

# ระดับซีเทอมินอลเทโลเปปไทด์ในน้ำลายผู้ป่วย ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา Salivary C-terminal Telopeptide Levels in Patients with Medication-related Osteonecrosis of the Jaw

อัจฉรา วงศ์ท้าว<sup>1</sup>, วรกัญญา บุรณพัฒน์<sup>2</sup>, คธาวุธ เตชะสุทธธีร<sup>3</sup>

โรงพยาบาลแม่สรวย จังหวัดเชียงราย

<sup>1</sup>ภาควิชาชีววิทยาช่องปากและวิทยาการวินิจฉัยโรคช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

<sup>2</sup>ภาควิชาศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Atchara Wongla<sup>1</sup>, Worakanya Buranaphatthana<sup>2</sup>, Kathawut Tachasuttirut<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mae Suai Hospital, Chiang Rai

<sup>2</sup>Department of Oral Biology and Diagnostic Sciences, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

<sup>3</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

ชม. ทันตสาร 2564; 42(1) : 173-183

CM Dent J 2021; 42(1) : 173-183

Received: 19 February, 2020

Revised: 11 March, 2020

Accepted: 27 May, 2020

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาระดับซีเทอมินอลเทโลเปปไทด์ของคอลลาเจนชนิดที่หนึ่ง (ซีทีเอ็กซ์) ในน้ำลายของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา

**วิธีวิจัย:** ทำการวัดระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 24 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาับยั้งการสลายกระดูกจำนวน 8 คน กลุ่มผู้ที่เคยหรือกำลังได้รับยาับยั้งการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา หรือ กลุ่มเสี่ยง จำนวน 8 คน และกลุ่มผู้ไม่มีประวัติการใช้ยาับยั้งการสลายกระดูก หรือ กลุ่มควบคุม จำนวน 8 คน โดยทำการเก็บน้ำลายจากกลุ่มตัวอย่างด้วยการบ้วน

## Abstract

**Objective:** To determine C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) levels in saliva of patients diagnosed with medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).

**Patients and methods:** The levels of salivary CTX were evaluated in 24 participants; 8 diagnosed with MRONJ, 8 receiving anti-resorptive drugs without MRONJ development (At risk) and 8 without anti-resorptive drug use (Control). Saliva samples were collected by spitting technique for the analysis of salivary total protein and CTX levels.

Corresponding Author:

คธาวุธ เตชะสุทธธีร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร., ภาควิชาศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล  
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50200

Kathawut Tachasuttirut

Assistant Professor Dr., Department of Oral  
and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry,  
Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand  
E-mail: mw\_glow\_tong@hotmail.com

แล้วนำไปตรวจวัดระดับโปรตีนรวมและระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลาย

**ผลการวิจัย:** ระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของกลุ่มผู้ที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา, กลุ่มเสี่ยง และกลุ่มควบคุม มีค่าเท่ากับ  $0.076 \pm 0.018$ ,  $0.106 \pm 0.025$  และ  $0.092 \pm 0.005$  ng/ml ตามลำดับ โดยพบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยามีระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเสี่ยง ( $p=0.011$ ) ในทางตรงกันข้าม ระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของกลุ่มเสี่ยงและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**สรุปผลการวิจัย:** การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกๆที่มีการตรวจวัดระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา โดยกลุ่มผู้ที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยามีระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายลดลง ซึ่งเป็นผลจากการใช้ยายับยั้งการสลายกระดูก แต่อย่างไรก็ตาม ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงระดับซีทีเอ็กซ์ในเลือดเปรียบเทียบกับในน้ำลายของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา รวมถึงทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น ก่อนที่จะนำระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายมาใช้เป็นดัชนีชี้วัดในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา

**คำสำคัญ:** ซีทีเอ็กซ์ ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา ค่าดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของกระดูก

**Results:** The salivary CTX levels in MRONJ, At risk and Control groups were  $0.076 \pm 0.018$ ,  $0.106 \pm 0.025$  and  $0.092 \pm 0.005$  ng/ml, respectively. A statistically significant reduction of the salivary CTX levels was found in MRONJ patients compared with At risk patients ( $p=0.011$ ). In contrast, the salivary CTX levels in At risk and Control groups were not statistically different.

**Conclusion:** This study is the first to determine salivary CTX levels in MRONJ patients. Patients with MRONJ had significant reduction in salivary CTX due to the effect of anti-resorptive medications. However, further studies comparing CTX levels in serum and saliva of MRONJ patients with more participants are still needed prior to the use of salivary CTX as a marker for MRONJ risk assessment.

**Keywords:** C-terminal telopeptide (CTX), medication-related osteonecrosis of jaw (MRONJ), bone biomarker

## บทนำ

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (Medication-related osteonecrosis of jaw หรือ MRONJ) ถูกพบครั้งแรก ในปี พ.ศ.2546 โดยมีรายงานพบผู้ป่วยภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา ในผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับบิสฟอสโฟเนต (Bisphosphonate) ทางหลอดเลือดดำ<sup>(1)</sup> หลังจากนั้นได้มีรายงานจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาเกี่ยวกับการสลายกระดูกกลุ่มอื่น เช่น

ดีโนซูแมบ (Denosumab) และยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (antiangiogenic drugs) เพิ่มมากขึ้น ในปี พ.ศ. 2557 สมาคมศัลยแพทย์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียลแห่งสหรัฐอเมริกา (The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons หรือ AAOMS) จึงได้เปลี่ยนชื่อจากภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้บิสฟอสโฟเนต (Bisphosphonate related osteonecrosis of jaw หรือ BRONJ) เป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา โดย

ได้กำหนดลักษณะอาการของผู้ป่วย เพื่อใช้ในการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกตายจากการใช้ยา ไว้ดังต่อไปนี้ (1) เคยหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาที่ยับยั้งการสลายกระดูก หรือ ยา ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (2) มีกระดูกเปราะหรือมีกระดูกที่สามารถโพรบ (probe) ผ่านรูทะลุในหรือนอกช่องปาก (intraoral/extraoral fistula) ในบริเวณกระดูกขากรรไกร และใบหน้า ระยะเวลาเกินกว่า 8 สัปดาห์ และ (3) ไม่มีประวัติการได้รับการฉายรังสีรักษา หรือมีการแพร่กระจายของ มะเร็งมายังบริเวณกระดูกขากรรไกรและใบหน้า<sup>(2)</sup> นอกจากนี้ อาจพบร่วมกับการมีอาการปวด บวม มีหนอง และมีแผล ในช่องปาก

ถึงแม้ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อย จากการใช้ยาที่ยับยั้งการสลายกระดูก แต่เมื่อเกิดขึ้น อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ได้ค่อนข้างมาก เช่น การมีอาการปวด แผลหายช้า มีกลิ่นปาก การเคี้ยวอาหารลำบาก เกิดการหักของกระดูกขากรรไกร ซึ่งผู้ป่วยอาจต้องใช้เวลาในการรักษาที่ค่อนข้างนาน และไม่สามารถคาดการณ์ถึงผลการรักษาได้ โดยแนวทางการรักษา ในผู้ป่วยภาวะกระดูกตายจากการใช้ยานั้น ขึ้นอยู่กับระยะ ความรุนแรงของโรค เริ่มต้นตั้งแต่การรักษาเชิงอนุรักษ์ ประคับประคอง หรือ กรณีที่รอยโรคมีความรุนแรง อาจต้องทำการรักษาด้วยการผ่าตัดตัดคัดสรร ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรค จึงเป็นเป้าหมายสำคัญในการดูแลจัดการผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ในการเกิดภาวะกระดูกตายจากการใช้ยา ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มี เครื่องมือหรือวิธีการในการตรวจหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ในการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา<sup>(3)</sup>

การตรวจวัดการหมุนเวียนของกระดูก สามารถทำได้โดยการตรวจวัดค่าดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของกระดูก (bone biomarker) ซึ่งค่าดัชนีชี้วัดทางชีวภาพการสลายตัวของกระดูก ในปัจจุบันที่นิยมใช้ คือการวัดระดับซีเทอมินอลเทโลเปปไทด์ของคอลลาเจนชนิดที่หนึ่งหรือซีทีเอ็กซ์ (C-terminal telopeptide of type 1 collagen หรือ CTX) ในเลือด<sup>(4,5)</sup> เนื่องจากซีทีเอ็กซ์เป็นค่าทางชีวเคมีที่มีความไวและความจำเพาะสูงต่อการตรวจโรคทางระบบที่เกี่ยวข้องกับการสลายกระดูก<sup>(5)</sup> โดยเชื่อว่าในระหว่างที่มีการสลายกระดูก คอลลาเจน ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของกระดูกจะถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือด ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาจะมีความเข้มข้นของซีทีเอ็กซ์ในเลือดลดลง<sup>(4)</sup> แต่ปัจจุบันยังคงมีข้อ

ถกเถียงเกี่ยวกับตรวจวัดระดับซีทีเอ็กซ์ในเลือดเพื่อนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการพยากรณ์การเกิดโรค<sup>(6)</sup>

ในปัจจุบันการตรวจน้ำลายยังถูกนำมาใช้ในการตรวจหาสภาวะโรคทางระบบ รวมถึงโรคในช่องปาก<sup>(7)</sup> เนื่องจากในน้ำลายมีส่วนประกอบของดีเอ็นเอ (DNA) อาร์เอ็นเอ (RNA) และไมโครโปรตีนอาร์เอ็นเอ (microprotein RNA) รวมถึงโปรตีนต่างๆ ที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคได้เช่นเดียวกับที่พบในเลือด<sup>(3)</sup> การตรวจน้ำลายมีข้อดี คือสามารถทำได้ง่าย สะดวกรวดเร็ว คนไข้ไม่เจ็บตัว ประหยัดค่าใช้จ่าย รวมถึงลดโอกาสในการแพร่เชื้อเมื่อเทียบกับการเก็บตัวอย่างเลือด<sup>(7)</sup> ดังนั้นการเก็บตัวอย่างน้ำลาย เพื่อนำมาตรวจวัดระดับของค่าทางชีวเคมีของกระดูก จึงอาจเป็นวิธีการหนึ่งที่น่าสนใจในการตรวจประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาได้

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือ เพื่อศึกษาระดับซีเทอมินอลเทโลเปปไทด์ของคอลลาเจนชนิดที่หนึ่ง (ซีทีเอ็กซ์) ในน้ำลายของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา

## วิธีการวิจัย

### รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงวิเคราะห์ ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional analytic study) โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 24 คน ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 8 คน โดยกลุ่มที่หนึ่ง หรือ กลุ่ม MRONJ คือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาที่ยับยั้งการสลายกระดูก (บิสฟอสโฟเนต หรือ ดิโนซูแมบ) และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาตามเกณฑ์ของสมาคมศัลยแพทย์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียลแห่งสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 2014 กลุ่มที่สอง หรือ กลุ่ม At risk คือ กลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาที่ยับยั้งการสลายกระดูก (บิสฟอสโฟเนต หรือ ดิโนซูแมบ) แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา และ กลุ่มที่สาม หรือ กลุ่มควบคุม (control) คือผู้ที่มีสุขภาพร่างกายแข็งแรง ไม่มีประวัติการให้ยาที่ยับยั้งการสลายกระดูก เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงอายุ 50-90 ปี บริบูรณ์ สามารถอดอาหารได้อย่างน้อย 6 ชั่วโมงก่อนการเก็บตัวอย่างน้ำลาย และเป็นผู้ที่ยินยอมหรือสามารถลงนามรับการ

เข้าร่วมวิจัย เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะดำเนินของโรคมะเร็ง หรือมีถุงน้ำหรือเนื้องอกบริเวณกระดูกขากรรไกร ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยากลุ่มพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับการฉายรังสีรักษารอบบริเวณศีรษะและลำคอรวมถึงบริเวณกระดูกขากรรไกร โครงการวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการศึกษาวิจัยในมนุษย์ของคณะทันตแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (เอกสารเลขที่ 53/2018)

### ขั้นตอนการเก็บน้ำลาย<sup>(3)</sup>

ก่อนทำการเก็บน้ำลาย ผู้เข้าร่วมงานวิจัย จะต้องงดรับประทานอาหารและเครื่องดื่ม อย่างน้อย 6 ชั่วโมง และงดแปรงฟันหรือทำความสะอาดช่องปาก ก่อนเก็บตัวอย่างน้ำลายอย่างน้อย 1 ชั่วโมง โดยการเก็บน้ำลายจะทำในตอนเช้าเพียงครั้งเดียว ในช่วงเวลา 07.00-09.00 น. ให้ผู้เข้าร่วมวิจัย นั่งในท่าที่สบาย จากนั้นให้บ้วนน้ำลาย (spitting method) ใส่หลอดเก็บตัวอย่าง ให้ได้ปริมาตรอย่างน้อย 5 มิลลิลิตร โดยไม่นับรวมฟอง หลังจากการเก็บน้ำลาย ให้นำตัวอย่างน้ำลายมาปั่นด้วยเครื่องหมุนเหวี่ยง ที่ระดับความเร็วรอบ 2400 g นาน 15 นาที และนำไปเก็บในตู้แช่แข็ง อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียสไว้จนกว่าจะทำการวิเคราะห์ผล

### ขั้นตอนการวิเคราะห์ผล

ตรวจวัดระดับโปรตีนรวมในน้ำลาย โดยใช้เครื่อง NanoDrop2000c® (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) โดยใช้หลักการการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 280 นาโนเมตร และตรวจวัดระดับซีทีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยวิธี Enzyme-linked immunosorbent assay (Serum Crosslaps® (CTX-1) ELISA, Immunodiagnostic Systems Ltd, Didcot Way, Boldon, UK)

### การวิเคราะห์ผลทางสถิติ

นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS V22.0 (IBM, Armonk, NY, USA) เพื่อหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ( $p < 0.05$ ) โดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบจำแนกทางเดียว (One-way ANOVA) สำหรับการวัดระดับซีที

เอ็กซ์ในน้ำลายของทั้งสามกลุ่ม ใช้การทดสอบแมนนิตนีย์ (Mann-Whitney U test) หาค่าเฉลี่ยของระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาบับยังการสลายกระดูก (MRONJ) กับกลุ่มผู้ที่เคยหรือกำลังได้รับยาบับยังการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (At risk) ในรูปแบบการใส่ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และรูปแบบการกิน และใช้สถิติการทดสอบของครัสคาลวอลล์ (Kruskal Wallis test) สำหรับการวิเคราะห์ผลระดับโปรตีนรวมในน้ำลายของทั้งสามกลุ่ม

## ผลการวิจัย

### 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากการเก็บน้ำลายจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 3 กลุ่ม กลุ่มละ 8 คน รวม 24 คน พบว่าเป็นเพศหญิง 22 คน (ร้อยละ 91.6) เพศชาย 2 คน (ร้อยละ 8.4) มีช่วงอายุเท่ากับ 55-89 ปี ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 73.1 ปี ในจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาบับยังการสลายกระดูก จำนวน 16 คน พบว่า ได้รับยาในรูปแบบการกิน 8 คน (ร้อยละ 50) ได้รับยาในรูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 8 คน (ร้อยละ 50) โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาบิสฟอสเฟตจำนวน 13 คน (ร้อยละ 81.25) และได้รับยาติโนซูแมบจำนวน 3 คน (ร้อยละ 18.75) โดยสาเหตุของการได้รับยาบับยังการสลายกระดูก คือ ภาวะโรคกระดูกพรุน 15 คน (ร้อยละ 93.75) และโรคเม็ดเลือดแดงฝอย 1 คน (ร้อยละ 6.25) และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา คือ การถอนฟัน โดยในกลุ่มผู้เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาทั้ง 8 คน พบว่าตำแหน่งที่เกิดรอยโรค คือ กระดูกขากรรไกรล่าง จำนวน 7 คน (ร้อยละ 87.5) และกระดูกขากรรไกรล่าง จำนวน 1 คน (ร้อยละ 12.5) ดังแสดงในตารางที่ 1

### 2. การตรวจระดับโปรตีนรวมในน้ำลาย

จากการวัดระดับโปรตีนรวมในน้ำลาย พบว่ากลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา มีระดับโปรตีนรวมในน้ำลายเท่ากับ  $5.73 \pm 4.47$  mg/ml กลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาบับยังการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา เท่ากับ  $6.27 \pm 7.13$  mg/ml และกลุ่มควบคุม มีค่าเท่ากับ  $6.69 \pm 2.99$

**ตารางที่ 1** ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร จำนวน 24 คน

**Table 1** Demographic and clinical data of the study and control groups

|                                 | MRONJ     | At risk   | Control   | Total      |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| <b>N</b>                        | 8         | 8         | 8         | 24         |
| <b>Gender</b>                   |           |           |           |            |
| Male                            | 1 (12.5%) | 0         | 1 (12.5%) | 2 (9%)     |
| Female                          | 7 (87.5%) | 8 (100%)  | 7 (87.5%) | 14 (91%)   |
| <b>Age (yr.)</b>                | 75.2      | 74.1      | 70.8      | 73.1       |
| <b>Type of drug</b>             |           |           |           |            |
| Bisphosphonate                  | 6 (65%)   | 7 (87%)   | -         | 13 (81.2%) |
| Denosumab                       | 2 (35%)   | 1 (13%)   | -         | 3 (18.8%)  |
| <b>Routes of administration</b> |           |           |           |            |
| Intravenous                     | 3 (37.5%) | 5 (62.5%) | -         | 8 (50%)    |
| Oral                            | 5 (62.5%) | 3 (37.5%) | -         | 8 (50%)    |
| <b>Risk factor</b>              |           |           |           |            |
| Extraction                      | 8 (100%)  | 8 (100%)  | -         | 16 (100%)  |
| <b>Locations</b>                |           |           |           |            |
| Mandible                        | 7 (87.5%) | -         | -         | 7 (87.5%)  |
| Maxilla                         | 1 (12.5%) | -         | -         | 1 (12.5%)  |
| <b>Bone disease</b>             |           |           |           |            |
| Osteoporosis                    | 7 (87.5%) | 8 (100%)  | -         | 15 (93.8%) |
| Multiple myeloma                | 1 (12.5%) | 0%        | -         | 1 (6.2%)   |

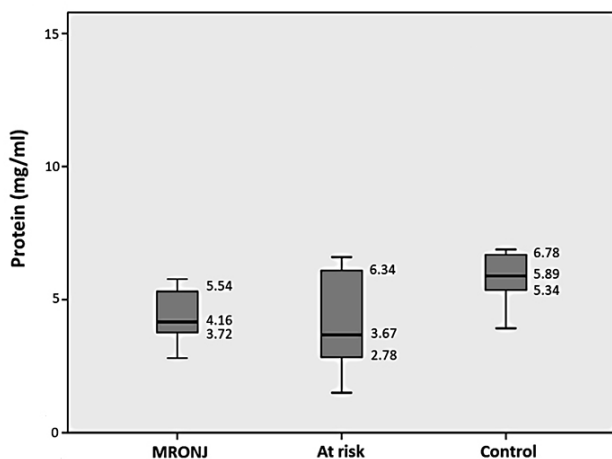
mg/ml ซึ่งเมื่อนำมาวิเคราะห์ผลทางสถิติด้วยวิธีการทดสอบของคริสกาลวัลลิส พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้ง 3 กลุ่ม ( $p>0.05$ ) ดังแสดงในรูปที่ 1

### 3. การตรวจวัดระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลาย

ผลการศึกษานี้พบว่า ซีทีเอ็กซ์สามารถตรวจพบในน้ำลายได้ในทุกกลุ่มตัวอย่าง โดยค่าเฉลี่ยของระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา มีค่าเท่ากับ  $0.076 \pm 0.018$  ng/ml กลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา เท่ากับ  $0.106 \pm 0.025$  ng/ml และกลุ่มควบคุม มีค่าเท่ากับ  $0.092 \pm 0.005$  ng/ml เมื่อเปรียบเทียบระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของทั้งสามกลุ่มพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.011$ ) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา และกลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูกแต่ไม่

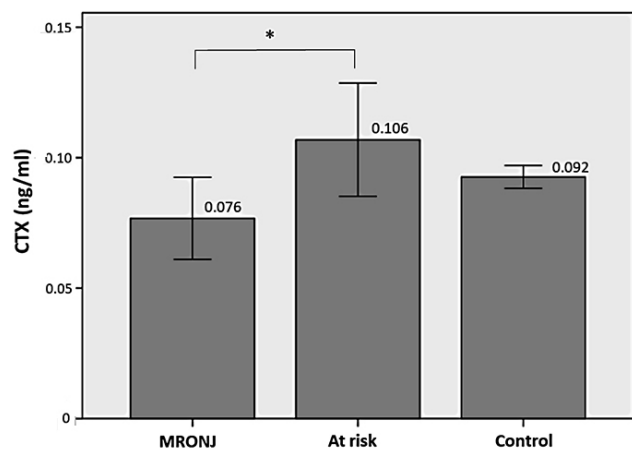
เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตาย ในทางตรงกันข้าม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายระหว่างกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา กับกลุ่มควบคุม และระหว่างกลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูกแต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา กับกลุ่มควบคุม ดังแสดงในรูปที่ 2

นอกจากนี้ เมื่อพิจารณารูปแบบการได้รับยา (route of administration) พบว่า ผู้ป่วยที่เคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูกมีจำนวนทั้งหมด 16 คน แบ่งเป็นผู้ได้รับยาในรูปแบบการกิน (oral route) 8 คน และผู้ได้รับยาในรูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous route) 8 คน โดยเมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาในรูปแบบการกินพบว่า กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (MRONJ;  $n=5$ ) มีระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายต่ำกว่ากลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา



**รูปที่ 1** ระดับโปรตีนรวมในน้ำลาย (mg/ml) ของกลุ่มผู้มีภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา กลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา และกลุ่มผู้ที่ไม่ม่ประวัติการใช้ยาต้านการสลายกระดูก

**Figure 1** The levels of salivary total protein (mg/ml) in patients who were diagnosed with MRONJ, patients receiving anti-resorptive drugs without MRONJ development and participants without anti-resorptive drug use.



**รูปที่ 2** ระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลาย (ng/ml) ของกลุ่มภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา กลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (At risk) และกลุ่มผู้ที่ไม่ม่ประวัติการใช้ยาต้านการสลายกระดูก (control) \*= $p < 0.05$

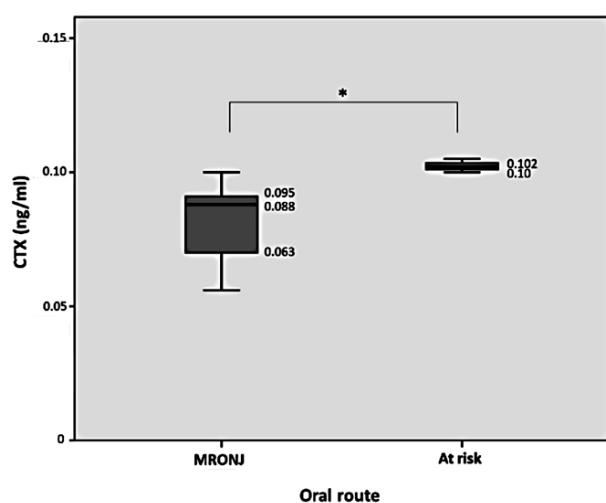
**Figure 2** The levels of salivary CTX (ng/ml) in patients who were diagnosed with MRONJ, patients receiving anti-resorptive drugs without MRONJ development and participants without anti-resorptive drug use. \*= $p < 0.05$

(At risk;  $n=3$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.036$ ) ดังแสดงในรูปที่ 3 ในทางตรงกันข้าม เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาในรูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำพบว่า ระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (MRONJ;  $n=3$ ) ต่ำกว่ากลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (At risk;  $n=5$ ) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ดังแสดงในรูปที่ 4

## วิจารณ์ผลการวิจัย

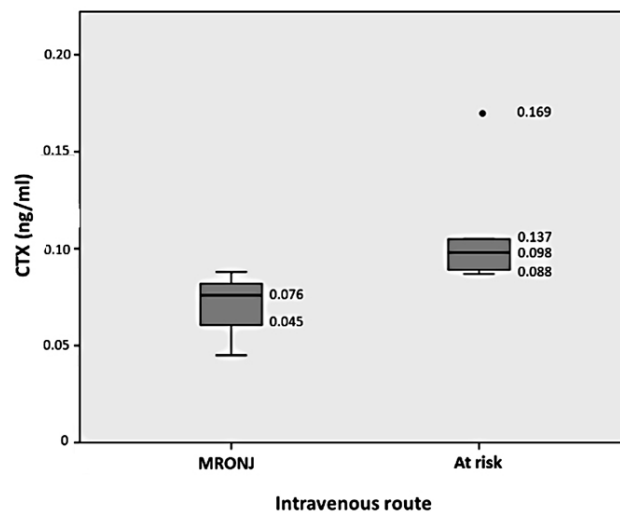
จากการศึกษานี้ พบว่าภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา พบในประชากรเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (7:1) สอดคล้องกับการหลายการศึกษาที่พบว่าเพศหญิงมีอัตราการเกิดโรคมกกว่าเพศชาย<sup>(8-11)</sup> โดยพบว่ามีความชุก (prevalence) ของโรคสูงในประชากรเพศหญิง ซึ่งสัมพันธ์กับโรค

ทางระบบที่พบร่วม คือ โรคกระดูกพรุน และ มะเร็งเต้านม<sup>(12)</sup> โดยในผู้ป่วยภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา ทั้งหมดจำนวน 8 คน พบว่ามี 7 คนที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูกเพื่อรักษาโรคกระดูกพรุน และมีผู้ป่วย 1 คนที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูกเพื่อรักษาโรคมะเร็งมดลูกเพอิมยอโลมา โดยผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้อยู่ในช่วงที่มีการดำเนินของโรค ซึ่งผู้ป่วยได้หยุดการรักษาแล้ว 7 เดือนก่อนถึงวันที่ทำการเก็บน้ำลาย ผู้ป่วยรายนี้จึงสามารถนำมาจัดอยู่ในกลุ่ม inclusion criteria ได้ โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Auzina และคณะ<sup>(13)</sup> พบว่า ระดับซีทีเอ็กซ์ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งมดลูกเพอิมยอโลมาที่ได้รับการรักษาแล้ว เมื่อผ่านไป 6 เดือน จะมีระดับซีทีเอ็กซ์ในเลือดเท่ากับ  $0.47 \pm 0.36$  ng/ml เปรียบเทียบกับก่อนรักษา ซึ่งมีค่าเท่ากับ  $1.12 \pm 0.64$  ng/ml (ลดลงร้อยละ 58) และยังมีค่าใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุม (healthy group) ที่มีระดับซีทีเอ็กซ์ในเลือดเท่ากับ  $0.41 \pm 0.25$  ng/ml เช่นเดียวกับการศึกษาของ Hinge และคณะ<sup>(14)</sup> พบว่า หลังจากติดตามผล



**รูปที่ 3** ระดับซีทีเอกซ์ในน้ำลายของผู้ป่วยที่ได้รับหรือเคยได้รับยาต้านการสลายกระดูกในรูปแบบการกิน (oral route) แบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (MRONJ) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (At risk)  $*=p<0.05$

**Figure 3** The levels of salivary CTX in patients receiving anti-resorptive drugs via oral route in MRONJ (patients diagnosed with MRONJ) and At risk (patients receiving medications without MRONJ development) groups.  $*=p<0.05$



**รูปที่ 4** ระดับซีทีเอกซ์ในน้ำลายของผู้ป่วยที่ได้รับหรือเคยได้รับยาต้านการสลายกระดูกในรูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous route) แบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (MRONJ) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา (At risk)  $*=p<0.05$

**Figure 4** The levels of salivary CTX in patients receiving anti-resorptive drugs via intravenous route in MRONJ (patients diagnosed with MRONJ) and At risk (patients receiving medications without MRONJ development) groups.  $*=p<0.05$

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูกในระยะเวลาหลังการรักษาทันที หลังการรักษา 6 และ 12 เดือน พบว่า ระดับซีทีเอกซ์ในเลือดมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาทั้งหมด 8 คน มีประวัติการถอนฟัน ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการถอนฟันและการรักษาผ่าตัดกระดูกเข้าฟันรอบรากฟัน เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกตายจากการใช้ยา<sup>(2,11,15,16)</sup> โดยเป็นผลจากการที่ยาเข้าไปยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก ทำให้กระบวนการของการสลายของแผล ทำให้เกิดภาวะกระดูกอักเสบ และกระดูกตาย<sup>(15)</sup> โดยตำแหน่งที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตาย คือ กระดูกขากรรไกรล่าง มากกว่ากระดูกขากรรไกรบน ซึ่งสอดคล้องกับ

หลายการศึกษาที่ผ่านมา<sup>(10,17)</sup> เนื่องจากกระดูกขากรรไกรล่างเป็นตำแหน่งที่มีความหนาของกระดูกที่ค่อนข้างมาก และมีเส้นเลือดมาเลี้ยงน้อยกว่ากระดูกขากรรไกรบน นอกจากนี้ บิสฟอสโฟเนตยังมีผลยับยั้งการสร้างหลอดเลือด จึงทำให้กระดูกขากรรไกรล่างมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายได้มากกว่ากระดูกขากรรไกรบน<sup>(17)</sup>

การศึกษาที่ผ่านมา<sup>(18,19)</sup> พบการรายงานผลระดับโปรตีนรวมในน้ำลายของผู้ป่วยโรคเหงือกอักเสบและปริทันต์อักเสบว่ามีระดับสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลจากที่มีการรั่วของพลาสมาโปรตีนจากกระบวนการอักเสบโดยปัจจัยที่มีผลต่อความเข้มข้นและองค์ประกอบของน้ำลาย ได้แก่ อัตราการไหลของน้ำลาย โปรตีนที่ออกมาจากต่อมน้ำลายและของเหลวช่องเหงือก และสภาวะของผู้ป่วยแต่ละคน<sup>(18)</sup> ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติของระดับโปรตีนรวมในน้ำลายระหว่างทั้งสามกลุ่ม ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่กลุ่มตัวอย่างทั้ง 24 คน มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 73 ปี ซึ่งมีสภาวะปริทันต์อักเสบทุกคน จึงทำให้ไม่พบความแตกต่างของระดับโปรตีนรวมในน้ำลาย อย่างไรก็ตามปัจจุบันวิธีการตรวจวัดระดับโปรตีนรวมที่นิยมและเป็นมาตรฐาน คือ การตรวจด้วยวิธี BCA assay<sup>(20)</sup> แต่เนื่องด้วยข้อจำกัดของการวิจัยนี้ทางผู้ศึกษาได้เลือกใช้วิธีการตรวจวัดระดับโปรตีนด้วยวิธีสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (spectrophotometers) โดยมีหลักการวัดปริมาณโปรตีนจากการวัดค่าดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 280 นาโนเมตร ซึ่งสามารถตรวจวัดโปรตีนรวมได้เช่นเดียวกัน โดยการตรวจโปรตีนด้วยวิธีสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ จะสามารถตรวจพบกรดอะมิโนกลุ่มไทโรซีน และทริปโตเฟนได้ แต่จะมีความจำเพาะและแม่นยำน้อยกว่าการตรวจด้วยวิธี BCA assay<sup>(21)</sup> ซึ่งเป็นข้อจำกัดของงานวิจัยครั้งนี้

การศึกษานี้พบว่า กลุ่มผู้ที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา มีระดับซีทีเอกซในน้ำลายต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ซึ่งน่าจะเป็นผลจากที่ผู้ป่วยภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา ถูกรบกวนกระบวนการหายของแผลเนื่องจากเซลล์สลายกระดูกจะถูกยับยั้งการทำงาน ส่งผลให้เกิดกระดูกขากรรไกรตาย จึงทำให้ระดับซีทีเอกซซึ่งเป็นค่าดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของการสลายกระดูกต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่แน่ชัด เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยากับกลุ่มควบคุม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา มีระดับที่สูงกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75) ของกลุ่มที่มีประวัติได้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา ปัจจุบันได้หยุดยาต้านการสลายกระดูกแล้ว แต่ยังมีภาวะกระดูกพรุนหรือกระดูกบางอยู่ จึงอาจทำให้มีระดับซีทีเอกซในน้ำลายที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม สอดคล้องกับการศึกษาของ Pongchaiyakul และคณะ<sup>(22)</sup> พบว่าระดับของซีทีเอกซในเลือดจะเพิ่มขึ้นในกลุ่มประชากร

เพศหญิงที่มีภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่าระดับซีทีเอกซในน้ำลายของกลุ่มผู้ที่ไม่มีประวัติการใช้ยาต้านการสลายกระดูก ซึ่งมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 73 ปี มีค่าเฉลี่ยของระดับซีทีเอกซในน้ำลายเท่ากับ 0.093 ng/ml ซึ่งน้อยกว่าค่าเฉลี่ยระดับซีทีเอกซในน้ำลายจากการศึกษาของ Gursoy และคณะ<sup>(23)</sup> ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.4 ng/ml โดยค่าที่แตกต่างกันนี้ อาจเกิดจากปัจจัยที่แตกต่างกัน โดยปัจจัยที่มีผลต่อระดับซีทีเอกซในเลือด ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ การสูบบุหรี่ ภาวะอดอาหาร (fasting) และการเปลี่ยนแปลงในช่วงเวลาที่ต่างกัน (circadian variation)<sup>(24,25)</sup> ระดับซีทีเอกซจะลดลงเมื่ออยู่ในภาวะอดอาหาร<sup>(26)</sup> โดยแนะนำให้ตรวจวัดระดับซีทีเอกซในช่วงภาวะอดอาหาร ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงค่าเพียงร้อยละ 8.8 ในขณะที่ภาวะไม่อดอาหารจะมีการเปลี่ยนแปลงค่าถึงร้อยละ 35<sup>(27)</sup> จากการศึกษาของ Glover และคณะ<sup>(25)</sup> พบว่า เชื้อชาติ มีผลต่อระดับซีทีเอกซในเลือด โดยเป็นผลมาจากความแตกต่างของรูปแบบการใช้ชีวิต โดยในการศึกษานี้ กลุ่มตัวอย่างจะต้องอดอาหารอย่างน้อย 6-8 ชั่วโมงก่อนการเก็บน้ำลาย แต่ในการศึกษาของ Gursoy และคณะ ไม่ได้รายงานถึงการอดอาหารก่อนเก็บน้ำลาย จึงอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ระดับซีทีเอกซในน้ำลายของการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมา นอกจากนี้ อาจเป็นผลจากปัจจัยรบกวนที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ สภาวะทางกายภาพ (physiological status) อัตราการไหลของน้ำลาย ความข้นหนืดของน้ำลาย ช่วงเวลาในการเก็บ วิธีการเก็บ โภชนาการ สภาวะปริทันต์ รวมถึงยาที่ผู้ป่วยได้รับ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าสภาวะปริทันต์อักเสบ ส่งผลต่อระดับซีทีเอกซในน้ำลาย Miricescu และคณะ<sup>(28)</sup> ได้ทำการวัดระดับซีทีเอกซในน้ำลายของผู้ป่วยกลุ่มโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง ผลพบว่าผู้ป่วยจะมีระดับซีทีเอกซในน้ำลายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบความสัมพันธ์ของระดับซีทีเอกซในน้ำลายกับความลึกของร่องลึกปริทันต์ (pocket depth) ดังนั้นสภาวะโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อระดับซีทีเอกซในน้ำลายสูงขึ้น ซึ่งในการศึกษานี้ทางผู้ศึกษาไม่ได้ทำการคัดผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังออกจากกลุ่มตัวอย่าง เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 75.2 ปี ซึ่งมีภาวะปริทันต์อักเสบเรื้อรังร่วมด้วย

อีกทั้งมีข้อจำกัดในเรื่องที่ผู้ป่วยโรคนี้พบได้น้อยมาก จึงไม่สามารถตัดกลุ่มตัวอย่างที่มีสภาวะปริทันต์ออกไปได้ ดังนั้นระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้อาจเป็นผลมาจากโรคปริทันต์อักเสบ หรือเป็นผลจากการใช้ยับยั้งการสลายกระดูก หรือ อาจเป็นผลจากทั้งสองอย่างร่วมกัน จึงอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาในรูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำพบว่า ระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาต่ำกว่ากลุ่มผู้ที่มีประวัติเคยหรือกำลังได้รับยา ยับยั้งการสลายกระดูก แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจอธิบายได้ว่า การได้รับยา ยับยั้งการสลายกระดูกเข้าทางหลอดเลือดดำ จะเกิดการสะสมของยาที่กระดูกมากกว่าที่ได้รับยาในรูปแบบการกิน ทำให้มีความรุนแรงในการเกิดโรคมากกว่า<sup>(29)</sup> ดังนั้นทั้งสองกลุ่มตัวอย่างซึ่งได้รับยา ยับยั้งการสลายกระดูกทางหลอดเลือดดำ จึงไม่พบความแตกต่างของระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลาย สอดคล้องกับการศึกษาของ Thumbigere-Math และคณะ<sup>(30)</sup> ที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับซีทีเอ็กซ์ในเลือดผู้ป่วยที่ได้รับยา สลายกระดูกในรูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา และกลุ่มที่กำลังได้รับยา แต่ไม่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการนำน้ำลายมาใช้ในการตรวจหาระดับซีทีเอ็กซ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ยับยั้งการสลายกระดูก ซึ่งจากผลการศึกษา สามารถตรวจพบระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายได้ทุกกลุ่มตัวอย่าง ถึงแม้ว่าจะมีปริมาณที่ค่อนข้างน้อย ดังนั้นการตรวจวัดระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลาย จึงอาจนำมาใช้เป็นทางเลือกหนึ่ง ในการตรวจประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาได้เช่นเดียวกับในเลือด แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ อาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัยมีจำนวนน้อย เนื่องด้วยภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยาเป็นโรคที่พบได้น้อยมาก และการศึกษานี้เป็นการศึกษากลุ่มตัวอย่างในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง อีกทั้งยังมีความแตกต่างของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง ทั้งในเรื่องของชนิดหรือรูปแบบของยาที่ได้รับ ระยะเวลาที่ได้รับยา สภาวะ

หรือระยะดำเนินโรค ซึ่งอาจมีผลต่อการศึกษาในครั้งนี้ ดังนั้นจึงควรเพิ่มจำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่ม หรือเพิ่มช่วงเวลาในการศึกษา เช่น การศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) และกำหนดกลุ่มตัวอย่างให้มีลักษณะที่คล้ายคลึงกัน หรือ อาจมีการศึกษาระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายเปรียบเทียบกับซีทีเอ็กซ์ในเลือดเพิ่มเติม ซึ่งจะช่วยให้ผลการศึกษามีความถูกต้องมากขึ้น และช่วยยืนยันผลการศึกษาในครั้งนี้

## สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการตรวจวัดระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา โดยกลุ่มผู้ป่วยภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยามีระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายที่ลดลง ซึ่งเป็นผลจากการใช้ยา ยับยั้งการสลายกระดูก อย่างไรก็ตาม ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงระดับซีทีเอ็กซ์ในเลือดเปรียบเทียบกับในน้ำลายของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา รวมถึงทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น ก่อนที่จะนำระดับซีทีเอ็กซ์ในน้ำลายมาใช้เป็นดัชนีชี้วัดในการประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากการใช้ยา

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร.ธนพัฒน์ ศาสตร์ระจุ ที่ได้ให้คำแนะนำ และช่วยเหลือด้านสถิติ และขอขอบคุณศูนย์วิจัยทางทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่สนับสนุนเครื่องมือและอุปกรณ์ในงานวิจัยครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115-1117.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938-1956.

3. Kolokythas A, Karras M, Collins E, Flick W, Miloro M, Adami G. Salivary biomarkers associated with bone deterioration in patients With medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73(9): 1741-1747.
4. Hutcheson A, Cheng A, Kunchar R, Stein B, Sambrook P, Goss A. A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(8): 1456-1462.
5. Pellegrini GG, Gonzales Chaves MM, Fajardo MA, et al. Salivary bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women: daily and seasonal rhythm. *Clin Oral Investig* 2012; 16(2): 651-657.
6. Kim JW, Kong KA, Kim SJ, Choi SK, Cha IH, Kim MR. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone* 2013; 57(1): 201-205.
7. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(4): 781-791.
8. Soutome S, Hayashida S, Funahara M, et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS One* 2018; 13(7): e0201343.
9. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5356-5362.
10. Otto S, Schreyer C, Hafner S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Cranio-maxillofac Surg* 2012; 40(4): 303-309.
11. Otto S, Troltsch M, Jambrovic V, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43(6): 847-854.
12. Potup P Wk, Klainak K, Piyaattanapan C, Pankla S.R. The association between bone mineral density and biochemical bone turnover markers in women at Thapho diatrict, Pitsanulok province. *Songkla Med J* 2014; 32(2): 63-72.
13. Auzina D, Erts R, Lejniece S. Prognostic value of the bone turnover markers in multiple myeloma. *Exp Oncol* 2017; 39(1): 53-56.
14. Hinge M, Andersen KT, Lund T, et al. Bone healing in multiple myeloma: a prospective evaluation of the impact of first-line anti-myeloma treatment. *Haematologica* 2016; 101(10): e419-e22.
15. Fehm T, Beck V, Banys M, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3): 605-609.
16. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, de Jong EP, et al. Salivary proteomics in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis* 2015; 21(1): 46-56.
17. Fliefel R, Troltsch M, Kuhnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44(5): 568-585.

18. Shaila M, Pai GP, Shetty P. Salivary protein concentration, flow rate, buffer capacity and pH estimation: a comparative study among young and elderly subjects, both normal and with gingivitis and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17(1): 42-46.
19. Henskens YM, van der Velden U, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Protein, albumin and cystatin concentrations in saliva of healthy subjects and of patients with gingivitis or periodontitis. *J Periodontal Res* 1993; 28(1): 43-48.
20. Johnson M. Protein Quantitation. *Mater Methods* 2012; 2: 115
21. Noble JE, Bailey MJ. Quantitation of protein. *Methods Enzymol* 2009; 463: 73-95.
22. Pongchaiyakul C, Kosulwat V, Charoenkiatkul S, Chailurkit LO, Rajatanavin R. The association of dietary calcium, bone mineral density and biochemical bone turnover markers in rural Thai women. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(3): 295-302.
23. Gursoy UK, Kononen E, Huuonen S, et al. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(1): 18-25.
24. Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 6): S30-44.
25. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *J Bone Miner Res* 2009; 24(3): 389-397.
26. Chubb SA. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clin Biochem* 2012; 45(12): 928-935.
27. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(4): 509-516.
28. Miricescu D, Totan A, Calenic B, et al. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand* 2014; 72(1): 42-47.
29. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(12): 2397-2410.
30. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hughes PJ, et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74(4): 738-746.