บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก

เชื้อแคนดิดาเป็นเชื้อที่พบได้บ่อยในช่องปาก และไม่จำเป็นต้องก่อให้เกิดโรค เชื้อแคนดิดามีหลายสายพันธุ์ แต่เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*เป็นเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุด รองลงมา คือ *แคนดิดา กลาบราตา* (*C. glabrata*), *แคนดิดา ทรอปิคัลลิส* และ*แคนดิดา พาราพซิโลซิส* (*C. parapsilosis*) ตามลำดับ (MacFarlane, 1990) นอกจากนี้ Borg และคณะ (1984) ศึกษาถึงการเป็นพิษต่อเซลล์ของร่างกายของเชื้อแคนดิดาต่างชนิดกัน และพบว่า เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*และเชื้อ*แคนดิดา ทรอปิคัลลิส*เป็นเชื้อที่มีพิษต่อเซลล์มากที่สุด ส่วนเชื้อ*แคนดิดา กลาบราตา*, เชื้อ*แคนดิดา ครูซีไอ* (*C. krusei*), เชื้อ*แคนดิดา พาราพซิโลซิส*, เชื้อ*แคนดิดา ซูโดทรอปิคัลลิส* (*C. psudotropicalis*) มีพิษต่อเซลล์น้อยกว่า

Arendorf และ Walker (1980) สามารถแยกเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จากในช่องปากได้ประมาณร้อยละ 40-60 ของคนที่มีสุขภาพดี และพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (Hauman และคณะ, 1993; Kortingและคณะ, 1988) การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของเชื้อจากเชื้อที่ไม่ก่อให้เกิดโรคไปเป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคได้นั้น ไม่ได้ขึ้นกับปัจจัยความรุนแรงของเชื้ออย่างเดียวแต่มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับร่างกายร่วมด้วย โดยทั่วไปยอมรับกันว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับร่างกายมีความสำคัญเท่ากับหรือสำคัญมากกว่าปัจจัยทางด้านเชื้อในการก่อให้เกิดโรคแคนดิเดียซิส (Samaranayake, 1990)

ปัจจัยที่ก่อให้เกิดความรุนแรงของโรคแคนดิเดียซิส

ประกอบด้วย 2 ปัจจัยใหญ่ ได้แก่

1. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเชื้อแคนดิดา
2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับร่างกาย

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเชื้อแคนดิดาที่ก่อให้เกิดความรุนแรงของการเกิดโรคแคนดิเดียซิส

มีปัจจัยหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงของการติดเชื้อแคนดิดา ได้แก่

1. ความสามารถในการยึดติดของเชื้อ

การที่เชื้อจะอยู่บนเนื้อเยื่อได้นั้นจำเป็นต้องอาศัยการยึดติดอยู่ได้บนเยื่อบุผิวและถือเป็นขั้นตอนแรกของการติดเชื้อแคนดิดา มีการศึกษาถึงความสามารถในการยึดติดของเชื้อแคนดิดากับพื้นผิวฟันปลอมอะคริลิก ซึ่งพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับโรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง (chronic atrophic candidiasis) (Budtz-Jorgensen, 1981)

เชื้อแคนดิดาสปีชีส์ที่ก่อให้เกิดความรุนแรงได้มาก คือ *แคนดิดา อัลบิแคนส์* และ*แคนดิดา ทรอปิคัลลิส*นั้นมีความสามารถในการยึดติดมากที่สุด นอกจากนี้ เชื้อแคนดิดา ทรอปิคัลลิสยังมีความสามารถในการยึดติดกับพลาสติกได้มากที่สุด (Minagi และคณะ, 1985)

ความสามารถในการยึดติดของเชื้อแคนดิดาเป็นขบวนการที่ซับซ้อน ทั้งยังขึ้นกับปฏิสัมพันธ์ (interaction) ที่จำเพาะของโปรตีนที่คล้ายเลคติน (lectin-like proteins) บนผนังเซลล์ของเชื้อรากับส่วนปลายที่เป็นน้ำตาล (terminal sugar) ของไกลโคโปรตีนที่พื้นผิวเซลล์ของมนุษย์ (Critchley และ Douglas, 1987) เช่น ระหว่างน้ำตาลฟูโคส (fucose), แมนโนส (mannose) และเอ็น-อะซิธิล กลูโคซามีน (N-acetylglucosamine) หรือ ระหว่างน้ำตาลแมนโนซามีน (mannosamine), กลูโคซามีน (glucosamine) และกาแลคโตซามีน (galactosamine) (Collins–Lech และคณะ, 1984) หรือแม้กระทั่งน้ำตาลกลูโคส

นอกจากนี้ ยังพบความสัมพันธ์กันอย่างมากระหว่างความสามารถในการยึดติดของเชื้อราต่อเยื่อบุผิวกระพุ้งแก้มและการทำงานของเอนไซม์โปรตีเนส (Borg และ Ruchel, 1988; McCullough และคณะ, 1995) และความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของเอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อ *แคนดิดา อัลบิแคนส์* และการเกิดโรคแคนดิเดียซิสที่เยื่อบุช่องคลอด (vulvovaginal candidiasis) ซึ่งอาจจะมีกลไกเหมือนกับในช่องปาก (Cassone และคณะ, 1987)

2. รูปแบบของเชื้อแคนดิดาและการเกิดเจิร์ม ทิวบ์

เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*เป็นเชื้อที่มีรูปร่าง 2 แบบ (dimorphism) ส่วนใหญ่จะอยู่ในสภาพไฮฟีที่อุณหภูมิ 37°เซลเซียส และจะอยู่ในสภาพบลาสโตสปอร์ (blastospore) ที่อุณหภูมิน้อยกว่า 30°เซลเซียส ส่วนช่วงระหว่างอุณหภูมิเหล่านี้ อาจจะเกิดรูปซูโดไฮฟีก็ได้

ขณะเดียวกัน ในช่วงที่เกิดไฮฟีของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*นั้น ถ้าถูกชักนำด้วยซีรัมจะพบมีเจิร์ม ทิวบ์เกิดขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งก็อาจมีส่วนเกี่ยวข้องต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิส นอกจากเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*แล้ว เชื้อ*แคนดิดา ทรอปิคัลลิส*ก็สามารถสร้างเจิร์ม ทิวบ์ได้ด้วยเช่นกัน ซึ่งการเกิดเจิร์ม ทิวบ์อาจมีผลต่อการเพิ่มการยึดติดของเชื้อต่อเซลล์เยื่อบุผิวด้วย (Kimura และ Pearsall,1980)

3. การเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างปอย (High frequency switching)

ลักษณะรูปร่างของสายพันธุ์ส่วนใหญ่ของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*และ*แคนดิดา ทรอปิคัลลิส*มีการเปลี่ยนแปลงบ่อย โดยเริ่มแรกเห็นได้จากความแตกต่างของรูปร่างโคโลนีและยังเกี่ยวข้องกับขนาดและรูปร่างของบลาสโตสปอร์ การสับเปลี่ยนนี้สามารถเปลี่ยนกลับสู่รูปแบบเดิมได้โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของดีเอ็นเอ ลักษณะเช่นนี้อาจทำให้เกิดปัญหาของการดื้อยาเมื่อใช้ยาต้านเชื้อรามาเป็นเวลานาน

4. การขัดขวางการฟาโกไซโตซิส (Interference with phagocytosis) และการยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Inhibition of immune system)

ขั้นแรกของระบบภูมิต้านทานของร่างกายต่อการติดเชื้อแคนดิดา ประกอบด้วย การเกิดฟาโกไซโตซิสโดยเซลล์นิวโตรฟิล (neutrophil) ซึ่งถ้ามีการขัดขวางในขั้นตอนนี้ย่อมมีผลต่อความรุนแรงของการติดเชื้อได้ นอกจากนี้เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*บางสายพันธุ์ยังสามารถผลิตเปปไทด์ (peptide)ที่มีฤทธิ์เป็นกรดสามารถยับยั้งการจับติดของไฮฟีของเชื้อต่อเซลล์ฟาโกซัยท์ (phagocyte) ในห้องปฏิบัติการ (Diamond และคณะ, 1980)

นอกจากนี้ Heidenreich และ Dierich (1985) พบว่าคอมพลีเมนท์โปรตีน ไอซี3บี (iC3b) และ ซี3ดี (C3d) ของคนสามารถจับกับ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ได้ ซึ่งไม่ได้จับกันแบบพันธะโควาเลนท์ (non-covalent) ดังนั้น คอมพลีเมนท์ดังกล่าวจึงสามารถรบกวนการเกิดฟาโกไซโตซิสของเชื้อราได้ โดยเชื้อแคนดิดาจะจับกันเป็นกลุ่มทำให้เกิดการฟาโกไซโตซิสได้ง่ายขึ้น

โดยทั่วไปแล้ว เชื้อแคนดิดาที่มีความสามารถย่อยสลายโปรตีนได้จะมีพิษต่อเซลล์ฟาโกซัยท์ในห้องปฏิบัติการมากกว่าเชื้อแคนดิดาที่ไม่สามารถย่อยสลายโปรตีนได้ (MacDonald และ Odds,1983; Borg และคณะ, 1984) ส่วนสารเปปสเตติน เอ ซึ่งเป็นสารที่สามารถยับยั้งเอนไซม์โปรตีเนสจะมีผลต่อเชื้อแคนดิดาที่สามารถย่อยสลายโปรตีนได้ในลักษณะที่ขึ้นกับปริมาณของสาร

สำหรับสารโพลีแซคคาไรด์ (polysaccharide) ของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*นั้น พบว่ามีผลยับยั้งการแบ่งตัวของที-ลิมโฟซัยท์ (T-lymphocyte) และการผลิตอินเตอร์ ลิวคิน-1 (interleukin-1) และ อินเตอร์ลิวคิน-2 ซึ่งเป็นกลไกหลักในระบบภูมิคุ้มกันโรคติดเชื้อของร่างกายด้วย (Lombardi และคณะ, 1985)

5. สารเป็นพิษ (toxic substances) ที่ผลิตโดยเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*

มีรายงานว่าไกลโคโปรตีนจากเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ที่เพาะเลี้ยงมานานสามารถลดการเจริญเติบโตในหนูที่เกิดใหม่ได้ (Ruechel, 1990)

นอกจากนี้ มีผู้แยกโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 75 กิโลดัลตัน ซึ่งมีชื่อว่า แคนดิท็อกซิน (canditoxin) จากไซโตพลาสซึมของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* และพบว่าทำให้เกิดการเรืองแสงอิมมูโนฟลูออเรสเซนท์ในเนื้อไตที่ติดเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* นอกจากนี้ แคนดิทอซินยังเป็นสารอะนาฟลีแลคซิน (anaphylacxin) อีกด้วย

สารคิลเลอร์ท็อกซิน (killer toxin) เป็นสารโปรตีนอีกชนิดที่ยีสต์รวมทั้งเชื้อแคนดิดาหลั่งออกมาในห้องปฏิบัติการและสามารถใช้ทำลายเชื้อราและเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นๆ ได้ (Polonelli และ Morace,1986)

6. สารที่ได้จากการเผาผลาญที่มีความเป็นกรด (acidic metabolite) ของเชื้อแคนดิดา

ขณะที่เชื้อมีการเผาผลาญอาหารจะมีสภาวะความเป็นกรดและเกิดมีสารต่างๆ ขึ้น เช่น กรดคาร์บอซิลิค (carboxylic acid) นอกจากนี้เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ยังสามารถผลิตอะซิเตท (acetate) และไพรูเวท (pyruvate) ได้ปริมาณมากเมื่อเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ สำหรับในช่องปากของคนที่มีเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*และเชื้อ*แคนดิดา กลาบราตา* เมื่อมีน้ำตาลกลูโคสอยู่ในน้ำลาย พบว่า พีเอชลดจาก 7.5 ถึง 3.2 ภายใน 48 ชั่วโมง แสดงว่า เชื้อแคนดิดามีแนวโน้มที่จะผลิตสารที่มีกรดมากขึ้นเมื่อมีสารคาร์โบไฮเดรต (Samaranayake และคณะ,1986)

7. การช่วยเหลือซึ่งกันและกัน (synergism) ของเชื้อแคนดิดาและแบคทีเรีย

เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สามารถต่อต้าน (antagonize) เชื้อแบคทีเรียที่ไม่ต้องอาศัยออกซิเจน (anaerobic bacteria) หลายชนิด แต่ก็อาจมีความสัมพันธ์แบบช่วยเหลือซึ่งกันและกันกับเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคบางชนิด เช่น เชื้อ*ซูโดโมแนส เอรูจิโนซา* (*Pseudomonas*

aeruginosa) และ *สแต็ฟฟีโลคอคคัส ออเรียส* (*Staphylococcus aureus*) ที่เป็นสาเหตุของโรคปากนกกระจอกร่วมกับเชื้อแคนดิดา

8. เอนไซม์โปรตีเนส

เอนไซม์นี้เป็นไกลโคโปรตีน ที่เป็นคาร์บ็อกซิลโปรตีเนส (Ruechel, 1990; Negi และคณะ, 1984) มีส่วนประกอบของกรดแอสพาติกสูง ลักษณะโครงสร้างกรดอะมิโนด้านปลายที่เป็นไนโตรเจน (N-terminal) คือ ทริปโตเฟน (tryptophan) ส่วนกรดอะมิโนด้านปลายที่เป็นคาร์บอน คือ ลิวซีน (leucine) (Ogrydziak, 1993)

ปัจจัยที่สำคัญในการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อแคนดิดา

1. สายพันธุ์ของเชื้อ

จากการศึกษาหนึ่งพบว่าเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* 73 สายพันธุ์จาก 75 สายพันธุ์สามารถย่อยสลายโปรตีนได้ ในขณะที่อีก 2 สายพันธุ์นั้นไม่เจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ในการผลิตเอนไซม์

2. พีเอช

การที่เชื้อจะสามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้นั้นขึ้นกับพีเอช Homma และคณะ (1993) พบว่าเชื้อไม่ถูกชักนำให้ผลิตเอนไซม์โปรตีเนสในพีเอชที่เป็นกลาง ไม่ว่าจะอยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีอัลบูมินจากซีรัมของวัวหรือไม่ก็ตาม และพบว่าการเจริญเติบโตและการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อจะเพิ่มขึ้นที่พีเอชเป็นกรดมากขึ้น พีเอชที่เหมาะสมสำหรับการผลิตเอนไซม์อยู่ระหว่าง 4-5.5 และเชื้อไม่สามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้ที่พีเอชมากกว่า 6 (Staib,1965)

ในสภาวะที่พีเอชเป็นกลางมีความสำคัญต่อเชื้อในการสร้างไฮฟีและเจิร์ม ทิวบ์ แต่จะยับยั้งการผลิตเอนไซม์โปรตีเนส ซึ่งการที่เชื้อจะแทรกตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อเริ่มจากเชื้อจะต้องยึดติดกับพื้นผิวเยื่อบุผิว และมีการชักนำให้ผลิตเอนไซม์โปรตีเนสที่พีเอชเป็นกรด ต่อมาพีเอชของสภาวะแวดล้อมเปลี่ยนไปเป็นพีเอชที่เหมาะสมสำหรับการผลิตเอนไซม์โปรตีเนส หลังจากที่เอนไซม์นี้ย่อยสลายพื้นผิวเยื่อบุผิวแล้ว พีเอชของสภาวะแวดล้อมจะเปลี่ยนเป็นกลางมากขึ้น ซึ่งเซลล์จะสร้างไฮฟีและจะแทรกผ่านเข้าไปในชั้นลึกของเยื่อบุผิว (Homma และคณะ, 1993)

3. อุณหภูมิ

อุณหภูมิเป็นอีกปัจจัยหนึ่งหนึ่งที่สำคัญ Crandall และ Edwards (1987) พบว่าเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ที่อยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อเหลวที่มีอัลบูมินจากซีรัมของวัวที่อุณหภูมิ 37° เซลเซียส สามารถผลิตเอนไซม์ได้ 10% ของปริมาณเอนไซม์ที่ผลิตได้เมื่ออยู่ในอุณหภูมิ 27° เซลเซียส แต่การผลิตเอนไซม์บนอะการ์ต้องวัดที่อุณหภูมิ 37° เซลเซียส เนื่องจากบริเวณใสที่เกิดจากการย่อยสลายโปรตีนจะไม่เกิดที่อุณหภูมิ 27° เซลเซียส

4. แหล่งของไนโตรเจน

ไนโตรเจนจะทำหน้าที่เป็นทั้งสารอาหารและเป็นทั้งตัวชักนำให้เชื้อผลิตเอนไซม์โปรตีเนส เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สามารถเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีโปรตีนเป็นแหล่งไนโตรเจน เพราะว่าเอนไซม์โปรตีเนสจะย่อยสลายโปรตีนในอาหารเลี้ยงเชื้อ เอนไซม์นี้สามารถย่อยสลายสารได้หลายชนิด เช่น ฮีโมโกลบินของวัว, อัลบูมินจากซีรัมของวัว, ชั้นสเตรตัม คอร์เนียมของผิวหนัง (stratum corneum) เป็นต้น (Negi และคณะ, 1984) การผลิตเอนไซม์โปรตีเนสจะถูกชักนำได้แม้ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีโปรตีนอยู่เพียงเล็กน้อยเป็นแหล่งไนโตรเจน แต่สารประกอบไนโตรเจนที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เช่น ไกลซีน (glycine), กรดกลูตามิค (glutamic acid), ยูเรีย (urea), แอมโมเนียม ทาร์เทรท (ammonium tartrate) และแอมโมเนียม ซัลเฟท (ammonium sulphate) จะกดการสร้างเอนไซม์โปรตีเนส (Homma และคณะ, 1993)

นอกจากนี้ Crandall และ Edwards (1987) รายงานว่า ถ้าไม่มีแหล่งไนโตรเจนก็ไม่สามารถชักนำเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ให้ผลิตเอนไซม์โปรตีเนส อาจเนื่องจากว่า การผลิตเอนไซม์โปรตีเนสถูกควบคุมด้วยสารประกอบจากการเผาผลาญไนโตรเจน

5. ปริมาณน้ำตาลกลูโคส

Samaranayake และคณะ (1984) ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ในน้ำลายที่ไม่มีกลูโคส Staib (1965) พบว่าเชื้อแคนดิดาสามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้เท่าๆ กันไม่ว่าจะใช้น้ำตาลกลูโคสที่ความเข้มข้น 0.1% หรือ 2% แต่ Crandall และ Edwards (1987) พบว่าเชื้อจะผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้มากที่สุดเมื่อใช้น้ำตาลกลูโคส 0.2% ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีอัลบูมินจากซีรัมของวัว 0.1% เป็นแหล่งไนโตรเจน แต่อย่างไรก็ตาม การผลิตเอนไซม์โปรตีเนสถูกควบคุมด้วยแหล่งไนโตรเจนมากกว่าแหล่งของคาร์บอน

Samaranayake และคณะ (1984) พบว่า เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จะเจริญเติบโตได้ในน้ำลายคนที่มีน้ำตาลกลูโคสและมีความสัมพันธ์กับสภาวะที่เป็นกรดเพิ่มขึ้นและการย่อยสลายโปรตีนในน้ำลาย ในขณะที่จะไม่พบการย่อยสลายโปรตีนเมื่อเชื้อไม่เจริญเติบโตหรือไม่มีการผลิตกรด

Germaine และ Tellefson (1981) พบว่าเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ที่เลี้ยงในน้ำลายจะสูญเสียความสามารถในการย่อยสลายโปรตีน และสรุปว่าน้ำลายเป็นตัวยับยั้งที่มีประสิทธิภาพต่อการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อแคนดิดา

6. <u>วิตามินและเกลือแร่</u>

Staib (1965) และ Ruchel และคณะ (1982) แสดงให้เห็นว่า โปรโตวิท (protovit) ซึ่งเป็นแหล่งของวิตามินช่วยเพิ่มการเจริญเติบโตและการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีน้ำตาลกลูโคส, อัลบูมินจากซีรัมของวัวและเกลือ ซึ่งยีสต์ เอ็กซ์แทร็ก (yeast extract) ก็ให้ผลที่ใกล้เคียงกัน (Ruchel และคณะ,1982)

Budtz-Jorgensen (1971) พบว่าการใส่โปรโตวิทลงในอาหารเลี้ยงเชื้อไม่ได้ช่วยให้เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สายพันธุ์ที่ไม่สามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้เปลี่ยนมาผลิตเอนไซม์โปรตีเนสในขณะที่ Staib (1965) พบว่า ในบางสายพันธุ์เมื่อไม่ใส่โปรโตวิท เชื้อก็สามารถย่อยสลายโปรตีนได้ แต่ในบางสายพันธุ์จะต้องใส่วิตามิน เชื้อจึงสามารถย่อยสลายโปรตีนได้

7. <u>เวลา</u>

MacDonald และ Odds (1980a) พบว่า การหลั่งเอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จะมากที่สุดภายในวันที่ 5 ถึงวันที่ 7 Staib (1965) พบว่าเมื่อเลี้ยงเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีสารละลายอัลบูมินของคน 1% ที่พีเอช 5-6 จะเกิดบริเวณฝ้าขุ่นรอบโคโลนีของเชื้อในเวลา 12-24 ชั่วโมง เนื่องจากมีการตกตะกอนของโปรตีน และเกิดการย่อยสลายโปรตีนตามมา หลังจากที่เลี้ยงเชื้อได้ 5 วัน นำมาย้อมด้วยสีแนพธาลีน แบล็กเพื่อให้เห็นบริเวณที่มีการย่อยสลายโปรตีนได้ชัดเจนขึ้น

Budtz-Jorgensen (1971) ศึกษาความสามารถในการย่อยสลายโปรตีนของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จากเชื้อทั้งหมด 62 สายพันธุ์ หลังจากที่เลี้ยงเชื้อ 24 ชั่วโมง พบว่ามีสายพันธุ์ที่มีการเจริญเติบโตร้อยละ 70, สายพันธุ์ที่มีการตกตะกอนของโปรตีนร้อยละ 51 ของสายพันธุ์ทั้งหมด แต่พบสายพันธุ์ที่มีการย่อยสลายโปรตีนเพียงร้อยละ 4 ของสายพันธุ์ทั้งหมด แต่หลังจากเลี้ยงเชื้อได้ 3 วัน พบว่า มีสายพันธุ์ที่มีการเจริญเติบโตร้อยละ 82, สายพันธุ์ที่มีการตกตะกอนของโปรตีนร้อยละ

78, สายพันธุ์ที่มีการย่อยสลายโปรตีนร้อยละ 40 ของสายพันธุ์ทั้งหมด และหลังจากเลี้ยงเชื้อเป็นเวลา 5 วัน ไม่พบว่ามีสายพันธุ์ที่มีการการเจริญเติบโตหรือมีบริเวณที่มีการตกตะกอนของโปรตีนเพิ่มขึ้น แต่พบสายพันธุ์ที่เกิดการย่อยสลายโปรตีนร้อยละ 70 ของสายพันธุ์ทั้งหมด

เอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อแคนดิดา เป็นปัจจัยหนึ่งที่อาจก่อให้เกิดความรุนแรงของการติดเชื้อแคนดิดาได้ Negi และคณะ (1984) พบว่า เอนไซม์โปรตีเนสมีคุณสมบัติเป็นเอนไซม์เคอราติเนส สามารถย่อยสลายเคอราตินได้ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการแทรกตัวของเชื้อราผ่านเนื้อเยื่อออร์โธเคอราติน (Howlett, 1976) นอกจากนี้ยังสามารถย่อยสลายสารอื่นในร่างกาย เช่น อัลบูมิน, ฮีโมโกลบิน, คอลลาเจน, ชั้นสเตรตัม คอร์เนียมของผิวหนังและเล็บของคน ซึ่งก็อาจมีผลต่อการติดเชื้อราพื้นผิวที่ผิวหนังและเล็บได้ (Negi และคณะ, 1984)

Kaminishi และคณะ (1995) พบว่า เอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* สามารถย่อยสลายสารในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ โดยเอนไซม์โปรตีเนสสามารถย่อยสลายส่วนเอฟซี (Fc portion) ของอิมมูโนโกลบูลิน จีและโมเลกุลคอมพลีเมนต์ซี 3 (C3) ได้ ผลของการย่อยสลายส่วนเอฟซีของอิมมูโนโกลบูลิน จี จะลดการทำหน้าที่เป็นอ็อพโซนิน (opsonin) ของอิมมูโนโกลบูลิน จี มีผลต่อการเกิดฟาโกไซโตซิสของเซลล์นิวโตรฟิล ส่วนผลของการย่อยสลายคอมพลีเมนต์ซี 3 จะลดการทำหน้าที่การทำลายแบคทีเรีย

Ruchel (1981) พบว่า เอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สามารถย่อยสลายอิมมูโนโกลบูมิน เอซึ่งมีบทบาทในการยับยั้งการยึดติดของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ต่อเซลล์เยื่อบุผิวด้วย (Epstein และคณะ, 1982) นอกจากนี้ เอนไซม์โปรตีเนสยังสามารถย่อยแลคโตเฟอริน (lactoferrin), แลคโตเปอร์อ็อกซิเดส (lactoperoxidase) และมิวซิน (mucin) ในน้ำลายได้ด้วย (Sweet, 1997)

เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สายพันธุ์ที่สามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้จะมีความสามารถในการยึดติดกับเซลล์เยื่อบุผิวได้มากกว่าสายพันธุ์ที่ไม่สามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้ (McCullough และคณะ, 1995; Borg และ Ruchel, 1988) ส่วนสารเปปสเตติน เอซึ่งเป็นสารที่สามารถยับยั้งเอนไซม์โปรตีเนสได้ สามารถลดความสามารถในการยึดติดของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ต่อเนื้อเยื่อได้ด้วย (Borg และ Ruchel, 1988)

นอกจากนี้ Fallon และคณะ (1997) ทดลองฉีดสารเปปสเตติน เอ หรือแอมโฟเทอริซิน บี เข้าไปในหนูที่มีจำนวนเซลล์นิวโตรฟิลต่ำก่อนที่จะใส่เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สายพันธุ์ที่สามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้ในปริมาณที่ทำให้ตายได้เข้าไป และได้รับการฉีดสารเปปสเตติน เออีกในวันที่ 1 และวันที่ 4 พบว่า ในวันที่ 15 หลังจากนั้นหนูทุกตัวยังมีชีวิตอยู่ เมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ได้

รับน้ำเกลือแทนสารเปปสเตติน เอหรือแอมโฟเทอริซิน ซึ่งหนูทุกตัวในกลุ่มนี้จะตายในวันที่ 6 ซึ่งชี้ให้เห็นว่า สารเปปสเตติน เอสามารถป้องกันการแพร่กระจายการติดเชื้อแคนดิดา และเอนไซม์โปรตีเนสมีบทบาทสำคัญต่อการแพร่กระจายของเชื้อ

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคแคนดิเดียซิสจะมีไตเตอร์ของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อแคนดิดาในซีรัมสูง (MacDonald และ Odds, 1980b) นอกจากนี้ Cassone และคณะ (1987) และ De Bernardis และคณะ (1990) พบว่า เชื้อแคนดิดาจากผู้ป่วยที่เป็นโรคแคนดิเดียซิสในช่องคลอดมีความสามารถในการย่อยสลายโปรตีนได้มากกว่าเชื้อที่ได้จากผู้ที่เป็นพาหะของเชื้อแคนดิดาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

<u>ปัจจัยของร่างกายต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก</u>

แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1. ปัจจัยเฉพาะที่ (local factor)
2. ปัจจัยทางระบบ (systemic factor)

<u>ปัจจัยเฉพาะที่ที่อาจชักนำให้เกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก</u>

1. <u>เนื้อเยื่อบริเวณนั้นถูกทำลาย ทำให้เชื้อแคนดิดาสามารถผ่านเข้าสู่ร่างกายได้</u>

1.1 <u>เนื้อเยื่อได้รับภยันตราย, มีการเสียดสีหรือเกิดมีบาดแผล</u>

การที่เกิดการติดเชื้อแคนดิดาขึ้นนั้น เชื้อแคนดิดาจะต้องเกาะติดกับพื้นผิวของร่างกายให้ได้ก่อน และต่อมาเชื้อจึงแบ่งตัวและแทรกเข้าสู่ร่างกายได้ สิ่งแรกของร่างกายที่ทำหน้าที่ในการป้องกัน คือ เนื้อเยื่อในช่องปากตรงบริเวณที่เชื้อเกาะติดทั้งที่มีหรือไม่มีเคอราติน โปรตีนที่อยู่บนเซลล์ของเนื้อเยื่ออาจจะเป็นตัวต้านและทำให้เชื้อแคนดิดาเข้าสู่ร่างกายได้ช้าลง

Watson และ MacDonald (1982) ชี้ให้เห็นว่า การใส่ฟันปลอมต่อเนื่องกันเป็นเวลานานทำให้มีการเปลี่ยนแปลงความหนาของเยื่อบุผิวที่เพดานปาก และอาจทำให้เนื้อเยื่อมีความต้านทานต่อภยันตรายได้น้อยขึ้น

1.2 การเปลี่ยนแปลงภายในเยื่อบุผิวช่องปาก

เยื่อบุผิวช่องปากอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้หลายแบบ เช่น การฝ่อลีบ (atrophy), การมีจำนวนเซลล์เพิ่มขึ้น (hyperplasia), การที่เนื้อเยื่อมีการเจริญผิดปกติ (dysplasia) การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจมีผลกระทบต่อกลไกในการป้องกันเชื้อที่เข้าสู่เนื้อเยื่อ เนื้อเยื่อที่ฝ่อลีบจะชักนำให้เชื้อแคนดิดาเจริญได้มากกว่าเยื่อบุผิวที่มีความหนาปกติ (Samaranayake, 1990) เมื่อเชื้อแคนดิดาเริ่มเข้าสู่พื้นผิวเยื่อบุผิว ร่างกายก็จะมีการตอบสนองโดยมีจำนวนเซลล์เยื่อบุผิวเพิ่มขึ้น บางครั้งอาจมีเซลล์บางเซลล์ที่ผิดปกติและเกิด การเปลี่ยนแปลงสู่มะเร็งได้

2. น้ำลาย

น้ำลายมีบทบาทในการป้องกันเชื้อแคนดิดาได้ ดังนี้

1. การไหลของน้ำลาย จะชะเอาเชื้อแคนดิดาที่ยังไม่จับหรือจับกับพื้นผิวของช่องปากอย่างหลวมๆ ออกไปได้

2. ซีครีทอรี อิมมูโนโกลบูมิน เอ (sIgA) ในน้ำลายสามารถยับยั้ง การจับติดของเชื้อแคนดิดากับพื้นผิวของร่างกายได้ด้วย

3. ในน้ำลายจะประกอบไปด้วยสารที่มีคุณสมบัติต้านเชื้อรา เช่น ไลโซไซม์ (lysozyme), แลคโตเฟอริน, แลคโตเปอร์อ็อกซิเดส และโพลีเปปไทด์ที่มีฮีสทิดีนมาก (histidine-rich polypeptide หรือ HRPs)

ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาหรือได้รับยาที่มีพิษต่อเซลล์ จะมีน้ำลายลดลงและทำให้เชื้อแคนดิดาเจริญได้มากขึ้น (Martin และคณะ, 1981; Samaranayake และคณะ, 1984) นอกจากนี้ผู้ที่มีน้ำลายน้อยหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคเจอร์เกรน ซินโดรม (Sjogren syndrome) จะมีเชื้อแคนดิดาเจริญได้มากขึ้นเช่นเดียวกัน (Samaranayake และคณะ, 1984)

ส่วนการเปลี่ยนแปลงเชิงคุณภาพของน้ำลาย เช่น ปริมาณกลูโคสในน้ำลาย อาจมีอิทธิพลต่อเชื้อแคนดิดา นอกจากนี้ พีเอชของน้ำลายเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีอิทธิพลต่อการเป็นพาหะของเชื้อแคนดิดา พีเอชของน้ำลายปกติจะอยู่ในช่วง 5.6-7.8 ในสภาวะที่น้ำลายมีพีเอชต่ำพบได้ในโรคบางโรค เช่น เจอร์เกรน ซินโดรม ในสภาวะนี้ทำให้เชื้อแคนดิดาเจริญได้มากขึ้น โดยยีสต์สามารถเกาะติดกับเยื่อบุผิวและพื้นผิวอะคริลิกของฟันปลอมได้ดีขึ้น (Samaranayake และ MacFarlane,1980; Samaranayake และ MacFarlane,1982)

3. อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรต

เชื้อแคนดิดาสามารถจับติดกับพื้นผิวเยื่อบุผิว (Samaranayake และ MacFarlane,1982), ผิวเคลือบฟันหรือฐานฟันปลอมอะคริลิกได้มากขึ้นเมื่อมีคาร์โบไฮเดรตรวมทั้งน้ำตาลกลูโคสและซูโครส (Samaranayake และ MacFarlane,1980) นอกจากนี้ เชื้อแคนดิดาที่เจริญในน้ำลายหรือในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีคาร์โบไฮเดรตจะมีการผลิตกรดมากขึ้นร่วมกับมีพีเอชลดลงอย่างมาก (Samaranayake และคณะ,1984)

4. การสูบบุหรี่หรือยาสูบ

มีผู้ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่และการเกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากกันมาก แต่ยังไม่ได้ข้อสรุปที่แน่นอน Arendorf และ Walker (1980) ศึกษาในผู้ที่ใส่ฟันปลอมที่มีสุขภาพดีจำนวน 54 คน และพบว่าอัตราการเป็นพาหะของเชื้อแคนดิดาในผู้ที่สูบบุหรี่สูงกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) ต่อมาได้ศึกษาความสัมพันธ์ของการสูบยาสูบในผู้ป่วย 40 คนที่เป็นโรครอยฝ้าหนาขาวที่เกิดจากเชื้อรา (candidal leukoplakia) และพบว่า กลุ่มที่มีโรครอยฝ้าหนาขาวที่เกิดจากเชื้อรามีการสูบยาสูบมากกว่ากลุ่มควบคุม (Arendorf และคณะ, 1983) ในทางตรงกันข้าม Gergely และ Uri (1966) และ Colman และคณะ (1976) รายงานว่าทั้งการสูบยาสูบและบุหรี่ไม่ได้มีผลต่อยีสต์ในช่องปาก

นอกจากนี้ Oliver และ Shillitoe (1984) ศึกษาในผู้ที่สูบและไม่สูบบุหรี่ที่มีสุขภาพดี 100 คน พบว่ามีความชุกของเชื้อแคนดิดาเท่ากันทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่าง (35%)

กลไกของการสูบบุหรี่หรือยาสูบต่อการเป็นพาหะและการเผาผลาญอาหารของเชื้อแคนดิดานั้นยังไม่ทราบแน่ชัด Arendorf และ Walker (1980) อธิบายว่าควันบุหรี่อาจจะประกอบด้วยสารที่ต้านเชื้อแคนดิดาที่ละลายได้ในน้ำลายและการสูบบุหรี่อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผิว จึงทำให้เชื้อแคนดิดาเจริญได้ง่ายขึ้น หรืออีกสมมุติฐานหนึ่ง คือ ควันบุหรี่ประกอบด้วยสารอาหารสำหรับเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* นอกจากนี้ สารอะโรเมติค ไฮโดรคาร์บอน (aromatic hydrocarbon) ในควันบุหรี่นั้น อาจถูกเปลี่ยนไปเป็นสารที่ก่อให้เกิดมะเร็ง (carcinogen) โดยระบบเอนไซม์ในเชื้อแคนดิดา

5. การใส่ฟันปลอม

ฟันปลอมนั้นเป็นที่สะสมของเชื้อแคนดิดา นอกจากนี้การใส่ฟันปลอมที่ไม่พอดีอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคแคนดิเดียซิสใต้ฐานฟันปลอมได้

ปัจจัยทางระบบที่อาจชักนำให้เกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก

1. การเปลี่ยนแปลงทางสรีระ (physiological) ของร่างกาย

1.1 เด็กทารก

รอยโรคทรัช (thrush) ได้รับการยอมรับโดยทั่วไปว่าเป็นการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดในเด็กทารก ปัจจัยสำคัญที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพ คือ มีระบบภูมิคุ้มกันยังไม่เจริญดีพอ แต่ก็อาจมีปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น การใช้ยาต้านจุลชีพ, ความผิดปกติที่ได้มาแต่กำเนิด (congenital defects) เช่น โรคไทมิค อะพลาเซีย (thymic aplasia) และการติดเชื้อจากแม่โดยผ่านทางช่องคลอด

1.2 ผู้สูงอายุ

ผู้สูงอายุที่มีโรคทางระบบและได้รับยาบางอย่าง เช่น ยาต้านจุลชีพ, ยาสเตียรอยด์ อาจทำให้เกิดการติดเชื้อราในช่องปากได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้ การใส่ฟันปลอมก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สนับสนุนให้มีการเจริญของยีสต์ในช่องปาก (Iacopino และ Wathen, 1992)

2. การเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมน

โรคบางอย่างที่มีการเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมน เช่น โรคที่มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism), โรคที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ (hypoparathyroidism) และ โรคที่มีฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตไม่เพียงพอ (adrenal insufficiency) สามารถนำมาสู่การติดเชื้อราในช่องปาก, ช่องคลอด, ผิวหนัง และอวัยวะอื่นๆ ได้ (Samaranayake, 1990)

3. โรคเบาหวาน (Diabetes)

เป็นที่ทราบกันดีว่า โรคเบาหวานที่ไม่ได้รับการควบคุมจะชักนำให้เกิดการติดเชื้อทางพื้นผิวและทางระบบได้ Farman (1976) พบว่า มีอุบัติการณ์การเกิดการฝ่อลีบของตุ่มรับรส (papillary

atrophy) ที่ลิ้นสูงขึ้น (26.9%) ในผู้ป่วยทั้งหมด 175 คน และ 25.5% ของรอยโรคสามารถตรวจพบไฮฟีของเชื้อแคนดิดา มีเพียง 5.5% ที่ไม่มีรอยโรคแต่ตรวจพบเชื้อแคนดิดา

กลไกของโรคเบาหวานที่ชักนำการเป็นพาหะของเชื้อแคนดิดานั้นยังไม่ชัดเจน อาจเป็นเพราะระดับน้ำตาลในน้ำลายที่สูงในผู้ป่วยโรคเบาหวานทำให้ยีสต์เจริญได้ดีขึ้น (Knight และ Fletcher, 1971) นอกจากนี้ Darwazeh และคณะ (1997) รายงานว่า ความสามารถในการเกาะติดของเชื้อแคนดิดาต่อเซลล์เยื่อบุผิวของเยื่อบุกระพุ้งแก้มจากผู้ป่วยโรคเบาหวานมากกว่าจากกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และการเกิดเจิร์ม ทิวบ์ของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ที่ได้จากผู้ป่วยโรคเบาหวานจะสูงกว่ากลุ่มควบคุม อีกปัจจัยหนึ่ง ก็คือ สภาพทางร่างกายอาจสนับสนุนให้เกิดการเป็นพาหะของเชื้อแคนดิดาในผู้ป่วยโรคเบาหวาน นั่นคือ เกิดความผิดปกติในการกำจัดเชื้อแคนดิดาของเซลล์นิวโตรฟิลโดยเฉพาะเมื่อมีน้ำตาลกลูโคสสูง (Wilson และ Reeves, 1986)

4. การเปลี่ยนแปลงทางโภชนาการ

4.1 ธาตุเหล็ก

Challacombe (1986) ได้เปรียบเทียบความผิดปกติของสารอาหารในเลือดในผู้ป่วย 50 คนที่เป็นโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง และพบว่ามี 30% ที่ขาดธาตุเหล็ก ขณะที่ในกลุ่มควบคุมมีเพียง 6% เท่านั้นที่ขาดธาตุเหล็ก ($p<0.001$)

Fletcher และคณะ (1975) พบว่ามีความชุกของการติดเชื้อแคนดิดาสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็กที่มีโรคปากนกกระจอกและมีการอักเสบของลิ้นที่มีการฝ่อลีบของตุ่มรับรส (atrophic glossitis) เช่นเดียวกัน

ในทางตรงกันข้ามกับการศึกษาดังกล่าว Walker และคณะ (1972) และ Samaranayake และ MacFarlane (1981) ไม่พบความแตกต่างในอัตราการเกิดโรคแคนดิเดียซิสหรือการเป็นพาหะของเชื้อแคนดิดาระหว่างกลุ่มที่ขาดธาตุเหล็กและกลุ่มควบคุม

ฉะนั้น การขาดธาตุเหล็กอาจมีบทบาทสำคัญต่อการเป็นพาหะของเชื้อแคนดิดาในช่องปากและการก่อให้เกิดการติดเชื้อแคนดิดา ส่วนกลไกนั้นยังไม่ทราบแน่ชัดแต่อาจเกิดเนื่องจาก

1. การขาดธาตุเหล็ก เป็นการรบกวนระบบเอนไซม์ที่ต้องอาศัยธาตุเหล็ก และมีผลต่อการเผาผลาญอาหาร และการแบ่งเซลล์เยื่อบุผิวในช่องปาก การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจมีผลต่อพื้นผิวเยื่อบุผิวซึ่งชักนำให้เกิดการยึดติด, การเจริญเติบโต และการแทรกตัวของเชื้อแคนดิดาเข้าไปในเนื้อเยื่อ (Rennie และ MacDonald, 1982)

2. การขาดธาตุเหล็ก กดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยมีเซลล์เป็นสื่อกลาง (Joynson และคณะ, 1972)

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. การขาดธาตุเหล็ก อาจมีผลต่อการเกิดฟาโกไซโตซิส และการสร้างแอนติบอดีไม่เพียงพอ (Samaranayake, 1990)

4.2 วิตามิน

Jenkins และคณะ (1977) ศึกษาในผู้ป่วย 108 คนพบว่า ผู้ป่วย 7 คนที่เป็นโรคไฮเปอร์พลาสติค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง (chronic hyperplastic candidiasis) ขาดโฟเลท (folate) ในขณะที่พบเพียง 1 คนในกลุ่มควบคุม ซึ่ง Samaranayake และ MacFarlane (1981) ก็สนับสนุนผลการทดลองเช่นเดียวกัน

Lundstrom และคณะ (1984) พบว่าผู้ที่เป็นพาหะของเชื้อแคนดิดาในผู้ป่วยโรคไลเคนพลานัสมีระดับซีรัมโฟเลทและระดับวิตามินบี 12 ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม

การศึกษาที่เกี่ยวกับวิตามินเอในสัตว์ทดลอง พบว่า หนูที่มีระดับวิตามินเอที่ต่ำกว่าปกติ (hypovitaminosis A) มีโอกาสติดเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ได้มากขึ้น ส่วนในหนูที่มีระดับวิตามินเอที่สูงกว่าปกติ (hypervitaminosis A) มีโอกาสติดเชื้อลดลง (Cohen และ Elin,1974)

5. การเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกัน

การเกิดความผิดปกติทั้งทางด้านปริมาณและคุณภาพในภูมิคุ้มกันทั้งในแบบที่ต้องอาศัยเซลล์เป็นสื่อกลางและแบบที่อาศัยแอนติบอดี เช่น การมีจำนวนฟาโกซัยท์ลดลง หรือสภาวะที่มีการอักเสบสามารถก่อให้เกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากได้

6. โรคมะเร็ง

โรคแคนดิเดียซิสทางระบบมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มะเร็งลิมโฟมา (lymphoma) และมะเร็งลิวคีเมีย (leukemia) (Samaranayake, 1990) อุบัติการณ์ของการเกิดโรคแคนดิเดียซิสที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้ มีส่วนมาจากการรักษา เช่น การใช้ยาที่มีพิษต่อเซลล์, ยาที่กดภูมิคุ้มกัน และการใช้รังสีรักษา แต่สิ่งเหล่านี้ต่างมีความจำเป็นกับการรักษาโรคมะเร็งทั้งสิ้น

7. ปัจจัยที่เกิดจากแพทย์เป็นผู้กระทำ (Iatrogenic factors)

ได้แก่ การได้รับยาและการรักษาจากแพทย์

การได้รับยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างขวางเป็นปัจจัยหนึ่งที่พบบ่อยว่าสามารถก่อให้เกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก กลไกพื้นฐานที่ส่งเสริมการเจริญเติบโตของเชื้อแคนดิดา คือ ยาต้านจุลชีพมีผลให้เชื้อแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในช่องปากมีจำนวนลดน้อยลง จึงทำให้ยีสต์แบ่งตัวได้มากขึ้น หรือ ผลของยาต้านจุลชีพทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Knight และ Fletcher, 1971)

นอกจากนี้ การได้รับยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและกดภูมิต้านทานจะทำให้ร่างกายมีความต้านทานต่อการติดเชื้อน้อยลง ส่งผลให้เกิดโรคแคนดิเดียซิสได้ง่ายขึ้น ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ถูกนำมาใช้หลายรูปแบบ เช่น

- ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ที่ให้ทางระบบ พบว่าผู้ที่ใช้ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ที่ให้ทางระบบจะมีความชุกของยีสต์ในช่องปากสูงขึ้น

- ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ที่ใช้เป็นยาพ่น (aerosol inhalers) ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหอบหืด (asthma) มาเป็นเวลาหลายปี เช่น ยาเบคลอเมธาโซน ไดโพรพิโอเนท (beclomethasone dipropionate), ยาเบตาเมธาโซน (bethamethasone), วาลีเรท (valerate), โซเดียม โครโมไกลเคท (sodium cromoglycate) และ ไทรแอมซิโนโลน อะซิโตไนด์ (triamcinolone acetonide) ซึ่งทั้งหมดเป็นยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ที่ได้จากการสังเคราะห์ และเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเหล่านี้ คือเกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากและคอหอย

- ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ที่ใช้เฉพาะที่ในช่องปาก อุบัติการณ์ของการเกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากจากยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ที่ใช้เฉพาะที่ในช่องปากมีมากกว่าใช้ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ที่ใช้เป็นยาพ่น เนื่องจากมีการสัมผัสกับเนื้อเยื่อช่องปากนานกว่า

Knight และ Fletcher (1971) พบว่า ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาคอร์ติคอสเตียรอยด์จะมีระดับน้ำตาลกลูโคสในน้ำลายสูง อาจเป็นสาเหตุช่วยสนับสนุนการเจริญเติบโต, การแบ่งตัวและการเกาะติดของเชื้อแคนดิดา นอกจากนี้ ความสามารถในการยึดติดของเชื้อแคนดิดาต่อเซลล์เยื่อบุผิวของเยื่อบุกระพุ้งแก้มในห้องปฏิบัติการจะเพิ่มขึ้นเมื่อยีสต์อยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียาเดกซาเมธาโซน (dexamethasone) และยาไทรแอมซิโนโลน อะซิโตไนด์ การที่เชื้อแคนดิดามีความสามารถในการยึดติดมากขึ้นนี้เกิดจากปฏิสัมพันธ์ผ่านทางรีเซฟเตอร์ที่อยู่บนพื้นผิว

นอกจากนี้ การได้รับยาที่เป็นพิษต่อเซลล์และการได้รับรังสีรักษาในการรักษาโรคมะเร็งก็มีผลต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากเช่นเดียวกัน กลไกของขบวนการรักษาโรคมะเร็งที่ก่อให้เกิดการเป็นพาหะของยีสต์ในช่องปากค่อนข้างจะซับซ้อน บางครั้งการแบ่งตัวของยีสต์และการเริ่ม

ต้นของการติดเชื้อจะมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางสรีระของร่างกายที่เกิดจากตัวโรคมะเร็งเอง หรืออาจเกิดจากผลข้างเคียงของการรักษาโรคมะเร็ง ยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งส่วนใหญ่จะกดจำนวนนิวโตรฟิลในกระแสเลือดและปฏิกริยาของลิมโฟซัยท์และโมโนซัยท์ (monocyte) ถ้าใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพก็จะทำให้เกิดผลเช่นนี้มากขึ้น ส่วนผลที่เป็นพิษต่อเซลล์ของเนื้อเยื่อในช่องปากจากการใช้เคมีบำบัด ได้แก่ เยื่อบุผิวในช่องปากจะฝ่อลีบ, บางลง และเกิดการอักเสบ (mucositis) ซึ่งง่ายต่อการติดเชื้อราและการได้รับภยันตราย

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อโรคแคนดิเดียซิส

เนื้อเยื่อในช่องปากได้รับการป้องกันจากระบบภูมิคุ้มกัน 2 ระบบ คือ ระบบภูมิคุ้มกันทางระบบ (systemic immune system) และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจากสารคัดหลั่ง (secretory immune system) ระบบภูมิคุ้มกันจากสารคัดหลั่งที่มีบทบาทสำคัญในช่องปากอาจได้รับการกระตุ้นเฉพาะที่หรือทางระบบโดยเฉพาะอย่างยิ่งซีครีทอรี อิมมูโนโกลบูมิน เอ (secretory Immunoglobulin A) หรือเรียกสั้นๆ ว่า ซีครีทอรี ไอจีเอ (secretory IgA)

กลไกการทำงานของซีครีทอรี ไอจีเอ

1. ยับยั้งการทำงานของไวรัสโดยทำให้เชื้อเป็นกลาง (virus neutralization)
2. ยับยั้งการทำงานของท็อกซินโดยทำให้เป็นกลาง (neutralization of toxin)
3. ยับยั้งการเกาะติดหรือการเจริญเติบโตของเชื้อโรคบนเซลล์เยื่อบุผิวและพื้นผิวอื่น เช่น พื้นผิวฟัน
4. ป้องกันไม่ให้แอนติเจนเข้าสู่ระบบภูมิคุ้มกันทางระบบ

กลไกของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแคนดิดา

ทั้งซีครีทอรี ไอจีเอ และภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์เป็นสื่อกลางอาจมีบทบาทในการป้องกันพื้นผิวเยื่อบุผิวต่อการติดเชื้อแคนดิดา ในผู้ที่ขาดซีครีทอรี ไอจีเอจะพบความชุกของการติดเชื้อแคนดิดาสูงขึ้นอย่างมากและมากกว่า 50% ในผู้ที่เป็นโรคมิวโคคิวทาเนียสแคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง (chronic mucocutaneous candidiasis) จะมีซีครีทอรี ไอจีเอลดลง (Challacombe, 1990)

ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแคนดิดาในช่องปาก ประกอบด้วย 2 แบบ ได้แก่

1. ภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (non-specific immunity) ต่อการติดเชื้อแคนดิดาในช่องปาก

2. ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (specific immunity) ต่อการติดเชื้อแคนดิดาในช่องปาก

ภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะต่อการติดเชื้อแคนดิดา ได้แก่

1. น้ำลาย

น้ำลายทำหน้าที่เป็นบัฟเฟอร์ (buffer) และชะล้างเชื้อโรค การไหลของน้ำลายจะชะล้างเชื้อแบคทีเรียหรือยีสต์ออกจากพื้นผิวของเยื่อบุผิว นอกจากนี้ ยังมีสารที่ต้านทานเชื้อโรคแบบไม่จำเพาะด้วย เช่น

1.1 ไลโซไซม์ เป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ พบมากในน้ำลาย ไลโซไซม์สามารถทำลายเชื้อแคนดิดาได้โดยเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของเชื้อแคนดิดา นอกจากนี้ไลโซไซม์ยังสามารถกระตุ้นการเกิดฟาโกไซโตซิสโดยเกี่ยวข้องกับอิมมูโนโกลบูลิน เอ, การเกิดไฮโดรไลซิส (hydrolysis) โปรตีนของผนังเซลล์, การเกิดรวมตัวกัน (agglutination) ของเชื้อแคนดิดา

1.2 โพลีเปปไทด์ที่มีฮิสทิดีนมาก เป็นสารต้านเชื้อรา และกดระดับเชื้อแคนดิดาในผู้ที่มีสุขภาพดี

1.3 แลคโตเฟอริน พบในน้ำลายจากต่อมพาโรติด (parotid gland), ต่อมสับแมนดิบูลาร์ (submandibular gland) และในเซลล์นิวโตรฟิลในขณะที่เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อในช่องปากและต่อมพาโรติด กลไกของแลคโตเฟอรินในการต้านต่อเชื้อรา คือ แลคโตเฟอรินจะจับกับเหล็กซึ่งเป็นสารอาหารที่จำเป็นต่อเชื้อแคนดิดา เป็นเหตุให้เชื้อแคนดิดาขาดสารอาหาร นอกจากนี้ ยังสามารถเพิ่มการทำงานของไลโซไซม์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงบนผนังเซลล์ของเชื้อแคนดิดา

1.4 แลคโตเปอร์อ็อกซิเดส ต้านเชื้อโรคโดยเกี่ยวข้องกับปัจจัยต่างๆ เช่น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์, การสร้างอัลดิไฮด์, การออกซิเดชั่นของกลุ่มไลปิด ซัลฟิดริล (lipid sulfydryl group)

1.5 ไกลโคโปรตีน ช่วยป้องกันการยึดติดของเชื้อแคนดิดาต่อพื้นผิวของเนื้อเยื่อ

2. การเกิดฟาโกไซโตซิส

เซลล์นิวโตรฟิลและแมคโครฟาจ (macrophage) สามารถจับล้อมและทำลายเชื้อแคนดิดาได้แม้ว่าไม่มีแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อแคนดิดา

3. แคนดิดา แอคกลูทิเนติง แฟคเตอร์ (candida agglutinating factor)

ช่วยเพิ่มความต้านทานต่อเชื้อแคนดิดาแบบจำเพาะ

4. การกระตุ้นเซลล์แมคโครฟาจ

เซลล์แมคโครฟาจที่ได้รับการกระตุ้นจะมีบทบาทในการป้องกันการติดเชื้อแคนดิดา (Challacombe, 1990) แต่ Stanley และ Hurley (1968) พบว่า ยีสต์สามารถแบ่งตัวภายในเซลล์แมคโครฟาจได้ และสายพันธุ์ที่มีความรุนแรงสามารถสร้างฟิลาเมนต์ซึ่งสามารถทำลายเซลล์แมคโครฟาจโดยทำให้เซลล์แมคโครฟาจแตก

5. เซลล์แนเชอรัล คิลเลอร์ (Natural killer cell)

เป็นเซลล์แกรนูลาร์ ลิมโฟซัยท์ขนาดใหญ่ที่ไม่ได้ทำหน้าที่ฟาโกไซโตซิส แต่มีพิษต่อเซลล์ของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* (Zunino และ Hudig,1988)

ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะต่อการติดเชื้อแคนดิดาในช่องปาก

1. แอนติบอดีในซีรัม

แอนติบอดีในซีรัมที่จำเพาะต่อเซลล์หรือแอนติเจนของเชื้อแคนดิดามีอยู่ในร่างกายคนส่วนใหญ่ นั่นคือไม่ใช่เฉพาะแต่ตัวเชื้อแคนดิดาเท่านั้นที่สามารถกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดีในซีรัม แต่เอนติเจนจากเชื้อแคนดิดาก็สามารถกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดีในซีรัมได้ด้วย

Lehner (1970) สามารถตรวจพบแอนติบอดีได้ 3 ชนิด คือ อิมมูโนโกลบูลิน จี (IgG), อิมมูโนโกลบูลิน เอ็ม (IgM) และอิมมูโนโกลบูลิน เอในผู้ป่วยที่เป็นโรคแคนดิเดียซิส และศึกษาว่าแอนติบอดีในซีรัมต่อเชื้อแคนดิดาจะมีความแตกต่างกันระหว่างลักษณะรอยโรคทางคลินิกทั้ง 4 แบบ ได้แก่ โรคซูโดเมมเบรนัส แคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน (acute pseudomembranous candidiasis), โรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน (acute atrophic candidiasis), โรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสเรื้อรัง, โรคไฮเปอร์พลาสติค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรังหรือไม่ และพบว่าผู้ป่วยทุกคนที่เป็นโรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรังสามารถตรวจพบอิมมูโนโกลบูลิน จี และตรวจพบอิมมูโนโกลบูลิน เอ็ม 88% ในขณะที่ตรวจพบเพียง 66% เท่านั้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคซูโดเมมเบรนัส แคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน นอกจากนี้ แอนติบอดีในซีรัมในผู้ป่วยที่เป็นโรคไฮเปอร์พลาสติค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง ไม่สูงเท่ากับในกลุ่มที่เป็นโรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง

โดยทั่วไปเชื่อกันว่า แอนติบอดีและคอมพลีเมนต์เพียงอย่างใดอย่างหนึ่งโดยไม่มีการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ไม่สามารถทำลายเชื้อแคนดิดาได้ แอนติบอดีในซีรัมจะทำหน้าที่เป็นอ็อพโซนินสำหรับเซลล์นิวโตรฟิลและเซลล์แมคโครฟาจ และเป็นตัวกระตุ้นดึงดูดให้เซลล์เหล่านี้เคลื่อนที่มายังตำแหน่งที่เกิดการติดเชื้อและเกิดฟาโกไซโตซิสขึ้น

2. <u>แอนติบอดีในน้ำลาย</u>

Epstein และคณะ (1982) พบว่า ทั้งอิมมูโนโกลบูลิน เอและอิมมูโนโกลบูลิน จี ในน้ำลายเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคแคนดิเดียซิสเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยใช้วิธีอิมมูโนฟลูออเรสเซนต์ และแสดงให้เห็นว่าผู้ที่มีอิมมูโนโกลบูลิน เอในน้ำลาย สามารถยับยั้งการยึดติดของเชื้อ *แคนดิดา อัลบิแคนส์*ต่อเซลล์เยื่อบุผิวของเยื่อบุกระพุ้งแก้มได้ นอกจากนี้ แอนติบอดีอาจทำให้เชื้อแคนดิดาเกิดการรวมตัวกัน (Epstein, 1990)

นอกจากนี้ สายพันธุ์ของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*และเชื้อ*แคนดิดา กลาบราตา* จากในช่องปากที่มีความสามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้ สามารถย่อยสลายอิมมูโนโกล บูลิน เอ1, อิมมูโนโกลบูลิน เอ2 และซีครีทอรี อิมมูโนโกลบูลิน เอ จึงเป็นไปได้ว่า สายพันธุ์ของเชื้อแคนดิดาที่สามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสอาจทำให้เกิดโรคต่อเนื้อเยื่อได้มากกว่าสายพันธุ์ที่ไม่สามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนส (Ruchel, 1981; Kaminishi และคณะ, 1995)

3. <u>ปฏิกิริยาตอบสนองของเซลล์</u> (cellular response)

ภูมิคุ้มกันแบบที่ต้องอาศัยเซลล์เป็นสื่อกลางได้ถูกศึกษาในหลายด้านในผู้ป่วยโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคมิวโคคิวทาเนียส แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง

การศึกษาการเพิ่มจำนวนของลิมโฟซัยท์ในห้องปฏิบัติการ มีประโยชน์ในการแยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ เซลล์จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีส่วนมากจะมีการตอบสนองเป็นปกติต่อเชื้อแคนดิดา และเทตานัส ทอซอยด์ (tetanus toxoid) ในขณะที่ไม่พบการตอบสนองโดยการเพิ่มจำนวนของลิมโฟซัยท์ในผู้ป่วยโรคเอดส์ (Giorgio และคณะ, 1987)

นอกจากนี้ Melbye และคณะ (1985) รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างความชุกของการเป็นพาหะของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ในช่องปากและจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 8 ว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมากระหว่างการเกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน, โรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก และการดำเนินโรคสู่โรคเอดส์ ในทางตรงกันข้าม การศึกษาของ Torssander และคณะ (1987) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 8 กับการเพิ่มความชุกของ

การเป็นพาหะของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* หรือได้ผลบวกในการย้อมเชื้อราในผู้ป่วยระยะต่างๆ ของการติดเชื้อเอชไอวี

การจำแนกการติดเชื้อแคนดิดาในช่องปาก

การจัดจำแนกโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากมีหลายแบบ (Scully และคณะ, 1994; Millard และ Mason, 1995) แต่โดยทั่วไปลักษณะรอยโรคทางคลินิกพบเป็น 3 แบบใหญ่ คือ

1. โรคแคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน (acute candidiasis)
   1.1 โรคซูโดเมมเบรนัส แคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน
   1.2 โรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน
2. โรคแคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง (chronic candidiasis)
   2.1 โรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง
   2.2 โรคไฮเปอร์พลาสติค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง
3. โรคมิวโคคิวทาเนียส แคนดิเดียซิส

1. โรคแคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน

1.1 โรคซูโดเมมเบรนัส แคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน

เป็นการติดเชื้อแคนดิดาเฉียบพลัน พบได้ในเด็กทารก, ผู้สูงอายุ, ผู้ที่มีโรคทางระบบ เช่น โรคเบาหวาน และในผู้ป่วยที่เป็นโรคร้ายแรง เช่น ลิวคีเมีย (leukemia) (Kostiala และคณะ, 1982), มะเร็งอื่นๆ และพบบ่อยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (Anil และ Challacombe, 1997; Phelan และคณะ, 1987)

ลักษณะทางคลินิก พบแผ่นฝ้าขาวบนพื้นผิวเนื้อเยื่อในช่องปากลักษณะคล้ายฝ้าน้ำนม สามารถถูออกได้ พื้นใต้ฝ้าขาวแดงและมีเลือดออกเป็นบางครั้ง บางบริเวณพบเป็นตุ่มขาวนวลเล็กๆ กระจายคลุมอยู่บนผิวเนื้อเยื่อ

ลักษณะทางพยาธิวิทยา บางครั้งอาจพบเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*และไฮฟีเข้าไปถึงชั้นสเทรตัม สไปโนซัม (stratum spinosum) มีการบวมน้ำและมีฝีหนองเล็กๆ (microabscess) พบเซลล์นิวโตรฟิลได้ในชั้นนอกของเยื่อบุผิว ส่วนในชั้นที่ลึกลงไปจะแสดงลักษณะผิดปกติมีการขยาย

ตัวแยกออกภายในชั้นเยื่อบุผิว (acanthosis) และการตอบสนองต่อการอักเสบในชั้นเนื้อเยื่อเชื่อมต่อ (connective tissue) โดยพบเซลล์ลิมโฟซัยท์, เซลล์พลาสมา (plasma cell), เซลล์นิวโตรฟิล

การติดเชื้อราในช่องปากชนิดนี้ อาจเกิดร่วมกับเนื้อเยื่อข้างเคียง โดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจส่วนต้นและหลอดอาหาร และพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ (Holmstrup และ Samaranayake, 1990)

1.2 โรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเฉียบพลัน

การติดเชื้อแคนดิดาแบบนี้พบไม่บ่อยนัก บางทีอาจเรียกว่า โรคอิริธีมาตัส แคนดิเดียซิส (erythematous candidiasis) ตามลักษณะที่ตรวจพบ มักเกิดเกี่ยวข้องกับการใช้ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ และการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งแบบเฉพาะที่และทางระบบ หรือการติดเชื้อเอชไอวี (Scully และคณะ, 1994; Millard และ Mason, 1995; Luangjarmekorn, และคณะ, 1996)

ลักษณะทางคลินิก พบเป็นรอยโรคสีแดง เจ็บ ปวดแสบปวดร้อน โดยทั่วไปเกิดบนลิ้น, เพดานปาก หรือเยื่อบุกระพุ้งแก้ม รอยโรคบนลิ้นพบมีการฝ่อลีบของตุ่มรับรสร่วมด้วย ลักษณะที่เห็นเป็นรอยแดงนั้นอาจเกิดจากการที่มีเยื่อบุผิวบางลง สำหรับรอยโรคบนเพดานปากที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีนั้นพบได้บ่อยและมักเกิดตรงกับรอยโรคที่อยู่บนลิ้น

2. โรคแคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง

2.1 โรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง

ผู้ที่มีรอยโรคชนิดนี้บางครั้งอาจเข้าใจว่าเป็นการอักเสบจากการใส่ฟันปลอม (denture sore mouth, denture-induced stomatitis) ลักษณะทางคลินิกพบรอยแดงเรื้อรังและมีการบวมน้ำของเนื้อเยื่อที่สัมผัสกับพื้นผิวข้างใต้ฟันปลอม โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ฟันปลอมชิ้นบน ไม่ค่อยพบเกิดกับฟันปลอมชิ้นล่าง บางครั้งผู้ป่วยมีอาการเจ็บเล็กน้อย หรืออาจมีอาการปวดแสบปวดร้อน แต่โดยทั่วไปมักไม่มีอาการ

Newton (1962) จำแนกรอยโรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรังตามลักษณะทางคลินิกได้อีก 3 แบบ ดังนี้

แบบที่ 1 เป็นการอักเสบแบบธรรมดาเฉพาะที่ (localized simple inflammation) หรือมีการคั่งของเลือดเป็นจุดเล็กๆ (pinpoint hyperemia)

แบบที่ 2 เป็นรอยแดงโดยทั่วไป หรือเป็นรอยแดงกระจายบนเนื้อเยื่อใต้ฐานฟันปลอมบางส่วนหรือทั้งหมด

แบบที่ 3 ชนิดที่มีผิวคลุมขรุขระ (granular type) โดยมีติ่งเนื้อขนาดเล็กๆ ยื่นออกมาจากเนื้อเยื่อที่อักเสบ (inflammatory papillary hyperplasia) โดยทั่วไปเกิดบริเวณตรงกลางของเพดานแข็งและสันเหงือก

แบบที่ 2 และ 3 มักมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับการสะสมของเชื้อแบคทีเรียหรือยีสต์บนพื้นผิวฟันปลอม (Arendorf และ Walker,1979) รอยโรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิสมักจะเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อาจเป็นเพราะผู้หญิงมีอุบัติการณ์ที่มีสันเหงือกว่างมากกว่าผู้ชาย และผู้หญิงมีความต้องการใส่ฟันปลอมมากกว่าผู้ชาย (Millard และ Mason, 1995)

นอกจากนี้ รอยโรคชนิดนี้อาจเกี่ยวข้องกับโรคปากนกกระจอก (Kostiala และคณะ,1979) มีลักษณะทางคลินิกเป็นร่องแดง กดเจ็บที่บริเวณมุมปาก โดยทั่วไปโรคปากนกกระจอกเกิดจากการขาดวิตามินบีรวม (vitamin B complex), มิติในแนวดิ่งของการสบฟัน (vertical dimemsion) ลดลง หรือเกิดจากการติดเชื้อราอย่างเดียว หรือติดเชื้อร่วมกับเชื้อแบคทีเรีย แต่ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อรา รอยโรคปากนกกระจอกจะหายไป แต่ถ้าหยุดยาอาจเกิดรอยโรคซ้ำถ้ามีสาเหตุอื่นข้างต้นร่วมด้วย

Iacopino และ Wathen (1992) เสนอว่าผู้ป่วยที่มีรอยโรคชนิดนี้อาจมีความผิดปกติของปัจจัยที่ยับยั้งการเคลื่อนที่ (migration-inhibition factor) และอาจมีความผิดปกติของที-ลิมโฟซัยท์หรือเซลล์ฟาโกซัยท์

2.2 <u>โรคไฮเปอร์พลาสติค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง</u>

โรคไฮเปอร์พลาสติค แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง หรือรอยฝ้าหนาขาวที่เกิดจากเชื้อรานั้นเป็นรอยโรคที่เกิดเรื้อรัง มีรูปแบบและขนาดที่ต่างกันไป จากรอยโรคฝ้าสีขาวคล้ำได้ขนาดเล็กจนถึงรอยโรคฝ้าสีขาวขนาดใหญ่ แข็ง ขรุขระ ไม่สามารถขูดออกได้ ลักษณะที่เป็นตุ่มเล็กๆ หลายตุ่มรวมกันเป็นแผ่น (speckled candidal leukoplakia) พบได้ 3-50% ของรอยโรคชนิดนี้ และมักมีอาการ (Scully และคณะ, 1994) รอยโรคชนิดนี้มักพบที่เยื่อบุกระพุ้งแก้ม พบได้น้อยที่ลิ้น รอยโรคชนิดนี้มีลักษณะที่แตกต่างจากรอยโรคแคนดิเดียซิสแบบอื่น เนื่องจากพบไฮฟีของเชื้อแคนดิดาจะแทรกผ่านเยื่อบุผิวลงไปมากกว่าอยู่บนพื้นผิวเยื่อบุผิว (Lynch, 1994) ประมาณ 9-40% ของรอยโรคนี้อาจมีเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งได้มากกว่ารอยโรคลิวโคพลาเคียชนิดธรรมดาที่ไม่มีการติดเชื้อราร่วมด้วย โดยพบมีความเสี่ยงต่อการเปลี่ยนเป็นมะเร็ง 2-6% (Banoczy,1977) ดังนั้นควรตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจลักษณะทางพยาธิวิทยาทุกรายที่ตรวจพบ

นอกจากนี้ อีกลักษณะหนึ่งของโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก คือ การอักเสบบริเวณกลางลิ้นเป็นรูปสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูน (median rhomboid glossitis) พบตรงรอยต่อของส่วนหน้า 2/3 กับส่วนหลัง 1/3 ของลิ้น มักไม่มีอาการ ลักษณะรอยโรคมีการฝ่อลีบของตุ่มรับรสเป็นรูปสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูนสีแดงแยกจากบริเวณใกล้เคียงได้ชัด

3. โรคมิวโคคิวทาเนียส แคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง

เป็นการติดเชื้อแคนดิดาที่มีหลายปัจจัยเกี่ยวข้อง และเป็นผลจากการที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่อาศัยเซลล์เป็นสื่อกลาง รอยโรคนี้แยกได้หลายชนิด เช่น โรคมิวโคคิวทาเนียส แคนดิเดียซิสที่เป็นในครอบครัว (familial mucocutaneous candidiasis), โรคมิวโคคิวทาเนียส แคนดิเดียซิสที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เช่น ภาวะที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ, โรคแอดดิซัน (Addison's disease) และภาวะที่มีฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (Porter และ Scully, 1990; Lynch, 1994)

วิธีทางห้องปฏิบัติการในการแยกเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*

วิธีการเก็บตัวอย่างเชื้อในช่องปาก

ประกอบด้วยหลายวิธี (Silverman Jr และคณะ, 1990) ได้แก่

1. การใช้สำลีพันปลายไม้ (Swab) ที่อบฆ่าเชื้อแล้วถูที่เยื่อบุผิวช่องปาก เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สามารถคงอยู่อย่างน้อย 24 ชั่วโมงบนสำลีพันปลายไม้ที่ชื้น ฉะนั้น จึงควรนำไปห้องปฏิบัติการเพื่อเพาะเลี้ยงเชื้อให้เร็วเพื่อไม่ให้สำลีแห้งเสียก่อน
2. การเพาะเลี้ยงเชื้อโดยใช้แผ่นฟองน้ำกดบนอาหารเลี้ยงเชื้อ (Imprint culture technique) โดยการใช้แผ่นฟองน้ำที่ปราศจากเชื้อขนาด 2.5×2.5 ซม. จุ่มในแซบูโร เด็กซ์โตรส บรอธ (saubauraud' s dextrose broth) นำมาวางบนพื้นผิวเยื่อบุผิวในช่องปากประมาณ 60 วินาที และนำมากดบนแซบูโร เด็กซ์โตรส อะการ์ (saubauraud' s dextrose agar) นำมาเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 37°เซลเซียสเป็นเวลา 72 ชั่วโมง
3. การเพาะเลี้ยงเชื้อจากน้ำลาย (Salivary culture technique) โดยให้ผู้ป่วยบ้วนน้ำลาย 2 มล. ลงในภาชนะที่ปราศจากเชื้อ และนำมาเพาะเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ
4. การเก็บเชื้อจากการบ้วนปาก (Oral rinse technique) โดยให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วยฟอสเฟต บัฟเฟอร์ ซาลีน (phosphate buffer saline) พีเอช 7.2, 0.1 โมลาร์ 10 มล.

เป็นเวลา 60 วินาที และบ้วนคืนลงภาชนะที่ปราศจากเชื้อ หลังจากนั้นส่งไปห้องปฏิบัติการเพื่อเพาะเลี้ยงเชื้อต่อไป

อาหารเลี้ยงเชื้อพื้นฐาน (primary culture media) สำหรับเชื้อแคนดิดา

อาหารเลี้ยงเชื้อที่มีประโยชน์และได้รับความนิยมที่สุดสำหรับเชื้อแคนดิดา คือ เปปโตน (peptone)-กลูโคส หรือเปปโตน-มอลโตส อะการ์ ที่เสนอโดย Sabouraud ในปี ค.ศ. 1896 ดังนั้นจึงรู้จักกันในนามของแซบูโร เด็กซ์โตรส อะการ์ อะการ์ชนิดนี้มีพีเอชน้อยกว่า 6 จึงสามารถกดการเจริญของเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในช่องปาก นอกจากนี้ การใส่ยาปฏิชีวนะลงในอาหารเลี้ยงเชื้อ เช่น เพนนิซิลิน (penicillin), สเตรปโตมัยซิน (streptomycin), คลอแรมฟีนิคอล (chloramphenicol) จะช่วยกดการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย หลังจากเพาะเลี้ยงเชื้อบนอะการ์แล้วควรนำจานเลี้ยงเชื้อเข้าตู้อบในสภาพที่มีอากาศที่อุณหภูมิ 37^{o}เซลเซียสเป็นเวลา 2-3 วัน หรือวางทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3-4 วันเพื่อให้เชื้อขึ้น โดยลักษณะโคโลนีของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* จะมีสีครีม ผิวเรียบ มัน นูน กลมและมีกลิ่นยีสต์ (Allen, 1991)

ถึงแม้ว่า แซบูโร เด็กซ์โตรส อะการ์จะเป็นอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้กันบ่อยที่สุดสำหรับการเพาะเลี้ยงเชื้อยีสต์เป็นครั้งแรกจากตัวอย่างที่เก็บจากในช่องปาก แต่อาหารเลี้ยงเชื้อประเภทนี้ก็ไม่สามารถแยกสายพันธุ์ของยีสต์ได้ ดังนั้น จึงต้องอาศัยวิธีทางห้องปฏิบัติการอื่นประกอบในการแยกเชื้อ เช่น การดูการเกิดเจิร์ม ทิวบ์, การสร้างแคลมิโดโคนิเดียม, การใช้น้ำตาล

การแยกเชื้อแคนดิดา

การแยกเชื้อแคนดิดา ขึ้นกับลักษณะรูปร่างของเชื้อ (morphological features) และคุณสมบัติทางสรีระวิทยาของเชื้อ (physiological characteristics) ซึ่งควรใช้พิจารณาร่วมกัน

1. ลักษณะรูปร่างของเชื้อ สามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น

1.1 การดูจากกล้องจุลทรรศน์โดยตรง

โดยดูจากการย้อมสี เช่น ในการย้อมสีกรัม (gram stain) หรือสีพีเอเอส (periodic acid shiff, PAS) จะพบลักษณะบลาสโตโคนีเดียมของยีสต์เป็นเซลล์ที่กำลังแตกหน่อ รูปร่างกลมหรือรูปไข่ อาจจะพบร่วมกับไฮฟี ซึ่งสามารถแยกออกได้จากเชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากเชื้อยีสต์จะมีขนาด

ใหญ่กว่า (3-6 ไมครอน), มีรูปร่างกลมหรือรีและมีการสร้างไฮฟี นอกจากนี้ การย้อมด้วยสารละลายโปแตสเซียม ไฮดรอกไซด์ 10% (potassium hydroxide หรือ KOH) ซึ่งสามารถทำความสะอาด, ล้างพวกสิ่งสกปรกออกทำให้เห็นโครงสร้างของเชื้อราได้ชัดเจนขึ้น

1.2 การเกิดเจิร์ม ทิวบ์

เป็นวิธีที่ใช้แยกเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ออกจากเชื้อแคนดิดาชนิดอื่น (Gillespie, 1994) โดยการเลี้ยงเชื้อยีสต์ลงในซีรัมที่ปราศจากเชื้อ 1 มล. ซึ่งซีรัมที่ใช้อาจเป็นซีรัมของกระต่าย, ลูกวัว หรือมนุษย์ก็ได้ นำเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 37^{o}เซลเซียส เป็นเวลา 2-2.5 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำสารแขวนลอยเชื้อมาป้ายบนแผ่นสไลด์และดูลักษณะเจิร์ม ทิวบ์ด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยเจิร์ม ทิวบ์มีลักษณะเป็นไฮฟีเป็นฟิลาเมนต์รูปทรงกระบอกงอกจากเซลล์ยีสต์โดยที่ไม่มีการตีบตรงบริเวณระหว่างรอยต่อตัวเซลล์และไฮฟีที่งอก ไฮฟีจะมีความยาวประมาณ 3-4 เท่าของตัวเซลล์ (Allen, 1991) แต่อาจมีแคนดิดาชนิดอื่นที่สามารถสร้างเจิร์ม ทิวบ์ได้ เช่นเชื้อ*แคนดิดา ทรอปิคัลลิส* และเชื้อ*แคนดิดา สะเทลลาทอยเดีย* (*C. stellatoidea*) บางสายพันธุ์ ดังนั้นจึงควรจะดูการทดสอบน้ำตาลร่วมด้วย

1.3 การสร้างแคลมิโดโคนิเดียม

เป็นคุณสมบัติเฉพาะของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* พบได้น้อยมากในเชื้อ*แคนดิดา ทรอปิคัลลิส* และเชื้อ*แคนดิดา สะเทลลาทอยเดีย* (Silverman Jr และคณะ, 1990) ลักษณะของแคลมิโดโคนิเดียมเป็นโคนิเดียมที่ไม่มีเพศที่มีผนังหนาโดยรอบ มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 8-12 ไมครอน อยู่บริเวณปลายไฮฟีโดยทั่วไป เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จะสร้างแคลมิโดโคนิเดียมขึ้นในสภาวะที่ขาดแคลนอาหาร เช่น มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสต่ำ (Allen,1991) โดยเพาะเชื้อบนคอร์น มีล ทวีน 80 อะการ์ (corn meal Tween 80 agar) หรือกลูตินัส ไรซ์ อะการ์ แล้วปิดด้วยแผ่นปิดสไลด์ทิ้งไว้ 1-2 วันที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นดูลักษณะของแคลมิโดโคนิเดียมด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Gillespie, 1994)

2. คุณสมบัติทางสรีระวิทยาของเชื้อ

2.1 การทดสอบการย่อยสลายคาร์บอน (Carbon assimilation)

โดยดูความสามารถของเชื้อยีสต์ในการย่อยสลายคาร์โบไฮเดรตที่จำเพาะซึ่งใช้เป็นแหล่งคาร์บอนแหล่งเดียว โดยเลี้ยงเชื้อในจานเลี้ยงเชื้อที่มีแผ่นดิสก์ (disk) ที่ชุบน้ำตาลชนิดต่างๆ แล้วนำเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 24-30°เซลเซียส เป็นเวลา 24-72 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำมาดูการเจริญเติบโตรอบแผ่นดิสก์ดังกล่าว

2.2 การทดสอบการใช้น้ำตาล

โดยเลี้ยงเชื้อในน้ำตาลชนิดต่างกัน 5 ชนิด คือ น้ำตาลกาแล็กโตส, กลูโคส, มอลโตส, ซูโครสและแล็กโตส และนำมาเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 37°เซลเซียส เป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง แล้วนำมาดูการเกิดกรดและก๊าซในน้ำตาลชนิดต่างๆ (Warren และ Hazen, 1995)

ความสัมพันธ์ของโรคเอดส์กับโรคแคนดิเดียซิส

จากที่ทราบกันว่า ภูมิคุ้มกันแบบอาศัยเซลล์เป็นสื่อกลางมีบทบาทสำคัญในการป้องกันโรคแคนดิเดียซิส (Cantorna และ Balish, 1991) ผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยเฉพาะที่มีผลกระทบต่อที-ลิมโฟซัยท์ในช่วงที่มีการติดเชื้อเอชไอวีนั้นมีโอกาสที่จะติดเชื้อฉวยโอกาสได้ง่าย (Murray และคณะ, 1985) Melnick และคณะ (1989) ศึกษาความสัมพันธ์ของรอยโรคในช่องปากและแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีในชายรักร่วมเพศ 803 คน พบว่า 30% ของผู้ที่มีเลือดเอชไอวีบวกมีรอยโรคในช่องปากหนึ่งหรือมากกว่า 1 อย่างในขณะที่พบเพียง 7% ในผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ($p < 0.001$) การติดเชื้อราจะพบได้บ่อยและโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากมีความชุกสูง (Phelan และคณะ,1987; Samaranayake, 1992) การแยกเชื้อแคนดิดาและอาการทางคลินิกของโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากจะพบสูงขึ้นในระยะที่ติดเชื้อเอชไอวีรุนแรงขึ้น (Torssander และคณะ, 1987; Korting และคณะ, 1988) Cantorna และ Balish (1991) พบว่า หนูที่มีจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 4 ลดลงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิสที่ลิ้นและหลอดอาหารเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ Melbye และคณะ (1985) พบว่าการเป็นพาหะของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*มีความสัมพันธ์กับอัตราส่วนจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 4 ต่อจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 8 ต่ำ

มีผู้ที่ศึกษาเกี่ยวกับรอยโรคที่พบในช่องปากจากผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี และส่วนมากพบว่าโรคแคนดิเดียซิสเป็นรอยโรคที่พบบ่อยที่สุดในช่องปาก (Phelan และคณะ, 1987; Anil และ Challacombe, 1997; Nittayananta และ Chungpanich, 1997b; Melnick และคณะ, 1989) แต่ก็มีบางรายงานที่พบความชุกของรอยโรคอื่นสูงกว่าโรคแคนดิเดียซิส (Tsang และ

Samaranayake,1999; Palmer และคณะ, 1996; Luangjarmekorn และคณะ, 1996) การศึกษาความชุกของรอยโรคในช่องปากในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี 96 คนในประเทศอินเดีย ซึ่งในจำนวนนี้มี 42 คนที่เป็นโรคเอดส์ พบว่า มีโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก 98% ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเอดส์ และพบ 69% ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยที่ในกลุ่มที่เป็นโรคเอดส์ พบโรคซูโดเมมเบรนัส แคนดิเดียซิส 71%, โรคอิริธิมาตัส แคนดิเดียซิส 31% และโรคปากนกกระจอก 24% (Anil และ Challacombe, 1997)

ส่วนการศึกษาสภาพช่องปากของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย 225 คน พบว่า โรคหรืออาการในช่องปากที่พบมากที่สุด คือ สภาวะปากแห้ง (29.8%), แผลแอปทัส (aphthous ulcer) (16%) และโรคแคนดิเดียซิสและรอยถลอกแดง (atropic area) (13.8%) เรียงตามลำดับ (Luangjarmekorn และคณะ, 1996) นอกจากนี้ Nittayananta และ Chungpanich (1997a) ได้ศึกษารอยโรคในช่องปากในผู้ป่วยเอดส์ไทยที่ได้รับเชื้อทางเพศสัมพันธ์แบบต่างเพศ 41 คน พบว่าโรคแคนดิเดียซิสมีความชุกมากที่สุด (76%) ซึ่งในจำนวนนี้เป็นโรคซูโดเมมเบรนัส แคนดิเดียซิส 66%, โรคอิริธิมาตัส แคนดิเดียซิส 22% และโรคปากนกกระจอก 2% และพบว่าเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*เป็นเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุด (85%) ต่อมา Nittayananta และ Chungpanich (1997b) ศึกษาความชุกของรอยโรคในช่องปากในคนไทยที่เป็นเอดส์ 124 คนที่ได้รับเชื้อทางเพศสัมพันธ์แบบต่างเพศ และพบว่าโรคซูโดเมมเบรนัส แคนดิเดียซิสเป็นรอยโรคที่พบได้บ่อยที่สุด (54%) รองลงมาคือโรคอิริธิมาตัส แคนดิเดียซิส (25%) และพบว่ารอยโรคในช่องปากไม่ขึ้นกับเพศ

ถึงแม้ว่า โรคแคนดิเดียซิสของหลอดอาหารจะเป็นการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดหนึ่งที่รวมอยู่ในเงื่อนไขการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอดส์ขององค์การอนามัยโลก (WHO) ส่วนโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากไม่ได้อยู่ในเงื่อนไขดังกล่าว แต่โรคแคนดิเดียซิสในช่องปากของผู้ป่วยหลายคนก็เป็นลักษณะทางคลินิกที่เห็นได้ชัดในระยะก่อนที่จะดำเนินไปสู่โรคเอดส์ (Holmstrup และ Samaranayake, 1990; Nielsen และคณะ, 1994) นอกจากนี้ จากการประชุมระหว่าง EC Clearing House และ US Workshop (1993) เรื่องปัญหาในช่องปากที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอดส์ที่กรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ เมื่อเดือนกันยายน คศ. 1992 ได้จัดโรคแคนดิเดียซิสชนิดซูโดเมมเบรนัสและอิริธิมาตัสไว้อยู่ในกลุ่มที่มีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวีเป็นอย่างมาก (Lesions strongly associated with HIV infection) และได้กำหนดเงื่อนไขการวินิจฉัยโรคทางคลินิกและเงื่อนไขการวินิจฉัยเฉพาะโรคไว้ดังนี้

1. <u>โรคอิริธิมาตัส แคนดิเดียซิส</u>

<u>เงื่อนไขทางคลินิก</u> :- เป็นรอยโรคสีแดงโดยเฉพาะบนเพดานปากและด้านหลังของลิ้น แต่ในบางครั้งอาจพบที่เยื่อบุกระพุ้งแก้มได้ นอกจากนี้อาจเห็นจุดหรือปื้นขาวได้

<u>เงื่อนไขที่เฉพาะ</u> :- ยังไม่มีเงื่อนไขที่เฉพาะ นอกจากนี้อาจตรวจพบเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* โดยการย้อมสีหรือเพาะเชื้อ และ/หรือดูการตอบสนองต่อยาต้านเชื้อรา

2. <u>โรคซูโดเมมเบรนัส แคนดิเดียซิส</u>

<u>เงื่อนไขทางคลินิก</u> :- เป็นจุดหรือปื้นสีขาวหรือเหลือง อาจอยู่บริเวณใดก็ได้ในช่องปากและสามารถขูดออกได้ เห็นรอยแดงข้างใต้และอาจมีเลือดออก

<u>เงื่อนไขที่เฉพาะ</u> :- ตอบสนองต่อยาต้านเชื้อรา และ/หรือตรวจพบเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*

<u>หมายเหตุ</u>

1. โรคปากนกกระจอก อาจเกี่ยวข้องกับเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* และอาจพบได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังมีฟันธรรมชาติอยู่

2. เนื้อเยื่ออักเสบจากการใส่ฟันปลอม เนื่องจากเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

3. อาจพบโรคแคนดิเดียซิสหลายชนิดได้ในบุคคลเดียวกัน

นอกจากนี้ โรคแคนดิเดียซิสในช่องปากอาจเป็นตัวทำนายการพัฒนาความรุนแรงของการติดเชื้อเอชไอวีไปสู่โรคเอดส์ (Klein และคณะ, 1984; Begg และคณะ, 1997) จากการศึกษาในผู้ที่มีสุขภาพดี 22 คนที่มีโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากโดยไม่ทราบสาเหตุ 19 คนมีอัตราส่วนจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 4 ต่อจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 8 ต่ำ และ 20 คนมีต่อมน้ำเหลืองโดยทั่วไปโต เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย 20 คนที่มีอัตราส่วนจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 4 ต่อจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 8 ต่ำ และมีต่อมน้ำเหลืองโดยทั่วไปโตเช่นเดียวกัน แต่ไม่มีโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก พบว่า ผู้ป่วย 13 คนในจำนวน 22 คนที่มีโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก (59%) มีการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่นหรือมีมะเร็งหลอดเลือดคาร์โปซี (Kaposi' s sarcoma) ในช่วง 3 เดือนต่อมา ในขณะที่ไม่พบการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่นในกลุ่มผู้ป่วย 20 คนที่ไม่มีโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากในช่วงติดตามผล 12 เดือนเลย นอกจากนี้ ผู้ป่วย 12 คนในจำนวนผู้ป่วย 15 คนที่ไม่มีโรคแคนดิเดียซิสพัฒนาสู่โรคเอดส์และมีอัตราส่วนจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 4 ต่อจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 8 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.51 (Klein และคณะ, 1984)

โรคแคนดิเดียซิสในช่องปากอาจเป็นแหล่งสะสมเชื้อโรคที่สำคัญสำหรับการแพร่เชื้อในร่างกายที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่วิธีการแพร่เชื้อนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคเอดส์ 10 คนที่มีโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก พบว่า โรคแคนดิเดียซิสในช่องปากอาจเป็นตัวบ่งบอกถึงโรคแคนดิเดียซิสในหลอดอาหาร (Tavitian และคณะ, 1986) ดังนั้น การรักษาโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากตั้งแต่ระยะแรกน่าจะเป็นการป้องกันการแพร่กระจายการติดเชื้อเข้าสู่ทางระบบ

I19471002

นอกจากระบบภูมิคุ้มกันโรคที่บกพร่องในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์แล้ว ผลของการติดเชื้อเอชไอวีอาจนำไปสู่ปัจจัยชักนำอื่นๆ ที่อาจเป็นเหตุในการเกิดโรคแคนดิเดียซิส ได้แก่

1. สภาวะปากแห้ง

เชื้อเอชไอวีอาจมีความสัมพันธ์กับโรคของต่อมน้ำลาย โดยผู้ป่วยจะมีสภาวะปากแห้งและ/หรือมีการบวมของต่อมน้ำลายใหญ่ด้วย (Schiodt, 1992) McCarthy และคณะ (1991) ศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความถี่ของโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี พบว่า สภาวะปากแห้งเป็นเครื่องบ่งชี้ที่สำคัญต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิส โดยพบโรคแคนดิเดียซิสมากเป็น 3 เท่าในผู้ที่มีน้ำลายน้อย และจากการศึกษาของ Luangjarmekorn และคณะ (1996) พบว่าสภาวะปากแห้งมีความชุกมากที่สุดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (29.8%)

นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีบางคนอาจได้รับยาที่มีผลข้างเคียง ทำให้เกิดสภาวะปากแห้ง เช่น ยากลุ่มแอนติคอลิเนอจิค (anticholergic drugs) หรือยาต้านอาการซึมเศร้า (antidepressive drugs) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิสมากขึ้น (McCarthy และคณะ, 1991)

2. สภาวะเลือดจาง

อาจมีส่วนต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิส การใช้ยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์เอแซททีี (AZT) มีผลข้างเคียงทำให้เกิดสภาวะเลือดจางซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก (McCarthy และคณะ, 1991; Tsang และ Samaranayake, 1999)

3. การเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียในช่องปาก

การเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียในช่องปากของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี อาจมีอิทธิพลต่อเชื้อแคนดิดา Schmidt-Westhausen และคณะ (1990 และ 1991) พบความสัมพันธ์ของเชื้อเอ็นเทอโรแบคเทอริเอซิอี (*Enterobacteriaceae*) ซึ่งโดยปกติจะไม่พบเชื้อชนิดนี้ในช่องปาก แต่ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีบางคน อาจพบเชื้อนี้ในช่องปากซึ่งเป็นตัวทำให้สมดุลของเชื้อในช่องปากเสียไป และอาจมีอิทธิพลต่อเชื้อแคนดิดาในช่องปาก

4. ภาวะโภชนาการและการดูแลสุขภาพในช่องปาก

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีอาจมีการดูดซึมของลำไส้ผิดปกติ โดยพบความสามารถในการซึมผ่านของสารที่ลำไส้เพิ่มขึ้น อาจนำมาสู่การเกิดอาการท้องเสีย และภาวะขาดอาหารในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (Keating และคณะ, 1995) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีอาจละเลยต่อการดูแลสุขภาพในช่องปาก และมีสภาพในช่องปากไม่ดี ก็จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก

5. การติดเชื้อเอชไอวีในเซลล์เนื้อเยื่อในช่องปาก

Qureshi และคณะ (1995) พบว่า ดีเอ็นเอของเชื้อเอชไอวีที่พบในเซลล์บุผิวของช่องปาก อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของพื้นผิวเซลล์ และอาจมีอิทธิพลต่อการที่เชื้อแคนดิดาสามารถเจริญและแบ่งตัวในช่องปาก โดยเชื้อแคนดิดาจะมีความสามารถในการยึดติดต่อเยื่อบุผิวมากขึ้น (Sweet และคณะ, 1995; Pereiro และคณะ, 1997)

6. เอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*

เอนไซม์นี้เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญในการก่อให้เกิดความรุนแรงของการติดเชื้อแคนดิดา Ollert และคณะ (1995) ได้วัดการทำงานของเอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ที่ได้จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี 100 คน และกลุ่มควบคุม 122 คน ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มนี้จะมีผู้ป่วยที่มีและไม่มีโรคแคนดิเดียซิส พบว่า กลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีค่าเฉลี่ยการทำงานของเอนไซม์โปรตีเนสเท่ากับ 4255$\pm$2372 ยูนิต/ลิตร ซึ่งมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุม (2324$\pm$1487 ยูนิต/ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

McCullough และคณะ (1995) พบว่า เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สายพันธุ์ที่ผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้สูงในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี จะมีการยึดติดกับเซลล์เยื่อบุผิวที่เยื่อบุกระพุ้งแก้มได้เพิ่มขึ้น

De Bernardis และคณะ (1996) ได้ศึกษาการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีในระยะต่างๆ ซึ่งมีรอยโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก พบว่า เชื้อแคนดิดาจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีในระยะ 3 (CDC III) และ 4 (CDC IV) จะหลั่งเอนไซม์โปรตีเนสมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีระยะที่ไม่มีอาการหรือผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีถึง 8 เท่า และ

พบว่า สายพันธุ์ของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ที่มีการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสสูงจะทำให้เกิดโรคในหนูได้มากกว่าสายพันธุ์ที่มีการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสต่ำ

นอกจากนี้ Wu และคณะ (1996) ได้ศึกษาการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และมีจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 4 น้อยกว่า 400 เซลล์/มม^3 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคปากนกกระจอก ซึ่งก็พบว่า ในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีมีการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

การใช้ยาต้านเชื้อราในการรักษาโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก

ยาต้านเชื้อรามี 2 กลุ่ม (McGinnis และ Rinaldi, 1991) ได้แก่

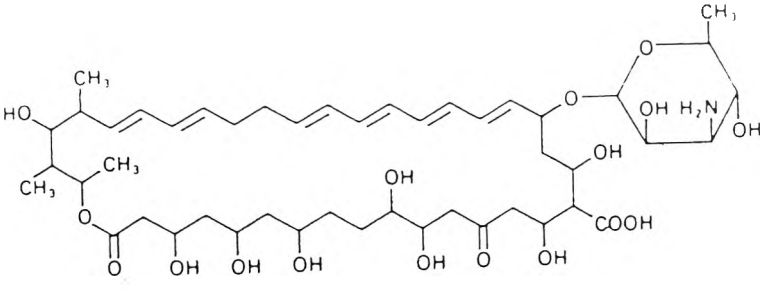
1. กลุ่มโพลีอีน แมคโครไลด์ (polyene macrolide)
2. กลุ่มอะโซล (azole)

1. กลุ่มโพลีอีน แมคโครไลด์

ยากลุ่มโพลีอีนสกัดมาจากเชื้อสเตรปโตมัยซิส (*Streptomyces*) มีผลต่อพลาสมา เมมเบรนของเชื้อรา โดยสามารถจับกับสเตอรอล(sterol) ที่เป็นส่วนประกอบในผนังเซลล์ของเชื้อแคนดิดาทำให้มีความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ของสารเข้าไปในเซลล์เพิ่มขึ้น ผลก็คือทำให้ส่วนประกอบที่อยู่ในไซโตพลาสมา (cytoplasma) ผ่านออกมานอกเซลล์ได้ซึ่งสามารถทำให้เซลล์ตาย (Hammond และคณะ,1974) ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมนำมาใช้ในการรักษาโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก ได้แก่ ยานิสตาติน (nystatin) และยาแอมโฟเทอริซิน บี (amphotericin B) (Martin, 1990)

1.1 ยานิสตาติน

โครงสร้างของยานิสตาติน



ยานิสตาตินเป็นยาต้านเชื้อรากลุ่มโพลีอีนตัวแรกที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคแคนดิเดียซิส (Scully และคณะ, 1994) ยานี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อแคนดิดา ไม่ถูกดูดซึมทางทางเดินอาหาร ถ้ากลืนยานิสตาตินลงไปจะทำให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้, อาเจียน และท้องเสีย (Epstein, 1990) ถ้าให้ทางหลอดเลือดอาจมีพิษและไม่ละลาย จึงนิยมนำมาใช้เฉพาะที่ในการรักษาการติดเชื้อราในช่องปากรวมถึงในผู้ป่วยโรคเอดส์ โดยใช้ยานิสตาตินในรูปแบบสารแขวนลอย 100,000 ยูนิต/มล. วันละ 4 ครั้ง (Powderly และคณะ, 1995) ข้อเสียของยานี้ คือมีรสไม่ค่อยดี

รูปแบบของยานิสตาตินจะมีหลายแบบ เช่น ครีม, ยาเม็ด, สารแขวนลอย, เจล, ยาเหน็บช่องคลอด ขนาดยาที่นิยมใช้คือ 100,000 ยูนิต/มล. วันละ 4 ครั้ง (Budtz-Jorgensen และ Lombardi, 1996) ส่วนในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง อาจจะต้องการปริมาณยามากขึ้น (Scully และคณะ, 1994)

การใช้ยานิสตาตินมีส่วนช่วยป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อแคนดิดาเข้าสู่ทางระบบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และยานิสตาตินสามารถกดการเจริญเติบโตของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ได้นาน 6.85 ชั่วโมงหลังจากที่เชื้อสัมผัสกับยานิสตาตินที่ความเข้มข้นที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (minimum inhibitory concentration, MIC) 1 ชั่วโมง (Ellepola และ Samaranayake, 1999) นอกจากนี้ ยานิสตาตินยังมีประสิทธิภาพในการยับยั้งความสามารถในการยึดติดของเชื้อแคนดิดาต่อเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้มในห้องปฏิบัติการได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Ellepola และ Samaranayake, 1998b; Darwazeh และคณะ, 1997) ซึ่งเป็นข้อดีช่วยกดการแทรกแซงของเชื้อเข้าสู่เนื้อเยื่อ กลไกในการยับยั้งการยึดติดอาจเนื่องมาจากยานิสตาตินจะจับกับคอเรสเตอรอลบนผนังเซลล์ของเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างเซลล์ สามารถยับยั้งการเกาะติดของเชื้อแคนดิดาได้

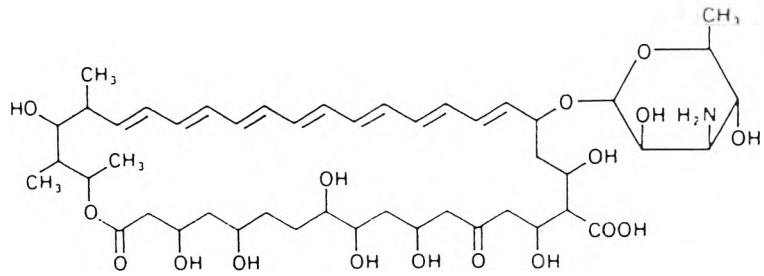
Ellepola และ Samaranayake (1998a) แสดงให้เห็นว่า การที่เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สัมผัสยานิสตาตินหรือยาแอมโฟเทอริซิน บีที่ระดับความเข้มข้น 1/16 และ 1/8 ของ MIC ตามลำดับสามารถยับยั้งการสร้างเจิร์ม ทิวบ์ได้อย่างสมบูรณ์ ในขณะที่ยาคีโตโคนาโซล (ketocona zole) และยาฟลูโคนาโซล (fluconazole) สามารถยับยั้งการสร้างเจิร์ม ทิวบ์ได้น้อย กลไกอาจเกิดเนื่องจาก ยากลุ่มโพลีอีนจะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผนังเซลล์และมีผลต่อการแตกหน่อและการแบ่งเซลล์ของเชื้อ ส่วนยากลุ่มอะโซลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงผนังเซลล์เมมเบรนของเชื้อราโดยการยับยั้งการสร้างเออร์โกสเตอรอล

McCullough และคณะ (1995) พบว่าเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สายพันธุ์ที่สามารถผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้สูงในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจะไวต่อยาฟลูไซโตซิน (flucytocine) น้อยลง ในขณะที่การตอบสนองต่อยาต้านเชื้อราตัวอื่น คือ นาตามัยซิน (natamycin), แอมโฟเทอริซิน บี,

นิสตาติน, อิทราโคนาโซล (itraconazole), คีโตโคนาโซล และคลอไตรมาโซล (clotrimazole) ไม่แตกต่างจากสายพันธุ์ปกติทั่วไป (typical strain)

1.2 ยาแอมโฟเทอริซิน บี

โครงสร้างของยาแอมโฟเทอริซิน บี



ยาแอมโฟเทอริซินเป็นยาต้านเชื้อราที่ออกฤทธิ์กว้างขวางและมีผลต่อเชื้อแคนดิดาอย่างมากและพบการดื้อยาน้อย (Hamilton-Miller, 1972) ยานี้ไม่ถูกดูดซึม จากทางเดินอาหารแม้ว่าจะได้รับทางหลอดเลือดดำเช่นเดียวกับยานิสตาติน ผลข้างเคียงของยา ได้แก่ มีไข้, อาเจียน, เบื่ออาหาร นอกจากนี้ อาจมีพิษต่อไต, ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบประสาท (Scully และคณะ, 1994)

ยานี้มีหลายรูปแบบ เช่น สารแขวนลอย, ออยเมนต์ (ointment), ยาอม (lozenge), ครีม, ผงใช้สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งวิธีนี้เป็นที่นิยมสำหรับผู้ป่วยโรคแคนดิเดียซิสทางระบบ ยานี้ยังนำมาใช้เป็นยารับประทานในการป้องกันโรคแคนดิเดียซิสในผู้ที่มีนิวโตรฟิลต่ำ (neutropenia) (Martin, 1990) ขนาดยาสำหรับยาแอมโฟเทอริซินในรูปแบบสารแขวนลอย คือ 100 มก./มล.วันละ 4 ครั้ง, รูปแบบยาอม 10 มก. วันละ 4 ครั้งเช่นเดียวกัน (Epstein, 1990)

2. กลุ่มอะโซล

แบ่งย่อยออกเป็น 2 กลุ่ม (Scully และคณะ, 1994) ได้แก่

2.1 กลุ่มอิมิดาโซล (imidazole) ได้แก่ ยาคลอไตรมาโซล, ยามิโคนาโซล (miconazole), ยาอิโคนาโซล (econazole) และยาคีโตโคนาโซล

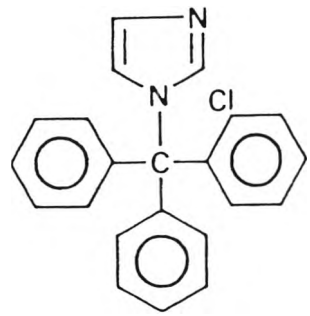
2.2 กลุ่มไทรอะโซล (triazole) ได้แก่ ยาฟลูโคนาโซล และยาอิทราโคนาโซล

ยาต้านเชื้อรากลุ่มอะโซล เป็นยาต้านเชื้อราที่ออกฤทธิ์กว้างขวาง มีคุณสมบัติยับยั้งเชื้อรา (fungistatic) เนื่องจากยานี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของสารเข้าไปในเซลล์ของผนังเซลล์เมมเบรนของเชื้อรา โดยยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม พี-450 (cytochrome P-

450) ของเชื้อรา ดังนั้น จะขัดขวางการสังเคราะห์สเตอรอลในผนังเซลล์เมมเบรนของเชื้อรา (Martin, 1990; Budtz-Jorgensen และ Lombardi, 1996) นอกจากนี้ อาจมีผลโดยตรงต่อฟอสฟอไลปิด (phospholipid) บนผนังเซลล์เมมเบรนของเชื้อรา (Muzyka และ Glick, 1995)

2.1.1 ยาคลอไตรมาโซล

โครงสร้างของยาคลอไตรมาโซล

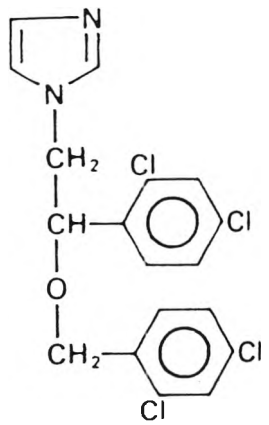


ยาคลอไตรมาโซลเป็นยาในกลุ่มอิมิดาโซลตัวแรกที่มีฤทธิ์ต่อยีสต์และเชื้อกลุ่มสแต็ฟฟีโลคอคไค (staphylococci) บางชนิดด้วย (Martin, 1990) ยานี้เป็นยาต้านเชื้อราเฉพาะที่ที่มีฤทธิ์มากที่สุด ถูกนำมาใช้เฉพาะที่กับการติดเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* ที่ผิวหนัง, ในช่องปาก, คอหอย (Muzyka และ Glick, 1995) และที่ช่องคลอด ยานี้ไม่ถูกนำมาใช้ทางระบบ เนื่องจากมีความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหารและระบบประสาท (Martin, 1990) ผลข้างเคียงของยา อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้, อาเจียน และเกิดการระคายเคืองที่ผิวหนัง

รูปแบบของยา คือ ยาอม 10 มก. หรือ 100 มก. วันละ 5 ครั้ง, ยาเหน็บช่องคลอด 100 หรือ 500 มก. และครีม 1% ใช้ทาที่ผิวหนังวันละ 4 ครั้ง (Budtz-Jorgensen และ Lombardi, 1996)

2.1.2 ยามิโคนาโซล

โครงสร้างของยามิโคนาโซล



ยานี้เป็นยาในกลุ่มอะโซลตัวแรกที่นำมาใช้ทางหลอดเลือด สามารถออกฤทธิ์ได้กว้างขวาง แต่ในปัจจุบันส่วนใหญ่ถูกนำมาใช้เฉพาะที่ในการรักษาโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก (Budtz-Jorgensen และ Lombardi, 1996) การนำมาใช้ในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดอาจจะก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ได้ เนื่องจากยานี้ประกอบด้วยสารโพลีเอธ็อกซิเลท แคสตัน ออยล์ (polyethoxylate caston oil) ซึ่งอาจจะชักนำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ (Scully และคณะ, 1994) ยานี้มีการออกฤทธิ์คล้ายกับยาคลอไตรมาโซลและมีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียกรัมบวกรวมถึงเชื้อสแต็ฟฟีโลคอคคัส (*Staphylococcus*) ด้วย ดังนั้นจึงมีประโยชน์ในการนำมาใช้รักษาโรคปากนกกระจอกที่อาจเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมกับเชื้อรา (MacFarlane และ Helnarska, 1976) อาการข้างเคียงของการใช้ยานี้พบได้น้อย แต่อาจเกิดลมพิษ, แสบ, คันได้

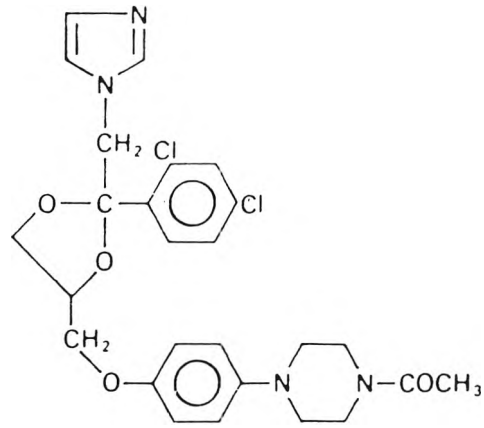
รูปแบบของยามิโคนาโซลในการนำมาใช้รักษาโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก คือ เจล 20 มก./กรัมทาที่รอยโรค วันละ 4 ครั้ง (Budtz-Jorgensen และ Lombardi, 1996)

Monteil และคณะ (1997) ศึกษาถึงการดื้อต่อยาต้านเชื้อราของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์* ในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี พบว่า จากสายพันธุ์ของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ที่แยกได้ 64 สายพันธุ์ มีสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาคีโตโคนาโซลร้อยละ 2, ยามิโคนาโซลร้อยละ 4 และยาฟลูโคนาโซลร้อยละ 33 แต่ไม่พบการดื้อต่อยาในกลุ่มโพลีอีน (ยานิสตาตินและแอมโฟเทอริซิน บี)

Wu และคณะ (1996) ศึกษาถึงผลของยาต้านเชื้อรานิสตาติน, แอมโฟเทอริซิน บี, คลอไตรมาโซลและมิโคนาโซลในความเข้มข้น 1/4 และ 1/16 ของ MIC ต่อเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและมีจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 4 น้อยกว่า 400 เซลล์/มม^3 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคปากนกกระจอก ซึ่งพบว่า การที่เชื้อสัมผัสกับยาต้านเชื้อราทั้ง 4 ชนิดสามารถลดความสามารถในการย่อยสลายโปรตีนของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่าง ($p=0.008$) และพบว่า ยามิโคนาโซลสามารถลดความสามารถในการย่อยสลายโปรตีนได้มากที่สุด (22.35%) ตามมาด้วยยานิสตาติน (21.18%), ยาแอมโฟเทอริซิน บี (16.47%) และยาคลอไตรมาโซล (15.88%) และพบว่าเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีมีการตอบสนองต่อยาต้านเชื้อราในลักษณะที่ขึ้นกับปริมาณยาอย่างเห็นได้ชัดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวี คือ เชื้อที่สัมผัสกับยาต้านเชื้อราความเข้มข้น 1/4 ของ MIC จะกดการผลิตเอนไซม์โปรตีเนสได้มากกว่าการที่เชื้อสัมผัสยาต้านเชื้อราความเข้มข้น 1/16 ของ MIC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งพบว่า การผลิตเอนไซม์โปรตีเนสไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการที่เชื้อสัมผัสกับยาต้านเชื้อราความเข้มข้น 1/4 หรือ 1/16 ของ MIC

2.1.3 ยาคีโตโคนาโซล

โครงสร้างของยาคีโตโคนาโซล



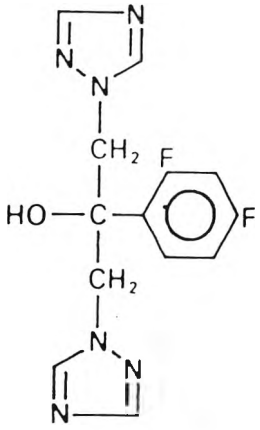
ยาคีโตโคนาโซลเป็นยาต้านเชื้อราที่ออกฤทธิ์กว้างขวาง แต่ไม่มีผลต่อเชื้อแบคทีเรีย (Budtz-Jorgensen และ Lombardi, 1996) ยานี้เป็นยาในกลุ่มอิมิดาโซลตัวแรก ที่สามารถรักษาระดับยาในกระแสเลือดเมื่อให้โดยการรับประทาน (Epstein, 1990) จึงนำมาใช้ในการรักษาโรคมิวโคคิวทาเนียสแคนดิเดียซิสแบบเรื้อรัง ถึงแม้ว่าจะต้องใช้เวลาในการรักษานาน นอกจากนี้ยังนำมาใช้รักษาโรคแคนดิเดียซิสในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกันรวมถึงคนไข้ที่ติดเชื้อเอชไอวีและคนไข้เอดส์ด้วย (De wit และคณะ, 1989; Powderly และคณะ, 1995) ยาคีโตโคนาโซลจะถูกดูดซึมดีเมื่อมีกรดในกระเพาะอาหาร อาการข้างเคียงของยา คือ คลื่นไส้, อาเจียน, มีผื่นที่ผิวหนัง, คัน และอาจจะมีพิษต่อตับ หรือไต, เกิดภาวะภูมิไวเกิน เช่น ลมพิษ, อะนาฟีแล็กซิส (anaphylaxis) (Scully และคณะ, 1994; Martin, 1990) จะพบการดื้อต่อยาของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ได้ในบางครั้ง (Budtz-Jorgensen และ Lombardi, 1996)

รูปแบบของยา คือยาเม็ด 200 มก ขนาดรับประทาน 200-400 มก/วัน

Ellepola และ Samaranayake (1998b) พบว่า การให้เชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*สัมผัสกับยาคีโตโคนาโซลที่ความเข้มข้น 1/4 ของ MIC เป็นเวลา 1 ชั่วโมง สามารถลดความสามารถในการเกาะติดของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ต่อเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้มได้ อาจเกิดเนื่องจากยาคีโตโคนาโซลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังเซลล์เมมเบรนของเชื้อราโดยการลดการสร้างเออร์โกสเตอรอล นอกจากนี้ Ollert และคณะ (1995) พบว่าเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการทำงานของเอนไซม์โปรตีเนสสูงจะไวต่อยาคีโตโคนาโซลและฟลูโคนาโซลน้อยกว่ากลุ่มควบคุม

2.2.1 ยาฟลูโคนาโซล

โครงสร้างของยาฟลูโคนาโซล



ยาฟลูโคนาโซลเป็นยาต้านเชื้อรากลุ่มไทรอะโซลที่สามารถออกฤทธิ์ได้กว้างขวาง นอกจากยับยั้งการสร้างเออร์โกสเตอรอลที่ผนังเซลล์เมมเบรนของเชื้อราแล้ว ยังสามารถยับยั้งการเกาะติดของเชื้อแคนดิดาต่อเซลล์เยื่อบุผิวได้ด้วย (Darwazeh และคณะ, 1991) ยาฟลูโคนาโซลถูกดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารได้ดี มีค่าครึ่งชีวิตในซีรัมประมาณ 36 ชั่วโมง การใช้ยานี้ในขนาดปกติจะไม่กดการสังเคราะห์ฮอร์โมนคอร์ติคอสเตียรอยด์ (Scully และคณะ, 1994) ยานี้มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก, คอหอย, หลอดอาหาร (Hay, 1990), ช่องคลอด และได้ผลดีเช่นกันเมื่อใช้รักษาการติดเชื้อแคนดิเดียซิสทางระบบ อาการข้างเคียงจากการใช้ยา คือ ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร, ผื่นแพ้, มีเซลล์อีโอซิโนฟิล (eosinophil) ในเลือดสูง และมีการทำงานของตับผิดปกติไปชั่วคราว (Muzyka และ Glick, 1995)

รูปแบบของยาเป็นแคปซูล 50 และ 100 มก ขนาดที่รับประทาน 100-400 มก/วัน และแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 2 มก/มล

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอะทรอฟิค แคนดิเดียซิส ยาฟลูโคนาโซลจะมีประสิทธิภาพโดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับคลอเฮกซิดิน (Hay, 1990)

ในการศึกษาแบบไปข้างหน้าของ De Wit และคณะ(1989) แบบสุ่มถึงประสิทธิภาพและความเป็นพิษของยาฟลูโคนาโซล 50 มก/วัน กับยาคีโตโคนาโซล 200 มก/วัน โดยประเมินในผู้ป่วยโรคเอดส์หรือผู้ป่วยที่มีอาการเกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ (AIDS-related complex) ผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาฟลูโคนาโซลจะหายจากโรคแคนดิเดียซิสในช่องปาก ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาคีโตโคนาโซล 75% หายจากโรคแคนดิเดียซิส แสดงให้เห็นว่าขนาดยาฟลูโคนาโซล 50 มก/วัน วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2-3 สัปดาห์อาจเพียงพอในการป้องกันหรือกดโรคแคนดิเดียซิสในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

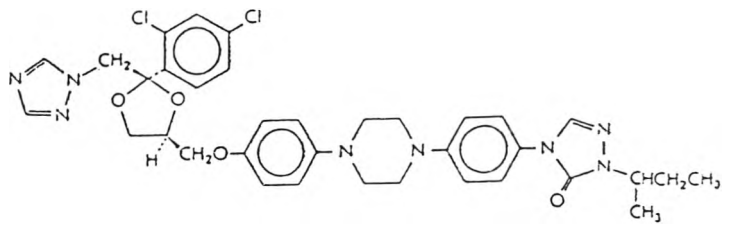
ผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโคนาโซล 200 มก/วัน เป็นเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ จะเกิดโรคแคนดิเดียซิสในช่องปากและคอหอยขึ้นอีกเมื่อหยุดการรักษา และเมื่อเริ่มใช้ยาฟลูโคนาโซลในขนาดยาเหมือนเดิม ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อยาไม่สมบูรณ์ (Lucatorto และคณะ, 1991)

นอกจากนี้ ยาฟลูโคนาโซลยังมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคแคนดิเดียซิสที่หลอดอาหาร, โรคคริปโตคอคคอซิส (Cryptococcosis) และการติดเชื้อราที่ผิวหนังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะในผู้ที่มีจำนวนลิมโฟซัยท์ชนิดซีดี 4 เท่ากับหรือน้อยกว่า 50 เซลล์/มม^3 (Powderly และคณะ, 1995) แต่มีข้อเสีย คือราคาแพง และเกิดการดื้อยาได้ในผู้ป่วยบางคน (Dios และคณะ, 1994; Monteil และคณะ, 1997)

Darwazeh และคณะ (1997) พบว่า ความสามารถในการยึดติดของเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*ต่อเซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้มลดลงอย่างมากระหว่างและหลังจากได้รับยาฟลูโคนาโซล 50 มก/วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์

2.2.2 <u>ยาอิทราโคนาโซล</u>

โครงสร้างของยาอิทราโคนาโซล



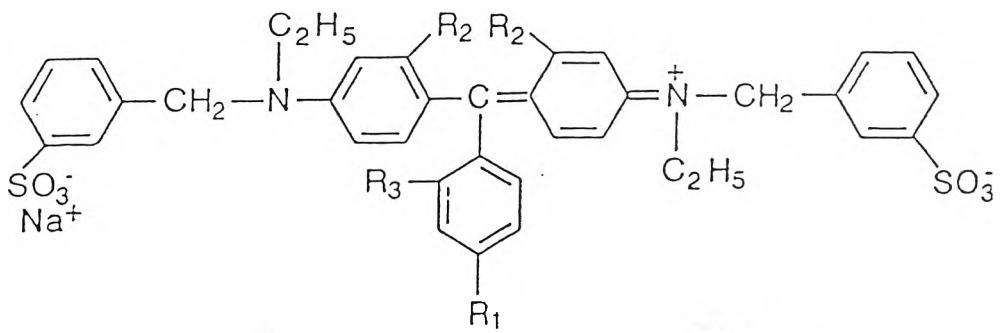
ยาอิทราโคนาโซลมีการทำงานคล้ายกับยาฟลูโคนาโซล คือสามารถยับยั้งการสังเคราะห์เออร์โกสเตอรอล ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่ายาฟลูโคนาโซลและมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาคีโตโคนาโซล แต่จะมีราคาแพงกว่า (Scully และคณะ, 1994) ยานี้ต้องการพีเอชต่ำในกระเพาะอาหารเพื่อการดูดซึม เมื่อทานร่วมกับอาหารจะช่วยให้การดูดซึมดีขึ้น ยานี้ห้ามใช้กับคนที่มีโรคตับ เนื่องจากจะมีการเผาผลาญที่ตับ อาการข้างเคียง จากการใช้ยา คือ ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร, ปวดศีรษะ, วิงเวียน (Bennett, 1990)

รูปแบบของยาเป็นแคปซูลขนาด 50 และ 100 มก รับประทานวันละ 100-200 มกและเป็นน้ำขนาด 10 มก/มล เมื่อใช้ยานี้ 100-200 มก/วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จะให้ผลทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการที่ดี (Scully และคณะ, 1994)

สีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์

สีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์เป็นสีที่มีความไว (sensitive) ในการใช้ย้อมโปรตีน ได้รับความนิยมมาเป็นเวลานาน เนื่องจากสามารถใช้ง่าย และให้ผลเป็นที่น่าเชื่อถือ (Choi และคณะ, 1996) คำว่า คูแมสซี เป็นชื่อทางการค้าของสีย้อมไทรฟีนิลมีเธน (triphenylmethane) ส่วนคำว่า อาร์ หมายถึง สีที่มีแนวโน้มให้สีแดง สีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์จะย้อมโปรตีนให้สีต่างกัน (metachromasia) โดยส่วนมากจะย้อมให้สีน้ำเงินอมม่วง แต่โปรตีนที่มีโปรลีน (proline) เป็นส่วนประกอบอยู่มาก เช่น คอลลาเจน, ฮีสโตน (histone) และโปรตีนสมองจะติดสีแดง (Wilson, 1992; Kundu และคณะ,1996)

โครงสร้างของสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์ (Wilson, 1992)



Coomassie Blue R; CI Acid Blue 83; 42660 $R_1 = NH-C_6H_4-OC_2H_5$

สีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์มีน้ำหนักโมเลกุล 587 โมเลกุลของสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์ประกอบด้วยกลุ่มซัลโฟนิค (sulfonic group) 2 ตำแหน่ง และไนโตรเจน 3 ตำแหน่ง ซึ่งไนโตรเจน 2 ตัวจะมีประจุไฟฟ้าเป็นบวกเมื่ออยู่ในสภาวะขณะย้อม ปฏิสัมพันธ์ระหว่างสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์และโปรตีน จะเกิดจากการยึดกันด้วยประจุไฟฟ้า (electrostatic) ระหว่างกลุ่มซัลโฟนิคของสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์กับกรดอะมิโนพื้นฐานของโปรตีนมากกว่าที่จะเกิดจากการยึดกันระหว่างไนโตรเจนกับกลุ่มคาร์บอกซิเลท (carboxylate) ของโปรตีน โดยสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์จะทำให้เกิดการรวมกลุ่มของสายโพลีเปปไทด์สั้นๆ ที่มีไลซีน (lysine) และอาร์จินีน (arginine) และกลุ่มซัลโฟนิคจะจับกับกรดอะมิโนพื้นฐานของโปรตีน นอกจากนี้ จะเพิ่มการยึดติดด้วยแรงยึดแบบไฮโดรโฟบิก (hydrophobic bonding) (Tal และคณะ,1980) แต่ไม่พบความสัมพันธ์กันระหว่างจำนวนโมเลกุลสีที่ถูกจับกับส่วนประกอบโปรตีนที่มีกรดแอสพาร์ติก (aspartic acid) และกรดกลูตามิค (glutamic acid) (Tal และคณะ, 1980)

จำนวนโมเลกุลของสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์ที่ถูกจับจะเป็นสัดส่วนกับจำนวนกลุ่มที่มีประจุบวกในโปรตีน คือประมาณ 1.5-3 โมเลกุลสี/ประจุ (Tal และคณะ, 1980) ตัวอย่างของโปรตีนที่สามารถใช้สีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์ย้อมได้ เช่น ฟอสฟอรีเลส บี (phosphorylase b), ซีรัมอัลบูมินของวัว, อัลบูมินในไข่ (ovalbumin), อัลฟา-แลคทาลบูมิน (α-lactalbumin) ซึ่งความเข้มข้นของสีที่ย้อมติด จะเป็นสัดส่วน โดยตรงกับความเข้มข้นของโปรตีน (Borejdo และ Flynn, 1984)

ประโยชน์ของสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์

สีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในการตรวจสอบโปรตีนและแยกโปรตีนเพื่อที่จะหาน้ำหนักโมเลกุลของโปรตีนโดยวิธีแยกโปรตีนผ่านเจลด้วยกระแสไฟฟ้า (Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) (Choi และคณะ, 1996; Borejdo และ Flynn, 1984; Kundu และคณะ, 1996) นอกจากนี้ยังนำมาใช้ในเรื่องของสารละลายที่มีโปรตีน (protein dye-binding assays) (Wilson, 1992) แต่เท่าที่ผ่านมายังไม่พบการนำมาใช้ในการย้อมสีโบวายน์ ซีรัม อัลบูมิน อะการ์เพื่อดูความสามารถในการย่อยสลายโปรตีนของเอนไซม์โปรตีเนสจากเชื้อ*แคนดิดา อัลบิแคนส์*

ขบวนการย้อมจะมีการดัดแปลงให้เหมาะสมกับโปรตีนแต่ละชนิด, ความเข้มข้น และขนาดของเจล โดยทั่วไปสารละลายที่ใช้ในการล้างสี คือ แอลกอฮอล์และกรดอะซิติก ซึ่งแอลกอฮอล์จะช่วยเร่งปฏิกริยาให้เร็วขึ้น การย้อมสีซีรัม อัลบูมินของวัวก็เหมาะกับการใช้แอลกอฮอล์และกรดอะซิติกในการล้างสีเช่นเดียวกัน (Wilson, 1992)

ต่อมา Choi และคณะ (1996) ได้ปรับปรุงวิธีการย้อมสีโปรตีน โดยใช้สีย้อม 2 ชนิดผสมกัน คือ สีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์ 0.2% และสีบิสมาร์ค บาวน์ อาร์ (Bismark brown R) 0.05% ผสมในอัตราส่วน 1:0.75 โดยปริมาตร ในการย้อมแบบนี้ สีบิสมาร์ค บาวน์ อาร์ จะยับยั้งการจับติดของสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์กับเมตริกซ์เจล โดยสีบิสมาร์ค บาวน์ อาร์ จะจับกับสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์ส่วนเกิน ซึ่งจะช่วยลดเวลาในขบวนการย้อมและล้างสีคูแมสซี บริลเลียนท์ บลู อาร์