

การอภิปรายผลการวิจัย

คุณลักษณะของโรคเกลื้อนในประชากรที่นำมาศึกษาคล้ายกับในรายงานที่เคยมีการศึกษา (Faermann J และ Torsten F, 1982) โดยที่สามารถพบในเพศชายได้มากกว่าเพศหญิง สาเหตุอาจเป็นจากปัจจัยจากการทำงานที่มากกว่าหรือสุขอนามัยที่ไม่ดีพอของเพศชายก็ได้ ช่วงอายุที่พบได้มากเป็นช่วง 20-30 ปี ซึ่งอาจจะเป็นจากปัจจัยทางฮอร์โมนเพศชายที่พบมากในช่วงนี้ ไปกระตุ้นการทำงานของต่อมไขมันที่ผิวหนัง ทำให้เชื้อราสามารถเติบโตได้ดี ส่วนระยะเวลาที่ผู้ป่วยเป็นโรคจนถึงมารับการรักษาจะพบมากในช่วง 2-3 เดือน อาจเนื่องมาจากว่าในระยะแรกของผื่นมักจะไม่ค่อยมีอาการ นอกจากอาการคันเล็กน้อย ทำให้ผู้ป่วยส่วนมากไม่ทราบว่าเป็นหรือละเลยที่จะมาทำการรักษา ต่อมาเมื่อผื่นเป็นมากขึ้นจนเป็นผื่นใหญ่หรือสีที่เปลี่ยนแปลงชัดเจน จึงเริ่มมารับการรักษา ส่วนผู้ป่วยอีกกลุ่มที่มีระยะเวลาที่เป็นนานมากกว่า 1ปี มักเป็นพวกที่เป็นเรื้อรังหรือกลับมาเป็นใหม่ภายหลังการรักษาในอดีต ตำแหน่งที่พบโรคมักอยู่ที่ คอ หลังและหน้าอก สาเหตุอาจจะเป็นจากในตำแหน่งดังกล่าวเป็นตำแหน่งที่มีเหงื่อออกมากและมักไม่สามารถทำความสะอาดได้ดีเพียงพอ ทำให้เชื้อราสามารถเติบโตได้ดีในบริเวณนั้น ลักษณะสำคัญของผื่นโรคเกลื้อนได้แก่ ลักษณะจำเพาะของสะเก็ดและการเปลี่ยนแปลงของสีผิว สามารถพบได้ในผู้เข้าร่วมศึกษาทุกราย จึงมีความสำคัญมากในการวินิจฉัยโรค ส่วนอาการคันแม้ว่าสามารถพบได้มากเช่นกันแต่เนื่องจากว่าเป็นอาการแสดงที่ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ทำให้ไม่ค่อยจำเพาะกับโรคมักนัก

จากรายละเอียดจะเห็นได้ภายหลังการแบ่งกลุ่มการรักษาโดยการสุ่มแล้ว จะให้ลักษณะประชากรที่ค่อนข้างคล้ายกัน ทำให้สามารถลดแปรปรวนเนื่องจากลักษณะของประชากรที่ไม่เหมือนกันได้ ส่วนประวัติโรคประจำตัวและการรักษาในอดีต จะช่วยให้สามารถลดปัจจัยภายนอกที่อาจมีผลต่อการรักษาได้

การคำนวณค่าความสัมพันธ์ทางคลินิกกับการตรวจพบเชื้อรา พบว่าการหายจากผื่นแดงอาการคันและไม่พบสะเก็ด มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการตรวจไม่พบเชื้อราโดยใช้ methylene blue ดังนั้นลักษณะทางคลินิกดังที่กล่าวข้างต้นอาจมีประโยชน์ในการติดตามการรักษาผู้ป่วยได้

จากผลการศึกษาครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่า Itraconazole มีผลการรักษาโรคเกลื้อนได้ดีกว่า Placebo อย่างชัดเจน โดยมีอัตราการรักษาหาย 60% เปรียบเทียบกับอัตราการหายของ Placebo ซึ่งเท่ากับ 5% Itraconazole จะมีผลในการรักษาภายหลังการได้รับยา 1 สัปดาห์ โดยมีการลดลงของอาการคันอย่างชัดเจน สะเก็ดที่บริเวณผื่นจะค่อยๆ ดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 ภายหลังการรักษา ส่วนการเปลี่ยนแปลงของสีผิวจะไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงภายใน 1 เดือนหลังการรักษา การตรวจพบเชื้อราทางห้องปฏิบัติการจะค่อยๆ ตรวจพบได้น้อยรายลงภายหลังการรักษา 1 สัปดาห์และสามารถตรวจพบได้เพียง 40% ภายหลังการรักษา 1 เดือน ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา Itraconazole

ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบมีการหายแบบสมบูรณ์ (Completely cure) ภายใน 1 เดือนหลังการรักษาด้วยยา Itraconazole โดยจะพบลักษณะของผื่นขาวและผื่นดำหลงเหลืออยู่ ได้เคยมีรายงานการศึกษากลไกการเกิดสีผิวที่ผิดปกติของ โรคเกลื้อนไว้ดังนี้

1. เชื้อรา *Malassezia furfur* อาจจะกรองแสงอุลตราไวโอเล็ต ทำให้ไม่สามารถเกิดการเข้มข้นของสีผิวได้ภายหลังจากโดนแสงแดด แต่ยังมีรายงานค้างอยู่เนื่องจากว่าสามารถพบผื่นขาวได้ในบริเวณที่ไม่ถูกแสงแดดเช่นบริเวณอวัยวะเพศได้เช่นกัน
2. ปัจจัยของสีผิวเดิม โดยพบว่าผื่นขาวมักจะพบในคนที่ผิวเข้มหรือดำมากกว่าผิวขาว
3. มีการหนาขึ้นของเคอราตินที่ผิวหนังและพบเชื้อราจำนวนมากในผื่นดำ เมื่อเปรียบเทียบกับผื่นขาวและผิวหนังปกติ
4. จากการศึกษาทางพยาธิวิทยาจะพบเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ทำให้เกิดการอักเสบเป็นจำนวนมากในผื่นดำและเชื่อว่าการอักเสบจะสามารถกระตุ้นการสร้างเมลานินที่ผิวหนังได้ ทำให้ผิวหนังมีสีเข้มขึ้นได้
5. พบมีการทำลายของเซลล์ผิวหนัง(keratinocyte) ทั้งในผื่นขาวและผื่นดำของโรคเกลื้อนแต่ไม่พบในผิวหนังปกติ
6. เป็นทฤษฎีที่เชื่อถือมากที่สุดในปัจจุบัน โดยเชื่อว่าลักษณะของผื่นขาวเป็นผลสืบเนื่องจากการขัดขวางกระบวนการเคลื่อนย้ายของเมลานิน และมีความผิดปกติในกระบวนการสร้างเมลานิน โดยพบมีการสร้างเมลานินในไซโทพลาสซึมและมีรูปร่างเล็กกว่าปกติ มีการลดลงของการรวมกลุ่มของเมลานินไซโทพลาสซึมในเมลานินไซต์และเคอราตินไซต์ รวมถึงมีการทำลายบางส่วนของเมลานินไซต์ด้วย โดยพบมีการทำลายต่อไมโทคอนเดรียโดยมีช่องว่างเกิดขึ้น ผลที่กล่าวมาข้างต้นเป็นผลมาจากกระบวนการทำลายเซลล์ของ Dicarboxylic acid (ซึ่งประกอบไปด้วย azelic acid, oleic acid และ vaccinic acid) ต่อกระบวนการสร้างเม็ดสีของผิวหนัง กลไกที่ทำให้เกิดอาจจะเกิดจากมีการรบกวนต่อเอ็นไซม์ของไมโทคอนเดรีย เนื่องจากสามารถพบการเปลี่ยนแปลงของไมโทคอน

เตรียมที่กล่าวมาแล้วหรืออาจจะเป็นผลจากการรบกวนกระบวนการสร้างเม็ดสีโดยตรง โดยพบมีการทำลายของเมลานินไซค์และมีจำนวนของเมลานินไซค์ที่น้อยลงและมีรูปร่างผิดปกติ

ส่วนกลไกการเกิดผื่นคันส่วนมากเป็นผลสืบเนื่องจากปัจจัยหลายๆอย่างเช่น การหนาขึ้นของเคอราตินที่ผิวหนัง การพบเชื้อราเป็นจำนวนมากที่ผื่นและการพบเซลล์เม็ดเลือดขาวซึ่งเป็นผลจากการอักเสบ ทำให้มีการสร้างเมลานินมากขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรมาตรฐานของการใช้ยา Itraconazole โดยใช้ 200 มิลลิกรัม/วัน นาน 5 วัน จะมีอัตราการหาย 85% ซึ่งสูงกว่าอัตราการหายในการศึกษาครั้งนี้ สาเหตุอาจจะเป็นจากว่า เมื่อพิจารณาทางจลศาสตร์วิทยาว่าการให้ยาแบบครั้งเดียวอาจไม่สามารถให้ระดับยาที่ถึงจุดคงตัว (steady stage) ของยาและระดับที่สูงต่อเนื่องเพียงพอที่จะกำจัดเชื้อราได้หมด เมื่อศึกษาการใช้สูตรยาของ Itraconazole ในการรักษาโรคเกลื้อนที่เคยศึกษามา(Cauwenbergh et al, 1987) จะพบว่า

Total Itraconazole dose	Cured	Responders	Not responders
$\geq 1000$ mg	80%	7%	14%
$< 1000$ mg	52%	7%	41%

ตารางที่ 17. เปรียบเทียบการหายของ Itraconazole ขนาดมากกว่าและน้อยกว่า 1000 มิลลิกรัม

ในสูตรยาที่ได้รับปริมาณยา Itraconazole ทั้งหมด  $\geq 1000$  มิลลิกรัม (ส่วนมากจะเป็น 1000 มิลลิกรัม/วัน นาน 10-15 วัน หรือ 200 มิลลิกรัม/วัน นาน 5-7 วัน) จะมีอัตราการหายใกล้เคียงกันคือประมาณ 80% ในขณะที่สูตรยาที่ได้รับปริมาณยา Itraconazole ทั้งหมด  $< 1000$  มิลลิกรัม (ส่วนมากจะเป็น 100 มิลลิกรัม/วัน นาน 5-7 วัน) จะมีอัตราการหายเพียง 52% ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ ดังนั้นปริมาณทั้งหมดของยา Itraconazole ที่ได้รับก็มีส่วนสำคัญต่อผลการรักษา

มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา Itraconazole แบบ 400 มิลลิกรัม/วัน นาน 1 วันกับ 200 มิลลิกรัม/วัน นาน 2 วันและ 200 มิลลิกรัม/วัน นาน 3 วัน ในการรักษา Acute vaginal candidiasis พบว่าให้ผลที่ใกล้เคียงกัน ( 83%, 82%, 89% ตามลำดับ) เนื่องจาก Itraconazole สามารถผ่านมากับสารที่หลั่งมาในช่องคลอด ทำให้มีปริมาณยาสูงมากกว่าระดับยาในเลือดถึง 5-6 เท่า แต่สำหรับในกรณีการรักษาโรคเกลื้อน Itraconazole จะต้องซึมผ่านมากับ sebum มาที่ผิวหนัง

ส่วนบน แม้ว่ามีปริมาณของยาอยู่ใน sebum สูงมาประมาณ 5-10 เท่าของระดับในเลือด แต่ก็จะถูกกำจัดไปพร้อมกับการชำระร่างกายและบางส่วนจะหลุดไปกับผิวหนังที่หมดอายุ ดังนั้นจำเป็นต้องมีระดับของยาที่มีปริมาณสูงและหลังออกมาอย่างต่อเนื่อง เพื่อผลในการกำจัดเชื้อรา

Regimen	Cure rate	recurrent rate
Ketoconazole 400 mg.single dose	80.30%	40%
Itraconazole 400 mg.single dose	60%	25%

ตารางที่ 18. เปรียบเทียบระหว่าง Ketoconazole และ Itraconazole แบบรับประทานครั้งเดียว

ในการศึกษาการใช้ Ketoconazole 400 มิลลิกรัมแบบรับประทานครั้งเดียว พบว่าได้ผลดีในการรักษาโรคเกลื้อน โดยมีอัตราการหาย 80.3% แต่มีอัตราการกลับมาเป็นใหม่สูงถึง 40% จะเห็นได้ว่าสามารถใช้ในการรักษาโรคเกลื้อนได้ดีกว่า Itraconazole ในขนาดเดียวกัน สาเหตุอาจจะเป็นจากว่า ถ้าดูจากค่า MIC ของยาต่างๆต่อ *Pityrosporum* (Clissold SP. et al, 1989) ดังรายละเอียดในตารางด้านล่างนี้

P.ovale strain	MIC				
	Ketoconazole	Itraconazole	Clotrimazole	Econazole	Miconazole
1	0.02	0.1	0.4	0.4	0.8
2	0.05	0.1	0.1	0.2	0.4
3	0.05	0.1	0.1	0.2	0.2
4	0.05	0.1	0.4	0.4	0.8
5	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
6	0.05	0.1	0.4	0.4	0.8

ตารางที่ 19. เปรียบเทียบค่า MIC ของยาต่างๆต่อเชื้อ P.ovale

จะเห็นได้ว่า Ketoconazole มีค่า MIC ต่างจาก Itraconazole มาก จึงต้องการปริมาณยาไม่มากนักในการทำลายเชื้อรา รวมทั้งเมื่อพิจารณาทางเภสัชศาสตร์จะพบว่า Ketoconazole

สามารถหลังมาถึงผิวหนังทางเหงื่อในปริมาณที่สูงมาก ซึ่งเพียงพอที่จะกำจัดเชื้อราได้ แต่สำหรับ Itraconazole แม้ว่าจะสามารถหลังผ่านเหงื่อได้เช่นกัน แต่ก็ยังเป็นปริมาณที่น้อยมาก ส่วนใหญ่ต้องผ่านมาทาง sebum ซึ่งปริมาณก็ยังไม่สูงเพียงพอ

ในการศึกษาครั้งนี้พบอัตราการกลับมาเป็นโรคใหม่ (recurrent rate) 25% ซึ่งค่อนข้างสูง เนื่องจากว่าไม่สามารถที่จะแยกได้ว่าเกิดจากการกลับมาเป็นใหม่ (relapse) หรือการได้รับเชื้อใหม่ (reinfectrd) เพราะจะต้องใช้การทดสอบทางห้องปฏิบัติการมาช่วย โดยถ้าผลการเพาะเชื้อในช่วงที่เกิดโรคใหม่ได้ชนิดของเชื้อราที่ต่างจากการเพาะเชื้อในครั้งแรก หรือต้องใช้การตรวจหาแอนติเจนเพื่อบอกชนิดของเชื้อราที่แตกต่างกัน ซึ่งเป็นการยุ่งยากในการปฏิบัติจริง เมื่อเปรียบเทียบกับค่าการกลับมาเป็นใหม่ของยา Ketoconazole 400 มิลลิกรัมแบบรับประทานครั้งเดียว ซึ่งเท่ากับ 40% จะเห็นได้ว่ามีค่าที่ต่ำกว่ามาก ซึ่งอาจจะเป็นจากคุณสมบัติของยา Itraconazole ที่สามารถคงอยู่ที่ผิวหนังได้เป็นระยะเวลายาวนานกว่า

ผลข้างเคียงของยา Itraconazole ในการศึกษาครั้งนี้พบเพียง 1 รายที่มีอาการคลื่นไส้ และเวียนศีรษะ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในการตรวจเลือดในห้องปฏิบัติการ ซึ่งสอดคล้องกับในรายงานที่เคยมีการศึกษาผลข้างเคียงจากการใช้ยา Itraconazole ไว้โดยพบว่าสามารถทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ อาการทางระบบทางเดินอาหารเช่นคลื่นไส้ อาเจียร ปวดมวนท้องหรือท้องเสีย แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับซึ่งสามารถพบได้หลังการใช้ยา Ketoconazole