทำการย้อมเซลล์ด้วย mAbs สำหรับ anti-VCAM-1 ที่ 4°C เป็นเวลา 30 นาที ทำการล้างด้วย PBS และเตรียมให้อยู่ใน 1% paraformaldehyde และทำการวิเคราะห์ด้วย (BD Biosciences, Mountain View, CA) ใช้ mouse isotype mAbs เป็นตัวควบคุมระดับการแสดงออกของโมเลกุลบนผิวจะถูกวัดในรูปแบบ fluorescence intensity (MFI).

การหาความถี่ของ T cell ที่จำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL, heat shock protein และ Oxidized LDL

(Frequency of T cell specific to *P. gingivalis* GroEL, heat shock protein and oxidized LDL)

ตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันและผู้ที่มีหลอดเลือดปกติ รพ.รามธิบดี จะถูกเก็บ โดยเก็บขณะสวนหัวใจ (cardiac catheterization) หรือขณะมาทำการรักษา/ผ่าตัด กลุ่มละประมาณ 10 คน คนละ 10 ml ตัวอย่างเลือดจะถูกนำมาแยก peripheral blood mononuclear cell (PBMC) จากนั้น PBMC จะถูกทำการ freeze เก็บไว้ในไนโตรเจนเหลวจนกว่าจะใช้งาน

การหาความถี่ของ T cell ที่จำเพาะจะถูกตรวจสอบด้วยวิธี Intracellular cytokine staining (ICS) ทำโดยการนำ PBMC ที่ถูกเก็บไว้ในไนโตรเจนเหลวจำนวน 10^6 เซลล์ใน 0.2 มล. ของ complete medium (RPMI-1640, 2 mM glutamine, 0.1 mM sodium pyruvate, 1 mM nonessential amino acids, 0.055 mM 2-mercaptoethanol, และ 5% heat-inactivated, lowly mitogenic fetal calf serum) จะถูกกระตุ้นด้วย *P. gingivalis* GroEL peptide pool (Choi et al., 2004) (5 ของ 10-mer peptide), Human recombinant Heat shock protein 60 (Stressgen, Victoria, Dc, Canada) และ oxidized LDL (Biomedical Technologies, USA) การกระตุ้นทั้งหมดจะประกอบด้วย 1 ug/ml ของ anti-CD28 (BD Pharmingen, San Diego, CA) และ 1 ug/ml ของ anti-CD49 (BD Pharmingen) โดยใช้ Staphylococcal enterotoxin B (SEB, Sigma) 4 ug/ml เป็นตัวควบคุมทางบวก และใช้สภาพที่ไม่มี peptide เป็นตัวควบคุมทางลบ หลังจากการกระตุ้น 2 ชม. แรก จะทำการเติม Golgiplug (diluted 1/1000 จาก stock, BD Pharmingen) เพื่อทำการยับยั้งการหลั่ง cytokine จากนั้น จะทำการบ่มต่อไปอีก 18-20 ชม. เซลล์จะถูกล้างและทำการย้อมผิวเซลล์ด้วย fluorescence-conjugated mAbs ต่อ CD4 (clone L200; BD Pharmingen) และ CD8 (clone SK1; BD Pharmingen) เซลล์ที่ถูกย้อมจะถูกล้างและทำการบ่มกับ fixation/permeabilization solution (BD Pharmingen) จากนั้นทำการย้อมด้วย fluorescence-conjugated mAbs ต่อ IFN- γ (clone B27; BD Pharmingen) และ IL-2 (clone MQ1-17H12; BD Pharmingen) สุดท้ายเซลล์ที่ถูกย้อมจะถูกวิเคราะห์โดย four-color flow cytometry (FACSCalibur; Becton Dickinson, Mountain View, CA)

ผลการวิจัย

1. เชื้อก่อให้เกิดโรคปริทันต์ใน dental plaque และ atheroma ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

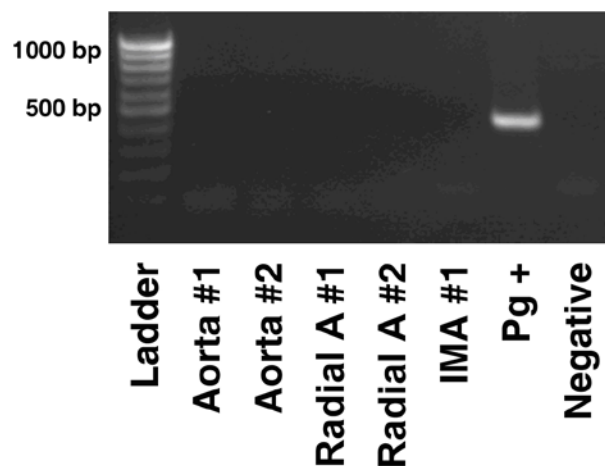
การปรากฏของเชื้อก่อโรคปริทันต์ที่ atheroma เป็นการสนับสนุนบทบาทของ periodontal infection กับโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงทำการตรวจเชื้อก่อโรคปริทันต์ในผนังหลอดเลือดของผู้ป่วย

ทางคณะผู้วิจัยได้รับ tissue sample จากผู้ป่วยโรคหัวใจระดับรุนแรง 2 คน เป็นจำนวน 5 ชิ้น เป็นหลอดเลือด aorta 2 ชิ้น ซึ่งคาดว่าบริเวณนี้น่าจะมี atherosclerotic lesion รุนแรงระดับหนึ่งแต่ไม่ถึงกับขั้นตีตัน ส่วนชิ้นเนื้ออีก 3 ชิ้น ซึ่ง 2 ชิ้นเป็น radial artery และ 1 ชิ้นเป็น internal mammary artery น่าจะเป็นชิ้นเนื้อที่ไม่มี lesion หรือถ้ามีก็น้อยมากๆ

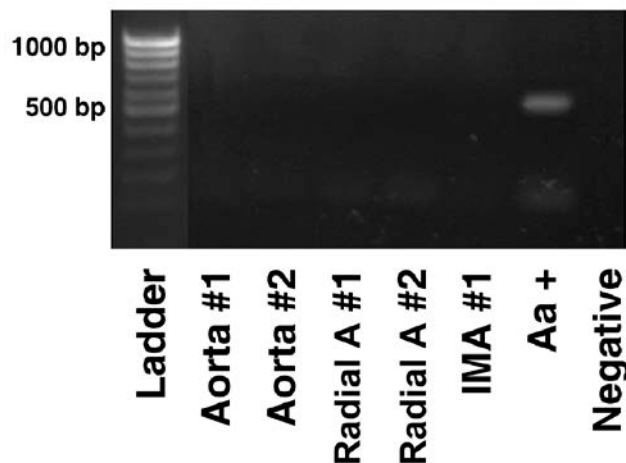
ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการแยก bacterial DNA จากชิ้นเนื้อเหล่านี้และตรวจหาเชื้อแบคทีเรียทั้ง 3 ชนิด คือ *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tannerella forsythia* ด้วยวิธี semi-quantitative PCR แต่ยังไม่พบเชื้อทั้ง 3 ชนิดในชิ้นเนื้อทั้งหมดดังรูปที่ 1 ตามลำดับ

รูปที่ 1 เชื้อก่อให้เกิดโรคปริทันต์ใน atheroma ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยวิธี semi-quantitative PCR

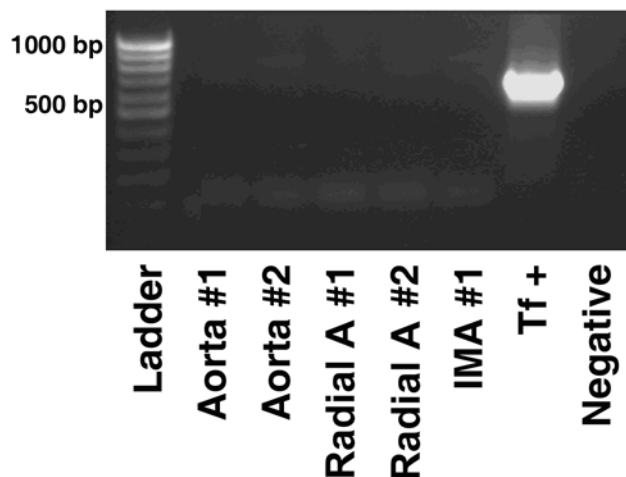
ก. *Porphyromonas gingivalis* (Pg)



ข. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)



ค. *Tannerella forsythia* (Tf)



2. การตอบสนองของเซลล์หลอดเลือดต่อเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบและผลกระทบรวมจาก บุหรี่ คอล-เรสเตอรอล และเชื้อก่อโรคปริทันต์

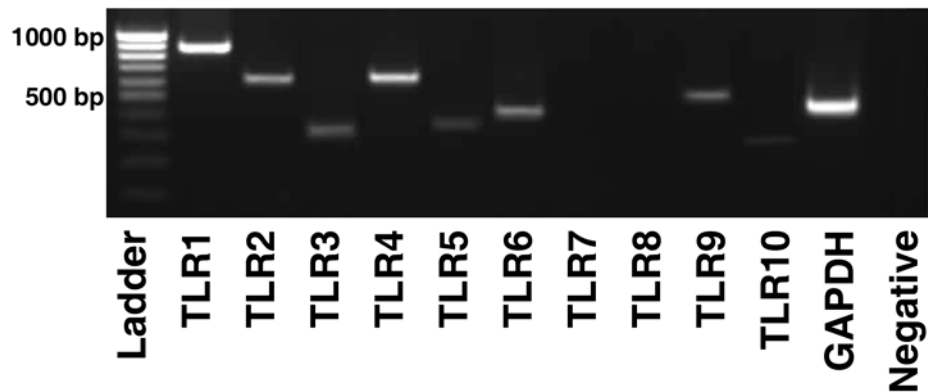
การวัดการแสดงออกของ Toll-like receptors (TLRs) ของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์ (human coronary artery endothelial cells, HCAEC)

เป็นที่ทราบกันดีว่า TLRs เป็น key receptor ที่มีบทบาทสำคัญของระบบอินเนตในการตอบสนองต่อ microbial infection

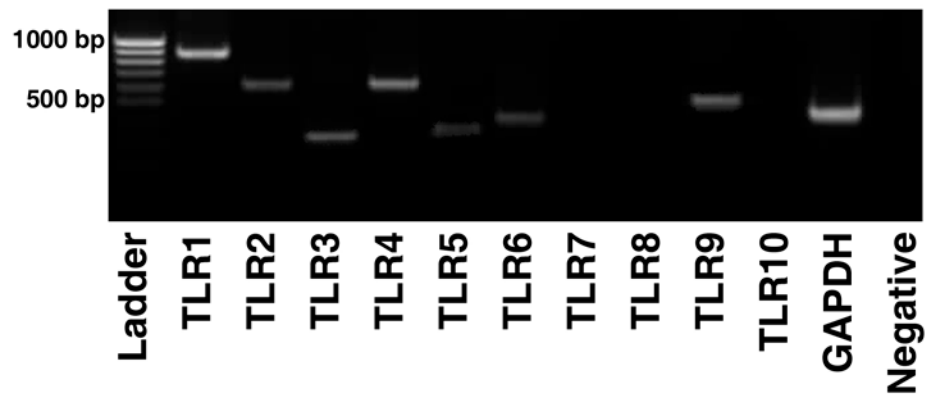
ทางคณะผู้วิจัยจึงได้ทำการวัดการแสดงออกของ TLRs ของ HCAEC ดังแสดงในรูป 2 โดยใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวมนุษย์ (human peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) เป็นตัวเปรียบเทียบ พบว่า เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์มีการแสดงออกของ TLR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 และ 10 ไม่พบการแสดงออกของ

TLR 7 และ 8 โดยคณะผู้วิจัยได้ทำการวัดการแสดงออกของ TLRs เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์เป็นจำนวน 2 ครั้ง ซึ่งได้ผลออกมาเหมือนกันทั้ง 2 ครั้ง

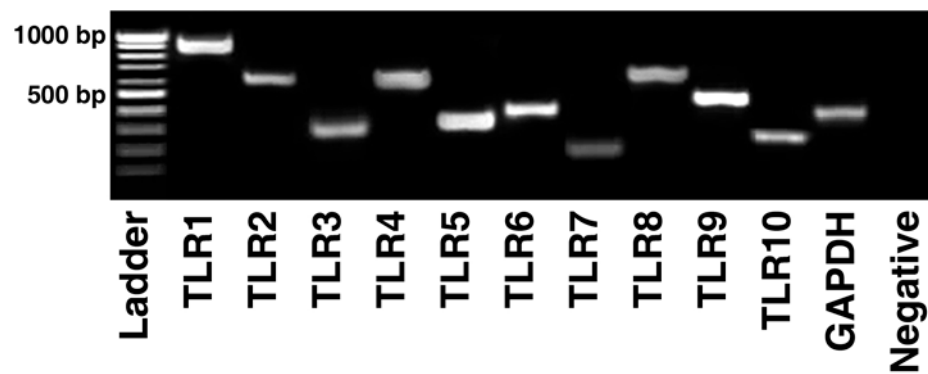
รูปที่ 2 แสดงออกของ Toll-like receptors (TLRs) ของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์
ก. เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์ครั้งที่ 1 (HCAEC)



ข. เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์ครั้งที่ 2 (HCAEC)



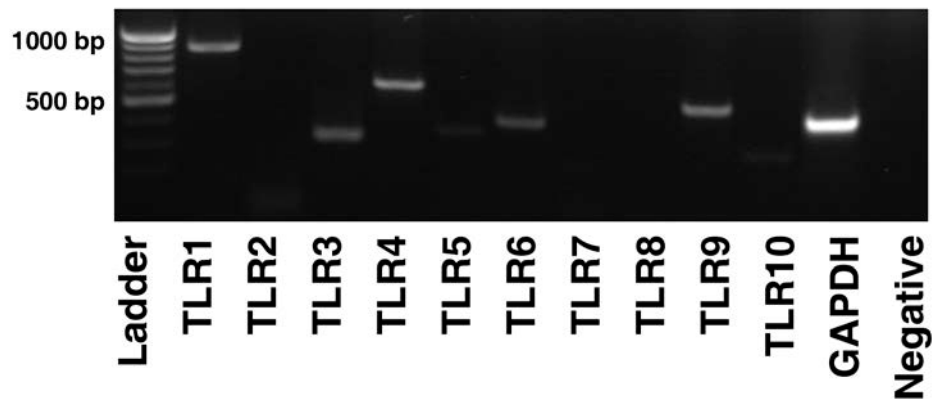
ค. เซลล์เม็ดเลือดขาวของมนุษย์ (PBMC)



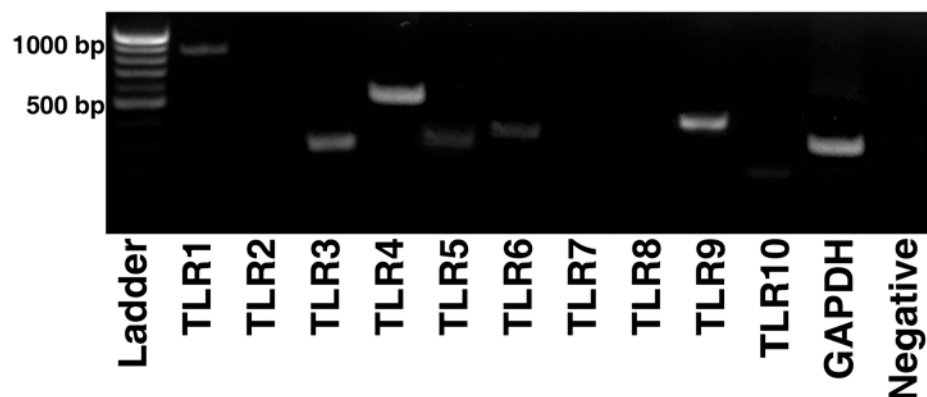
การวัดการแสดงออกของ Toll-like receptors (TLRs) ของเซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ (human coronary artery smooth muscle cells, HCASMC)

ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการวัดการแสดงออกของ TLRs ของ HCASMC ดังแสดงในรูป 3 โดยใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวมนุษย์ (human peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) เป็นตัวเปรียบเทียบ พบว่า ทั้งเซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์มีการแสดงออกของ TLR 1, 3, 4, 5, 6, 9 และ 10 ไม่พบการแสดงออกของ TLR 7 และ 8 แต่แตกต่างกับการแสดงออกของ TLRs เซลล์เยื่อหลอดเลือดแดงมนุษย์ตรงที่ไม่มีการแสดงออกของ TLR 2 โดยคณะผู้วิจัยได้ทำการวัดการแสดงออกของ TLRs เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์เป็นจำนวน 2 ครั้ง ซึ่งได้ผลออกมาเหมือนกันทั้ง 2 ครั้ง

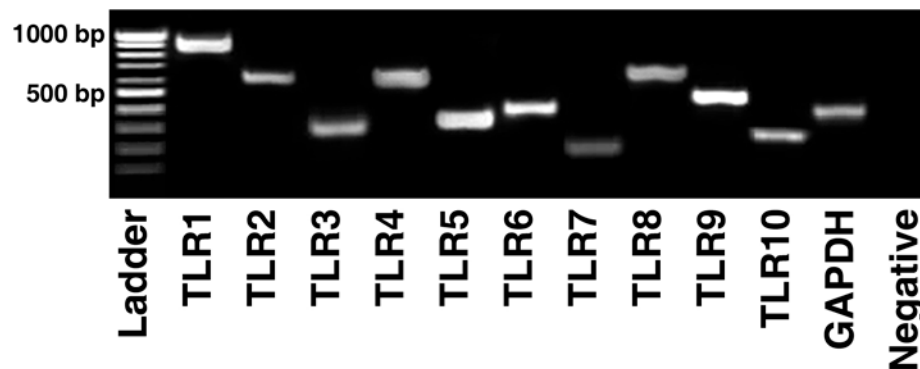
รูปที่ 3 แสดงออกของ Toll-like receptors (TLRs) ของเซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์
ก. เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ครั้งที่ 1 (HCASMC)



ข. เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ครั้งที่ 2 (HCASMC)



ค. เซลล์เม็ดเลือดขาวของมนุษย์ (PBMC)



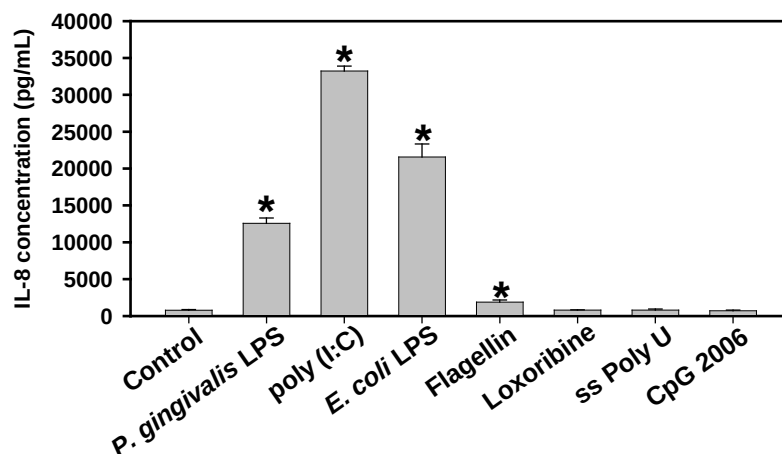
การตอบสนองของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์ต่อทีแอลอาร์ไลแกนด์ (TLR ligand)

การกระตุ้นเซลล์ผ่านทาง TLR จะนำไปสู่การหลั่งของสารสื่ออักเสบชนิดต่างๆ รวมทั้งการแสดงออกของ adhesion molecule

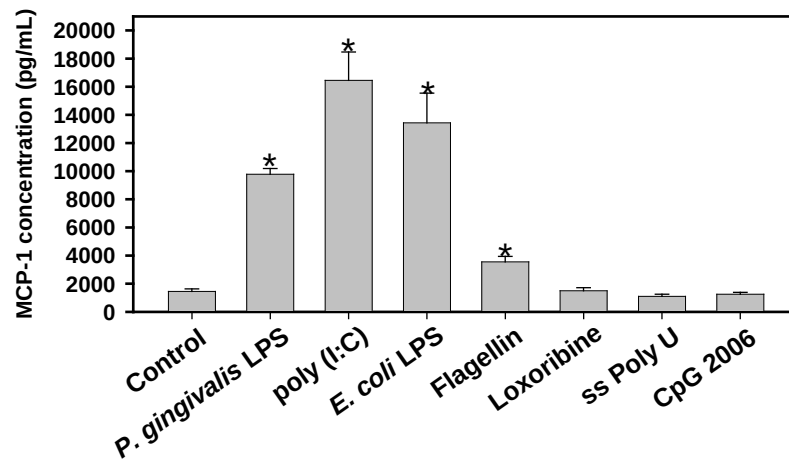
ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการวัดการหลั่งของสารสื่ออักเสบชนิด chemokines IL-8 และ MCP-1 จาก HCAEC หลังจากถูกกระตุ้นด้วยทีแอลอาร์ไลแกนด์ต่างๆ ดังแสดงในรูป 4 พบว่า ทั้งเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์มีการตอบสนองต่อทีแอลอาร์ไลแกนด์ (TLR ligand) ต่างๆ สอดคล้องกับการแสดงออกของ TLR คือ ตอบสนองต่อ TLR ligand 2, 3, 4 และ 5 อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ตอบสนองต่อ TLR ligand 9 ส่วนการเพิ่มการแสดงออกของโมเลกุลเกี่ยวกับการยึดเกาะ VCAM-1 นั้นไม่เหมือนกับการผลิต chemokine เพราะสามารถพบได้เมื่อกระตุ้นด้วยทอลล์ไลกรีเซพเตอร์ไลแกนด์ที่จำเพาะต่อ TLR3 และ TLR4 เท่านั้นแต่ไม่พบเมื่อกระตุ้นด้วยทอลล์ไลกรีเซพเตอร์ไลแกนด์อื่นๆ

รูปที่ 4 การตอบสนองของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมนุษย์ต่อทีแอลอาร์ไลแกนด์

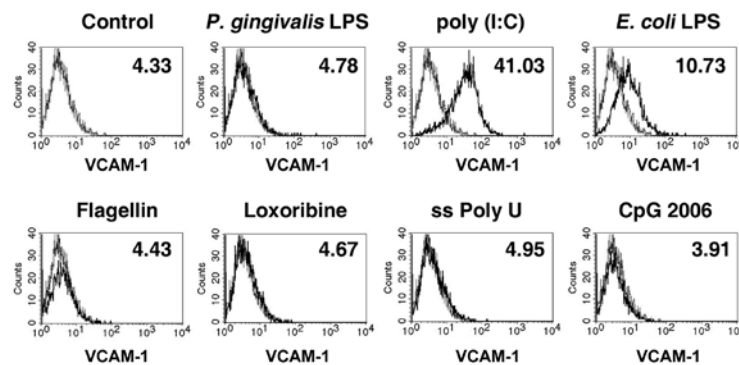
ก. IL-8



ข. MCP-1



ค. VCAM-1

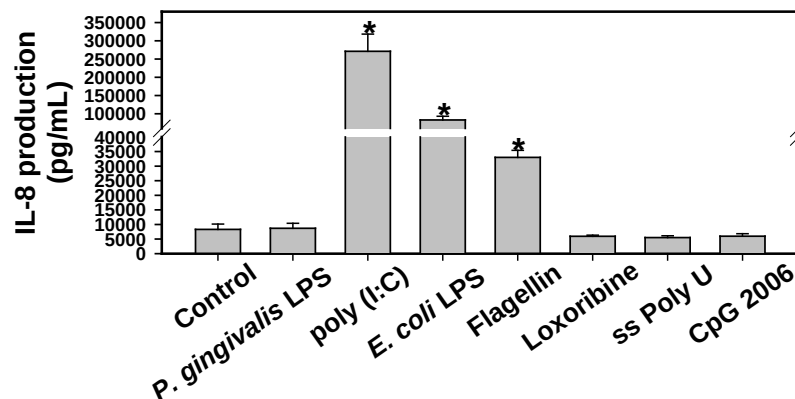


การตอบสนองเซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจต่อทีแอลอาร์ไลแกนด์ (TLR ligand)

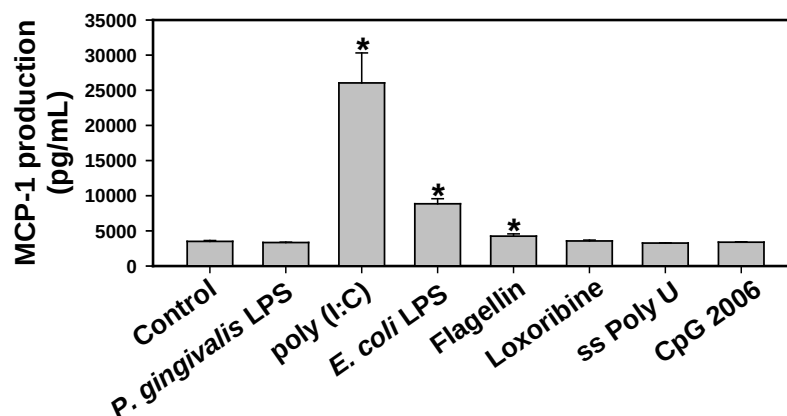
ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการวัดหลังของสารสื่อการอักเสบทั้ง IL-8 และ MCP-1 ของ HCASMC หลังจากถูกกระตุ้นด้วยทีแอลอาร์ไลแกนด์ต่างๆ ดังแสดงในรูป 5 พบว่า HCASMC มีการตอบสนองต่อ TLR ligand ต่างๆ สอดคล้องกับการแสดงออกของ TLR คือ ตอบสนองต่อ TLR ligand 3, 4 และ 5 อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ตอบสนองต่อ TLR ligand 9

รูปที่ 5 การตอบสนองของเซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ต่อที่แอลอาร์ไลแกนด

ก. IL-8



ข. MCP-1



ความเข้มข้นของสารสกัดจากควันบุหรี่ cigarette smoke extract (CSE) ซึ่งไม่เป็นพิษต่อเซลล์ (non-toxic)

บุหรี่เป็น risk factor ที่สำคัญของโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด ในการทดลองครั้งนี้จึงได้เตรียมสารสกัดจากควันบุหรี่เพื่อไปใช้ในการกระตุ้นเซลล์หลอดเลือดแดงต่อไป

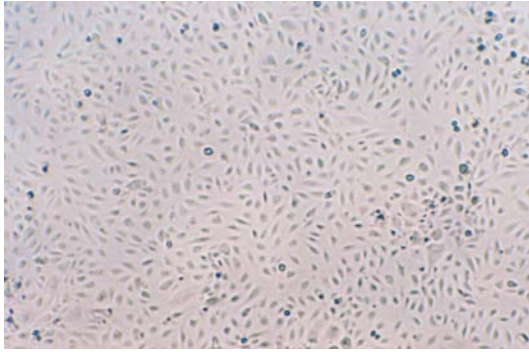
การทดลองเบื้องต้นของผู้วิจัยในการประเมินความเข้มข้นของ CSE ที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ เพื่อความมั่นใจว่าผลของ CSE ต่อการทำงานของ HCAECs นั้น มิได้เป็นผลจากการเป็นพิษต่อเซลล์หรือเซลล์ตาย การทดสอบความมีชีวิตของเซลล์ (cell viability) และรูปร่างของเซลล์หลังจากการเลี้ยงหรือไม่เลี้ยงด้วย CSE จะถูกทำการประเมินจากการทำการทดสอบ 2 ครั้งโดยวิเคราะห์จาก MTT assay ร่วมกับการดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์ HCAECs จะถูกเลี้ยงหรือไม่เลี้ยงด้วย CSE ที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน (undiluted, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64 dilution) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ผลออกมาในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ SEM ของความมีชีวิตของเซลล์ดังแสดงในตารางที่ 4 ความเข้มข้นของ CSE ที่ undiluted, 1:2, 1:4 และ

1: 8 พบว่ามีเซลล์ตายไปมากกว่า 30 % ในขณะที่ความเข้มข้นของ CSE 1:16, 1:32 และ 1: 64 dilution พบว่าเซลล์ HCAECs มีความมีชีวิตมากกว่า 100 % เมื่อเทียบกับเซลล์ที่ไม่ได้เลี้ยงด้วย CSE การดูเซลล์ที่ถูกกระตุ้นภายใต้กล้องจุลทรรศน์ก็ให้ผลไปในทำนองเดียวกันกับผลจากการวิเคราะห์ด้วย MTT assay (รูปที่ 6) ดังนั้นความเข้มข้นของ CSE ที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์คือที่ 1:16, 1:32 และ 1:64 dilution จะถูกนำมาใช้ในการวิจัยต่อไป

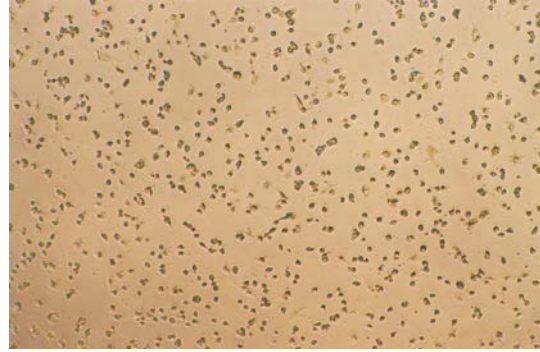
ตารางที่ 4 ความมีชีวิตของเซลล์ HCAECs หลังจากกระตุ้นด้วย CSE วัดด้วยวิธี MTT

Dilutions of CSE	% cell viability (mean $\pm$ SEM)
Control (untreated HCAECs)	100.00
undiluted CSE	31.06 $\pm$ 8.27
CSE 1:2	27.45 $\pm$ 9.75
CSE 1:4	27.36 $\pm$ 9.22
CSE 1:8	67.66 $\pm$ 11.91
CSE 1:16	106.97 $\pm$ 2.10
CSE 1:32	132.11 $\pm$ 19.00
CSE 1:64	128.73 $\pm$ 16.84

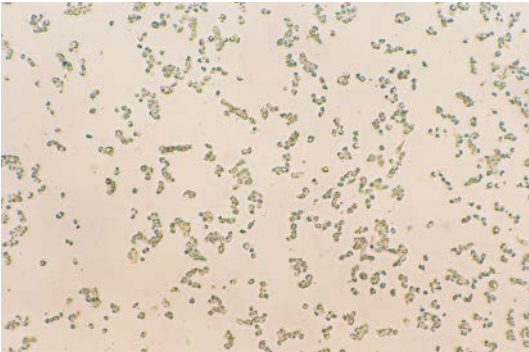
รูปที่ 6 ทดสอบการเป็นพิษของ CSE ที่มีต่อ HCAEC ในการเลี้ยง HCAEC CSE ที่ undiluted, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 และ 1:64 dilution ถูกเติมที่ไปในการเลี้ยง HCAEC สภาพของเซลล์จะถูกตรวจสอบภายใต้กล้องจุลทรรศน์ (4X)



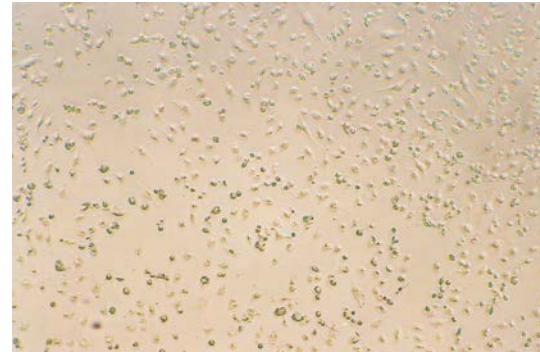
Control (Untreated HCAECs)



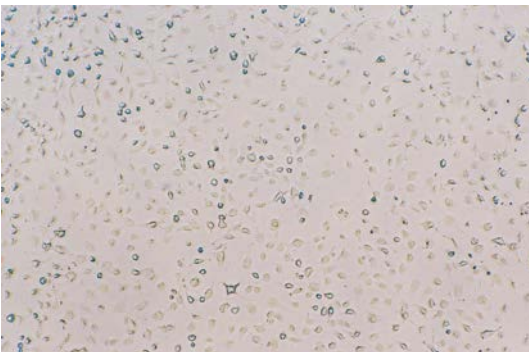
undiluted CSE



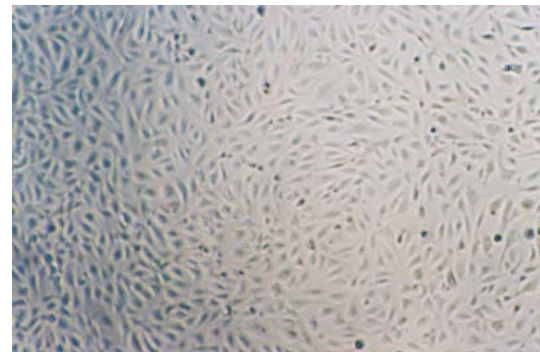
CSE 1:2 dilution



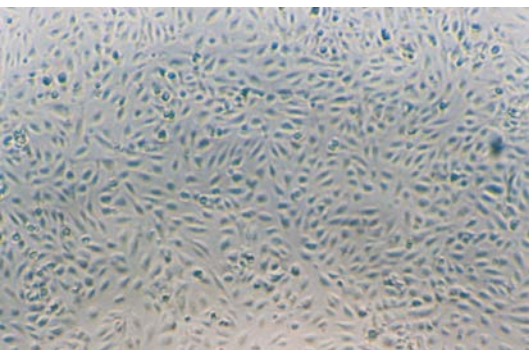
CSE 1:4 dilution



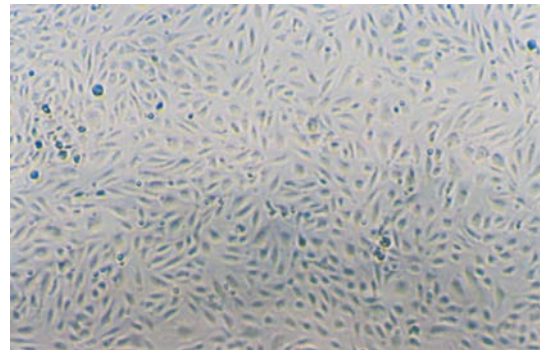
CSE 1:8 dilution



CSE 1:16 dilution



CSE dilution 1:32



CSE dilution 1:64

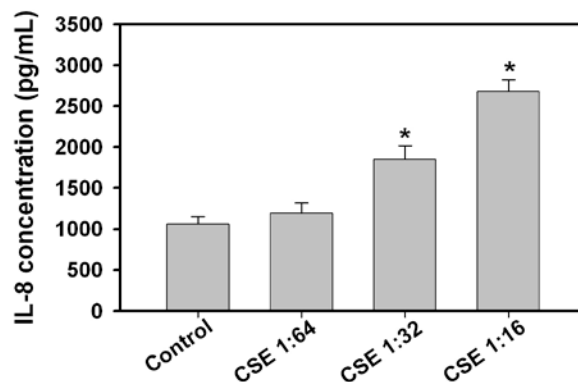
2.6 สารสกัดจากควั่นบุรี (CSE) ชักนำให้ HCAEC ผลิต IL-8 แต่ไม่มีผลต่อ MCP-1

ผู้วิจัยได้ทำการตรวจสอบผลของสารสกัดจากควั่นบุรีต่อการตอบสนองแบบอินเนตของ HCAEC เมื่อทำการเลี้ยง HCAEC ด้วย CSE ที่กระตุ้นในความเข้มข้นที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ (1:64, 1:32 และ 1:16) นำไปสู่การเพิ่มการผลิต IL-8 อย่างมีนัยสำคัญที่ CSE ความเข้มข้น 1:32 และ 1:16 dilution ($p < 0.05$, รูปที่ 7A) ในทางตรงกันข้าม CSE ที่ความเข้มข้นเดียวกันกลับแสดงแนวโน้มในการลดการผลิต MCP-1 ลงและยังพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อกระตุ้นด้วย CSE ที่ความเข้มข้นสูง คือ ที่ CSE 1:16 dilution ($p < 0.05$, รูปที่ 7B)

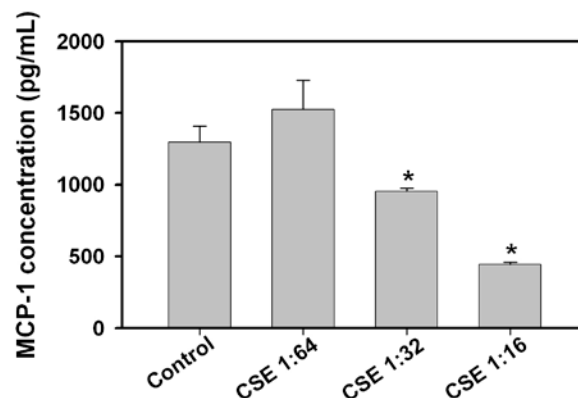
HCAEC ถูกเลี้ยงใน media ที่มี CSE ที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน (1:16, 1:32 และ 1:64) โดยใช้ culture medium เป็นตัวเปรียบเทียบ หลังจาก 24 ชม. culture supernatants ถูกเก็บมาวัด IL-8 (ก) และ MCP-1 (ข) การวัด IL-8 และ MCP-1 ใช้วิธี ELISA ข้อมูลที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ยจะทำการทดลอง 4 ครั้ง (*, $p < 0.05$, เมื่อเทียบกับตัวควบคุมที่ไม่ได้กระตุ้น)

รูปที่ 7 ผลของ CSE ต่อการสร้างลิโมคัยนของ HCAEC

ก.)



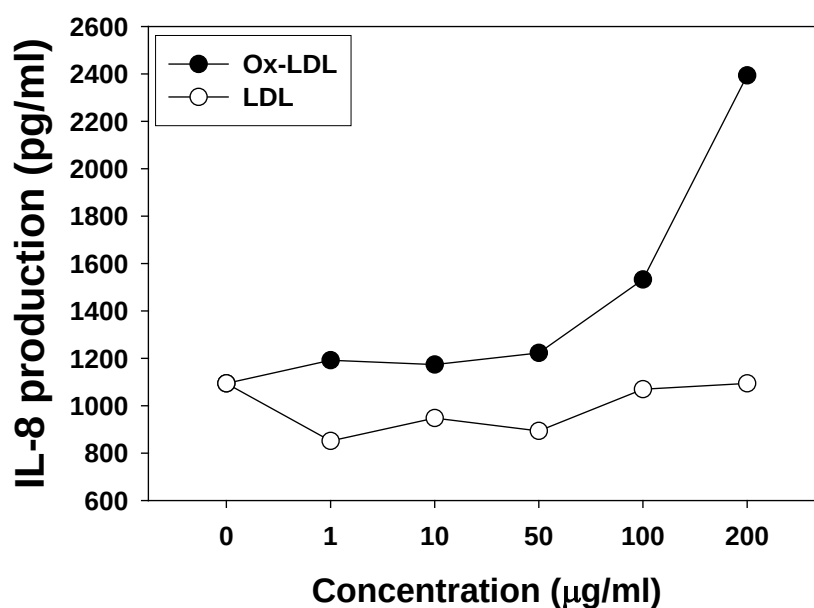
ข.)



2.7 Ox-LDL ชักนำให้ HCAEC ผลิต IL-8 แต่ LDL ไม่สามารถชักนำได้

Ox-LDL (oxidized LDL) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่ง Ox-LDL เกิดจากการที่อนุมูลอิสระทำการ oxidize ไขมัน (LDL) ที่แทรกซึมเข้าสู่ผนังหลอดเลือดให้เป็น Ox-LDL ซึ่งเมื่อ Ox-LDL จะถูกจับด้วย macrophage แล้วกลายสภาพเป็น foam cell เกิดเป็น atherosclerosis ขึ้น ผู้วิจัยทำการตรวจสอบการตอบสนองของ HCAEC ต่อ Ox-LDL และ LDL โดยวัดการผลิต IL-8 พบว่า Ox-LDL สามารถชักนำให้ HCAEC ผลิต IL-8 ได้ แต่ LDL ไม่สามารถทำได้ดังแสดงในรูปที่ 8

รูปที่ 8 ผลของ Ox-LDL และ LDL ต่อการผลิต IL-8 ของ HCAEC

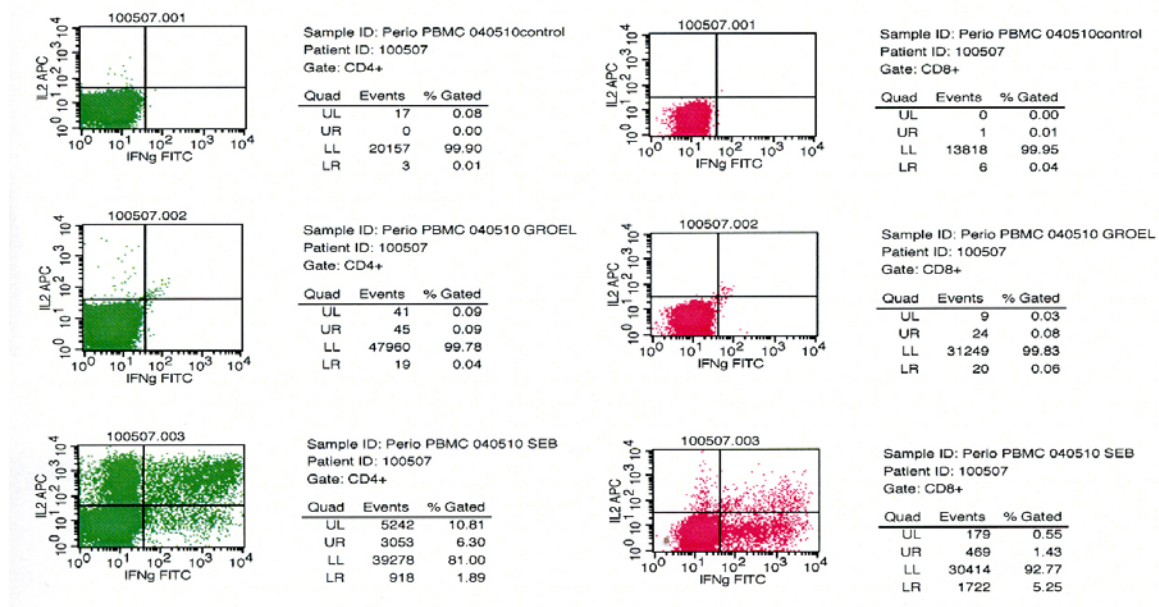


3. การหาความถี่ของ T cell ที่จำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL, hHSP60 และ Ox-LDL

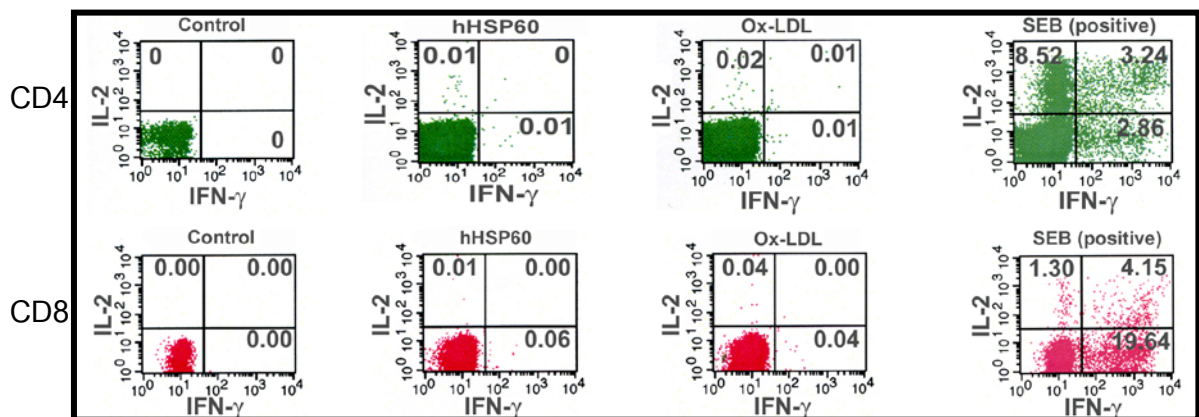
ผู้วิจัยได้ทำทดลองหาความถี่ของ T cell ที่จำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL โดยใช้ PBMC ของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบรุนแรง 1 ราย เพื่อเป็นตัวควบคุม โดย *P. gingivalis* GroEL ที่ใช้นี้เป็น pool peptides ผลปรากฏว่าผู้วิจัยไม่สามารถตรวจพบความถี่ของ T cell ที่จำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL ได้ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบรุนแรงทั้งสองราย โดยเปรียบเทียบกับ PBMC ที่ไม่กระตุ้นและใช้ SEB เป็นตัวควบคุมเชิงบวกในการทดลอง ดังแสดงรูปที่ 9 ก. ทั้งนี้ทางผู้วิจัยได้ทำการตรวจเชื้อ *P. gingivalis* ในคราบจุลินทรีย์ของผู้ป่วยโรคปริทันต์ด้วยวิธี Real-time PCR แล้วสามารถตรวจพบเชื้อ *P. gingivalis* ได้จำนวนประมาณ 1500 copy ส่วนการทดลองหาความถี่ของ T cell ที่จำเพาะต่อ hHSP60 และ Ox-LDL โดยใช้ PBMC ของผู้ที่มีหลอดเลือดปกติ และผู้ที่มีหลอดเลือดไม่ปกติอย่างละ 1 ราย ผลปรากฏว่าผู้วิจัยไม่สามารถตรวจพบความถี่ของ T cell ที่จำเพาะต่อ hHSP60 และ Ox-LDL ได้ในผู้ป่วยทั้งสองราย โดยเปรียบเทียบกับ PBMC ที่ไม่กระตุ้นและใช้ SEB เป็นตัวควบคุมเชิงบวกในการทดลอง ดังแสดงรูปที่ 9 ข. และ ค.

รูปที่ 9 ความถี่ของ T cell ที่จำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL, hHSP60 และ Ox-LDL

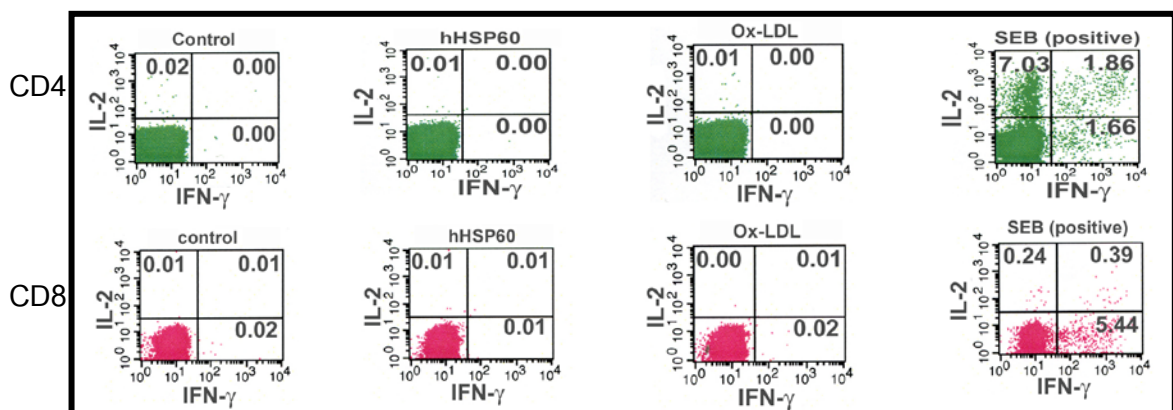
ก. ผู้ป่วยปริทันต์อักเสบรุนแรง



ข. ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดปกติ



ค. ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดไม่ปกติ



อภิปรายและวิจารณ์ผล

1. เชื่อก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบใน dental plaque และ atheroma ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด การตรวจไม่พบเชื่อก่อโรคปริทันต์อักเสบจากผนังหลอดเลือด aorta จากผู้ป่วยโรคหัวใจรุนแรง 2 ราย นั้นอาจเนื่องมาจากชั้นเนื้อหลอดเลือดที่ได้มาไม่ได้ represent ส่วนของหลอดเลือดที่มี atherosclerosis คณะผู้วิจัยทราบถึงข้อจำกัดในการได้มาของชั้นเนื้อผนังหลอดเลือดซึ่งได้มาจากการทำ by pass โดย ศัลยแพทย์โรคหัวใจจะไม่ตัดหลอดเลือด coronary artery ที่มีการอุดตัน แต่จะเจาะรูบริเวณผนังหลอดเลือด aorta และชั้นเนื้อส่วนนี้จะนำมาใช้ในการตรวจเชื่อก่อโรคปริทันต์ ซึ่งเป็นส่วนของผนังหลอดเลือดที่ไม่ผ่านการอุดตัน ส่วนอีกทางเลือกหนึ่งคือผนังหลอดเลือดที่จะได้มาจากหลอดเลือดที่แขนหรือขาที่มีการอุดตันอย่างเด่นชัดจากการตัดแขนหรือขา แต่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงแข็งกลุ่มนี้เกือบทุกรายมีโรคเบาหวาน แต่เนื่องจากโรคปริทันต์มีความสัมพันธ์อย่างเด่นชัดกับโรคเบาหวาน ดังนั้นจึงเป็นการไม่เหมาะสมที่จะใช้ หลอดเลือดแขนหรือขาในการศึกษา จากข้อจำกัดดังที่ได้กล่าวมา คณะผู้วิจัยจึงขอยุติการศึกษาในหัวข้อ เรื่องนี้

2. การตอบสนองของเซลล์หลอดเลือดต่อเชื่อก่อโรคปริทันต์อักเสบและผลกระทบรวมจาก บุนทรีย์ คอล-เรสเตอรอลและเชื่อก่อโรคปริทันต์

การคิดเชื่อเป็นปัจจัยร่วมที่มีอิทธิพลในโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของโรคหัวใจและหลอดเลือด เมื่อเร็วนี้มีรายงานบอกถึงแบคทีเรีย อย่างเช่น *C. pneumoniae* และ *H. pylori* และ ไวรัส อย่างเช่น cytomegalovirus, herpes simplex virus และ hepatitis A virus รวมทั้งเชื่อก่อโรคปริทันต์ อักเสบอาจมีความเกี่ยวข้องกับการงูโจมหลอดเลือดซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Shen et al., 2004; Volzke et al., 2004) การศึกษาทางระบาดวิทยาชี้ให้เห็นว่าการติดเชื้อในช่องปากอย่างเรื้อรัง และ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเป็นโรคปริทันต์อักเสบอาจจะเป็นปัจจัยสำคัญสำหรับโรคหัวใจและหลอดเลือด (Madianos et al., 2002; Pussinen et al., 2007, Scannapieco et al., 2003) เชื่อก่อโรคปริทันต์อักเสบที่อยู่ใน ร่องลึกปริทันต์ไถล้วยโรคของเหงือกที่มีการอักเสบทำลายเรื้อรัง เชื่อก่อโรคปริทันต์อักเสบหรือผลิตภัณฑ์ ของเชื้อ เช่น LPS อาจซึมเข้าสู่กระแสเลือด เกิดสภาวะ transient bacteremia (Forner et al., 2006; Sconyers et al., 1973; Silver et al., 1977) เป็นที่ทราบกันว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายใช้ TLR และ non-TLR pathways เพื่อจดจำ pathogen และ commensal bacteria (Akira et al., 2004; Rakoff-Nahoum et al., 2004) การจดจำนี้นำไปสู่การแสดงออกของ mediators เพื่อจำกัดการรุกรานของจุลชีพ ในหลอดเลือด เซลล์ endothelium เป็นด่านแรกที่สัมผัสกับ PAMPs ต่างๆ มากมาย ดังนั้นระบบภูมิคุ้มกันอินเนตของเซลล์ชนิดนี้ จะต้องมีความหลากหลายอย่างสูงและควบคุมได้อย่างละเอียดอ่อน เพื่อที่จะรักษาภาวะธำรงดุล (homeostasis) การศึกษาก่อนหน้านี้ได้รายงานพบ TLRs 1, 2, 4 และ 6 ในเซลล์ primary HCAEC (Dunzendorfer et al., 2004, Erridge et al., 2007, Zeuke et al., 2002) และได้รายงานพบ TLR 4 ในเซลล์ primary HCASMC (Stoll et al., 2004) ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ขยายการตรวจสอบครอบคลุมการ

แสดงออกของ TLR ทั้งหมดบนเซลล์ทั้งสองนี้ ผู้วิจัยได้ยืนยันการรายงานเหล่านั้นและพบว่า HCAEC มีการแสดงออก mRNA ของ TLRs 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 และ 10 แต่ไม่พบการแสดงออกของ TLRs 7 และ 8 อย่างไรก็ตามการแสดงออก mRNA ของ TLR 10 มีเพียงเล็กน้อย ผลการวิจัยนี้พบเหมือนกันทั้ง 2 ครั้ง ในส่วนของ HCASMC มีการแสดงออกของ mRNA ของ TLRs 1, 3, 4, 5, 6, 9 และ 10 แต่ไม่พบการแสดงออกของ TLRs 2, 7 และ 8 อย่างไรก็ตามการแสดงออก mRNA ของ TLR 10 มีเพียงเล็กน้อย ผลการวิจัยนี้พบเหมือนกันทั้ง 2 ครั้ง การแสดงออกของ TLRs หลายชนิดในเซลล์ HCAEC และ HCASMC แสดงถึงความสามารถในการจดจำเชื้อจุลชีพได้หลากหลาย

ควบคู่ไปกับการแสดงออก mRNA ของ TLR ในเซลล์ทั้ง HCAEC และ HCASMC สามารถผลิตคลีโมคัยน์ IL-8 และ MCP-1 ในการตอบสนองกับ poly (I:C), *E. coli* LPS และ *S. typhimurium* flagellin ซึ่งเป็น ligands สำหรับ TLRs 3, 4, และ 5 ตามลำดับ แต่เนื่องจาก HCAEC มีการแสดงออกของ TLR 2 แต่ HCASMC ไม่มี ดังนั้น HCAEC จึงสามารถตอบสนองต่อ TLR 2 ligand คือ *P.gingivalis* LPS ขณะที่ HCASMC ไม่สามารถตอบสนองได้ ข้อมูลการตอบสนองนี้คล้อยจองกับการศึกษาของ (Erridge et al., 2007, 2008 ; Takahashi et al., 2006)

เป็นที่น่าสังเกตว่าเซลล์หลอดเลือดทั้ง 2 ชนิดนี้มีการแสดงออกของ TLR 9 แต่เมื่อถูกกระตุ้นด้วย CpG ODN 2006 ซึ่งเป็น TLR 9 ligand ไม่พบการหลั่งคลีโมคัยน์ สถานการณ์แบบนี้เคยพบแล้วในห้องปฏิบัติการขณะทำการศึกษาเซลล์ human gingival fibroblasts และ human gingival epithelial ซึ่งมีการแสดงออก mRNA ของ TLR 9 และไม่ตอบสนองต่อ CpG ODN 2006 (Mahanonda et al., 2007; Mahanonda et al., 2009) สาเหตุของสถานการณ์เช่นนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดและยังคงต้องการการตรวจสอบเพิ่มขึ้น

การพบว่า HCAEC มีการแสดงออกของ TLRs 2, 4 และ 5 รวมทั้งการพบว่า HCASMC มีการแสดงออกของ TLRs 4, 5 นั้น สนับสนุนบทบาทเซลล์ทั้งสองนี้ด้านระบบภูมิคุ้มกันอินเนตในการต่อสู้กับ pathogen ไม่ว่าจะเป็นแบคทีเรีย และไวรัส และอาจนำไปสู่เหตุการณ์การอักเสบในโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ตัวอย่างของแบคทีเรียในช่องปากที่จดจำโดย TLRs 2, 4 และ 5 เช่น *P. gingivalis* LPS และ *P. gingivalis* fimbriae ถูกจดจำด้วย TLR 2 (Asai et al., 2001; Davey et al., 2008; Erridge et al., 2004, 2007; Hirschfeld et al., 2001; Kikkert et al., 2007; Zhou et al., 2005) LPS ของ *A. actinomycetemcomitans* และ *Bacteroides fragillis* ถูกจดจำด้วย TLR4 (Gutierrez-Venegas et al., 2006; Kikkert et al., 2007; Yoshimura et al., 2002) Flagellin ของ *T. denticola* จะถูกจดจำด้วย TLR 5 อีกทั้งการแสดงออกของ TLR 3 ใน HCAEC และ HCASMC เป็นที่น่าสนใจ เนื่องจาก TLR3 จดจำ double stranded RNA อันเป็นผลมาจากกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัสและการคัดลอก (Alexpoulou et al., 2001) บทบาทที่เป็นไปได้ของ herpesviruses ในการก่อกำเนิดและความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงแข็งนั้นได้ถูกรายงานไว้ (O'Connor et al., 2001) การแสดงออกของ TLR3 เป็นตัวชี้ให้เห็นถึงบทบาทของ HCAEC และ HCASMC ในการตอบสนองต่อไวรัส ผลเบื้องต้นของงานวิจัยครั้งนี้ชี้ให้เห็นการแสดงออกของ TLR ของ HCAEC และ HCASMC และ TLR

เหล่านี้สามารถ function แสดงว่าเซลล์ทั้งสองนี้น่าจะมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองทางอินเนตต่อการรุกรานของจุลชีพในหลอดเลือด

3. ความถี่ของ antigen specific T cells

ในการศึกษาบทบาทของ antigen specific T cells ใน atherosclerosis นั้น antigens ที่สนใจคือ heatshock protein (HSP) ของเชื้อก่อโรคปริทันต์ *P. gingivalis* GroEL ของคน (human HSP, hHSP) และ OxLDL ในสมมุติฐานนี้ *P. gingivalis* GroEL และ hHSP มี molecular mimicry และอาจนำไปสู่ cross reactive T cell immunity นอกจากนี้การกระตุ้น T cells ที่จำเพาะต่อ HSP และ OxLDL อาจเชื่อมโยงกับ inflammation และ vascular damage ในโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

คณะผู้วิจัยสามารถ establish วิธีการวัดความถี่ของ antigen specific T cells จากเลือดโดยวิธี intracellular cytokine staining ซึ่งเป็น assay ที่มีมาตรฐานและ sensitive ในการทดลองเบื้องต้นนั้น synthetic peptide *P. gingivalis* GroEL (Choi et al 2004) นำมาใช้เป็น antigen ใน PBMC culture ของผู้ป่วยที่มีโรคปริทันต์อักเสบรุนแรง 2 ราย ผลการทดลองตรวจไม่พบ T cells ที่จำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL ข้อมูลการตรวจเชื้อก่อโรคปริทันต์จากคราบจุลินทรีย์ในผู้ป่วย 1 ราย พบการปรากฏของ *P. gingivalis* ในขณะที่ positive control antigen (SEB) สามารถกระตุ้น T cells ได้ดี อาจเป็นเพราะ *P. gingivalis* GroEL ที่ใช้เป็น synthetic peptide ไม่ใช่ protein ขณะนี้ research collaborator (Dr.N. Heng) จาก University of Otago, New Zealand กำลังเตรียมและจะส่ง protein ของ *P. gingivalis* GroEL มาให้เพื่อใช้ในการกระตุ้น PBMC ในเร็ววันนี้

ส่วนการศึกษา T cells จำเพาะต่อ OxLDL นั้นกำลังอยู่ใน process เนื่องจากสารเคมี OxLDL เพิ่งได้มา และคณะผู้วิจัยได้ blood sample จากผู้ป่วย acute coronary artery syndrome 2 ราย ซึ่งได้ทำการแยก PBMC และแช่แข็งเก็บไว้ใน liquid nitrogen พร้อมทั้งจะทำการทดลองเบื้องต้นเร็ววันนี้ ส่วนกลุ่ม control จะหาคนที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มี age และ sex matched กับกลุ่มทดลอง

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

1. เชื่อก่อให้เกิดโรคปริทันต์ใน dental plaque และ atheroma ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด
เนื่องจากข้อจำกัดในการได้มาของชิ้นเนื้อหลอดเลือดที่เหมาะสม คณะผู้วิจัยจึงขอยุติการศึกษาในหัวข้อนี้
2. การตอบสนองของเซลล์หลอดเลือดต่อเชื่อก่อโรคปริทันต์อักเสบและผลกระทบรวมจาก บุหรี่ คอลเลสเตอรอลและเชื่อก่อโรคปริทันต์

การศึกษายาทบาทของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ และ เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ในระบบอินเน็ต โดยทำการศึกษาการตอบสนองของเซลล์ทั้ง 2 ผ่านทาง TLR เป็นไปตามที่นำเสนอไว้ จากข้อมูลเบื้องต้นสรุปได้ว่าเซลล์ทั้ง 2 ชนิดมีการตอบสนองต่อ TLR ligands หลายชนิด ซึ่ง receptor เหล่านี้ function คณะผู้วิจัยเริ่มทำการทดลองเบื้องต้นของ proposal ในปีที่ 2 คือ ผลกระทบรวมจาก บุหรี่ และเชื่อก่อโรคปริทันต์ โดยได้ทำการเตรียมสารสกัดจากบุหรี่และทดสอบ toxicity ของสารนี้ต่อเซลล์ รวมทั้งผลเบื้องต้นของ OxLDL ที่มีต่อเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ในการหลั่ง IL-8 คณะผู้วิจัยจะทำการศึกษาต่อเนื่องเกี่ยวกับบทบาทของ TLR activation จากเชื่อก่อโรคปริทันต์ของเซลล์ในระบบหลอดเลือดเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหัวใจมนุษย์

เป็นที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งในข้อมูลที่เพิ่งออกมาในเร็ววันนี้ตีพิมพ์ใน Nature (Düvel et al., 2010) พบว่าการ activation ผ่าน inflammasome ซึ่งเป็น innate immune receptor ที่สำคัญอีกตัวหนึ่งมีส่วนในการเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ปัจจุบันพบว่า inflammasome เป็น receptor ที่พบในเซลล์หลายชนิด และเป็น receptor ที่ประกอบด้วย multiple protein complex ซึ่งมีส่วนสำคัญในการ activation ของ enzyme caspase1 และนำไปสู่การผลิต IL-1 β และ IL-18 ซึ่งทั้ง 2 cytokine มีความสำคัญใน cell recruitment และการผลิต IFN- γ รวมทั้ง activation ของ NK cells ดังนั้นการกระตุ้น inflammasome น่าจะมีบทบาทสำคัญใน inflammation ของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง เพราะฉะนั้นคณะผู้วิจัยจะขอเสนอทำการศึกษาบทบาทของ inflammasome activation ในระบบอินเน็ตของการตอบสนองของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ ผลที่ได้จากการศึกษาเบื้องต้นของทั้ง TLR และ inflammasome activation จะถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อใช้ในการทดลอง *in vitro* model ในการศึกษาผลกระทบรวมจากบุหรี่, คอลเลสเตอรอล และเชื่อก่อโรคปริทันต์อักเสบต่อไปในปีที่ 2

3. ความถี่ของ antigen specific T cells

คณะผู้วิจัยสามารถ establish การวัดความถี่ของ antigen specific T cells โดยใช้วิธี intracellular cytokine staining แต่พบปัญหาที่ synthetic peptide ของ *P. gingivalis* GroEL ไม่สามารถกระตุ้น PBMC ของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบรุนแรง 2 คน คณะผู้วิจัยได้ขอให้ collaborator ที่ University of Otago, New Zealand เตรียม protein ของ *P. gingivalis* GroEL ให้ซึ่งคงจะได้มาในเร็ววันนี้ ในขณะเดียวกัน antigen-OxLDL และ hHSP ที่กำลังจะได้มาจากการสังเคราะห์ของ คณะผู้วิจัยคาดว่าจะ establish assay ของ T cells ที่

จำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL, OxLDL และ hHSP ในการวิจัยปีที่ 2 และจะพยายามจะเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย acute coronary artery syndrome และผู้ที่ไม่มีโรคกลุ่มละ 3 คน

บรรณานุกรม

- Akira, S., and Takeda, K. 2004. Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol. 4: 499–511.
- Alexopoulou, L., Holt, A.C., Medzhitov, R., and Flavell, R.A. 2001. Recognition of double-stranded RNA and activation of NFkappaB by Toll-like receptor 3. Nature. 413: 732–738.
- Asai, Y., Ohyama, Y., Gen, K., and Ogawa, T. 2001. Bacterial fimbriae and their peptides activate human gingival epithelial cells through Toll-like receptor 2. Infect Immun. 69:7387-7395.
- Ashimoto A, Chen C, Bakker I, and Slots J. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. Oral Micro Immun 1996;11:266-273.
- Choi JI, Chung SW, Kang HS, Rhim BY, Park YM, Kim US, Kim SJ. 2004. Epitope Mapping of porphyromonas gingivalis Heat-shock Protein and Human Heat-shock Protein in human atherosclerosis. J Dent Res. 83:936-940.
- Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. 1991. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science. 251:788-791.
- Davey, M., Liu, X., Ukai, T., Jain, V., Gudino, C., Gibson, F.C.3rd, et al. 2008. Bacterial fimbriae stimulate proinflammatory activation in the endothelium through distinct TLRs. J Immunol. 180:2187-2195.
- Duewell P, Kono H, Rayner KJ et al., 2010 NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystal. Nature. 464(7293):1357-1362.
- Dunzendorfer, S., Lee, H.K., and Tobias, P.S. 2004. Flow-dependent regulation of endothelial Toll-like receptor 2 expression through inhibition of SP1 activity. Circ Res. 95: 684–691.
- Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ. 2002. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. Circulation. 105:1158-1161.
- Erridge, C., Spickett, C.M., and Webb, D.J. 2007. Non-enterobacterial endotoxins stimulate human coronary artery but not venous endothelial cell activation via Toll-like receptor 2. Cardiovasc Res. 73:181-189.
- Erridge C, Burdess A, Jackson AJ et al., 2008. Vascular cell responsiveness to Toll-like receptor ligands in carotid atheroma. Eur J Clin Invest. 38: 713-720.
- Forner, L., Larsen, T., Kilian, M., and Holmstrup, P. 2006. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol. 33:401–407.
- Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. 2007. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 4:444-454.
- Gibson FC 3rd, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA. 2006. Innate immune signaling and Porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis. J Dent Res. 85:106-121.

- Gutierrez-Venegas, G. P., Kawasaki-Cardenas, S. R., Cruz-Arroyo, M., Perez- Garzon, M., and Maldonado-Frias, S. 2006. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide stimulates the phosphorylation of p44 and p42 MAP kinases through CD14 and TLR-4 receptor activation in human gingival fibroblasts. Life Sci. 78: 2577–2583.
- Hansson GK, Libby P. 2006. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol. 6:508-519.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. 2000. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol. 71:1554-1560.
- Hirschfeld, M., Weis, J.J., Toshchakov, V., Salkowski, C.A., Cody, M.J., Ward, D.C., et al. 2001. Signaling by toll-like receptor 2 and 4 agonists results in differential gene expression in murine macrophages. Infect Immun. 69:1477-1182.
- Hoshino, S., Yoshida, M., Inoue, K., Yano, Y., Yanagita, M., Mawatari, H., et al. 2005. Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway. Biochem Biophys Res Commun. 329:58-63.
- Kikkert, R., Laine, M.L., Aarden, L.A., van Winkelhoff, A.J. 2007. Activation of toll-like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria. Oral Microbiol Immunol. 22: 145–151.
- Lin E, Freedman JE, Beaulieu LM. 2009. Innate immunity and toll-like receptor antagonists: a potential role in the treatment of cardiovascular disease. Cardiovasc Ther. 27(2):117-123.
- Madianos, P.N., Bobetsis, G.A., and Kinane, D.F. 2002. Is periodontitis associated with an increase risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? J Clin Periodontol. 29:22–36.
- Mahanonda R, Pichyangkul S. 2007. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. Periodontol 2000. 43:41-55.
- Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Montreekachon P, Pimkhaokham A, Yongvanichit K, Fukuda MM, Pichyangkul S. 2007. IL-8 and IDO expression by human gingival fibroblasts via TLRs. J Immunol. 178:1151-1157.
- Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksorntramate M, Rerkyen P, Schaecher KE, Fukuda MM, Pichyangkul S, 2009. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. J Periodontal Res. 44: 557-564.
- Meneghin A, Hogaboam CM. 2007. Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis. J Clin Invest. 117:530-538
- Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, Zhang W, Yano J, Doherty TM, Akira S, Rajavashisth TB, Arditi M. 2004. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. Proc Natl Acad Sci U S A. 101:10679-10684.
- Murray CJ, Lopez AD. 1997. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 349:1498-1504.
- O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. 2001. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. Emerg Infect Dis. 7:780-788.

- Oude Nijhuis MM, van Keulen JK, Pasterkamp G, Quax PH, de Kleijn DP. 2007. Activation of the innate immune system in atherosclerotic disease. Curr Pharm Des. 13: 983-994.
- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. 1997. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. Periodontol 2000. 14:216-248.
- Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. 2007. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. Periodontol 2000. 44:113-126.
- Pussinen, P.J., Alfthan, G., Jousilahti, P., Paju, S., and Tuomilehto, J. 2007. Systemic exposure to Porphyromonas gingivalis predicts incident stroke. Atherosclerosis. 193:222-228.
- Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S., and Medzhitov, R. 2004. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell. 118:229-241.
- Saikh, K.U., Lee, J.S., Kissner, T.L., Dyas, B., and Ulrich, R.G. 2003. Toll-like receptor and cytokine expression patterns of CD56+ T cells are similar to natural killer cells in response to infection with Venezuelan equine encephalitis virus replicons. J Infect Dis. 188:1562-1570.
- Scannapieco, F.A., Bush, R.B., and Paju, S. 2003. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease and stroke. A systematic review. Ann Periodontol. 8:38-53.
- Schaefer, T.M., Desouza, K., Fahey, J.V., Beagley, K.W., and Wira, C.R. 2004. Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells. Immunology. 112:428-36.
- Sconyers, J.R., Crawford, J.J., and Moriarty, J.D. 1973. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. J Am Dent Assoc. 87:616-622.
- Shen, Y.H., Utama, B., Wang, J., Raveendran, M., Senthil, D., Waldman, W.J., et al. 2004. Human cytomegalovirus causes endothelial injury through the ataxia telangiectasia mutant and p53 DNA damage signaling pathways. Circ Res. 94:1310-1317.
- Silver, J.G., Martin, A.W., and McBride, B.C. 1977. Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. J Clin Periodontol. 4:92-99.
- Stemme S, Faber B, Holm, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. 1995. T lymphocytes from human atherosclerotic plaque recognize oxidized low density lipoprotein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 3893-3897.
- Stoll LL, Denning GM, LiWG et al., 2004.Regulation of endotoxin-induced proinflammatory activation in human coronary artery cells: expression of functional membrane-bound CD14 by Human coronary smooth muscle cells. J Immunol. 173:1336-1343.
- Takahashi, Y., Davey, M., Yumoto, H., Gibson, F.C.3rd, and Genco, C.A. 2006. Fimbria-dependent activation of pro-inflammatory molecules in Porphyromonas gingivalis infected human aortic endothelial cells. Cell Microbiol. 8:738-757.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. 2007. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med. 356:911-920.

- Volzke, H., Schwahn, C., Wolff, B., Mentel, R., Robinson, D.M., Kleine, V., et al. 2004. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. Atherosclerosis. 174:99–103.
- Williams RC. 1990. Periodontal disease. N Engl J Med. 322:373-382.
- Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H et al., 2004. T-cell clonality to Porphyromonas gingivalis and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. Oral Micro Immun. 19: 160-167.
- Yoshimura, A., Kaneko, T., Kato, Y., Golenbock, D.T., and Hara, Y. 2002. Lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Capnocytophaga ochracea* are antagonists for human Toll-like receptor 4. Infect Immun. 70: 218–225.
- Zeuke, S., Ulmer, A.J., Kusumoto, S., Katus, H.A., and Heine, H. 2002. TLR4-mediated inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells by LPS. Cardiovasc Res. 56:126-134.
- Zhou, Q., Desta, T., Fenton, M., Graves, D.T., and Amar, S. 2005. Cytokine profiling of macrophages exposed to Porphyromonas gingivalis, its lipopolysaccharide, or its FimA protein. Infect Immun. 73:935-943.

สรุปภาพรวมของแผนงาน

โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) และโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ และพบได้บ่อยในประชากรทั่วไป ข้อมูลทางระบาดวิทยาที่ผ่านมาเสนอว่าโรคปริทันต์อักเสบมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่อย่างไรก็ตามยังขาดข้อสรุปที่ชัดเจน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากลักษณะการศึกษาส่วนใหญ่ในอดีตเป็นการศึกษา ณ เวลาหนึ่ง การตรวจวัดสถานะปริทันต์ที่ไม่ละเอียดหรือความแตกต่างของเชื้อชาติ และถิ่นที่อยู่ของกลุ่มตัวอย่าง รวมทั้งขาดข้อมูลเกี่ยวกับกลไกที่เชื่อมโยงโรคทั้งสอง เช่น บทบาทของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ และบทบาทของระบบภูมิคุ้มกันอินเนต และอะแดปทีฟในเซลล์หลอดเลือด โครงการวิจัยชุดนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีระบบ และมีวัตถุประสงค์จำเพาะดังนี้

1. ศึกษาทางระบาดวิทยาระยะยาวถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยการตรวจสถานะปริทันต์ ความชุกของเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ (*Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) และ *Tanarella Forsythia* (Tf)) ในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย
2. ศึกษากลไกเชื่อมโยงโรคทั้งสอง โดยศึกษาบทบาทของเซลล์เยื่อหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ (human coronary artery endothelium) และ เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ (human coronary artery smooth muscle cells) ในระบบภูมิคุ้มกันอินเนต (innate immunity) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ และศึกษาผลกระทบรวมจากปัจจัยเสี่ยง เช่น บุหรี่, โคเลสเตอรอล (cholesterol) และเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบที่มีต่อการทำงานของเซลล์หลอดเลือด นอกจากนี้ศึกษารoles บทบาทของทีเซลล์ (T cell) ในโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยวัดความถี่ของทีเซลล์ในเลือด (peripheral blood T cells) ที่มีความจำเพาะต่อฮีตช็อกโปรตีน (heat shock protein) และ ออกซิไดส์แอลดีแอล (oxidized LDL) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีหลอดเลือดหัวใจปกติ

ผลงานวิจัยปีที่ 1 ของโครงการ 3 ปี นำมารายงาน ผลการศึกษาระยะยาวสถานะของโรคปริทันต์ต่อการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มตัวอย่าง (อายุ 50 – 73 ปี) ของพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย เริ่มต้นการสำรวจพบคนเป็นโรคปริทันต์อักเสบ 1,684 คน จากทั้งหมด 2,005 คน (ร้อยละ 84) และ 5 ปีต่อมาพบอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด 146 คน (ร้อยละ 7) การวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นพบว่าแนวโน้มของการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันสูงขึ้นในกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับความรุนแรงของโรคปริทันต์อักเสบมากขึ้นตามลำดับ (p trend = 0.057) โดยพบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นหรือเป็นโรคปริทันต์อักเสบในระดับน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.035$)

ตัวอย่างคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกของกลุ่มตัวอย่าง (อายุ 35 – 59 ปี) ของพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย นำมาวิเคราะห์เบื้องต้นเพื่อการตรวจปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์ 3 ชนิด (Aa, Pg, Tf) จาก 500 ตัวอย่างโดยวิธีเรียลไทม์พีซีอาร์ พบว่าตรวจพบ Aa ร้อยละ 43, Pg ร้อยละ 76, Tf ร้อยละ 96 เมื่อทำการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพบว่าคนที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคปริทันต์อักเสบ 2.2 เท่า และคนที่มีความเสี่ยง 6.7 เท่า แต่คนที่มีความเสี่ยง Tf ไม่พบว่ามีค่าความเสี่ยง สำหรับการหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังไม่สามารถทำได้ในปีแรกเนื่องจากมีจำนวนของอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยเกินไปที่จะวิเคราะห์ได้ คาดว่าภายหลังจาก 2 ปีจากข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่เพิ่มมากขึ้นจะพอเพียงในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ การตรวจหาเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ (Aa, Pg, Tf) จากชิ้นเนื้อผนังหลอดเลือด aorta, radial และ internal mammary artery ในผู้ป่วย acute coronary artery syndrome 2 ราย โดยวิธี RT-PCR ไม่พบเชื้อทั้ง 3 การตรวจไม่พบเชื้ออาจเนื่องจากชิ้นเนื้อที่ถูกตรวจไม่ใช่หลอดเลือดที่อุดตัน ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการทำ by pass surgery

การศึกษาในหลอดเลือดพบว่ามีเซลล์เยื่อหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ และ เซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ มีบทบาทในการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน innate เนื่องจากเซลล์ทั้ง 2 นี้มีการแสดงออกของ Toll-like receptor (TLR) หลายชนิดและผลิตสารสื่ออักเสบคือโมเลกุล IL-8 และ MCP-1 รวมทั้งมีการแสดงออกของ adhesion molecules-VCAM-1 เมื่อถูกกระตุ้นผ่าน TLR นอกจากนี้ผลการทดลองเบื้องต้นเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง เช่น Oxidized LDL (OxLDL) และสารสกัดจากบุนนาคมีผลต่อการเพิ่มการผลิต IL-8 เนื่องจากเมื่อเร็วๆ นี้ มีข้อมูลที่นับได้ว่าเป็น “breakthrough” ตีพิมพ์ในวารสารวิทยาศาสตร์ (Duewell P. et al., 2010 Nature และ Abela GS, 2010 J Clin Lipidology) เปิดเผยถึงความสามารถของ “cholesterol crystal” ในการกระตุ้น innate immune receptor ที่เรียกว่า inflammasome นำไปสู่การผลิต IL-1 β และการกระตุ้นนี้มีบทบาทสำคัญใน early atherogenesis หากแต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาการกระตุ้น inflammasome ในเซลล์ผนังหลอดเลือด ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงจะทำการศึกษาการกระตุ้น inflammasome รวมทั้ง Toll-like receptor ใน HCAEC รวมทั้งศึกษาผลกระทบจากบุนนาค

สำหรับการศึกษาบทบาท T cells ใน atherosclerosis ข้อมูลเบื้องต้นตรวจไม่พบ T cells ที่มีความจำเพาะต่อ human heat shock protein และ OxLDL ในผู้ป่วย acute coronary artery syndrome 2 ราย และไม่พบ T cells ที่มีความจำเพาะต่อ *P. gingivalis* GroEL ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ 2 ราย เนื่องจาก *P. gingivalis* GroEL เป็น short peptide คณะผู้วิจัยจะใช้โปรตีนของ PgGroEL แทน peptide ในการกระตุ้น T cells ในการทดลองครั้งต่อไป และจะเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษา

จะเห็นได้ว่าผลเบื้องต้นของโครงการวิจัยชุดนั้น ยังไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจนถึงแม้การศึกษาระบาดวิทยาในระยะยาวจะบ่งถึงแนวโน้มความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด การทำโครงการต่อไปในปีที่ 2 จึงมีความจำเป็นเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลรายละเอียดและการวิเคราะห์ที่แม่นยำ และชัดเจนอย่างมีระบบ เพื่อยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด

ประโยชน์ที่ได้รับ คือการสร้างฐานข้อมูลที่ละเอียดและถูกต้องทางด้านสภาวะปริทันต์และเชื้อก่อโรคปริทันต์อักเสบ รวมทั้งการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มประชากรไทย ซึ่งข้อมูลสำคัญนี้เป็นประโยชน์ต่อกระทรวงสาธารณสุข และเป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อศึกษาในระยะยาวถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งสร้างองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับบทบาทของโรคปริทันต์อักเสบที่มีต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษาทางระบาดวิทยาในระยะยาว บ่งถึงแนวโน้มความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบกับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ซึ่งจะทำให้การวิเคราะห์ทางสถิติต่อไปเพื่อยืนยันข้อมูลเบื้องต้นนี้ ความรู้ความเข้าใจที่ได้ นำไปให้ความรู้ทางวิชาการผ่านทางวิทยุของสถานีวิทยุพลา เรื่อง “โรคเหงือกห่างไกลหัวใจแข็งแรง” วันที่ 4 กุมภาพันธ์ 2553 และเสนอผลงานวิจัยในงานประชุมเสนอผลงาน โครงการวิจัยระยะยาวถึงอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือดและเมแทบอลิซึมในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย วันที่ 4 ธันวาคม 2552 โครงการนี้มีประโยชน์ในการเรียนการสอนในระดับหลังปริญญา รวมทั้งสร้างความร่วมมือระหว่างมหาวิทยาลัยหรือสถาบันวิจัยระดับชาติและนานาชาติ สร้างระบบเครือข่ายการวิจัยพัฒนาศักยภาพการวิจัยและผลิตงานวิจัยที่มีคุณภาพ รวมทั้งสร้างนักวิจัยรุ่นใหม่ที่มีประสิทธิภาพ

ทางคณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า โครงการวิจัยนี้จะให้ข้อมูลที่สำคัญต่อการกระทรวงสาธารณสุขทางด้านสภาวะปริทันต์ในประชากรไทย แล้วยังทำให้ทราบว่าโรคปริทันต์และโรคหัวใจและหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กันหรือไม่ ซึ่งถ้าหากผลกระทบนี้ได้รับการวิจัยและยืนยันอย่างมีระบบ การควบคุมการติดเชื้อจากโรคปริทันต์อักเสบก็จะนำไปสู่การป้องกันหรือยับยั้งการเกิดหรือความรุนแรงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีประสิทธิภาพ และมีประโยชน์อย่างมากต่อกิจกรรม การป้องกัน การรักษา และส่งเสริมสุขภาพของประชาชน

ประวัติและผลงานของคณะผู้วิจัย

ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

นางรังสิณี มหานนท์

Mrs. Rangsini Mahanonda

เลขหมายประจำตัวประชาชน 3101710950409

ตำแหน่งทางวิชาการ รองศาสตราจารย์

หัวหน้าหน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคปริทันต์ : อิมมูโน-พยาธิวิทยา / ปริทันต์บำบัด

หัวหน้าห้องปฏิบัติการอิมมูโนวิทยา

Adjunct faculty at University of Pennsylvania, School of Dental Medicine

Editorial Board Members of Journal of Periodontol research

Research Fellow at The University of New South Wales (2008-2010)

ภาควิชา ปริทันต์วิทยา คณะ ทันตแพทยศาสตร์

โทรศัพท์ 0-2218-8861-2 โทรสาร 0-2218-8861 E-mail : mrangsin@chula.ac.th

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ พ.ศ.
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	วทบ.	วิทยาศาสตร์การแพทย์	2524
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ท.บ.	ทันตแพทยศาสตร์	2526
University of Queensland, Australia	DipDH	Dental health	2527
University of Queensland	MDS	ปริทันต์วิทยา	2530
University of Queensland	Ph.D.	ปริทันต์วิทยาและอิมมูโนวิทยา	2535

ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ

หัวหน้าโครงการวิจัย

- ทุนงบประมาณแผ่นดิน ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2537 (ระยะเวลา 3 ปี) เรื่อง “การพัฒนาทีเซลล์สายส์จากเหงือกที่มีความสัมพันธ์ต่อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคในผู้ป่วยโรคปริทันต์รุนแรง” “Development of human gingival T-cell lines reactive with periodontopathic bacteria in severe periodontitis patients”
- ทุนพัฒนานักวิจัย ประจำปี 2538 จากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) (ระยะเวลา 3 ปี) เรื่อง “คุณสมบัติของทีเซลล์โคลนส์จากเหงือกที่มีความจำเพาะต่อ พอฟไโรโมแนส จินจิวาสิส

(*Porphyromonas gingivalis*) ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ” “Characterization of human gingival T-cell clones specific to *Porphyromonas gingivalis* in patient with periodontitis.”

- คุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ประจำปี 2542 (ระยะเวลา 2 ปี) เรื่อง “โรคปริทันต์อักเสบในผู้ป่วยอายุน้อย” “Early-onset periodontitis”
- คุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) องค์ความรู้ใหม่ที่เป็นพื้นฐานต่อการพัฒนา ปี 2545 (ระยะเวลา 2 ปี 6 เดือน) เรื่อง “ปฏิกริยาระหว่างเซลล์เดนดริติกกับแอลพีเอสจากพอร์ไฟโรโมนัส จินจิวา ลิส และ แอคติโนเบซิลัส แอคติโนไมซิเตมคอมมิแทน” “Interaction between dendritic cells with LPS derived from *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*”
- คุณสนับสนุนและส่งเสริมหน่วยงานเพื่อความเป็นเลิศ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ปี 2547 (ระยะเวลา 5 ปี) หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคปริทันต์ : อิมมูโน-พยาธิวิทยา/ปริทันต์บำบัด
- คุณวิจัยกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ปี 2548 (ระยะเวลา 1 ปี) เรื่อง “บทบาทของอินเตอร์ลิวคิน 17 ในโรคปริทันต์อักเสบ” “The role of IL-17 in periodontitis”
- คุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) ปี 2549 (ระยะเวลา 4 เดือน) เรื่อง “ผลของสารสกัดจากบุหรี่ที่มีต่อการผลิตสารต่อต้าน/ฆ่าจุลชีพจากเซลล์เยื่อบุผิวช่องปาก” “The effects of nicotine on the production of anti-bacterial peptide from oral epithelial cells”
- คุณวิจัยองค์ความรู้ใหม่ที่เป็นพื้นฐานต่อการพัฒนาปี 2549 (ระยะเวลา 3 ปี) เรื่อง “การศึกษาเซลล์ไฟโบรบลาสต์จากเหงือกมนุษย์ ซึ่งเป็นเซลล์สำคัญในระบบอินเนต และบทบาทในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันโรคปริทันต์” “Human gingival fibroblast as a critical innate non-immune cell and its immunoregulatory role in periodontium”
- คุณงบประมาณแผ่นดิน ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2550 (ระยะเวลา 2 ปี) เรื่อง “ผลของการสูบบุหรี่ที่มีต่อการตอบสนองของเซลล์เยื่อบุผิวช่องปากในระบบภูมิคุ้มกันอินเนต” “The effects of cigarette smoking on the innate immune response of the oral epithelial cells”

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่

1. **Rangsini Mahanonda**, Noppadol Sa-Ard-Iam, Pimprapa Rerkyen, Chantrakorn Champaiboon, and Sathit Pichyangkul. Innate antiviral immunity of periodontal tissue. Periodontol 2000. 2010 (in press)
2. **Mahanonda R.**, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M., Rerkyen P., Phairat B., Schaecher KE., Fukuda MM., and Pichyangkul S. Cigarette smoke extract modulates human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. J Periodont Res. 2009 Volume 44, Issue 4:557–564.
3. Pichyangkul S, Jongkaewwattana A, Thitithanyanont A, Ekcharyawat P, Wiboon-ut S, Limsalakpetch A, Yongvanitchit K, Kum-Arb U, **Mahanonda R**, Utaisinchaoen P, Sirisinha S,

- Mason CJ, Fukuda MM. Cross-reactive Antibodies against avian influenza virus A (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1537-9.
4. Nisapakultorn K, Makrudthong J, Sa-Ard-Iam N, Rerkyen P, **Mahanonda R**, Takikawa O. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression and regulation in chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009 Jan;80(1):114-21.
 5. **Mahanonda R**, Jitprasertwong P, Sa-Ard-Iam N, Rerkyen P, Charatkulangkun O, Jansisyanont P, Nisapakultorn K, Yongvanichit K, Pichyangkul S. Effects of IL-17 on human gingival fibroblasts. *J Dent Res*. 2008 Mar;87(3):267-72.
 6. **Mahanonda R.**, Sa-Ard-Iam N, Montreekachon P., Pimkhaokham A., Yongvanichit K., Fukuda MM., and Pichyangkul S. IL-8 and IDO expression by human gingival fibroblasts via Toll-like receptors. *Journal of Immunology*. 2007, 178:1151-1157.
 7. **Mahanonda R.** and Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 2007;43:41-55.
 8. **Mahanonda R.**, Pothiraksanon P., Sa-Ard-Iam N., Yamazaki K., Schifferle RE., Hirunpetcharat C., Yongvanichit K. , and Pichyangkul S. The Effects of *Porphyromonas gingivalis* LPS and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* LPS on Human Dendritic Cells *in vitro* and in a Mouse Model *in vivo*. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2006 Dec;24(4);223-228.
 9. **Mahanonda, R.**, N. Sa-Ard-Iam, O. Charatkulangkun, A. Promsudthi, R. E. Schifferle, K. Yongvanichit, and S. Pichyangkul. Monocyte activation by *Porphyromonas gingivalis* LPS in aggressive periodontitis with the use of whole-blood cultures. *J Dental Res*. 2004 Jul;83(7);540-545.
 10. Aroonrerk, N., Pichyangkul, S., Yongvanichit, K., Wisetchang, M., Sa-Ard-Iam, N., Stitaya S., and **Mahanonda, R.** Generation of gingival T cell lines/clones specific with *Porphyromonas gingivalis* pulsed dendritic cells from periodontitis patients. *J Periodont Res* 2003; 38(3) : 262-8.
 11. Nagasawa, T., Kobayashi, H., Aramaki, M., **Mahanonda, R.**, Kojima, T., Murakami Y, Saito, M., Morotome, Y., Ishikawa, I., LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:388-44.
 12. **Mahanonda, R.**, Sa-Ard-Iam, N., Yongvanichit, K., Wisetchang, M., Ishikawa, I., Nagasawa, T., Walsh, D.S., and Pichyangkul., S. Up-regulation of co-stimulatory molecule expression and dendritic cell marker (CD83) on B cells in periodontal disease. *J Periodont Res* 2002; 37: 177-83.

13. Kobayashi, H., Nagasawa. T., Aramaki, M. **Mahanonda, R.**, and Ishikawa, I. Individual diversities in interferon gamma production by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with periodontopathic bacteria. J Periodont Res 2000; 35 : 319-28.
14. Champaiboon, C., Yongvanitchit, K., Pichyangkul, S., and **Mahanonda, R.** The immune modulation of B cells response by *Porphyromonas gingivalis* and Interleukin-10. J Periodontol 2000; 71 : 468-475.
15. Ishii T, **Mahanonda R**, Seymour GJ. The establishment of human T cell lines reactive with specific periodontal bacteria.Oral Microbiol Immunol. 1992 Aug;7(4):225-9.
16. **Mahanonda R**, Seymour GJ, Powell LW, Good MF, Halliday JW. Effect of initial treatment of chronic inflammatory periodontal disease on the frequency of peripheral blood T-lymphocytes specific to periodontopathic bacteria.Oral Microbiol Immunol. 1991 Aug;6(4):221-7.
17. **Mahanonda R**, Seymour GJ, Powell LW, Good MF, Halliday JW. Limit dilution analysis of peripheral blood T lymphocytes specific to periodontopathic bacteria.Clin Exp Immunol. 1989 Feb;75(2):245-51.
18. Savage NW, **Mahanonda R**, Seymour GJ, Bryson GJ, Collins RJ. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis.J Oral Pathol. 1988 Jul;17(6):293-7.
19. Seow WK, Humphrys C, **Mahanonda R**, Tudehope DI. Dental eruption in low birth-weight prematurely born children: a controlled study.Pediatr Dent. 1988 Mar;10(1):39-42.

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อภาษาไทย นาง อรอนงค์ วนิชจักรวงศ์

ชื่อภาษาอังกฤษ Mrs. Ornanong Vanichjakvong

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-1009-01713-57-4

ตำแหน่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ที่อยู่ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

ถ.อรัญญิก เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ (พ.ศ.)
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	วท.บ.	วิทยาศาสตร์การแพทย์	2517
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ท.บ.	ทันตแพทยศาสตร์	2519
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ประกาศนียบัตรชั้นสูง วิทยาศาสตร์การแพทย์ คลินิก	ปริทันตวิทยา	2521

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

ปริทันตวิทยา

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง

1. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirirund T, Pusiri T, Jaratkulangkoon O, Kusump S, Rajatanavin R. The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults. J Periodontol. 2005 Apr;76(4):566-72.
2. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirirund T, Pusiri T, Jaratkulangkoon O, Unkurapinun N, Sritara P. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. J Periodontol. 2005 Apr;76(4):558-65.
3. Sutdhibhisal S, Uisawang P, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Kungsadalpipob K, Rajanee P, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirirund T, Charatkulangkoon O, Pusiri T, Yamwong S, Kritayapong C. (2006). The relationship between cigarette smoking and periodontal status among elderly workers of the Electricity Generating Authority of Thailand. J Dent Assoc Thai; 56: 187-198.

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อภาษาไทย นางนวลฉวี หงษ์ประสงค์

ชื่อภาษาอังกฤษ Mrs. Nualchavee Hongprasong

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-1001-00672-26-8

ตำแหน่ง รองศาสตราจารย์

ที่อยู่ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

ถ.อังรีดูนังต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ (พ.ศ.)
มหาวิทยาลัยมหิดล	ท.บ.	ทันตแพทยศาสตร์	2513
มหาวิทยาลัยมหิดล	ประกาศนียบัตร ชั้นสูงทาง วิทยาศาสตร์ การแพทย์คลินิก	ปริทันตวิทยา	2515
The University of Adelaide	M.D.S.	Periodontology	2527
Nobal Biocare , Sweden	Cert. in Implantology	Implantology	2540
ทันตแพทยสภา	อ.ท.	ปริทันตวิทยา	2540

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

ปริทันตวิทยา

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง

1. นวลฉวี หงษ์ประสงค์ ประกอบ เนติโรจนกุล , ประพัฒน์ ประเดิมคุชฎีพร , ปัจจัย เนื่องโคตะ : อายุการใช้งานของแปรงสีฟัน ว.ปริทันต. 2550 ; 1: 36-45
2. ทศนี สัตตะยะนันท์, นวลฉวี หงษ์ประสงค์, สุนันท์ พงษ์สามารถ, วันดี อภิณห์สมิต, พศุชา ชาญญะกิจไพศาล. สารพอลิแซ็กคาไรด์เจลสกัดจากเปลือกทุเรียน : ฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรียสเตรปโตค็อกคัสมีวแทนส์และแอ็กกรีเกติแบกเทอร์แอ็กทีโนไมซีเทมคอมมิแทนส์ ว. ทันต. จุฬาฯ 2550; 30:235-244

รายงานการวิจัย ฉบับสมบูรณ์

1. นวตฉวี หงษ์ประสงค์ , พสุธา ธีัญญะกิจไพศาล , ทศนี สลัดยะนันท์ : คุณสมบัติของสารโพลีแซคคาไรด์เจลาจากสารสกัดเปลือกทุเรียน : ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต่อเชื้อแบคทีเรียสเตรปโตคอคคัสมีวแทนส์และเชื้อแบคทีเรียแอคติโนบาซิลลัสแอคติโนไมซีเทมคอมิแทนส์ (ทุนคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อภาษาไทย นางสาว สุวภา ประภาคมล

ชื่อภาษาอังกฤษ Miss Suvapa Prapakamol

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-1009-05442-85-1

ตำแหน่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ที่อยู่ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

ถ.อังรีดูนังต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ (พ.ศ.)
มหาวิทยาลัยมหิดล	วท.บ.	วิทยาศาสตร์การแพทย์	2515
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ท.บ.	ทันตแพทยศาสตร์	2517
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ป.สูงทางวิทยาศาสตร์ การแพทย์คลินิก	ปริทันตวิทยา	2519
Catholic University of Leuven Belgium	Master of Dental Science	Periodontics	2527

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

ปริทันตวิทยา

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง

1. ชมพูนุช แสงพานิชย์, สุวภา ประภาคมล, สุจิต พูลทอง : “ผลการใช้สารลดการเสียวฟันชนิดสารเรซินที่มีตัวเติมต่อการป้องกันการสึกกร่อนของเนื้อฟันจากการแปรงฟัน” วารสารทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2549 ; 29 : 13 – 21
2. สุวภา ประภาคมล , สาลิกา ตันตระวานิชย์, ประทีป พันธุมวนิช : “ผลของยาสีฟันที่ผสมโปตัสเซียมไนเตรทและโซเดียมไบคาร์บอเนตต่อการลดอาการเสียวฟัน” วารสารทันตแพทยศาสตร์ทันตแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย 2549 ; 56 (3) : 157 – 168

3. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Pusiri T, Charatkulangkun O, Kusump S, Rajatanavin R. "The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults." J Periodontol. 2005 Apr;76(4):566-72.
4. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Pusiri T, Charatkulangkun O, Unkurapinun N, Sritara P. "Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults." J Periodontol. 2005 Apr;76(4):558-65.
5. Sutdhibhisal S, Uisawang P, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Kungsadelpipob K, Rajanee P, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Charatkulangkun O, Pusiri T, Yamwong S, Kritayapong C.(2006). "The relationship between cigarette smoking and periodontal status among elderly workers of the Electricity Generating Authority of Thailand." J Dent Assoc Thai; 56: 187-198.

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อภาษาไทย นายถิรพัฒน์ เปรมศิริรินทร์

ชื่อภาษาอังกฤษ Mr.Thirapat Premsirirund

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-1002-02488-57-1

ตำแหน่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ที่อยู่ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

ถ.อังรีดูนังต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ (พ.ศ.)
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	วท.บ.	วิทยาศาสตร์การแพทย์	2519
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ท.บ.	ทันตแพทยศาสตร์	2521
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ประกาศนียบัตรชั้นสูง วิทยาศาสตร์การแพทย์ คลินิก	ปริทันตวิทยา	2525
ทันตแพทยสภา	วุฒิปด	ปริทันตวิทยา	2543

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

ปริทันตวิทยา

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง

1. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirirund T, Pusiri T, Charatkulangkun O, Kusump S, Rajatanavin R. “The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults.” J Periodontol. 2005 Apr;76(4):566-72.
2. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirirund T, Pusiri T, Charatkulangkun O, Unkurapinun N, Sritara P. “Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults.” J Periodontol. 2005 Apr;76(4):558-65.

3. Sutdhibhisal S, Uisawang P, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Kungsadalpipob K, Rajanee P, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsinirund T, Charatkulangkun O, Pusiri T, Yamwong S, Kritayapong C.(2006). "The relationship between cigarette smoking and periodontal status among elderly workers of the Electricity Generating Authority of Thailand." J Dent Assoc Thai; 56: 187-198.

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อภาษาไทย นายสุพจน์ ตามสายลม

ชื่อภาษาอังกฤษ Mr. Suphot Tamsailom

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-1015-00538-41-1

ตำแหน่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ที่อยู่ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

ถ.อังรีนงต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ (พ.ศ.)
มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์	ทบ.	ทันตแพทยศาสตร์	2533
มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์	วท.ม.	ปริทันตศาสตร์	2537
ทันตแพทยสภา	อนุมัติบัตร	ปริทันตวิทยา	2543
Indiana University	Postdoctoral Fellowship	Periodontics	2544

สาขาวิชาที่มีความชำนาญพิเศษ

Clinical study, Scanning electron microscope, Oral hygiene product test

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง

1. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirirund T, Pusiri T, Charatkulangkun O, Kusump S, Rajatanavin R. The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults. *J Periodontol*. 2005 Apr;76(4):566-72.
2. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirirund T, Pusiri T, Charatkulangkun O, Unkurapinun N, Sritara P. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *J Periodontol*. 2005 Apr;76(4):558-65.
3. Benjavongkulchai E, Tamsailom S, Ujjin M, Keawkrasasin S. Properties of toothpowder products in Thailand. (2005). *J Dent Assoc Thai*; 55: 153-158.

4. Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Boonruang V, Wannamahin S. (2006). Morphology of bifurcation roof of mandibular first molars. *CU Dent J*; 29 (2): 119 -126.
5. Sutdhibhisal S, Uisawang P, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Kungsadelpipob K, Rajanee P, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Preamsirirund T, Charatkulangkun O, Pusiri T, Yamwong S, Kritayapong C.(2006). The relationship between cigarette smoking and periodontal status among elderly workers of the Electricity Generating Authority of Thailand. *J Dent Assoc Thai*; 56: 187-198.
6. Chutachavakul P, Tamsailom S, Sutdhibhisal S, Ritthidej G. (2007). The efficacy of the locally made intraoral lidocaine patch compared with 20% benzocaine gel in reducing pain caused by needle injection. *Thai J Periodontol*; 1: 17-25.
7. Tuen-aree W, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Ritthidej G. (2007). Comparison of the efficacy of the locally made and the commercial intraoral lidocaine patches in reducing pain caused by needle insertion and scaling and root planing. *Thai J Periodontol*; 1: 7-16.

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อภาษาไทย นางสาว อรวรรณ จรัสกลางกูร

ชื่อภาษาอังกฤษ Miss Orawan Charatkulangkun

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-1009-02149-68-1

ตำแหน่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ที่อยู่ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

ถ.อรัญญิก เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ (พ.ศ.)
มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์	ทบ.	ทันตแพทยศาสตร์	2534
มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์	วท.ม.	ปริทันตศาสตร์	2537
ทันตแพทยสภา	อนุมัติบัตร	ปริทันตวิทยา	2543
Indiana University	Postdoctoral Fellowship	Periodontics	2543

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

ปริทันตวิทยา

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง

1. Mahanonda R, Jitprasertwong P, Sa-Ard-Iam N, Rerkyen P, Charatkulangkun O, Jansisyanont P, Nisapakultorn K, Yongvanichit K, Pichyangkul S. Effects of IL-17 on human gingival fibroblasts. J Dent Res. 2008 Mar;87(3):267-72.
2. Mahanonda R, Sa-Ard-Lam N, Charatkulangkun O, Promsudthi A, Schifferle RE, Yongvanichit K, Pichyangkul S: Monocyte activation by Porphyromonas gingivalis LPS in Aggressive periodontitis with the use of whole-blood cultures. J Dent Res 2004; 83(7): 540-545.
3. Taechaprasertwittaya C, Charatkulangkun O. Learning and teaching system of undergraduate periodontal clinic. CU Dent J 2004; 27: 87-97.
4. Charatkulangkun O, Taechaprasertwittaya C. Clinical practice system using block-system and year-course module of undergraduate periodontal clinic. CU Dent J 2004; 27: 99-108.

5. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Pusiri T, Charatkulangkun O, Kusump S, Rajatanavin R. The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults. *J Periodontol*. 2005 Apr;76(4):566-72.
6. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Pusiri T, Charatkulangkun O, Unkurapinun N, Sritara P. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *J Periodontol*. 2005 Apr;76(4):558-65.
7. Sutdhibhisal S, Uisawang P, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Kungsadalpipob K, Rajanee P, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Charatkulangkun O, Pusiri T, Yamwong S, Kritayapong C. (2006). The relationship between cigarette smoking and periodontal status among elderly workers of the Electricity Generating Authority of Thailand. *J Dent Assoc Thai*; 56: 187-198.

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อภาษาไทย นายจร กังสดาลพิภพ

ชื่อภาษาอังกฤษ Mr. Kajorn Kungsadapipob

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-1007-00349-387

ตำแหน่ง อาจารย์

ที่อยู่ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

ถ.อรัญญินต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ (พ.ศ.)
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ท.บ. (เกียรตินิยม)	ทันตแพทยศาสตร์	2541
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	วิทยาศาสตร์ มหาบัณฑิต	ปริทันตศาสตร์	2544
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ประกาศนียบัตรบัณฑิต ชั้นสูง	ปริทันตวิทยา	2546
ทันตแพทยสภา	วุฒิบัตร	ปริทันตวิทยา	2548

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

ปริทันตวิทยา

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง

1. Sutdhibhisal S, Uisawang P, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Kungsadapipob K, Rajanee P, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Charatkulangkun O, Pusiri T, Yamwong S, Krityapong C.(2006). “The relationship between cigarette smoking and periodontal status among elderly workers of the Electricity Generating Authority of Thailand.” J Dent Assoc Thai; 56: 187-198.
2. Kungsadapipob K. Management of gingival recession on anterior implant in esthetic zone. A clinical report. J Dent Assoc Thai 2006; 56: 107-118.

3. Sutdhibhisal S, Uisawang P, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Kungsadelpipob K, Rajani P, et al. The association between cigarette smoking and periodontal disease in the elderly workers of Electricity Generating Authority of Thailand. J Dent Assoc Thai 2006; 76: 558-65.
4. Chaysri J, Kungsadelpipob K. Factors affecting root coverage outcome. Thai J Periodontol 2007; 1: 56-67.
5. Kungsadelpipob K, Tamsailom S, Sutdhibhisal S, Rojanasomsith K, Uisawang P, Rajani P, et al. Plasma glucose and periodontal status in the elderly workers of Electricity Generating Authority of Thailand. J Dent Assoc Thai 2007 (in press).
6. Kungsadelpipob K, Rajani P, Hongprasong N, Tamsailom S, Sutdhibhisal S, Rojanasomsith K, Uisawang P, et al. The relationship between cardiovascular and periodontal status in the elderly workers of Electricity Generating Authority of Thailand. CU Dent J 2007 (submitted).

ผู้ร่วมงานวิจัย

ชื่อภาษาไทย นางสาววิฑิตา กงศักดิ์

ชื่อภาษาอังกฤษ Miss. Vidhita Gongsakdi

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-1009-02099-080

ตำแหน่ง อาจารย์

ที่อยู่ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

ถ.อรัญญิก เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ (พ.ศ.)
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ท.บ.	ทันตแพทยศาสตร์	2542
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ป.บัณฑิต	ปริทันตวิทยา	2546
ทันตแพทยสภา	วุฒิบัตร	ปริทันตวิทยา	2549

สาขาที่มีความชำนาญพิเศษ

Periodontology

ผู้ร่วมงานวิจัย

นางสาวจันทร์กร แจ่มไพบูลย์

Miss Chantrakorn Champaiboon

เลขหมายประจำตัวประชาชน 3100602289151

ตำแหน่งทางวิชาการ อาจารย์

ภาควิชา ปรีทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ท.บ.	ทันตแพทยศาสตร์	2537
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	วิทยาศาสตร มหาบัณฑิต	ปริทันตศาสตร์	2544
University of Indiana, USA	Cert. of Postdoctoral	Periodontics	2546

ผลงานวิจัยที่พิมพ์เผยแพร่

1. Champaiboon, C., Yongvanitchit, K., Pichyangkul, S., and Mahanonda, R. (2000) The immune modulation of B cells response by *Porphyromonas gingivalis* and Interleukin-10. J Periodontol 71 : 468-475.

ผู้ร่วมงานวิจัย

นายกิตติ ต.รุ่งเรือง

Mr. Kittu Torrungruang

เลขหมายประจำตัวประชาชน 3249900064383

ตำแหน่งทางวิชาการ ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

โทรศัพท์ 0-2218-8850 โทรสาร 0-2218-8851 E-mail : ktorrung1@yahoo.com

ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ท.บ.	ทันตแพทยศาสตร์	2536
Indiana University	M.S.D.	Periodontics	2540
Indiana University	Ph.D.	Oral Biology	2544

ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ

หัวหน้าโครงการวิจัย : การศึกษาระยะยาวถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว :

1. Feister HA, Torrungruang K, Thunyakitpisal P, Parker GE, Rhodes SJ, Bidwell JP. 2000. The NP/NMP4 transcription factors have distinct osteoblast nuclear matrix subdomains. J Cell Biochem 79(3): 506-517.
2. Torrungruang K, Alvarez M, Shah R, Onyia JE, Rhodes SJ, Bidwell JP. 2002. DNA binding and gene activation properties of the Nmp4 nuclear matrix transcription factors. J Biol Chem 277(18):16153-9.
3. Torrungruang K, Charoonpatrapong K, Shah R, Alvarez M, Bowen DK, Gerald R, Pavalko FM, Elmendorf JS, Hock J, Rhodes SJ, Bidwell JP. 2002. Osteoblast intracellular localization of Nmp4 proteins. Bone 30(6): 931-6.
4. Bidwell JP, Torrungruang K, Alvarez M, Rhodes SJ, Shah R, Jones DR, Charoonpatrapong K, Hock JM, Watt AJ 2001. Involvement of the nuclear matrix in the control of skeletal genes: the NMP1 (YY1), NMP2 (Cbfa1), and NMP4 (Nmp4/CIZ) transcription factors. Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression 11(4): 279-97.
5. Torrungruang K, Hock J, Bidwell JP. 2001. The NP/NMP4/CIZ transcription factors localize to the osteoblast nuclear matrix, mitochondria, and cytoplasm. J Bone Miner Res 16 Suppl1:S365.

6. Shah R, Alvarez M, Jones DR, Torrungruang K, Watt AJ, Selvamurugan N, Partridge NC, Quinn CO, Pavalko FM, Rhodes SJ, Bidwell JP. "Nmp4/CIZ Regulation of Matrix Metalloproteinase 13 (MMP-13) response to parathyroid hormone in osteoblasts." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E289-E296.
7. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Pusiri T, Jaratkulangkoon O, Unkurapinun N, Sritara P. "Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults." *J Periodontol* 2005;76:558-565.
8. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Pusiri T, Jaratkulangkoon O, Kusump S, Rajatanavin R. "The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal diseases among older Thai adults." *J Periodontol* 2005;76:566-572.
9. Torrungruang K, Sittisomwong S, Rojanasomsith K, Asvanit P, Korkongwisarut D, Vipismakul V. "Langerhans' Cell Histiocytosis in a 5-year-old girl: Evidence of periodontal pathogens." *J Periodontol* 2006;77:728-733.
10. Torrungruang K, Chutimaworapan S. Effect of mangosteen pericarp extract on cell viability in human gingival fibroblasts. *Chulalongkorn Univ Dent J* 2006;29(2):75-82.
11. Torrungruang K, Sittisomwong S, Techalertpaisan P, Piemjai M. Interdisciplinary dental treatment Part I: Periodontal therapy in a young adult patient with generalized aggressive periodontitis and idiopathic gingival enlargement. *J Dent Assoc Thai* 2006;56(4):279-289.
12. Techalertpaisan P, Torrungruang K, Piemjai M. Interdisciplinary dental treatment Part II: An orthodontic treatment of a young adult patient with generalized and severe periodontal destruction. *J Dent Assoc Thai* 2006;56(5):357-369.
13. Piemjai M, Implee S, Torrungruang K, Techalertpaisan. Interdisciplinary dental treatment Part III: Fixed prostheses on uncut enamel abutments to restore an open bite occlusion and replace both teeth and severe alveolar bone loss in a young adult patient. *J Dent Assoc Thai* 2006;56(6):381-391.
14. Torrungruang K, Vichienroj P, Chutimaworapan S. Antibacterial activity of mangosteen pericarp extract against cariogenic *Streptococcus mutans*. *J Chulalongkorn Univ Dent J* 2007;30(1):1-10.
15. Torrungruang K, Vichienroj P, Chutimaworapan S. Antibacterial activity of mangosteen pericarp extract against periodontal pathogens. *J Dent Assoc Thai* 2006;56(6):381-391.

ผู้ร่วมงานวิจัย

รัชตะ รัชตะนาวิน

Mr. Rajata Rajatanavin

ตำแหน่งปัจจุบัน ศาสตราจารย์ระดับ 10 หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ หัวหน้าปฏิบัติการต่อมไร้ท่อสำนักวิจัย

หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี โทร 201-1714

โทรสาร 201-1715 email rarrv@mahidol.ac.th

ประวัติการศึกษา

คุณวุฒิ	ปีพ.ศ.ที่จบ	ชื่อสถานศึกษาและประเทศ
วุฒิปริญญาตรีในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม	2537	ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
Certificate of Fellowship Training in Endocrinology	2526	University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, U.S.A.
วุฒิปริญญาตรีในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป	2522	แพทยสภา, ประเทศไทย
ประกาศนียบัตรชั้นสูงทางคลินิก สาขาอายุรศาสตร์	2520	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล, ประเทศไทย
แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ2)	2518	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล, ประเทศไทย
วิทยาศาสตร์บัณฑิต	2516	คณะวิทยาศาสตร์, มหาวิทยาลัยมหิดล, ประเทศไทย

การบริหารงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัยหรือชุดโครงการวิจัยมีดังนี้

- การวิจัยเรื่อง "การสำรวจภาวะพร่องฮอร์โมนไธรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดเพื่อประเมินปัญหาโรคขาดสารไอโอดีนและติดตามโครงการรณรงค์ควบคุมโรคขาดสารไอโอดีนแห่งชาติ" เป็นโครงการร่วมกับกระทรวงสาธารณสุข ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติประจำปี 2533 เริ่มมิถุนายน 2533 ใช้เวลา 2 ปี 6 เดือน
- การวิจัยเรื่อง "การศึกษาเปรียบเทียบความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและภาพถ่ายรังสีของสมองกับความผิดปกติทางตาในผู้ป่วย Axenfeld-Reiger syndrome" เป็น

โครงการร่วมกับภาควิชาจุฬารัตนาวิทยา ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนวิจัยรายได้คณะ
แพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ประจำปี 2533 และ 2534 เริ่ม มีนาคม 2533 ใช้เวลา
2 ปี

- การวิจัยเรื่อง "Treatment of functioning pituitary adenoma with the somatostatin analog, SMS 201-995 (Sandostatin^R) in Thai patients" ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนวิจัย
น้อย กนิษฐสังกาศ เริ่มมกราคม 2533 ใช้เวลา 2 ปี
- การวิจัยเรื่อง "Assessment of the measurement of thyroid antiperoxidase and
antithyroglobulin antibody by radioimmunoassay" ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนวิจัย
รายได้คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีประจำปี 2535 เริ่ม ตุลาคม 2534 ใช้เวลา
1 ปี
- การวิจัยเรื่อง "การสำรวจลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย endemic cretinism" เป็น
โครงการร่วมกับกระทรวงสาธารณสุข ภาควิชารังสีวิทยาและภาควิชา โสต นาสิก ลา
ริงซ์ ได้รับทุนสนับสนุนจากมูลนิธิประชาธิปไตย-ราไพพรรณี ดำเนินการวิจัยเมื่อเดือน
ตุลาคม 2533
- การวิจัยเรื่อง "การวัดขนาดต่อมธัยรอยด์โดยใช้คลื่นเสียงในคนไทยที่อาศัยอยู่ในบริเวณ
ที่มีสารไอโอดีนพอเพียงและขาดสารไอโอดีน" เป็นโครงการร่วมกับกระทรวง
สาธารณสุขและภาควิชารังสีวิทยา ได้รับทุนสนับสนุนจากมูลนิธิประชาธิปไตย-ราไพ
พรรณี เริ่ม มกราคม 2534 ใช้เวลา 1 ปี
- การวิจัยเรื่อง "Efficacy of l-T4 suppressive therapy in Thai patients with non-toxic
goiter and nodular thyroid disease" เป็นโครงการร่วมกับภาควิชารังสีวิทยา ได้รับทุน
สนับสนุนจากมูลนิธิประชาธิปไตย-ราไพพรรณี เริ่มเมื่อ กุมภาพันธ์ 2534 ใช้เวลา 3 ปี
- การวิจัยเรื่อง "Thyroid dysfunctions in Thai patients with chronic amiodarone therapy"
เป็นโครงการร่วมกับหน่วยโรคหัวใจได้รับทุนสนับสนุนจากทุนวิจัยท่านผู้หญิงวิระยา
ชวกุล เริ่มเมื่อ มิถุนายน 2534 ใช้เวลา 2 ปี
- การวิจัยเรื่อง "การหาค่าปกติของความหนาแน่นของกระดูกและดัชนีทางชีวเคมีของโรค
ทางเมตาบอลิกของกระดูกในผู้ป่วยไทย" เป็นโครงการร่วมกับภาควิชาออร์โทปิดิกส์,
รังสีวิทยา, พยาธิวิทยา และศูนย์เวชศาสตร์ชุมชน ได้รับทุนสนับสนุนจากมูลนิธิอานันท
มหิดล เริ่ม พฤศจิกายน 2534 ใช้เวลา 2 ปี
- การวิจัยเรื่อง "การป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในคนไทย" เป็นโครงการร่วมกับ
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, รังสีวิทยาและสำนักงานวิจัยคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาล
รามาธิบดี และสถาบันวิจัยโภชนาการได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุน
สนับสนุนการวิจัย เริ่ม มกราคม 2538 ใช้เวลา 3 ปี
- การวิจัยเรื่อง "การใช้อัลกอซอลในการรักษาก้อนเนื้อและถุงน้ำของต่อมธัยรอยด์"
ได้รับทุนสนับสนุนจากมูลนิธิชินพัชร-รัตนโกสินทร์ เริ่ม มิถุนายน 2539 ใช้เวลา 2 ปี
- การวิจัยเรื่อง "ผลกระทบทางคลินิกของการใช้ยาสเตียรอยด์ โดยไม่มีข้อบ่งชี้ทาง
การแพทย์" ได้รับทุนสนับสนุนจาก มูลนิธิชินพัชร-รัตนโกสินทร์ เริ่ม มิถุนายน 2540 ใช้
เวลา 1 ปี

- การวิจัยเรื่อง “เภสัชจลศาสตร์ของยาโปรปีลไทโอยูราซิลโดยการใช้สวนทางทวารหนัก” ได้รับทุนสนับสนุนจากมูลนิธิชินพัชร-รัตนโกสินทร์ เริ่ม มิถุนายน 2539 ใช้เวลา 2 ปี
- การวิจัยเรื่อง “การประเมินประสิทธิภาพของโครงการควบคุมโรคขาดสารไอโอดีนในประชากรอำเภอด่านซ้าย จ.เลย โดยใช้ดัชนีชี้วัดหลายตัว” เป็นโครงการร่วมกับโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชด่านซ้าย จังหวัดเลย ได้รับทุนสนับสนุนจากองค์การเภสัชกรรม เริ่ม เมษายน 2540 ใช้เวลา 1 ปี

งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อเรื่อง ปี ที่พิมพ์ การเผยแพร่ และสถานภาพในการทำวิจัย

Publications in English

- **Rajatanavin R**, Puavilai G, Udompanich O, Kunaratanapruck S, Himathongkam T. Localization of pheochromocytoma by CT scan and ultrasonography. Asean J Clin Sci 1980;3:249-253.
- **Rajatanavin R**, Mahatumarat P, Poochanugool L, Kumpolpunth S, Himathongkam T. Responsiveness to thyrotropin releasing hormone and thyroid suppressibility in Graves' disease patients remaining in remission after antithyroid drug therapy. J Med Assoc Thai 1981;64:11-18.
- Himathongkam T, Tiyanpan A, Pitchayayothin N, **Rajatanavin R**. L-dopa stimulation of growth hormone in normal Thai subjects and in Sheehan's syndrome patients. J Med Assoc Thai 1981;64:19-25.
- **Rajatanavin R**, Lochaya S, Chaimuangraj S, Sumawong V, Bhamorapravati Y. Amniotic fluid embolism (report of two cases). J Med Assoc Thai 1981;64:242-248.
- **Rajatanavin R**, Dheandhanoo D, Siridej N, Somburanasin R. Cerebral cysticercosis simulating pheochromocytoma (a case report). J Med Assoc Thai 1981;64:351-355.
- Himathongkam T, **Rajatanavin R**, Puavilai G. Remission rate of Graves' disease patients in Thailand. Asean J Clin Sci 1981;2:46-50.
- Himathongkam T, **Rajatanavin R**, Pavitrapok C. Low dosage of methimazole in treatment of Graves' disease. Asean J Clin Sci 1981;2:260-263.
- **Rajatanavin R**, Na Pompejara C, Pekan P. Spontaneous bacterial peritonitis in systemic lupus erythematosus. J Med Assoc Thai 1981; 64:406-412.
- Puavilai G, Kittivat N, Himathongkam T, **Rajatanavin R**, Gongsakdi D, Somburanasin R. Galactorrhea in Oriental patients : Experience at Ramathibodi Hospital. Rama Med J 1981;4:95-106.

- Puavilai G, Himathongkam T, Nopchindar S, Kittivat N, **Rajatanavin R**. Diabetes insipidus 1) modified dehydration test in Thai subjects. *Rama Med J* 1981;4:239-244.
- Young R, Braverman LE, **Rajatanavin R**. Low protein high carbohydrate diet induces alteration of thyronine binding proteins in the rat. *Endocrinology* 1982;110:1607-1612.
- Ruiz M, **Rajatanavin R**, Young R, Taylor C, Brown R, Braverman LE, Ingbar SH. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (A new syndrome potentially confused with thyrotoxicosis) : *N Engl J Med* 1982;306:635-639.
- **Rajatanavin R**, Fournier L, Abreau CM, Braverman LE. Free thyroxine (RIA) concentration (GammaCoat) is spuriously elevated in blood collected in silicon coated vacutainer tubes. *J Nucl Med* 1982;23:751-752.
- **Rajatanavin R**, Fournier L, Dicosimo D, Abreau C, Braverman LE. Elevated serum free T4 RIA in euthyroid patients with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1982;97:865-866.
- Young RA, **Rajatanavin R**, Braverman LE. Age affects the generation of serum thyroxine binding protein by rats fed a low protein-high carbohydrate diet. *Endocrinology* 1983;113:306-308.
- **Rajatanavin R**, Young RA, Braverman LE. Effect of chloride on serum thyroxine binding in Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:388-392.
- Glass AR, Vigersky RA, **Rajatanavin R**, Partridge W, Smallridge RC, Wartofsky L, Burman KB. Low serum thyroxine and high serum triiodothyronine in nephrotic rats: Etiology and implications for bioavailability of protein bound hormone. *Endocrinology* 1984;114:1745 - 1753
- Martino E, Safran M, Achini-Lombardi F, **Rajatanavin R**, Lenziardi M, FayM, Pacchiarotti A, Aronin N, Macchia E, Haffajee C, Odoguardi L, Love J, Bigalle A, Baschieri L, Pinchera A, Braverman L. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic Amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28-34
- **Rajatanavin R**, Safran M, Stoller WA, Mordes P, Braverman LE. Five patients with iodine-induced hyperthyroidism. *Am J Med* 1984;77:378 - 384

- **Rajatanavin R**, Stock JL, Lutton LE, Emerson CH. Radiation associated recurrent hyperparathyroidism. Arch Intern Med 1985;145:154-155
- Young RA, **Rajatanavin R**, Moring AF, Braverman LE. Fasting induces the generation of serum thyronine-binding globulin in Zucker rats. Endocrinology 1985;116:1248-1252
- **Rajatanavin R**, Liberman C, Lawrence GD, D'Arcangues CM, Young RA, Emerson CH. Euthyroid hyperthyroxinemia and thyroxine binding prealbumin excess in islet cell carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:17-21
- Young RA, **Rajatanavin R**, Braverman LE, Tennant BC. Seasonal changes in serum thyroid hormone binding proteins in the Woodchuck (*Marmota monax*). Endocrinology 1986;119:967-971
- Allen EM, **Rajatanavin R**, Nogimori T, Cushing G, Ingbar SH, Braverman LE. The effect of Methimazole on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the Diabetes - prone BB/W rat. Am J Med Sci 1986;292:267-271
- Chongthammakun S, **Rajatanavin R**, Pavasuthipaisit K. A human pituitary adenoma secreting thyrotropin, prolactin and growth hormone : immunohistochemical and radioimmunoassay studies. Rama Med J 1987;10:23-37
- Yeo PPB, Yabu Y, Etzkorn TR, **Rajatanavin R**, Braverman LE, Ingbar SH. Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia (FDH) : A four generation study. J Endocrinol Invest 1987 ; 10:33-38
- **Rajatanavin R**, Teeravaninthorn U, Ariyaprakai W, Sriprapadaeng A. Late onset steroid 21 hydroxylase deficiency: A variant of adrenal hyperplasia, report of 2 cases. Rama Med J 1987;10:200-206.
- **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Chalayondeja W, Jittivanich U. Comparison of the measurement of serum TSH concentration by a supersensitive immunoradiometric assay and conventional radioimmunoassay in various types of hyperthyroidism and hypothyroidism. J Med Assoc Thai 1988;71:204-208
- **Rajatanavin R**, Suvachitanont O, Chailurkit L. Amiodarone induced hypothyroidism. Intern Med 1988;4:30-33
- **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Srisupandit S, Tungtrakul S, Boonyaratavej S: Trophoblastic hyperthyroidism (clinical and biochemical features of 5 cases). Am J Med 1988; 85: 237-44

- **Rajatanavin R**, Pitchayayothin N, Namking M, Pavasuthipaisit K, Himathongkam T. Pituitary function tests in patients with Sheehan's syndrome. J Med Assoc Thai 1988; 71:443-450
- **Rajatanavin R**, Pitchayayothin N, Kongsuksai A, Choksuwattanasakul P, Himathongkam T. Autoimmune thyroiditis in patients with non toxic goiter. J Med Assoc Thai. 1988; 71:659-665
- Ratarasarn C, **Rajatanavin R**, Himathongkam T. Salient clinical features of Sheehan's syndrome J Med Assoc Thai 1988;72:41-47
- **Rajatanavin R**, Patanachak C, Chailurkit L. Iodine induced thyrotoxicosis: a case report. Intern Med 1988;4:147-151
- Sritara P, **Rajatanavin R**, Ratanaprakarn R. Acute respiratory distress syndrome complicating diabetic ketoacidosis. Intern Med 1988;4: 156-159
- **Rajatanavin R**, Warunyuwong C, Boonyaratavej S, Chongthammakun S, Pavasuthipai-sit K. Neoplastic pituitary hyperthyroidism :a variant of the syndrome of inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone. Intern Med 1989;5:12-7
- **Rajatanavin R**, Chiemchanya S, Sathapatayavongs B, Himathongkam T. Subacute thyroiditis presented with prolonged fever and elevation of serum alkaline phosphatase. Intern Med 1989;5:18-22.
- **Rajatanavin R**, Fang SL, Pino S, Laurberg P, Braverman LE, Smith M, Bullock LP. Thyroid hormone antibodies and Hashimoto's thyroiditis in mongrel dogs. Endocrinology 1989;124:2535-2540
- Sumetkul V, Chancharunee S, **Rajatanavin R**, Puavilai G. Diabetic ketoacidosis: sequential changes of biochemical and clinical indices during treatment. Intern Med 1989;5:37-43
- **Rajatanavin R**, Clongsusuek P, Himathongkam T. Lingual thyroid presenting with chronic persistent cough. Rama Med J 1989;12:65-68
- **Rajatanavin R**, Pensuwan S. Spontaneous remission of pheochromocytoma : A case report with 19 years follow-up. Rama Med J 1989;12:252-5.
- **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Teerarungsikul K, Chalayondeja W, Jitivanich U, Puapradit W. Postpartum thyroid dysfunction in Bangkok : a geographical variation in the prevalence. Acta Endocrinol (Copenh) 1990;122:283-7.

- Ongphiphadhanakul B, Puavilai G, Pensuwan S, **Rajatanavin R**. Causes of death in diabetics at Ramathibodi Hospital. Rama Med J 1990;13:76-78.
- Chailurkit L, **Rajatanavin R**. Comparison of basal serum TSH concentration by immuno-radiometric assay and TRH stimulation test in the diagnosis of thyroid dysfunction. J Med Assoc Thai 1990;73:329-34.
- **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Kongsuksai A, Teeravaninthorn U, Himathokgkam T. The effect of amiodarone on the control of hyperthyroidism by prophythiouracil. Clinical Endocrinol (Oxf). 1990;33:193-203.
- **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Kongsuksai A, Chalayondeja W, Sirisriro R, Choksuwatanasakul P. Optimum replacement, suppressive doses and bioavailability of levothyroxine therapy in Thai patients. Intern Med 1990;6: 128-35.
- **Rajatanavin R**, Appel M, Alex S, Yang Y, Reinhardt W, Braverman L. Variable incidence of spontaneous and iodine induced lymphocytic thyroiditis in different lines of the BB/Wor rat. Endocrinology 1991;128:153-57.
- Tantayotai V, Mooya C, **Rajatanavin R**. Self-monitoring of blood glucose concentration in hospitalized diabetic patients. Rama Med J 1991;14:188-190.
- Chailurkit L, **Rajatanavin R**. Influence of sex and age on in vitro thyroid functions in normal Thai subjects measured by enzyme immunoassay. Rama Med J 1991;14:197-201.
- Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**, Chiemchanya S, Chailurkit L, Kongsuksai A, Isarangkul Na Ayuthya W. Systematic inclusion of clinical and laboratory data improves diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy in solitary thyroid nodule. Acta Endocrinol (Copenh) 1992; 126:233-7.
- Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**. Diabetes insipidus : cause of endocrine hyperthermia. J Med Assoc Thai. 1992;75: 127-132.
- Chailurkit L, Sirisriro R, Chalayondeja W, **Rajatanavin R**. The role of basal serum sensitive thyrotropin and triiodothyronine suppression test in goiter with borderline high or high radioiodine uptake. Rama Med J 1992;15:319-24.
- Bunnag P, **Rajatanavin R**, Puavilai G. Clinical course and outcome of Graves' disease during pregnancy. Intern Med 1993;9:11-15.

- Kantachuvesiri S, **Rajatanavin R**, Tanpowpong K, Klongsoosuk P. A case of recurrent thyroid abscess caused by a remnant of the branchial apparatus. *Intern Med* 1993;9: 16-19.
- Naiwatanakul S, **Rajatanavin R**, Kanjanapitak A. Primary aldosteronism presented with rhabdomyolysis. *Intern Med* 1993;9:75-78.
- Chailurkit L, **Rajatanavin R**. Immunochemiluminometric assay for measurement of thyrotropin in various thyroid disorders. *J Med Assoc Thai* 1993;76:501-505.
- **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Sriprapadaeng A, Imsoon L, Sompong V, Teerarungsikul K, Kongsuksai A, Choubtum L, Suebwonglee S, Puapradit W, Siripoonya P, Preeyasombat C. Screening for congenital hypothyroidism. Has its time come? *J Med Assoc Thai* 1993;76;Suppl 2:2-8.
- **Rajatanavin R**, Kongsuksai A, Chailurkit L, Chiemchanya S. Percutaneous tetracycline instillation for sclerosis of recurrent thyroid cysts : a control study. *J Endocrinol Invest* 1994;17: 123-125.
- Chailurkit L, **Rajatanavin R**, Teerarungsikul K. The Performances of newer free thyroxine assays v.s. equilibrium dialysis. *J Med Assoc Thai* 1994;77:25-33.
- Bunnag P, **Rajatanavin R**, Puavilai G, Pensuwan S. Primary adrenocortical insufficiency : 10-year experience at Ramathibodi Hospital. *Intern Med* 1994;10:9-13.
- Bunnag P, **Rajatanavin R**. Polyglandular autoimmune syndrome : Three cases with diverse clinical manifestations. *J Med Assoc Thai* 1994;77:327-33.
- Thai Multicenter Research Group on Diabetes Mellitus. Vascular complications in non-insulin dependent diabetics in Thailand. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:61-9.
- Thai Multicenter Research Group on Diabetes Mellitus. Comparison of non-insulin dependent diabetics in four regions of Thailand. *Intern Med* 1994;10:27-33.
- Chailurkit L, **Rajatanavin R**, Teerarungsikul K. Evaluation of a new direct radioimmuno-assay for serum thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies. *J Med Assoc Thai* 1994;77:337-42.
- Suriyawongpaisal P, Loahachareonsombat W, Kumpoo U, Suksawai P, Supachutikul A, Siriwongpairat P, Angsachon T, Sujaritputtangkul S, Preechapananyakul V, **Rajatanavin R**, Puavilai G. A multicenter study on hip fractures in Thailand. *J Med Assoc Thai* 1994;77:488-95.

- **Rajatanavin R**, Chuahirun S, Chailurkit L, Srisupundit S, Tungtrakul S. Virilization associated with choriocarcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995;18:633-5.
- Sonthikaew S, **Rajatanavin R**, The efficiency of diabetic control in Bangkok : a study from Bangkok Metropolitan Health Centers. *Intern Med* 1995;11:55-61.
- Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Piasue N, Teerarungsikul K, Sirisriro R, Komindr S, Puavilai G. Serum testosterone and it relation to bone mineral density and body composition in normal males. *Clin Endocrinol* 1995;43:727-33.
- Sriphrapadang A, Chailurkit L, Suthivechvorakul K, **Rajatanavin R**. Iodine content in iodized salt and marine salt in Thailand. *Rama Med J* 1995;18:202-5.
- Chailurkit L, **Rajatanavin R**, Teerarungsikul K, Ongphiphadhanakul B, Puavilai G. Serum vitamin D, parathyroid hormone and biochemical markers of bone turnover in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 1996;79:499-503.
- Ongphiphadhanakul B, Puavilai G, **Rajatanavin R**. Effect of TSH-suppressive doses of levothyroxine on bone mineral density in Thai women. *J Med Assoc Thai* 1996;79:565-8.
- Chailurkit L, **Rajatanavin R**, Teerarungsikul K. Evaluation of five commercial kits for free thyroxine estimation by comparison with equilibrium dialysis method in nonthyroidal illness. *J Med Assoc Thai* 1996;79:661-6.
- Bunnag P, **Rajatanavin R**, Puavilai G, Kanjanapitak A, Chuapetcharasopon C, Chiemchanya S, Leelachaikul P. Brown tumors of primary hyperparathyroidism mimicking pleural masses. *Intern Med* 1996;12:40-3.
- **Rajatanavin R**, Suthivechvorakul K, Chailurkit L, Bunnag P. Treatment of growth hormone producing pituitary tumors by octreotide. *Intern Med* 1997;13:4-9.
- Tangtrakul S, Srisupandit S, Chailurkit L, **Rajatanavin R**. Pre-evacuation serum CA 125 in complete hydatidiform mole. *Gynecol Oncol* 1997;64, 487-9.
- **Rajatanavin R**, Unachak K, Winichakoon P, Chailurkit L, Vilasdechanon N, Tananchai P, Wanarata L, Srinawat S. Neonatal thyrotropin profile as an index for severity of iodine deficiency and surveillance of iodine prophylactic program. *Thyroid* 1997;7:599-604.
- Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Piasue N, Teerarungsikul K, Sirisriro R, Komindr S, Puavilai G. Prediction of low bone mineral density in

postmenopausal women by artificial neural network model compared to logistic regression model. *J Med Assoc Thai* 1997;80:509-15.

- **Rajatanavin R**, Chailurkit L, Soranasataporn S, Wacharasin R, Chaisongkram P, Amatyakul P, Wanarata L. Endemic cretinism in Thailand: A multidisciplinary survey. *Eur J Endocrinol* 1997;137:349-55.
- Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**, Chanprasertupthin S, Chailurkit L, Piasue N, Teerarungsikal K, Sirisriro R, Komindr S, Puavilai G. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with calcium excretion but not with bone mineral density in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1997;20:592-6.
- Ongphiphadhanakul B, Piasue N, Chailurkit L, **Rajatanavin R**. Suppression of bone resorption in early postmenopausal women by intranasal salmon calcitonin in relation to dosage and basal bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1998;62:379-82
- Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**, Chanprasertyothin S, Piasue N, Chailurkit L, Sirisriro R, Komindr S. Estrogen receptor gene polymorphism is associated with bone mineral density in premenopausal women but not in postmenopausal women. *J of Endocrinol Invest* 1998;21:487-93
- Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**, Chanprasertyothin S, Piasue N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998;49:803-9
- Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B, Piasue N, Krittiyawong S, Chanprasertyothin S, Bunnag P, **Rajatanavin R**. The effects of estrogen exposure on bone mass in transsexual men. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998;49:811-4.
- Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyothin S, Piasue N, Chaansirikanjana S, Puavilai G, **Rajatanavin R**. Change in body weight after hormone replacement therapy in postmenopausal women is dependent on basal circulating leptin. *Mauritas* 1998;30:283-8.
- Piasue N, Ongphiphadhanakul B, Chailurkit L, **Rajatanavin R**. Acute suppression of serum intact parathyroid hormone by different calcium preparations in pre and postmenopausal women. *J Asean Fed Endocrine Soc.* 1999;17:50-5.
- Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**, Chanprasertyothin S, Piasue N, Chailurkit L. Serum leptin concentrations in relation to body fat, gender, sex hormones and metabolic covariates in Thais. *J Med Assoc Thai* 1999;82:862-7.
- **Rajatanavin R**, Fisher DA, Chailurkit L, Huang WS, Srisupandit S, and Wu SY. A T2S cross-reactivity material (compound W) in hyperthyroid patients with trophoblastic disease. *Thyroid* 1999;9:989-94

- Ditudompo S, Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyotin S, **Rajatanavin R**. A de novo L330 S point mutation in thyroid hormone receptor beta gene in a Thai female with resistance to thyroid hormone. *Endocrine J* 1999;46:825-9.
- Mahachoklertwattana P, Sriphrapradang A, Supannachart S, Pongsuwan A, Choubtam L, **Rajatanavin R**. Thyroid function in healthy Thai neonates. *J Med Assoc Thai* 1999;82:522-6.
- Mahachoklertwattana P, Phuapradit W, Siripoonya P, Charoenpol O, Thuvasethakul P, **Rajatanavin R**. Five-Year Thyrotropin Screening for Congenital Hypothyroidism in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 27-32.
- Ongphiphadhanakul B, Piasue N, Sae Tung S, Chailurkit L, **Rajatanavin R**. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen *Maturitas* 2000;34:179-84.
- Damrongkitchaiporn S, Ongphiphadhanakul B, Stitchantrakul W, Piaseu N, Chansirikarn S, Puavilai G, **Rajatanavin R**. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis after calcium or combined calcium and calcitriol supplementation in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2000;11:486-92.
- Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyotin S, Payathikul P, Sae Tung S, Piasue N, Chailurkit L, Chansirikarn S, Puavilai G, **Rajatanavin R**. Oestrogen – receptor - α gene polymorphism affects response in bone mineral density to oestrogen in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2000;52:581-5.
- Chanprasertyotin S, Ongphiphadhanakul B, **Rajatanavin R**, Piaseu N, Chailurkit L, Puavilai G. Correlation of apolipoprotein E gene polymorphism to serum lipid concentrations in healthy Thais. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1233-9.
- Damrongkitchaiporn S, Pongsakul C, Stitchantrakul W, Sirkulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Radinahamed P, Karnsombut P, Kunkitte N, Ruang-raksa C, **Rajatanavin R**. Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney International* 2001;59:1088-93.
- **Review articles**
- **Rajatanavin R**, Braverman LE: Euthyroid hyperthyroxinemia. *J Endocrinol Invest* 1983;6:493-505.
- **Rajatanavin R**. Disorders of thyroid hormone binding proteins. *Journal of AFES* 1991;10:8-16.
- **Rajatanavin R**. Postpartum thyroid dysfunction : A view point from South East Asia. *Ann Acad Med Sing* 1993;22:587-92.
- **Rajatanavin R**. Iodine deficiency during pregnancy and the perinatal period. *J Ped Obstet & Gynecol* 1998;24:9-14.

Chapters in Books

Yokoyama N, Taurog A, Alex S, **Rajatanavin R**, Braverman LE. DO TPO antibodies play a role in lymphocytic thyroiditis in the BB/Wor rats? In: Carayon P, Ruf J, eds. Thyroperoxidase and thyroid autoimmunity. London Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. 1990;207:257-265.

Rajatanavin R. Osteoporosis in Thai women : current status and possible approaches to control in Diet, Nutrition and Chronic Disease : an Asian perspective. P. Shetty and C. Gopalan (eds), Smith-Gordon, United Kingdom, 1998,p.71-6.

Publications in Thai

Himathongkam T, Pitchayayothin N, **Rajatanavin R**, Kittiwat N, Chailurkit L, Srisupandit S. Free thyroxine and thyroid binding globulin in different trimesters of pregnancy in the Thai subjects. Rama Med J 1982;5:117-121.

Himathongkam T, **Rajatanavin R** : Calcium and vitamin D Metabolism. Roy Thai Air Force Med Gazet. 1984;30:75.

Rajatanavin R, Himathongkam T, Tantayothai V, Kongsuksai A. The safety of the multiple use of disposable insulin syringes in hospitalized diabetic patients. Thai Med Counc Bull 1985;14:223-227.

Muangman V, Visetsin V, Sripojanat S, **Rajatanavin R**, Chalermpanyakorn P. Renal stone and primary hyperparathyroidism. Thai J Urol 1986;10: 33-42.

Vongsavan N, **Rajatanavin R**. Acromegaly in dental aspects. Mahidol Dental J 1986;6: 12-18.

Rajatanavin R, Tantayotai V, Pothiwara P, Chailurkit L, Teerarungsikul K. Non-insulin dependent diabetic patients at Ramathibodi Hospital : Comparison of results of treatment between medical clinic and DM clinic. Rama Med J 1987;10:183-189.

Rajatanavin R, Tantayotai V, Pothiwara P, Chailurkit L. Insulin dependent diabetic patients at Ramathibodi Hospital : clinical data and result of treatment. Rama Med J 1988; 11: 5-12.

Tantayothai V, Sumrit S, Vorachit M, **Rajatanavin R**. The safety of the multiple use of disposable insulin syringes in ambulatory diabetic patients. Thai Med Conc Bull 1989; 18:70-77.

Rajatanavin R. Osteoporosis. Rheumatism Bulletin 1992;3:5-15.

Wilasdejanon N, Unachak K, Klinsukon P, Taya P, **Rajatanavin R**. The comparison study of Thai's and imported TSH immunoradiometric assay kits. Thai J Radiol 1993;30:11-20.

ผู้ร่วมงานวิจัย

ปิยะมิตร ศรีธรา

Piyamitr Sritara

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี โทรศัพท์: 02 2011617 แฟกซ์: 02 2011618

Present Status : Professor of Cardiovascular Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Home Add : 2442/2 Krungthep-Non 50, Bangsue, Bangkok 10800, Thailand

e-mail Address : rapst@mahidol.ac.th Telephone : 0-2201-1627, 201-1612 Fax : 0-2201-1668

EDUCATION & PROFESSIONAL

1974	Junior high school certificate Amnuay Silpa School, Bangkok
1976	High school certificate Triam Udom Suksa School, Bangkok
1980	B.Sc. (Medical Science), Mahidol University
1982	M.D., Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital
1982	ECFMG Certification (345-190-3)
1983	Internship (Chief Intern), Ramathibodi Hospital
1983	Thai Medical License
1983	Visa Qualifying Examination (September 1983)
1983-1985	General Practitioner, Koh Samui Hospital, Suratthanee
1986	Graduate Diplomate in Clinical Science
1985-1987	Residency Training in Internal Medicine, Ramathibodi Hosp
1988	Thai Board of Internal Medicine
1988	Member of Royal College of Physicians (Thailand)
1988	Lecturer in Division of Cardiology, Ramathibodi Hospital.
July 1990	Diploma in Cardiology , Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, University of London
Aug 1990	Certificate of Limited Registration (No: 90/1171), General Medical Council, London, U.K.
Aug-Dec 1990	Research and Clinical Fellow to Prof. A Maseri, Cardiovascular Research Unit, Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, University of London

June 91	Certificate and Diploma in Interactive Video&Computer Technology, Birkbeck College, University of London
Jan 91-Oct 91	Registrar in Cardiology to Dr. R. Greenbaum, Edgware General Hospital, Edgware, Middlesex
July - Oct 91	Honorary Registrar in Cardiology to Dr.C Ilsley, Harefield Hospital, Harefield, Middlesex
Oct 92	Assistant Professor of Medicine, Mahidol University
July 1994	Thai Board of Cardiology, Thailand
1994 - 2006	Committee of Cardiology Board Examination, Thailand
March 1996	Associate Professor of Medicine, Mahidol University
Jan 2002-	Deputy Dean for Medical Informatics, Faculty of Medicine
Oct 2005	Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok
Sep 2006	Professor of Medicine, Mahidol University
Oct 2006-	Deputy head Department of Medicine, Faculty of Medicine
Present	Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok
Dec 2007-	Director of Cardiovascular and Metabolic Center
Present	Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok

HONOUR & AWARDS

1981	Reward for Top Medical Student, Ramathibodi Hospital, Mahidol University
1987	Award for the Best Resident Clinical Study: Royal College of Physicians of Thailand
1989	British Council Scholarship for Diploma Course in Cardiology at Hammersmith Hospital, London
1990	Prachatipok-Rampaipanni Scholarship for Certificate and Diploma in Interactive Video & Computer Technology, London
1991	British Cardiac Society Scholarship for presentation abstract in the XIII Congress of The European Society of Cardiology, Amsterdam, 1991
1995	Best Abstract Award: The second International Conference of Nuclear Cardiology, Cannes, France, April 1995.
2005	Outstanding Physician of the Royal College of Physicians of Thailand

MEMBERSHIPS

The Thai Medical Council

The Medical Association of Thailand

The Royal College of Physician (Thailand)

The British Council Scholars Association of Thailand

The Heart Association of Thailand

Thai Society of Nuclear Cardiology of Thailand

Executive committee Asia-Pacific Society of Atherosclerosis & Vascular Disease

PUBLICATIONS & ABSTRACTS

- 1) Sritara P., Boonpet P., Nantapanit S.; The application of microcomputer in blood-donation system : Thai Med Counc Bull 1985; 14: 1969-1971.
- 2) Sritara P., Sriwattanakomen O.; Pulmonary thromboembolism : Is it that uncommon in Thailand? Presented at Annual Meeting of Thai Heart Association, Chiangrai, 1987.
- 3) Sritara P., Panicheewa S.; Improvement of Inhale Bronchodilator by Low Cost Spacer. Presented at Annual Meeting of Royal College of Physicians of Thailand, Suratthanee, 1987 (Award for The Best Resident Clinical Study).
- 4) Vathesatogkit P., Sritara P., Buri P., Sriwattanakomen O. Pulmonary thromboembolism. Presented at The 10th Asia-Pacific Congress on Disease of the Chest, Taipei, Taiwan, 1987.
- 5) Sriwattanakomen O., Sritara P., Ratanaprakarn R., Tanomsup S. Prophylactic antiarrhythmic therapy with amiodarone in acute myocardial infraction. Presented at Annual Meeting of Thai Heart Association, Bangkok, 1988.
- 6) Chetchotisak P., Sritara P., Komin S. Effect of garlic to blood pressure and lipid profile. Presented at Annual Meeting of Royal College of Physicians of Thailand, April, 1988.
- 7) Sritara P., Rajatanavin R., Ratanaprakarn R.; Acute respiratory distress syndrome complicating diabetic ketoacidosis. Internal Medicine 1989; 6: 858-63.
- 8) El-Tamimi H., Davies G., Crea F., Hackett D., Sritara P., Bertrand O., Maseri A.; Angiographic and functional assessment one week after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1991; 18(3): 178A.
- 9) El-Tamimi H., Davies G., Crea F., Sritara P., Bertrand O., Maseri A. Abnormal vasomotor changes early after coronary angioplasty: A quantitative arteriographic study of their time course. Circulation 1991; 84: 1198-1202.

- 10) El-Tamimi H., Davies G., Crea F., Sritara P., Bertrand O., Maseri A. Inappropriate constriction of small coronary vessels as a possible cause of a positive exercise test early after successful coronary angioplasty. *Circulation* 1991; 84: 2307-12.
- 11) El-Tamimi H., Davies GJ., Crea F., Sritara P., Hackett D, Maseri A. Dissociation between angiographic findings and functional assessment of myocardial ischaemia soon after successful coronary angioplasty. Abstract in British Cardiac Society Annual Meeting, May 1991; (84): 102.
- 12) El-Tamimi H., Davies GJ., Crea F., Sritara P., Hackett D, Maseri A. Angiographic and functional assessment one week after coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1991; 12(S): 262.
- 13) Sritara P., Shanit D., Nouriel H., Nwajiobi CN., Greenbaum R. Effective management of outpatient arrhythmia by transtelephonic monitoring. *Eur Heart J* 1991; 12(S): 331.
- 14) Cibattoni G, Shahrom M, Sritara P, Andreotti F, Davies G, Simonetti BM, Patrono C, Maseri A. Suppression by aspirin of thromboxane (Tx) A2 biosynthesis associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Clin Res* 1991; 39: 395A.
- 15) Greenbaum R., Sritara P., Shanit D., Chan KL. Acute myocardial infarction in Greater London, 1980-1989. Reduced mortality with general adoption of thrombolytic therapy -scope for increased use in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 21A.
- 16) Greenbaum R., Sritara P., Shanit D., Chan KL. Result of HAL1 (Heart Attacks in London) study. Potential for earlier treatment by prehospital initiation of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(3): 178A.
- 17) Shanit D., Sritara P., Anidobe P., Greenbaum R. Paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: diurnal variation in incidence and discordance between symptoms and electrocardiographic findings. *Eur Heart J* 1992; 13(S): 79.
- 18) Andreotti F., Kluff C., Davies GJ., Ujang SB., Sritara P., Lefroy D., Crake T., Patrono C., Maseri A. High-dose aspirin suppresses thrombin generation associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1992; 13(S): 220.
- 19) Shanit D., Sritara P., Greenbaum R.; Paroxysmal Supraventricular Arrhythmia: Diurnal Variation in Incidence and Discordance between Symptoms and Electrocardiographic Findings. *Circulation* 1992; 86: I-858.
- 20) Andreotti F., Kluff C., Ujang MS., Sritara P., Lefroy DC., Crake T., Davies GJ.; Enhanced Thrombin Suppression by High-dose Aspirin During Coronary Angioplasty. *Circulation* 1992; 86(4): I-249.

- 21) Shanit D., Cheng A., Sritara P., Greenbaum R.; Diurnal Variation in Incidence & Discordance Between Symptoms & Electrocardiographic findings in a Rehab Programme For Patients with Paroxysmal Supraventricular Arrhythmia. Abstract in 4th Asian Pacific Congress on Cardiac Rehabilitation, New Delhi, India; December 1993.
- 22) Shanit d., Cheng A., Sritara P., Greenbaum R.; A Transtelephonic Rehabilitation Programme for Patients with Suspected Transient Arrhythmias. Abstract in 4th Asian Pacific Congress on Cardiac Rehabilitation, New Delhi, India; December 1993.
- 23) Sritara P., Likittanasombat K., Boonbaichaiyapruk S., Tanomsup S. Calcium Antagonists (Review Article). *Clinic* 1993; 9(9): 632-8.
- 24) Likittanasombat K., Sritara P., Boonbaichaiyapruk S., Tanomsup S. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (Review Article). *Clinic* 1993; 9(12): 894-901.
- 25) Andreotti F, Ujang SB, Sritara P, Kulf C, Maseri A. High-dose aspirin, thrombin, and coronary angioplasty. *Lancet* 1993; i: 1161.
- 26) Boonbaichaiyapruk S., Sritara P., Likittanasombat K., Tanomsup S. Nitrates in Cardiovascular Disease (Review Article). *Clinic* 1993; 9(11): 741-8.
- 27) Likittanasombat K., Naiwatanakul S., Songchitsomboon S., Sritara P. The Heart-rate-corrected QT Interval in North Eastern Thai Workers. *Rama Med J* 1993; 16: 138-43.
- 28) Songchitsomboon S., Kulapongse S., Likittanasombat K, Naiwatanakul S., Sritara P. Thiamin and Riboflavin Status in North-eastern Thai Workers. *Rama Med J* 1993; 16: 317-22.
- 29) Sritara P. Lai-tai The Un-answered Question. (Editorials). *Rama Med J* 1994;16: 308-10.
- 30) Sritara P, Janvitayanuchit. Improvement of inhaler efficacy by home-made spacer. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 693-97.
- 31) Ciabattoni G, Ujang S, Sritara P, Andreotti F, Davies G, Simonetti BM, Parono C, Maseri A. Aspirin, but not heparin, suppresses the transient increase in thromboxane biosynthesis associated with cardiac catheterization or coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(6): 1377-81.
- 32) Thavornwattanayong W., Sobhonslidsuk A., Sritara P. Accuracy of Oscillometric Blood Pressure Measurement in Clinical Use. *Hypertension* 1994; 3(S):305.
- 33) Sobhonslidsuk A., Thavornwattanayong W., Sritara P. Home Oscillometric BP Monitors in Detection of White-coat Hypertension. Presented at Annual Meeting of Royal College of Physicians of Thailand, April 1994.
- 34) Thaisethawatana P., Sura T., Sritara P. ACE gene polymorphism in Thai coronary heart disease. Presented at Annual Meeting of Royal College of Physicians of Thailand, April 1995.

- 35) Likittanasombat K., Sritara P., Boonbaichaiyapruk S., Tanomsup S. Atrial fibrillation: Treatment and prevention of cerebral embolism. (Review Article). *Clinic* 1995; 11(5): 333-38.
- 36) Andreotti F, Ujang SB, Sritara P, Kluft C, Davies GJ, Maseri A. Can we reduce thrombin generation during coronary thrombolysis or coronary angioplasty ? *Fibrinolysis* 1995; 9(1): 78-80.
- 37) Chandanamattha.P, Sritara P., Sritara C., Boonbaichaipruk S., Likittanasombat K., Tanomsup S. Wall motion abnormality detected by ECG-gated myocardial perfusion study and by echocardiography. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 118.
- 38) Sritara P., Sritara C. Tc-99m Tetrofosmin GSPECT for LVEF estimation. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 116.
- 39) Karnkawinpong O, Sritara P. Tuberculous pericarditis. *Rama Med J* 1995;18: 136-138.
- 40) Greenbaum RA, Morris R, Sritara P, Shanit D, Chan KL. Reduced in-hospital mortality from acute myocardial infarction with general adoption of thrombolytic treatment in the North West Thames health region 1979-1991. *Br Heart J* 1995; 74: 493-496.
- 41) Sritara C, Sritara P, Sirisriro R, Tanomsup S. Tc-99m Tetrofosmin GSPECT in assessment of LVEF during myocardial perfusion study. *Rama Med J* 1996; 19: 214-18.
- 42) Sritara C, Sirisriro R, Chokesukwatanasakul P, Sritara P. Myocardial Perfusion. (Review article). *Clinic* 1996; 12(10): 287-300.
- 43) Boonbaichaiyapruk S, Panpunnang S, Siripornpitak S, Nitjanich S, Sritara C, Sritara P. Utilization of Electron Beam CT Scan in Diagnosis of Pulmonary Embolism. *J Med Assoc Thai* 1997; 80(8): 527-33.
- 44) Boonbaichaiyapruk S, Chandhanamatta P, Sritara C, Sritara P. Direct Intracoronary Tc99m MIBI Injection and Conventional Intravenous Route. *Thai Heart J* 1998; 11(2): 39-44.
- 45) Sritara P: Wines and heart diseases. (Review article) *Siriraj Hospital Gazette* 1997; 49(3): 262-272
- 46) Sritara P, Tanphaichitr V, Kositchaiwat C, et al., for EGAT Study Group. Mortality among a cohort of officials of the Electricity Generating Authority of Thailand. The EGAT Study. Presented at Annual Meeting of Royal College of Physician, Cha-Am April 1998
- 47) Buranakitjaroen P, Sritara P, Puawilai W. Acceptability and tolerability of Lacidipine in hypertensive patients. *Siriraj Hosp Gaz.* 1998; 50: 702-709
- 48) Moleeruekpoom V, Sritara P. Syncope: A difficult issue for diagnosis. (Review article) *Clinic* 1998; 162 (4): 381-389

- 49) Cheepudomwit S, Boonbaichaiyapruck S, Yamwong S, Likittanasombat K, Tanomsup S, Sritara P, Tanphaichitr V, Lochaya S. Left ventricular hypertrophy; Cardiovascular and Total Mortality from a 12-year cohort of EGAT Study. Presented at Annual Meeting of Royal College of Physician, Cha-Am April 1998. (Abstract)
- 50) Ungkanont A, Sritara P, Tunlavadechanon S, et al. Hemoglobin level and fibrinogen level in relation to demographic and anthropometric parameters in the employee of the Electricity Generating Authority of Thailand . Presented at International Society of Hematology, Asian-Pacific division, Bangkok October 1999. (Abstract)
- 51) Sirikulchayanonta C, Sritara P, Pattaraarchachai J, Aziz M. Modifiable Major Risk Factors of Coronary Heart Disease among Thai Males 35-65 Years Old at Ramathibodi Hospital, Bangkok, 1994-1996. Thai J Epidemiol 2000 ; 8(1) : 1-7
- 52) Angchaisuksiri P, Pingsuthiwong S, Aryuchai K, Busabaratana M, Sura T, Atichartakarn V, Sritara P. Prevalence of the G1691A Mutation in the Factor V Gene (Factor V Leiden) and the G20210A Prothrombin Gene Mutation in the Thai Population. Am J of Hematology. 2000; 65 : 119-122.
- 53) Cheepudomwit S, Chapman N, Lochaya S, Neal B, Woodward M, Sritara P. Cardiovascular risk factors in a cohort of 3,499 Thais from 1985-1997. Abstract present in The European Society of Cardiology Annual Congress ; Stockholm, September 1-5, 2001.
- 54) Boonbaichaiyapruck S., Mahanojda N., Suthichaiyakul T., Moleererkpoom V., Benjanuwatra T, Piamsomboon C., Sookanadachai B., Sirithunyanont J., Panpunuan P., Cheepudomvit ., Sritara P. Efficacy and Safety of Starting Treatment with 20 mg Simvastatin for Correcting Hypercholesterolemia in Thai Patients. Intern Med J Thai 2001; 17(4) :291-296.
- 55) Ngarmukos P, Koanantakul B, Sukonthasarn A, Sritara P, et al. Assessment of Perindopril's Efficacy on Arterial Distensibility in Mild to Moderate Hypertension. J Med Assoc Thai 2001; 84: 1006-1014.
- 56) Temcharoen P, Vorapongsathorn T, Pradipasen M, Sritara P. A longitudinal causal relationship among cardiovascular risk factors in the employees of the government savings bank. J Med Assoc Thai. 2002 Aug;85(8):863-74.
- 57) Chukaew p, Yamwong S, Sritara P, Boonbaichaiyapruck S, Sriwattanakomen O, Likittanasombat K, Chanokovat C. Systemic Embolism in Rheumatic Mitral Stenosis with Sinus Rhythm. Thai Heart Journal. 2002;15 (1): 11-17.

- 58) Thanapathomsinchai S, Chittamma A, Pienvichit P, Boonbaichaiyapruk S, Cheepudomwit S, Sritara P, Tanomsup S, Yamwong S, Lolekha P. Clinical and Angiographic Findings in Patients with Unstable Angina and Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction According to Serum Cardiac Marker. Thai Heart Journal. 2003;16 (1): 23-30.
- 59) Srisinroongruang T, Sritara P, Yamwong S, Lolekha P, Komoltri C, Tanomsup S. Diagnostic Level of Cardiac Troponin T in Non-ST Elevation Myocardial Infarction Patients with Renal Impairment. Thai Heart Journal. 2003; 16 (3): 65-72.
- 60) Chaiworramukkun J, Yamwong S, Sriwattanakomen O, Cheepudomwit S, Suwanjutah T, Chandanammattha P, Lolekha P, Sritara P. Value of Plasma N- Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) for the Detection of Left Ventricular Dysfunction in Elderly Population. Thai Heart Journal. 2003; 16 (4): 117-126.
- 61) Sritara P, Cheepudomwit S, Chapman N, Woodward M, Kositchaiwat C, Tulayadechanon S, Sura T, Hengprasith B, Tanphaichitr V, Lochaya S, Neal B, Tanomsup S, Yipinsoy T. Twelve-year changes in vascular risk factors and their associations with mortality in a cohort of 3,499 Thais: The Electricity Generating Authority of Thailand Study. International Journal of Epidemiology 2003;32:461-468.
- 62) The InterASIA Collaborative Group. Cardiovascular risk factor levels in urban and rural Thailand- The International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterASIA). European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 2003;10(4): 249-257.
- 63) Moleerergpoom W., Suar T., Sritara P. Association between Serum Homocysteine, Folate and B12 Concentration with Coronary Artery Disease in Thai Patients. J Med Assoc Thai 2004;87(6):674-8.
- 64) Jiengwattana V, Atichartakarn V, Sritara P, Boonbaichaiyapruk S, Yamwong S, Sriwattanakomen O, Cheepudomwit S, Aryurachai K, and Archarit N. Aspirin resistance in Thai Patients with Acute Coronary Syndrome. Thai Heart Journal. 2004; 17(2): 51-57.
- 65) Piyasirisilp N, Sritara P, Tangchareonsathien V, Yamwong S, and Cheepudomwit S. Hospital Cost of Acute Coronary Syndrome in Ramathibodi Hospital, 2002-03. Thai Heart Journal. 2004; 17(2): 67-75.
- 66) Chularojanamontri P, Sriwattanakomen O, Sritara P, Yamwong S, Tanomsup S, and Atamasirikul K. Value of D-dimer for Evaluation of Left Atrial Thrombus Before Percutaneous Transvenous Mitral Commissurotomy. Thai Heart Journal. 2004; 17 (3): 97-104.

- 67) Chittamma A, Roberts W.L, Sritara P, Cheepudomwit S, Suriyawongpaisal P, and Lolekha P.H. Comparison of two homogeneous HDL cholesterol methods in a large population study. Clin Biochem. 2004 Sep; 37(9):745-9.
- 68) Suandork P, Yamwong S, Sritara P, Sriratanagomane O, Ngarmukos T, Atamasirikul K, and Soisamrong A. D-dimer/Fibrinogen Ratio : A Novel Diagnostic Marker for Predict Intracardiac Thrombus in Atrial Fibrillation. Thai Heart Journal 2005; 18 (4): 135-141.
- 69) Lolekha P.H, Chittamma A, Roberts W.L, Sritara P, Cheepudomwit S, Suriyawongpaisal P. Comparative study of two automated high sensitivity C-reactive protein methods in a large population. Clin Biochem. 2005 Jan; 38(1):31-5.
- 70) Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, Stitchantrakul W, Krittaphol V, Lolekha P, Cheepudomwit S, Yipintsoi T. Risk factors for development of decreased kidney function in a Southeast Asian population: A 12-year cohort study. J Am Soc Nephrol. 2005 Mar; 16(3):791-9.
- 71) Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, and Sritara P. Risk Indicators of Periodontal Disease in Older Thai Adults. J Periodontol. 2005; 76(4):62-69.
- 72) Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, Sritara P, Cheepudomwit S, Yamwong S, Yiptinsoi T, Rajatanavin R. A Risk Score for Predicting Incident Diabetes in Thai Population. Diabetic Care. 2006; 29(8): 1872-1877.
- 73) APCSC Writing committee. The effect of modifiable risk factors on pancreatic cancer mortality in populations of the Asia-Pacific region. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2006; 15(12): 2435-2440.
- 74) APCSC Writing committee. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia.J. Epidemiol. Community Health 2007; 61:115-21.
- 75) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Prevalence of diabetes mellitus and population attributable fractions for coronary heart disease and stroke mortality in the WHO South-East Asia and Western Pacific regions. Asia Pac J Clin Nutr 2007; 16(1): 187-192.
- 76) APCSC Writing committee. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. 2007; 61(2):115-121.
- 77) Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S, Domrongkitchaiporn S, Unkurapinun N, Pakpeankitvatana V and Sritara P. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. Kidney Int. 2007 Apr;71(7): 693-700.

- 78) Aekplakorn W, Pakpeankitvatana V, Lee C, Woodward M, Barzi F, Yamwong S, Unkurapinun N and Sritara P. Abdominal Obesity and Coronary Heart Disease in Thai Men. *Obesity*. 2007 Apr; 15(4): 1036-42.
- 79) Tanomsup S, Aekplakorn W, Sritara P, Woodward M, Yamwong s, Tulayadechanon S, Tatsaneeyapan A, Lim S and Rajatanavin R. A comparison of Components of Two Definitions of the Metabolic Syndrome Related to Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Cohort Study in Thailand. *Diabetic Care*. 2007;30(8) 1-3.
- 80) Sritara P, Sritara C, Woodward M, Wangsuphachart S, Barzi F, Yipinsoi T. Prevalence and Risk Factors of Peripheral Arterial Disease in a Selected Thai Population. *Angiology*. 2007 Nov; 58: 572-578.
- 81) Sritara P, Patoomanunt P, Woodward M, Narksawat K, Tulyadachanon S, Ratanachaiwong W, Sritara C, Barzi F, Yamwong S, Tanomsup S. Associations between serum lipids and causes of mortality in a cohort of 3,499 urban Thais. *Angiology*. 2007 Dec/2008 Jan; 58: 757-763.

Textbook

1. ปิยะมิตร ศรีธรา ยาที่ใช้บ่อยในการช่วยชีวิตขั้นสูง. ใน: สันต์ ใจยอดศิลป์ บรรณาธิการ. หนังสือคู่มือการช่วยชีวิตขั้นสูง สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย และ กระทรวงสาธารณสุข; 1995: 51-68.
2. ปิยะมิตร ศรีธรา Common arrhythmias detection and treatment during exercise. ใน: วิศาล คันทรา รัตนกุล บรรณาธิการ. *Cardiac Rehabilitation*. กรุงเทพมหานคร: Holistic Publishing; 1995: 87-109.
3. ปิยะมิตร ศรีธรา Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Clinical Practice. ใน: รัชตะ รัชตะนาวิณ บรรณาธิการ. *อายุรศาสตร์ก้าวหน้า*. กรุงเทพมหานคร:กรุงเทพเวชสาร; 1995
4. ปิยะมิตร ศรีธรา Pulmonary Thromboembolism. ใน : ถาวร สุทธิไชยากุล บรรณาธิการ. *Cardiology* 1995. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย; 1995: 217-220.
5. ปิยะมิตร ศรีธรา ACE-Inhibitors: Endothelial function and atherosclerosis. ใน: ประวิทย์ ดันประเสริฐ และ สมชาติ โลจายะ บรรณาธิการ. *การใช้ยา ACE-I ในเวชปฏิบัติ*. Text and Journal Publication; 1996.
6. ปิยะมิตร ศรีธรา Basic principle for echocardiogram. ใน: วัชร จามจุรีรักษ์ และ ปิยะมิตร ศรีธรา บรรณาธิการ. *Echocardiography*. กรุงเทพมหานคร: Print express; 1996
7. ปิยะมิตร ศรีธรา ระบบประสาทอัตโนมัติและยาที่เกี่ยวข้อง ใน: สันต์ ใจยอดศิลป์ และ คำรัส ตรีสุโกศลบรรณาธิการ, *การดูแลผู้ป่วยวิกฤต โรคหัวใจ*. กรุงเทพมหานคร: พิมพ์สว; 1997

8. ปิยะมิตร ศรีธรา Role of Endothelium in Acute Coronary Syndrome: Endothelium. ใน: ศุภชัย ไชยธีระพันธ์ และ สมชาย เอี่ยมอ่อง บรรณาธิการ. Text and Journal Publication; 1997
9. ปิยะมิตร ศรีธรา Congestive Heart Failure .ใน: กอบชัย พัววิไล และ อาทิตย์ อังกานนท์ บรรณาธิการ Clinical Medicine Update 1997. กรุงเทพมหานคร: Print express; 1997
10. ปิยะมิตร ศรีธรา เหล้าอ่อนกับโรคหัวใจ. ใน: สมชัย บวรกิตติ, จอห์น พี. ลอฟท์ส และ กฤษฎา ศรีสำราญ บรรณาธิการ. เวชศาสตร์สิ่งแวดลอม ฉบับเฉลิมพระเกียรติ ๗๒ พรรษามหาราช. กรุงเทพมหานคร: เรือนแก้วการพิมพ์ 1999; 1265-1277.
11. ปิยะมิตร ศรีธรา The No Digitalis Treatment of CHF. ใน: อาทิตย์ อังกานนท์, กอบชัย พัววิไล, สุพจน์ ตูลยาเดชานนท์, สมนึก คำรงกิจชัยพร บรรณาธิการ. ประชุมวิชาการ Ramathibodi Clinical Medicine Update 1999. กรุงเทพมหานคร: สวิชาญการพิมพ์ 1999: 1-10.
12. ปิยะมิตร ศรีธรา Breakthrough in the Rx of Congestive Heart Failure. ใน: สว่าง แสงหิรัญวัฒนา, บุญส่ง องค์กรพัฒนกุล, อาทิตย์ อังกานนท์, สุพจน์ ตูลยาเดชานนท์, สมนึก คำรงกิจชัยพร บรรณาธิการ. ประชุมวิชาการ Ramathibodi Clinical Medicine Update 2000. กรุงเทพมหานคร: ภาพพิมพ์ 2000; 5-14.
13. ปิยะมิตร ศรีธรา พยาธิสภาพและพยาธิกำเนิด. ใน: นิธิ มหานนท์, ปิยะมิตร ศรีธรา, สรณ บุญใบชัยพฤกษ์ บรรณาธิการ. กล้ามเนื้อหัวใจ ตายเฉียบพลัน. กรุงเทพมหานคร: โอ. เอส. พริ้นติ้งเฮาส์ สิงหาคม 2543; 19-37.
14. ปิยะมิตร ศรีธรา,ชนิกา ศรีธรา เวชศาสตร์นิวเคลียร์ ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน. ใน: นิธิ มหานนท์, ปิยะมิตร ศรีธรา, สรณ บุญใบชัยพฤกษ์ บรรณาธิการ. กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน. กรุงเทพมหานคร: โอ. เอส. พริ้นติ้งเฮาส์ สิงหาคม 2543; 483-504.
15. ชุตินา ศรีกุลชยานนท์, ปิยะมิตร ศรีธรา, จรรยา ภัทรอาชาชัย และ Muhammad Chondini Aziz ปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้ที่สำคัญ ของโรคหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยชายอายุ 35-65 ปี โรงพยาบาลรามาริบัติ พ.ศ. 2537-2539 : วิทยาการระบาด 2543; 8(1) : 1-8.
16. ปิยะมิตร ศรีธรา Dyslipidemia and Cardiovascular disease. ใน: อรุษา เทพพิสัย, มยุรี จิรภิญโญ, อภิชาติ จิตต์เจริญ, จิตติมา มโนมัย บรรณาธิการ. สุขภาพชาย- หญิงวัยทองยุค 2001. กรุงเทพมหานคร: บริษัทสำนักพิมพ์ข้าวฟ่าง จำกัด มกราคม 2544; 351-360.
17. ปิยะมิตร ศรีธรา Drugs Therapy in Congestive Heart Failure. ใน: สว่าง แสงหิรัญวัฒนา, บุญส่ง องค์กรพัฒนกุล, อาทิตย์ อังกานนท์, สุพจน์ ตูลยาเดชานนท์, สมนึก คำรงกิจชัยพร เพ็ญพรรณวัฒนไกร บรรณาธิการ. ประชุมวิชาการ Ramathibodi Clinical Medicine Update 2001. กรุงเทพมหานคร: ภาพพิมพ์ 2001: 179-186.
18. ศุภชัย ถนอมทรัพย์, ปิยะมิตร ศรีธรา Heart Failure and Progressive Myocardial Dysfunction. ใน: สมปอง ธนไพศาลกิจ, บุญบา ยิ้มขลิบ, สมจิต พุกกะรัตนานนท์, อริยา เลิศชวนะกุล, สุจินตนา แสง

- สายัณห์, นิรมล นราวิวัฒน์ บรรณาธิการ. เวชปฏิบัติทั่วไป เวชศาสตร์ครอบครัว ครั้งที่ 29 เรียนรู้
วิทยาการ มุ่งสาน สาธารณสุขพอเพียง. กรุงเทพมหานคร: เมษายน 2544; 390-405.
19. ปิยะมิตร ศรีธรา Drugs Therapy in Congestive Heart Failure. ใน: ถาวร สุทธิไชยากุล บรรณาธิการ.
Cardiology 2001. กรุงเทพมหานคร: สมาคมแพทย์โรคหัวใจ ในพระบรมราชูปถัมภ์ 2001; 21-29.
 20. พิงใจ งามอุโฆษ, บรรหาร กอนันตกุล, ปิยะมิตร ศรีธรา และคณะ แนวทางการดูแลรักษาความ
ผิดปกติของระดับไขมันในเลือด(Guidelines for Management of Dyslipidemia) ใน: สารราช
วิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: 2545; 19(6): 15-33.
 21. ปิยะมิตร ศรีธรา, ปิยทัศน์ ทศนาวิวัฒน์และสายัณห์ ชีพอุดมวิทย์ ปัจจัยเสี่ยงและระบาดวิทยาของ
โรคหลอดเลือดหัวใจ (Risk factors and epidemiology of coronary artery disease). ใน: วิชา
คันธารัตนกุล และ ระพีพล คุญชร ณ อุษยา บรรณาธิการ. เวชศาสตร์ฟื้นฟูหัวใจ. กรุงเทพมหานคร:
ชมรมฟื้นฟูหัวใจ สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ สิงหาคม 2546;
7-30.
 22. ปิยะมิตร ศรีธรา Overview EGAT Study. ใน: คลินิก. กรุงเทพมหานคร: 2548; 21(11) :911-916.
 23. ชัยชาญ ดีโรจนวงศ์, ปิยะมิตร ศรีธรา, สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร และ วรณี นิธิยานันท์ Group
Consensus Statements of Peripheral Arterial Disease in patients with diabetes mellitus (โรค
หลอดเลือดแดงส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวาน) สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย.
กรุงเทพมหานคร: พฤษภาคม-สิงหาคม 2548; 22(2): 12-18.
 24. ปิยะมิตร ศรีธรา โรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะกล้ามเนื้อหัวใจ ขาดเลือดเฉียบพลัน (Coronary
artery disease & Acute coronary syndrome). ใน: ยากับโรคหัวใจและหลอดเลือด. การประชุม
วิชาการ เกษศาสตร์ ครั้งที่ 4. มกราคม 2549; 1-13.
 25. ปิยะมิตร ศรีธรา วิทยาการระบาดของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ในประเทศไทย. ใน: โสภณ จิรสิริ
ธรรม, ประเสริฐ ไตรรัตน์วรกุล, กำพล เลหาเพ็ญแสง, ประมุข มุทิตางกูร บรรณาธิการ. ศัลยศาสตร์
หลอดเลือด เล่ม 2. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์กรุงเทพ เวชสาร 2549; 1-23.
 26. ปิยะมิตร ศรีธรา ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (Acute Heart Failure). ใน: ทศพล ลี้มพิการณกิจ,
ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, สมนึก สังฆานุภาพ บรรณาธิการ. อายุรศาสตร์ฉุกเฉิน (Emergency in
Medicine). กรุงเทพมหานคร: บริษัทสร้างสื่อ จำกัด 2549; 139-153.

ผู้ร่วมงานวิจัย

ผศ. นพ. สุชาติ ไชยโรจน์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

โทรศัพท์: 02 2011617 แฟกซ์: 02 2011618

Career Summary

- 1990 Cretified Diploma of Thai board of Thoracic Surgery
- 1991 Fellow of the Royal College of Surgeons of Thailand (FRCST)
- 1991-1995 Post Graduate training in Cardiothoracic Surgery at Royal Melbourne Hospital, Melbourne University, Victoria and The Prince Charles Hospital, Queensland, Australia
- 1995 Certification in Cardiothoracic Surgery Training by Royal Australian College of Surgeons (RACS)
- 1998 Fellow of the International College of Surgeons (FICS)
- 1999 Fellow of the American College of Surgeons (FACS)
- 1995-2002 Consultant Cardiac Surgeon, Founder, and Chief of Cardiac Surgery, Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand
- 2004 First Edwards Lifesciences Travelling Scholarship to Michigan University Medical Center with Professor Steve Bolling
- 2002-present Assistant Professor, Cardiothoracic Surgery Unit, Department of Surgery, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Awards

- 2000 *Travelling Award Fellowship*, Asian Society for Cardiovascular Surgery (ASCVS), Fukuoka, Japan
- 2005 *Glaxo Smith and Klines (GSK) Award* for best scientific paper presentation, Joint Conference 15th Asian Congress of Surgery/30th Annual Scientific Meeting of Royal College of Surgeons of Thailand