บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาเชื้อก่อโรคราที่เล็บเป็นที่สนใจกันอย่างมากในต่างประเทศ เนื่องจากเชื้อต่างชนิดกันตอบสนองต่อยาที่ใช้ในการรักษาต่างกัน ในประเทศกลุ่มยุโรป และอเมริกาส่วนใหญ่พบว่าผลการเพาะเชื้อราจากเล็บที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคราที่เล็บขึ้นเป็นเชื้อ dermatophytes มากที่สุด[8,9,10] ในขณะที่ประเทศกลุ่มตะวันออกกลาง[12] อินเดีย[29] รวมทั้งผลการเพาะเชื้อจากเล็บในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์[4]พบเป็นเชื้อ *Candida* มากที่สุด การรายงานผลส่วนใหญ่ไม่ได้ใช้ Criteria ที่ชัดเจนในการแปลผลการเพาะเชื้อ ซึ่งเชื้อ *Candida* อาจเป็นเพียง contaminants ได้ การศึกษานี้ทำเพื่อหาความชุกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* ในผู้ป่วยนอกคลินิกโรคผิวหนังของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยอาศัย Criteria ของ Haneke ที่ใช้บ่งบอกว่า yeasts หรือ molds นั้นเป็นเชื้อก่อโรค[8] นอกจากนั้นยังมีการเพาะเชื้อซ้ำในอีก 2-3 สัปดาห์มาซึ่งได้เชื้อ *Candida* สายพันธุ์เดียวกับครั้งแรก ดังนั้นจึงสามารถขจัดเชื้อ *Candida* ที่เป็น contaminants ออกไปได้ จากผลการวิจัยสามารถแยกอภิปรายเป็นหัวข้อต่าง ๆ ได้ดังนี้

<u>ความชุกของโรคราที่เล็บจาก *Candida*</u>

ความชุกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* ตาม Criteria ของ Haneke[8]ในผู้ป่วยนอกคลินิกโรคผิวหนังของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่กันยายน พ.ศ. 2540 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2541 คิดเป็นร้อยละ 0.08 หรือ 8 ต่อ 10,000 ราย เมื่อเทียบกับความชุกของผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคราที่เล็บพบได้ร้อยละ 0.26 หรือ 26 ต่อ 10,000 ราย และความชุกของผู้ที่มีความผิดปกติจากการตรวจเล็บด้วยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา หรือการเพาะเชื้ออย่างน้อย 1 อย่างพบได้ร้อยละ 0.2 หรือ 20 ต่อ 10,000 ราย นับว่าโรคราที่เล็บจาก *Candida* ตาม Criteria ดังกล่าว[8]พบได้ในสัดส่วนไม่น้อยในโรคราที่เล็บ

ในการศึกษานี้พบว่าผลการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อ *Candida* ถึงร้อยละ 65 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Nsanze[12] ในสาธารณรัฐอาหรับซึ่งพบเชื้อ *Candida* ร้อยละ 64 แต่ต่างกับการศึกษาของ Meinonof ในประเทศเยอรมัน[8] Walshe[9] และ Clayton[10] ในประเทศอังกฤษซึ่งผล

การเพาะเชื้อขึ้น *Candida* ร้อยละ 29.2 , 33 และ 17 ตามลำดับ ซึ่งสามารถอธิบายได้จากสภาพภูมิอากาศที่แตกต่างกันมีผลต่อการเจริญและการก่อโรคของเชื้อที่แตกต่างกัน

ลักษณะผู้ป่วย

1. เพศ

เมื่อเปรียบเทียบชนิดของเชื้อราที่ได้จากการเพาะเชื้อจำแนกตามเพศ พบว่าในเพศชายพบเชื้อ Dermatophytes และ เชื้อ *Candida* ได้ใกล้เคียงกัน ในขณะที่เพศหญิงพบเชื้อ *Candida* ได้มากกว่าเชื้อ Dermatophytes ตลอดจนเมื่อทำการหาความชุกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* ตาม Criteria ของ Haneke[8]ในผู้ป่วยนอก คลินิกผิวหนังของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แยกเป็น เพศชาย และเพศหญิง คิดเป็น ร้อยละ 0.06 (6 ต่อ 10,000 ราย) และ ร้อยละ 0.09 (9 ต่อ 10,000 ราย) ตามลำดับ แสดงว่า โรคราที่เล็บจาก *Candida* พบบ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย

2. อายุ

เมื่อคิดความชุกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* ตาม Criteria ของ Haneke[8]แยกตามอายุแล้ว พบได้สูงสุดในช่วงอายุ 61 -70 ปี รองลงมา คือ 51-60 ปี และ 41-50 ปี ตามลำดับ การที่พบโรคราที่เล็บจาก *Candida* บ่อยในเพศหญิงและกลุ่มอายุดังกล่าวสูง อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีภาระหน้าที่เกี่ยวข้องกับงานที่ต้องเปียกชื้นอยู่ตลอด ได้แก่ งานบ้าน ซักผ้า ล้างจาน ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 95 ในผู้ป่วยโรคราที่เล็บจาก *Candida*

3. อาชีพ

การพบโรคราที่เล็บจาก *Candida* ตาม Criteria ของ Haneke[8] สูง ในกลุ่มอาชีพแม่บ้าน (ภาพที่12) และ กลุ่มอาชีพแม่บ้าน คนครัว คนทำความสะอาดเป็นอาชีพที่พบโรคราที่เล็บได้สูงสุด (ร้อยละ 63 ของผู้ป่วยโรคราที่เล็บจาก *Candida*) สามารถอธิบายได้ด้วยลักษณะงานที่ต้องเปียกชื้นอยู่ตลอดเช่นเดียวกัน

4. ประวัติการกระทบกระแทกบริเวณเล็บ

ผู้ป่วยโรคราที่เล็บจาก *Candida* ตาม Criteria ดังกล่าวข้างต้น[8] พบประวัติการกระทบกระแทกบริเวณเล็บเพียงร้อยละ 2 น่าจะอธิบายได้ว่าการกระทบกระแทกบริเวณเล็บเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมในการโรคราจาก *Candida* น้อยกว่าปัจจัยที่ก่อให้เกิดความเปียกชื้น ซึ่งต่างกับ

โรคราที่เล็บจาก molds ซึ่งการเกิดการกระทบกระแทกทำลายแผ่นเล็บเป็นปัจจัยสำคัญ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจมีการกระทบกระแทกบริเวณเล็บโดยไม่ได้สังเกต หรือ ไม่ได้สนใจ

ลักษณะทางคลินิก

1. ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเล็บ

เมื่อพิจารณาถึงลักษณะทางคลินิกในงานวิจัยนี้ พบว่า ลักษณะทางคลินิกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* เป็นแบบ distal and lateral subungual onychomycosis ทั้งหมด และต่างจาก dermatophytes ตรงที่ว่าจะพบมีการบวมแดงบริเวณข้างเล็บ (Paronychia) ได้มากกว่า และ อาจมีแผ่นเล็บบางลงได้ ในงานวิจัยศึกษาอื่น ๆ พบโรคราที่เล็บจาก *Candida* ให้ลักษณะแบบ total dystrophy ได้ แต่มักพบในผู้ป่วย chronic mucocutaneous candidiasis หรือ มีโรคประจำตัว ได้แก่ hypothyroidism , hypoadrenalism , hypoparathyroidism เป็นต้น [8] ในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวจึงมีโอกาสในการพบการเปลี่ยนแปลงแบบ total dystrophy น้อย

2. ตำแหน่งของเล็บที่มีการเปลี่ยนแปลง

ตำแหน่งของเล็บที่พบในโรคราที่เล็บจาก *Candida* ตาม Criteria ของ Haneke[8] จะพบได้ที่นิ้วมือมากกว่านิ้วเท้า ซึ่งสามารถอธิบายได้จากงานที่ต้องเปียกชื้น เช่น ซักผ้า ล้างจาน ได้เช่นเดียวกัน

3. ระยะเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงของเล็บ

ระยะเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงของเล็บมีตั้งแต่ 1 เดือนจนถึง 10 ปี แสดงว่า โรคค่อนข้างเรื้อรัง อาจเนื่องจากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเปียกชื้นไม่ได้ถูกขจัดออกไป หรือ ผู้ป่วยไม่ได้สนใจที่จะรักษาเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของเล็บเกิดขึ้น

4. สีของเล็บที่มีการเปลี่ยนแปลง

โรคราที่เล็บจาก *Candida* ส่วนใหญ่ไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของสีเล็บ แต่สามารถทำให้เล็บมีการเปลี่ยนแปลงเป็นสีดำได้ เช่นเดียวกับ *Trichophyton rubrum* และ molds บางชนิด การเปลี่ยนแปลงของเล็บเป็นสีดำจากเชื้อ *Trichophyton rubrum* เกิดจากการที่เชื้อสามารถสร้างสีดำซึ่งสามารถย้อมติด Masson Fontana ได้เช่นเดียวกับ melanin[54] ส่วนกลไกการเกิดการเปลี่ยนแปลงของเล็บเป็นสีดำจากเชื้อ *Candida* ยังไม่ทราบแน่ชัด[55] ในงานวิจัยนี้พบการ

เปลี่ยนแปลงของเล็บเป็นสีดำได้จากเชื้อ *Candida* 6 ราย ส่วนการเปลี่ยนแปลงเล็บเป็นสีเขียว 1 รายซึ่งพบในงานวิจัยนี้น่าจะเกิดจากเชื้อ *Pseudomonas* มากกว่าเนื่องจากผล gram stain เจอ gram negative rod ด้วย

สายพันธุ์ของเชื้อ *Candida* ที่ก่อโรคราที่เล็บ

สายพันธุ์ของเชื้อ *Candida* ที่เข้ากับ Criteria ของ Haneke[8]ในการเป็นเชื้อก่อโรคในงานวิจัยนี้ เป็น *Candida albicans* 22 ราย (ร้อยละ 61) *Candida tropicalis* 9 ราย (ร้อยละ 25) และ *Candida parapsilosis* 5 ราย (ร้อยละ 14) บางคนเชื่อว่าเฉพาะ *Candida albicans* ที่น่าจะเป็นเชื้อก่อโรคจริง เนื่องจากไม่ค่อยพบในผิวหนังของคนปกติ ในขณะที่ *Candida parapsilosis* ที่พบบ่อยจากผลการเพาะเชื้อราในการศึกษาต่าง ๆ เช่นเดียวกัน น่าจะเป็นเพียง saprophytes เพราะ สามารถพบได้จากผิวหนังปกติ[29]

การเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิก และสายพันธุ์ของ *Candida* กลุ่มที่กินเข้าไปในเนื้อเล็บ กับ กลุ่มที่เชื้ออยู่ที่ผิวเล็บตื้น ๆ หรือ ไม่พบเชื้อโดยผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่เชื้อ *Candida* สามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บ กับ กลุ่มที่เชื้ออยู่ที่ผิวเล็บตื้น ๆ หรือ ไม่พบเชื้อราโดยผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายทั้งสองกลุ่ม อายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน แต่ในกลุ่มแรกมีโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน ไทรอยด์ และ โรค connective tissue มากกว่า รวมทั้งมีประวัติการใช้ยาสเตอรอยด์ และ ยากดภูมิคุ้มกันมากกว่า

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของกลุ่มที่เชื้อ *Candida* สามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บ กับ กลุ่มที่เชื้ออยู่ที่ผิวเล็บตื้น ๆ หรือ ไม่พบเชื้อราโดยผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า กลุ่มแรกพบแผ่นเล็บหนาขึ้น และ มีขุยบริเวณใต้เล็บหนาขึ้น ซึ่งไม่พบในกลุ่มหลัง

สายพันธุ์ของเชื้อ *Candida* ที่สามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บได้ในงานวิจัยนี้ คือ *Candida albicans* จากแผ่นเล็บของผู้ป่วย 8 ราย *Candida tropicalis* จากแผ่นเล็บของผู้ป่วย 6 ราย และ *Candida parapsilosis* จากแผ่นเล็บของผู้ป่วย 1 ราย

ความชุกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* ในงานวิจัยนี้ครบตาม Criteria ที่ยอมรับทั่วไปในการเป็นเชื้อก่อโรค[8] คือ มีการเปลี่ยนแปลงของเล็บที่เข้าได้กับโรคราที่เล็บและเพาะเชื้อจากเล็บขึ้นเชื้อ *Candida* โดยไม่พบเชื้อราก่อโรคอื่น และสนับสนุนโดยการเจอลักษณะเชื้อราที่เข้าได้กับเชื้อ *Candida* จากการตรวจโดยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ หรือ การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา แต่บทบาทในการก่อโรคของเชื้อ *Candida* ก็ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ บางคนเชื่อว่าเชื้อ *Candida* ที่พบจากการเพาะเชื้ออาจเป็นเพียง saprophytes ที่ colonize อยู่ในเล็บที่มีการเปลี่ยนแปลงจากสาเหตุอื่น และ เชื่อว่าการพบว่าเชื้อสามารถกินเข้าไปในเล็บเท่านั้นที่แสดงว่าเชื้อ *Candida* นั้นเป็นเชื้อก่อโรคจริง[19,28] ซึ่งการหาความชุกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* ที่ครบตาม Criteria ในการวิจัยนี้พบว่า ในกรณีที่ลักษณะของเชื้อเป็น budding yeasts และ pseudohyphae เชื้อสามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ส่วนถ้าเชื้อเป็น budding yeasts เชื้อมักอยู่บริเวณผิวเล็บชั้นตื้นเท่านั้น ซึ่งในกรณีแรกสามารถพิสูจน์ได้แน่ชัดถึงการเป็นเชื้อก่อโรค แต่ในกรณีหลังยังคลุมเครืออยู่ การแยก saprophytes ออกจากเชื้อก่อโรค (pathogen)โดยเด็ดขาดนั้นค่อนข้างยาก เนื่องจากอาจเป็นขบวนการที่ต่อเนื่องกันซึ่งเกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการก่อโรคของเชื้อ และปัจจัยด้านทานของมนุษย์[19] อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้สามารถแสดงให้เห็นว่าเชื้อ *Candida* สามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บได้ถึง 15 ราย ดังนั้นความชุกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* ที่สามารถพิสูจน์โดยการกินเข้าไปในเนื้อเล็บจากผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา คิดเป็น ร้อยละ 0.03 ของผู้ป่วยนอก คลินิกโรคผิวหนังของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ คิดเป็นร้อยละ 12.8 ของผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคราที่เล็บ ซึ่งแสดงได้ว่าบทบาทของเชื้อ *Candida* ในโรคราที่เล็บไม่ควรถูกมองว่าเป็นเพียงแค่ contaminants หรือ colonization อีกต่อไป

จากผลการวิจัยนี้อาจสังเกตได้ว่า การเพาะเชื้อ dermatophytes ให้ผลลบได้บ่อย (ตารางที่ 20 และ 21) ซึ่งตรงกับการศึกษาอื่น ๆที่พบเช่นเดียวกัน[1,8,18,36] อาจเนื่องมาจากการใช้ขุยเล็บส่วนปลายเกินไปซึ่งเชื้อรามักตายไปแล้ว หรือ การเจริญของ dermatophytes ในอาหารเลี้ยงเชื้อใช้เวลานานกว่าเชื้อที่เป็น contaminants จึงถูกเชื้อ contaminants ที่ขึ้นก่อนแย่งอาหาร ทำให้ไม่สามารถเจริญได้ อย่างไรก็ตามจากผลการตรวจโดยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ และผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาในงานวิจัยนี้ก็พบลักษณะเชื้อราที่เข้ากับ yeasts (budding yeasts รวมกับ budding yeasts, pseudohyphae) ได้ร้อยละ 55 และ 50 ตามลำดับ (ตารางที่ 12 และ 13) ซึ่งสนับ

สนุนว่าผลการเพาะเชื้อขึ้น *Candida* ในสัดส่วนที่สูง ไม่ได้เนื่องมาจากการเพาะเชื้อ dermatophytes ให้ผลลบแต่อย่างเดียว

พยาธิกำเนิดของโรคราที่เล็บจาก *Candida* ยังไม่แน่ชัด การติดเชื้อเชื่อว่าเริ่มจากการทำลายของ cuticle จากปัจจัยทางกายภาพ หรือ ทางเคมี หลังจากนั้นเชื้อจะเข้าทาง proximal nail fold ทำให้เกิดการอักเสบของ proximal nail fold และ lateral nail fold มีอาการบวมแดง เมื่อมีการอักเสบนานเข้า จะมีผลทำให้ nail matrix ในบริเวณนั้นมีการอักเสบตามไปด้วย และมีการแยกของ nail plate จาก nail bed ทำให้เชื้อราสามารถเข้าไปเจริญเติบโตและก่อพยาธิสภาพขึ้น (seconadary pathogen)[8] งานวิจัยนี้สนับสนุนความเชื่อข้างต้นโดยการพบลักษณะบวมแดงข้างเล็บ (paronychia) ถึงร้อยละ 94 ของผู้ป่วยโรคราที่เล็บจาก *Candida* ตาม Criteria ของ Haneke[8] และสามารถพบลักษณะดังกล่าวได้ 13 จาก 15 รายที่เชื้อ *Candida* สามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บจากผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

จากการศึกษาใหม่ ๆ บางคนเชื่อว่าเชื้อ *Candida* สามารถกินเข้าไปในเล็บได้โดยตรง (primary pathogen) กลไกที่ *Candida* สามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บและก่อให้เกิดพยาธิสภาพขึ้น เชื่อว่าเกิดจากการย่อยสลาย keratin โดยอาศัยเอนไซม์ keratinolytic proteinase (KPase) ซึ่งในปี ค.ศ. 1984 Ogawa และคณะได้พบว่า *Candida albicans* สามารถหลั่งเอนไซม์ keratinolytic proteinase (KPase)ย่อยสลาย keratin ในหลอดทดลอง เมื่อถูกบ่มรวมกับสาร keratin ที่เป็น stratum corneum ของคนมากที่สุด รองลงมา คือเล็บ ส่วน keratin จากเส้นผมไม่ทำให้ *Candida albicans* หลั่งเอนไซม์นี้ จึงเชื่อว่าเอนไซม์นี้น่าจะมีบทบาทในการก่อโรคของเชื้อ *Candida* ที่ผิวหนังและที่เล็บ[15] ในงานวิจัยนี้พบเชื้อ *Candida* ที่สามารถกินเข้าไปในเนื้อเล็บโดยผู้ป่วยไม่มีการบวมแดงรอบเล็บ (paronychia)ด้วย 2 ราย ซึ่งในกรณีนี้กลไกที่เชื้อ *Candida* กินเข้าไปในเล็บโดยตรงอาจเป็นไปได้