

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราสำหรับป้องกันเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ ในผู้ป่วยเอชไอวี : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณกรรม

นุจริน รัตนแสง¹, ภาณุมาศ ภูมาศ², ณัฐวัฒน์ ตีระวัฒนพงษ์², ราตรี สว่างจิตร์²

¹นักศึกษานิพนธ์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

²หน่วยปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกและการสังเคราะห์หลักฐานเชิงประจักษ์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี **วิธีการ:** สืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, EMBASE, CENTRAL, Web of Science, Scopus, ProQuest, ClinicalTrials.gov และ Thai Library Integrated System (Thai LIS) จนถึง 31 ธันวาคม 2565 โดยคัดเลือกงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเชื้อราทุกรูปแบบเพื่อป้องกันเชื้อราแคนดิดาในช่องปากหรือลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีเข้าการศึกษา ผลลัพธ์หลัก คือ การป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอครั้งแรกและการติดเชื้อซ้ำ ผู้วิจัยรวมขนาดผลลัพธ์ด้วยการวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่ายตามหลัก frequentist framework โดยใช้การวิเคราะห์แบบสุ่ม และประมาณค่า Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) โดยใช้สถิติแบบ Bayesian เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราแต่ละชนิด **ผลการวิจัย:** มีงานวิจัย 15 ฉบับที่ศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวี 3,597 รายอายุระหว่าง 18 – 70 ปี ถูกคัดเข้าการศึกษา ในทุกการศึกษา ผู้ป่วยมีค่า CD4 เฉลี่ยน้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ส่วนมากศึกษาผลของยาต้านเชื้อราแบบรับประทาน เทียบกับยาหลอก ระยะเวลาการให้ยาและติดตามผลอยู่ในช่วง 4-176 สัปดาห์ ผลการวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่าย พบว่า การให้ยาต้านเชื้อราไม่ช่วยป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกทั้งในช่องปากและในลำคอ แต่การใช้ยาฟลูโคนาโซลทั้งแบบรายวันและรายสัปดาห์ และยาไอทราโคนาโซลแบบรายวัน ช่วยป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.27, 95%CI 0.16-0.44; RR=0.65, 95%CI 0.47-0.90; RR =0.43, 95%CI 0.25-0.75 ตามลำดับ) และ การได้รับฟลูโคนาโซลทั้งสองรูปแบบนี้ ยังสามารถป้องกันการติดเชื้อซ้ำในลำคอได้ร้อยละ 83 และ 79 ตามลำดับเมื่อเทียบกับยาอมคอลลอยด์ไตรมาโซล รายงาน AEs ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการในระบบทางเดินอาหาร และการเกิดผื่น **สรุป:** ยาต้านเชื้อราไม่ช่วยป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี แต่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำ โดยยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุดในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี คือ ยาฟลูโคนาโซลแบบรายวัน

คำสำคัญ: ยาต้านเชื้อรา การป้องกัน ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอผู้ป่วยเอชไอวี การวิเคราะห์ห่อภิณกรรมเครือข่าย

รับต้นฉบับ: 16 มี.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 3 พ.ค. 2566, รับลงตีพิมพ์: 12 พ.ค. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: ราตรี สว่างจิตร์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกและการสังเคราะห์หลักฐานเชิงประจักษ์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150 E-mail: ratree.m@msu.ac.th

Effectiveness and Safety of Antifungals for Prevention of Oral and Esophageal Candidiasis in HIV Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Nutcharin Rattanasang¹, Panumart Pumart², Nattawat Teerawattanapong², Ratreer Sawangjit²

¹Master Degree Student in Clinical Pharmacy Program, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University,

²Clinical Trials and Evidence-Based Syntheses Research Unit (CTEBs RU),

Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

Abstract

Objective: To determine the effectiveness and safety of antifungal drugs in the prevention of oral and esophageal candidiasis in HIV patients. **Methods:** Research studies were searched from electronic databases including PubMed, EMBASE, CENTRAL, Web of Science, Scopus, ProQuest, ClinicalTrials.gov, and Thai Library Integrated System (Thai LIS) up to December 31, 2022. This study included randomized controlled trials on the effectiveness and/or safety of all dosage regimens of antifungal drugs in the prevention of oral and esophageal candidiasis in HIV patients. The primary outcome was the prevention of primary oral and pharyngeal candidiasis and re-infection. The study combined results with frequentist framework-based network meta-analysis using random effect and estimated Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) using Bayesian statistics to rank antifungal effectiveness and safety. **Results:** Fifteen studies involving 3,597 HIV patients aged 18 to 70 years were included. In all studies, patients had a mean CD4 count of less than 200 cells/mm³. Most of them studied the effect of oral antifungal drugs compared with placebo. The duration of drug treatment and follow-up ranged from 4 to 176 weeks. The results of the network meta-analysis showed that the administration of antifungal agents did not protect against primary candidiasis in both oral cavity and esophagus. However, daily and weekly use of fluconazole and daily doses of itraconazole prevented re-infection of oral candidiasis significantly better than placebo (RR=0.27, 95%CI 0.16-0.44; RR=0.65, 95%CI 0.47-0.90; RR =0.43, 95%CI 0.25-0.75, respectively). These two dosage regimens of fluconazole also prevented 83% and 79% recurrent esophageal infections respectively compared to clotrimazole lozenge. The most common AEs were gastrointestinal symptoms and eczema. **Conclusions:** Antifungal drugs do not prevent primary oral and esophageal candidiasis in HIV patients. However, they are effective in preventing re-infection. The most effective drug for preventing re-infection of oral and esophageal candidiasis in AIDS patients was daily fluconazole.

Keywords: antifungal drugs, prevention, effectiveness, safety, oral and esophageal candidiasis in HIV patients, network meta-analysis

บทนำ

โรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้บ่อยและมีอัตราการกลับเป็นซ้ำบ่อยในผู้ป่วยเอชไอวี จากข้อมูลผู้ป่วยเอชไอวีประมาณ 35.3 ล้านคนในปัจจุบัน พบว่ามีความชุกของการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมากกว่าร้อยละ 90 และมีความชุกของการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอประมาณร้อยละ 10-15 ของผู้ป่วยเอชไอวีทั้งหมด ปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้มีความชุกของโรคสูงขึ้น คือ ระดับ CD4 ที่ต่ำ และ viral load ที่สูง โดยเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมีความชุกสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีจำนวน CD4 ต่ำกว่า 200 cell/mm³ หรือจำนวน viral load มากกว่า 10,000 copies/mL (1-4) ทั้งนี้โรคเชื้อราแคนดิดาในลำคอ มีแนวโน้มการเกิดโรคหลังจากผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและมีจำนวน CD4 ที่ต่ำมาก (เฉลี่ย 79 (ช่วง 10-105) cell/mm³) (5-7) อาการและอาการแสดงทางคลินิกของโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอมีความหลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมีรอยผ้าขาว ผื่นแดง เจ็บปวดบริเวณช่องปาก แสบปวดร้อนบริเวณลิ้น โดยการติดเชื้อมีทั้งเริ่มจากติดเชื้อราในช่องปาก จากนั้นจึงลุกลามไปที่ลำคอและหลอดอาหาร หรือการติดเชื้อในช่องปาก ลำคอ และหลอดอาหารพร้อมกันได้ (3) หากไม่รักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอจะทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนจนทำให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้น (8) อีกทั้งยังทำให้คุณภาพชีวิตลดลง เนื่องจากต้องทนทรมานจากการกลืนลำบาก กลืนแล้วเจ็บ จนไม่สามารถบริโภคอาหารหรือน้ำได้

การรักษาโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในปัจจุบันใช้ยาต้านเชื้อราเป็นหลัก ซึ่งตามแนวทางการป้องกันและรักษาการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยเอชไอวี ผู้ใหญ่และวัยรุ่นของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา (9) และแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 (10) ยาต้านเชื้อราที่ใช้รักษาโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมีทั้งรูปแบบให้เฉพาะที่ เช่น nystatin suspension, clotrimazole oral troche และรูปแบบรับประทานหรือฉีด เช่น ketoconazole, fluconazole, itraconazole และ posaconazole ระยะเวลาการรักษา คือ 7-14 วัน ส่วนกรณีติดเชื้อในลำคอจะใช้ยาแบบกินหรือฉีด เช่น ketoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, caspofungin, micafungin และ amphotericin B ระยะเวลาการรักษา คือ 14-21 วัน อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางหรือ

คำแนะนำที่ชัดเจนเกี่ยวกับการให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ แต่จะพิจารณาให้ยาเฉพาะรายที่มีการกลับเป็นซ้ำบ่อย ๆ และ/หรือมีอาการรุนแรง และหยุดให้ยาป้องกันเมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านเอชไอวีจนมีจำนวน CD4 มากกว่า 200 cells/mm³

ปัญหาที่พบในผู้ป่วยเอชไอวีที่ติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ คือ ประสิทธิภาพของการรักษาจะน้อยกว่าในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำกลุ่มอื่น เช่น ผู้ป่วยมะเร็ง ระยะเวลาการตอบสนองของอาการมีแนวโน้มตอบสนองช้า และอัตราการกลับเป็นซ้ำเกิดขึ้นได้สูงกว่า (5, 9, 11) นอกจากนี้ ในทางปฏิบัติยังพบว่าการใช้ยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอยังไม่เป็นไปตามแนวทางการรักษา เช่น นำ clotrimazole 100 mg รูปแบบยาเหน็บช่องคลอดมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคนี้โดยยังไม่มีข้อหลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ชัดเจน อีกทั้งยาต้านเชื้อราที่มีอยู่ในปัจจุบันยังมีความหลากหลาย ทำให้การเลือกใช้มีความหลากหลาย ปัจจุบันยังขาดข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนในการเปรียบเทียบผลของยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ เพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี (6, 12) ทั้งการป้องกันการเกิดโรคครั้งแรกและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ งานวิจัยทางคลินิกของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดโรคครั้งแรกมีจำนวนจำกัดและมีขนาดตัวอย่างน้อย ทำให้ยังสรุปได้ไม่ชัดเจนว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยเอชไอวีหรือไม่ ส่วนการป้องกันการกลับเป็นซ้ำงานส่วนมากให้ผลสอดคล้องกันว่ามีประโยชน์ แต่มีรูปแบบการใช้ที่หลากหลายและยังไม่มีข้อสรุปว่า รูปแบบใดมีประสิทธิภาพมากที่สุด ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายของการใช้ยาต้านเชื้อราที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี โดยใช้ข้อมูลจากหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบัน เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ในการป้องกันโรคนี้ ซึ่งจะทำให้เกิดประโยชน์ในการนำขานี้มาใช้ในทางคลินิกอย่างถูกต้องและเป็นไปอย่างสมเหตุผล

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (systematic review and network meta-analysis) โดยสืบค้นงานวิจัยที่ศึกษา

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี โดยไม่มีข้อจำกัดด้านภาษาและช่วงเวลาที่ทำการศึกษา วิธีการศึกษายึดตามแนวทางการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cochrane Collaboration Framework Guidelines (13) และรายงานผลการศึกษาดำเนินการของ PRISMA statement (14) โดยมีการลงทะเบียนโปรโตคอลของการศึกษาในเว็บไซต์ PROSPERO มีรหัสโปรโตคอล คือ CRD 42019138825 (15)

การสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูล PubMed, EMBASE, The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL), ProQuest, Web of Science, Scopus และฐานข้อมูลของประเทศไทย คือ Thai Library Integrated System (Thai LIS) ผู้วิจัยยังสืบค้นจากเว็บไซต์การลงทะเบียนงานวิจัยทางคลินิก คือ ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) และสืบค้นจากวารสาร AIDS journal ซึ่งเป็นวารสารที่ตีพิมพ์งานวิจัยเกี่ยวกับโรคเอดส์หรือผู้ป่วยเอชไอวีโดยเฉพาะ นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้สืบค้นงานวิจัยเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิงในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในอดีตและเอกสารอ้างอิงที่อยู่ในรายงานต้นฉบับที่เกี่ยวข้อง การสืบค้นใช้คำสำคัญ (key words) หรือ คำค้นทางการแพทย์ (medical subject headings; MeSH) ตามชื่อยา ภาวะโรค และรูปแบบการศึกษาที่สนใจ ได้แก่ (“oral candidiasis” หรือ “thrush” หรือ “oropharyngeal candidiasis” หรือ “oral moniliasis” หรือ “esophageal candidiasis”) และ (“HIV Infections (MeSH)” หรือ “AIDs”) และ (“azoles (MeSH)” หรือ “Antifungal Agents” หรือ “clotrimazole” หรือ “fluconazole” หรือ “miconazole” หรือ “ketoconazole” หรือ “itraconazole” หรือ “nystatin”) และ (“randomized controlled trial” หรือ “RCT”) คำค้นที่ใช้อาจมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมตามฐานข้อมูลที่ใช้ ดังรายละเอียดในภาคผนวก ก. การสืบค้นกำหนดช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 โดยไม่มีการจำกัดด้านภาษาและช่วงเวลาในการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลืองานวิจัย คือ เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ที่ศึกษาประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัยของการใช้ยา

ต้านเชื้อราทุกรูปแบบเพื่อป้องกันภาวะการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี เกณฑ์ในการคัดเลืองานวิจัย คือ เค้าโครงการวิจัยหรือการศึกษาที่ไม่มีการรายงานผลการศึกษา

ผู้วิจัย 2 คน (NR และ RS) คัดเลืองานวิจัยที่สืบค้นได้ตามเกณฑ์การคัดเลือและคัดเลืองานวิจัยที่กำหนดไว้อย่างเป็นอิสระต่อกัน และนำผลการคัดเลือกมาเปรียบเทียบกัน หากมีงานวิจัยที่คัดเลือกไม่ตรงกัน ผู้วิจัยจะปรึกษาร่วมกันเพื่อตัดสินใจร่วมกัน หากไม่สามารถสรุปความเห็นร่วมกันได้ จะปรึกษาร่วมกับผู้วิจัยที่ 3 (PP หรือ NT) เพื่อหาข้อสรุป

การสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัย 2 คน (NR และ RS) คัดเลือหรือสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ถูกคัดเลือการศึกษาอย่างเป็นอิสระต่อกันด้วยแบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้นตามแนวทางของกลุ่ม Cochrane เพื่อให้ได้ข้อมูลในรูปแบบเดียวกัน ข้อมูลสำคัญที่สกัด คือ 1) ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ ชื่องานวิจัย ชื่อผู้วิจัย สถาบันและประเทศที่ทำการศึกษา ปีที่พิมพ์ 2) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่าง ได้แก่ ลักษณะและจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม สัดส่วนเพศ อายุเฉลี่ย การวินิจฉัยโรค 3) ข้อมูลด้านมาตรการในงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบงานวิจัย ชนิดยา ขนาดยา วิธีให้ยา ระยะเวลาการให้ยา 4) ผลลัพธ์งานวิจัย ได้แก่ วิธีการประเมินผลลัพธ์ ระยะเวลาในการประเมินผลทั้งผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ข้อมูลประสิทธิผลทางคลินิก เช่น การติดเชื้อราแคนดิดาหรือการกลับเป็นซ้ำ และด้านความปลอดภัย เช่น จำนวนการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ผู้วิจัย 2 คน (NR และ RS) ประเมินคุณภาพงานวิจัยที่คัดเลือการศึกษาอย่างเป็นอิสระต่อกัน โดยใช้เครื่องมือประเมินคุณภาพตามแนวทางของ Cochrane Risk of Bias version 2.0 tool (ROB 2.0 tool: individually randomized, parallel group trials) (16) ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างหลัก 5 ประเด็น ได้แก่ อคติที่เกิดจากกระบวนการสุ่ม อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนจากสิ่งทดลองที่ให้ อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป อคติในการวัดผลลัพธ์ และอคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา ความเสี่ยงในการเกิดอคติในภาพรวมแบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ “ความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ” (ผลการประเมินในทุกประเด็นจัดเป็น “ความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ”) “ความเสี่ยงในการเกิดอคติยังพบข้อสงสัย” (ผลการประเมินพบอย่างน้อย 1 ประเด็นที่จัดเป็น

“ยังพบข้อสงสัยต่อความเสี่ยงในการเกิดอคติ”) และ “ความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง” (ผลการประเมินอย่างน้อย 1 ประเด็นจัดเป็น “ความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง”)

ผลลัพธ์และการวิเคราะห์ทางสถิติ

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรก (primary prevention) ในปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี หรือ ป้องกันการกลับเป็นซ้ำเมื่อติดตามไปจนวันสุดท้ายของการศึกษาในผู้ที่เคยเป็นโรคนี้อีก (secondary prevention) โดยประเมินจากสัดส่วนคนที่มีการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากหรือลำคอครั้งแรก หรือติดเชื้อครั้งที่ 2 ขึ้นไป (ติดเชื้อซ้ำ) ในผู้ป่วยเอชไอวีเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม การวิเคราะห์หลักจะประเมินที่จุดสิ้นสุดของการศึกษาดังนัย งานวิจัยที่คัดเข้ามีการติดตามในช่วง 4-176 สัปดาห์ หากกลุ่มใดมีสัดส่วนผู้ที่ติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากหรือลำคोन้อยกว่าแสดงว่า ยาสามารถป้องกันการติดเชื้อดังกล่าวได้ ส่วนผลลัพธ์รอง คือ ผลด้านความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราซึ่งประเมินจากจำนวนการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events; AEs) และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (serious AEs) โดยจะถือว่ายาต้านเชื้อรามีความปลอดภัยเมื่อมีรายงานการเกิด AEs ไม่แตกต่างจากกลุ่มกลุ่มเปรียบเทียบ ทั้งนี้การติดเชื้อราในช่องปากและลำคอในการศึกษานี้ หมายถึง อาการติดเชื้อในภายในช่องปาก (oral candidiasis หรือ oral thrush) หรือในลำคอ (esophageal candidiasis) ที่เกิดจากเชื้อราแคนดิดาซึ่งเป็นผลมาจากภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอจากการติดเชื้อเอชไอวี การติดเชื้อในผู้ที่ไม่เคยเป็นมาก่อน เรียกว่า การติดเชื้อครั้งแรก ส่วนการติดเชื้อในผู้ที่เคยมีอาการมาแล้ว เรียกว่าการกลับมาเป็นซ้ำหรือการติดเชื้อครั้งที่สอง หมายถึง อาการแสดงที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อราในช่องปากและ/ หรือในลำคอใหม่หลังจากการรักษาหาย และตรวจพบการสร้าง colony ของเชื้อราในปาก $> 10^2$ colony-forming units (cfu)/ml

การศึกษาแบ่งการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติตามวัตถุประสงค์ของการใช้ยา คือ 1) การป้องกันการเกิดโรคครั้งแรก และ 2) การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ทั้งนี้ ยังวิเคราะห์ผลตามตำแหน่งการเกิดโรค คือ 1) การเกิดโรคในช่องปาก และ 2) การเกิดโรคในลำคอ

สำหรับการติดเชื้อซ้ำในการศึกษานี้ ระยะเวลาที่วัดยึดตามระยะเวลาการติดตามของงานวิจัยต้นฉบับ งานวิจัยที่คัดเข้ามีการติดตามผลการรักษาในช่วง 4-16 สัปดาห์ เนื่องจากยังไม่มีข้อกำหนดหรือนโยบายที่ตายตัว

ถึงระยะเวลาในการใช้ยาเพื่อป้องกัน อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยคำนึงถึงผลการศึกษาที่อาจแตกต่างกันหากมีการติดตามผลการศึกษาในระยะเวลาที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงมีการวางแผนการวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามระยะเวลาในการติดตามหรือประเมินผลร่วมด้วย

ผลลัพธ์ที่สนใจทั้งหมดเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (discrete data หรือ binary data) การศึกษาจึงรวมผลการวิเคราะห์และรายงานในรูปแบบ relative risk (RR) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval หรือ 95%CI) การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้ตัวแบบสุ่ม (random-effects model หรือ DerSimonian-Laird model) (17) โดยผู้วิจัยวิเคราะห์หลักฐานทางตรงหรือ pairwise meta-analysis เพื่อประเมินผลจากหลักฐานทางตรงที่มีในปัจจุบันก่อน โดยทำการทดสอบความต่างแบบ (heterogeneity) ด้วยสถิติ chi-square และ I^2 statistic โดยค่า I^2 แสดงในรูปของร้อยละ ถ้ามีค่ามากแสดงว่ามีความต่างแบบหรือมีความไม่สอดคล้องกันมาก และถือว่ามีความสำคัญหากพบความต่างแบบกันในระดับปานกลางถึงมาก คือ ค่า I^2 มากกว่าร้อยละ 50 (18)

จากนั้นทำการวิเคราะห์หลัก คือ การวิเคราะห์หาค่าขนาดของยาต้านเชื้อราแต่ละชนิด เนื่องจากเป็นรูปแบบการวิเคราะห์ที่เปรียบเทียบทางเลือกได้หลากหลายในเวลาเดียวกัน ซึ่งสอดคล้องกับปัญหาการวิจัยของการศึกษานี้ที่มีการใช้ยาต้านเชื้อราหลายชนิด หลักการวิเคราะห์ใช้การคำนวณผลสัมพัทธ์ (relative effect) ของทางเลือกต่าง ๆ ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายของงานวิจัยในเครือข่ายหากงานวิจัยในเครือข่ายเป็นไปตามสมมุติฐานความคล้ายคลึงกัน (similarity or transitivity assumption) จะมีการรวมผลขนาดของยาต้านเชื้อราจากหลักฐานทางตรง (direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (indirect evidence) เข้าด้วยกัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงตรวจสอบสมมุติฐานข้างต้น โดยพิจารณาจากลักษณะประชากร การวัดผลลัพธ์ คุณภาพการศึกษา และปัจจัยที่ทำให้ผลการศึกษามีความแตกต่างกัน (effect modifier) ระหว่างการศึกษาที่อยู่ในเครือข่ายว่ามีความคล้ายคลึงกัน หรือมีการกระจายที่เท่าเทียมกันหรือไม่ (19) ทั้งนี้หากการศึกษาในเครือข่ายไม่มีความคล้ายคลึงกัน มักจะมีความไม่สอดคล้องกันของหลักฐานตามมา

นอกจากนี้ ผู้วิจัยประเมินความสอดคล้องกันของหลักฐานทางตรงและทางอ้อมด้วยการทดสอบค่า global

inconsistency จากสมการ multivariate random-effects meta-regressions ของ inconsistency model ถ้าค่า $P > 0.05$ หรือไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ามีความสอดคล้องกันของหลักฐานทางตรงและทางอ้อมในเครือข่าย (20, 21) นั่นคือ สามารถรวมผลจากหลักฐานทางตรงและผลจากหลักฐานทางอ้อมเข้าด้วยกันได้ตามข้อตกลงเบื้องต้นในการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่าย ผู้วิจัยใช้วิธีประมาณค่าจากสมการ multivariate random-effects meta-regression ของ consistency model ตามหลักการของ “White I.R.’s frequentist framework” ในการรวมผลการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่าย และใช้วิธีวิเคราะห์แบบ Bayesian ในการประมาณค่า Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) ของยาต้านเชื้อราและการรักษาอื่น ๆ ในเครือข่ายเพื่อจัดอันดับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราแต่ละชนิด ยาที่มีค่า SUCRA มาก แสดงว่า ยานั้นมีอันดับของการมีประสิทธิผลดีกว่ายาที่มีค่า SUCRA น้อย (19)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย ความไว อคติจากการตีพิมพ์

ผู้วิจัยวางแผนวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามขนาดและรูปแบบของยาต้านเชื้อรา และระดับ CD4 การวิเคราะห์ความไวทำได้โดยการวิเคราะห์ผลเฉพาะงานวิจัยที่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ (ต่งงานวิจัยที่มีข้อสงสัยในการเกิดอคติและความเสี่ยงในการเกิดอคติสูงจากการวิเคราะห์) การวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) หรืออิทธิพลของงานวิจัยขนาดเล็ก โดยประเมินจาก funnel plot แต่เนื่องจากข้อมูลมีจำกัด จึงไม่สามารถวิเคราะห์กลุ่มย่อยและวิเคราะห์ความไวตามแผนที่วางไว้ได้

ผลการวิจัย

การคัดเลือกบทความ

ผลการสืบค้นข้อมูลพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 1,052 ฉบับ ผู้วิจัยคัดงานวิจัยที่ซ้ำซ้อนออกจำนวน 138 ฉบับ เมื่อประเมินชื่อเรื่องและบทคัดย่อ มีงานวิจัยที่ถูกคัดออกจากการวิจัยจำนวน 835 ฉบับ เหลืองานวิจัยจำนวน 79 ฉบับที่นำไปสืบค้นงานวิจัยฉบับเต็ม มีงานที่สามารถเข้าถึงได้ทั้งหมด 76 ฉบับ เมื่อประเมินจากงานวิจัยฉบับเต็ม มีงานที่ถูกคัดออกจำนวน 61 ฉบับ เหลืองานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า-คัดออกทั้งหมด 15 ฉบับ (22-36) ดังแสดงในรูปที่ 1

การประเมินคุณภาพของงานวิจัย

รายละเอียดผลการประเมินคุณภาพของงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษาทั้งหมดด้วย Cochrane risk of bias 2.0 แสดงไว้ในตารางที่ 1 และรูปที่ 1 ในภาคผนวก การประเมินคุณภาพพบว่า งานวิจัยส่วนใหญ่ (11 จาก 15 ฉบับ หรือร้อยละ 73) มีความเสี่ยงในการเกิดอคติระดับยังพบข้อสงสัย (some concern risk) เนื่องจากมีข้อสงสัยของการเกิดอคติในกระบวนการสุ่มที่ไม่ได้ระบุชัดเจนเกี่ยวกับการปกปิดข้อมูลการสุ่มจนกว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งกลุ่มหรือได้รับตัวแทรกแซง โดยมีเพียงส่วนน้อย (3 ฉบับ) ที่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ (low risk of bias) (31, 35, 36) และมี 1 ฉบับที่พบความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง (high risk of bias) (33) เนื่องจากมีหลายประเด็นที่ไม่มีรายละเอียดคือ ในกระบวนการสุ่ม การเบี่ยงเบนจากการได้รับสิ่งแทรกแซงที่กำหนดและการวัดผลลัพธ์

ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซง

จากงานวิจัยทั้งหมด 15 ฉบับ (22-36) ที่คัดเข้าการศึกษา มีกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเอชไอวีรวมทั้งสิ้น 3,597 ราย ทั้งหมดทำการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 1990 เป็นต้นมาและมีรูปแบบการศึกษาแบบคู่ขนาน (parallel trails) มีการปกปิด 2 ด้าน คือ ปกปิดทั้งผู้ป่วยและผู้ประเมิน 10 ฉบับ (ร้อยละ 66.67) ที่เหลือ 5 ฉบับ (ร้อยละ 33.33) เป็นแบบไม่มีการปกปิดทั้งผู้ป่วยและผู้ประเมิน การศึกษาเป็นการเปรียบเทียบยา 2 กลุ่ม จำนวน 13 ฉบับ ส่วนมากเป็นงานที่เปรียบเทียบระหว่างยาต้านเชื้อรากับยาหลอก จำนวน 8 ฉบับ นอกนั้นเป็นงานวิจัยที่เปรียบเทียบยา 3 กลุ่ม รูปแบบยาที่ใช้เกือบทั้งหมดเป็นยารับประทาน ยกเว้นยานystatin เป็นยาอมกลั้วปาก และ clotrimazole เป็นแบบอมละลายในปาก งานวิจัยเกือบทั้งหมดประเมินผลของยาต่อการเกิดเชื้อราในช่องปากในผู้ป่วยเอชไอวี (14 จาก 15 ฉบับ) และมีการศึกษา 8 จาก 15 ฉบับ ประเมินผลของยาต้านเชื้อราต่อการเกิดเชื้อราในลำคอ

ผลลัพธ์ที่มีการประเมินในการศึกษาที่คัดเข้าแบ่งเป็น ผลลัพธ์ในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรก (primary prevention) ในช่องปากจำนวน 3 ฉบับ (22-24) และการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในลำคอ 2 ฉบับ (22, 24) ผลลัพธ์ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (secondary prevention) ในช่องปากจำนวน 12 ฉบับ (23, 25-30, 32-36) และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในลำคอ 6 ฉบับ (25,

26, 31, 32, 34, 35) และการเกิด AEs หรืออาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction; ADRs)

กลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 18-70 ปี การศึกษาทั้งหมดทำในผู้ใหญ่ ส่วนมากเป็นเพศชาย 2,256 ราย (ร้อยละ 62.72) และค่า CD4 ที่รายงานอยู่ระหว่าง 0 - 299 cell/ μ m เมื่อประเมินจากค่ากลางของ CD4 ในงานวิจัย 12 ฉบับที่มีการรายงานค่านี้ พบว่าอาสาสมัครในงานวิจัย 11 จาก 12 ฉบับมีค่า CD4 น้อยกว่า 200 cell/ μ m ยาที่มีการศึกษามากที่สุดคือ ยา fluconazole จำนวน 11 ฉบับ รองลงมา คือ itraconazole 3 ฉบับ (22, 24, 35) (ตารางที่ 2)

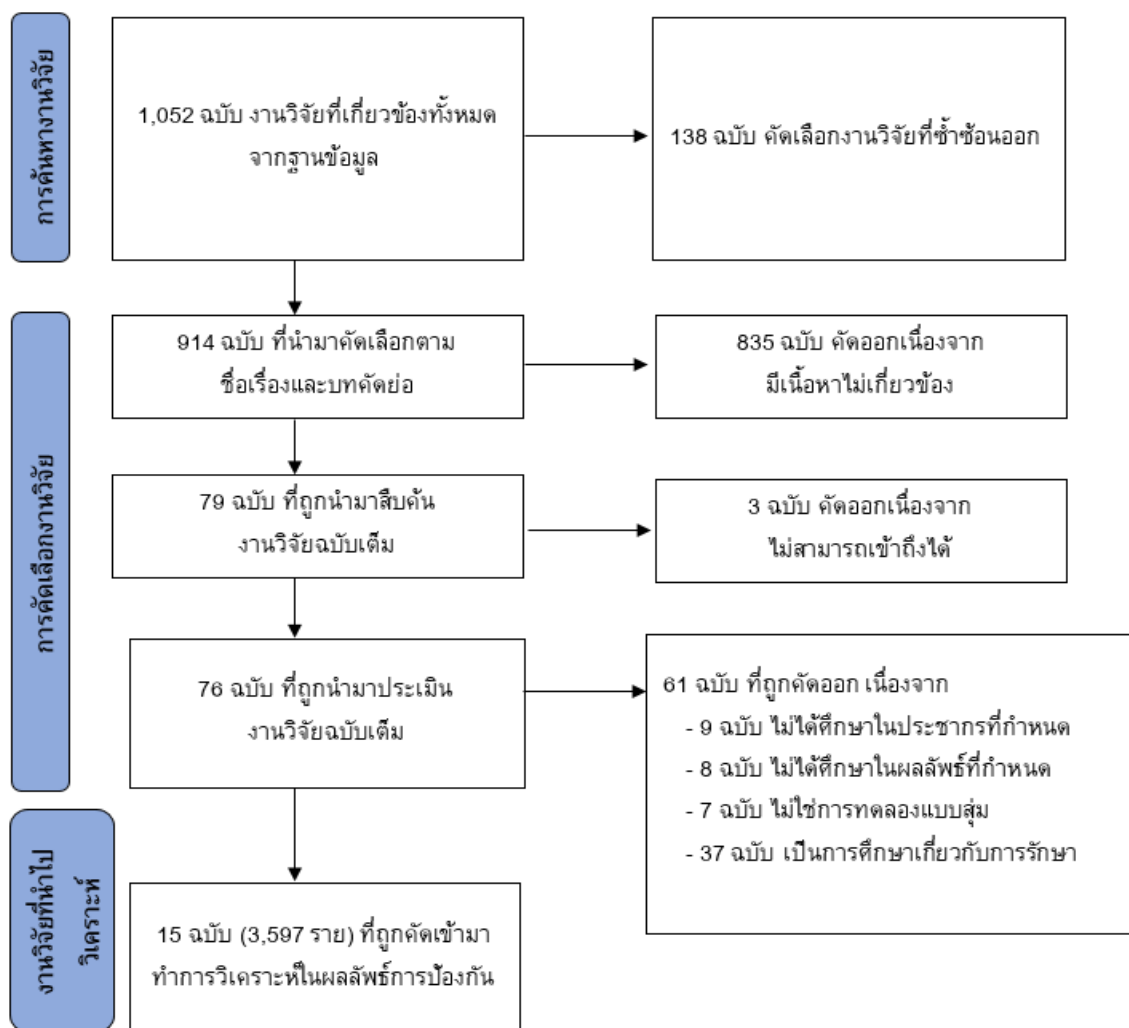
ผลลัพธ์หลัก

จากงานวิจัยที่คัดเข้าทั้งหมด 15 ฉบับ มีข้อมูลเพียงพอในการนำมาวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันเครือข่าย โดยแบ่งตามผลลัพธ์ได้ 3 เครือข่าย คือ ผลการป้องกันการเกิดเชื้อรา

ราแคนดิดาครั้งแรกในช่องปาก (รูปที่ 2) ผลการป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากและในลำคอ (รูปที่ 3) และผลการประเมินความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย ในแต่ละเครือข่าย พบว่า ทั้ง 3 เครือข่ายไม่มีหลักฐานของความไม่สอดคล้องกัน ($P = 0.401, 0.381$ และ 0.830 ตามลำดับ) จึงสรุปได้ว่า งานวิจัยทั้งหมดในแต่ละเครือข่ายมีความสอดคล้องกันของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อมด้วยการวิเคราะห์ห่อภูมิคุ้มกันเครือข่ายได้ตามสมมติฐาน

ประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อครั้งแรก

งานวิจัย 3 ฉบับศึกษาผลของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในช่องปากในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 482 ราย (22-24) โดยมีสิ่งแทรกแซงในเครือข่ายนี้ทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ nystatin แบบอมกลั้วปาก



รูปที่ 1. Prisma flow diagram ผลการสืบค้นและคัดเลือกรายงานวิจัย

ตารางที่ 1. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Cochrane risk of bias 2.0

งานวิจัย (อ้างอิง)	อคติที่เพิ่มขึ้นจาก กระบวนการสุ่ม	อคติเนื่องจากความ เบี่ยงเบนของการให้ สิ่งทดลอง	อคติจากข้อมูล ผลลัพธ์ที่ขาด หายไป	อคติในการวัดผลลัพธ์	อคติในการเลือก รายงานผลการศึกษา	สรุปผลการประเมิน ความเสี่ยงต่ออคติ
1. Chariyalertsak,2002 (22)	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
2. MacPhail,1996 (23)	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
3. McKinsey,1999 (24)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
4. Goldman,2005 (25)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
5. Havlir,1998 (26)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
6. Just-Nubling,1991 (27)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
7. Leen,1990 (28)	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
8. Marriott,1993 (29)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
9. Pagani,2002 (30)	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
10. Parente,1994 (31)	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
11. Powderly,1995 (32)	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
12. Revankar,1998 (33)	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	สูง
13. Schuman,1997 (34)	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
14. Smith,2001 (35)	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
15. Stevens,1991 (36)	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ

ตารางที่ 2. ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราที่ช่องปากและลำคอ

ผู้แต่ง, ปี	การให้สิ่ง ทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	บริเวณ ติดเชื้อ	ข้อ บ่งชี้	N	CD4 (median); cell/ μ l	การใช้ ARV (N)	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศชาย (ร้อยละ)	การวัด ผลลัพธ์	ระยะเวลา ติดตาม (สัปดาห์)
Chariyaler tsak และคณะ, 2002 (22)	itraconazole	200 mg	วันละครั้ง	OC, EC	1 st	63	60 (1 - 200)	3	33.4 (22 - 51)	18.6	C* + M*	40 (6 - 104)
	placebo		วันละครั้ง			66	73 (1 - 200)	5	33.3 (23 - 58)	19.38		35 (5 - 104)
MacPhail และคณะ, 1996 (23)	nystatin 1 pastille	200,000 ยูนิต/ pastille	วันละครั้ง	OC	1 st , 2 nd	20	>200 for 1st, <200 for 2nd	N/A	38 (27-65)	100	C* + M*	20
	nystatin 2 pastilles	200,000 ยูนิต/pastilles)	วันละครั้ง			18	>200 for 1st, <200 for 2nd	N/A	38 (27-65)			20
	placebo		วันละครั้ง			20	>200 for 1st, <200 for 2nd	N/A	38 (27-65)			20
McKinsey และคณะ, 1999 (24)	itraconazole	200 mg	วันละครั้ง	OC, EC	1 st	149	57	97	37	96	C* + M*	64 (4 - 136)
	placebo		วันละครั้ง			146	63	92	36	96		64 (4 - 136)
Goldman และคณะ, 2005 (25)	fluconazole	200 mg	3 ครั้งต่อ สัปดาห์	OC, EC	2 nd	41	52 (0 - 250)	338	38 (21 - 71)	81	C* + M*	8
	fluconazole (untreated)	400 mgทันที จาก นั้น 200 mg เมื่อมี อาการในวันที่ 2-7	วันละครั้ง			3 41 6	50 (0 - 209)	340	38 (19 - 67)	83		

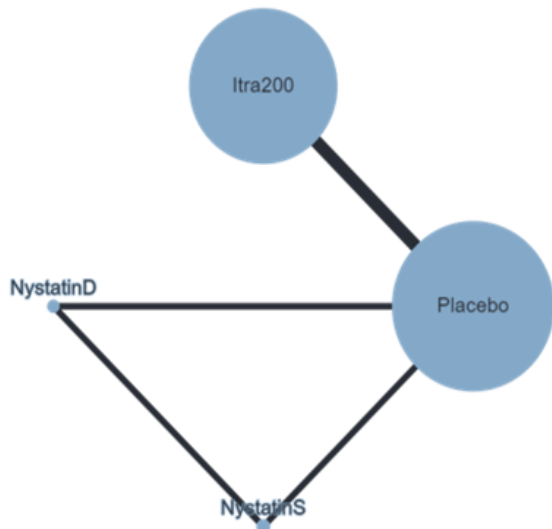
ตารางที่ 2. ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาด้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราที่ช่องปากและลำคอ (ต่อ)

ผู้แต่ง, ปี	การให้สิ่ง ทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	บริเวณ ติดเชื้อ	ข้อ บ่งชี้	N	CD4 (median); cell/ μ l	การใช้ ARV (N)	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศชาย (ร้อยละ)	การวัด ผลลัพธ์	ระยะเวลา ติดตาม (สัปดาห์)
Havlir และคณะ, 1998 (26)	fluconazole	400 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC,	2 nd	318	54 $\pm$ 0	N/A	(23 - 69)	29.56	C* + M*	72
	fluconazole	200 mg	วันละครั้ง	EC		318	50 $\pm$ 0	N/A	(18 - 60)	30.19		75
Just- Nubling และคณะ, 1999 (27)	fluconazole	50 mg	วันละครั้ง	OC	2 nd	18	<100	N/A	N/A	N/A	C* + M*	24
	fluconazole	100 mg	วันละครั้ง			19	<100	N/A	N/A	N/A		24
	placebo		วันละครั้ง			21	<100	N/A	N/A	N/A		24
Leen และคณะ, 1990 (28)	fluconazole	150 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC	2 nd	9	N/A	N/A	(18 - 65)	N/A	C* + M*	N/A
	placebo		สัปดาห์ละครั้ง			5	N/A	N/A	(18 - 65)			N/A
Marriott และคณะ, 1993 (29)	fluconazole	150 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC	2 nd	44	18 (0-299)	AZT (25)	37(26- 56)	100	C* + M*	28 $\pm$ 0
	placebo		สัปดาห์ละครั้ง			40	38 (0-200)	AZT (18)	39(23- 61)	100		28 $\pm$ 0
Pagani และคณะ, 2002 (30)	fluconazole	150 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC	2 nd	N/A	N/A	N/A	38 $\pm$ 8	N/A	C* + M*	148 $\pm$ 0
	placebo		สัปดาห์ละครั้ง			N/A	N/A	N/A	35 $\pm$ 7	N/A		148 $\pm$ 0
Parente และคณะ, 1994 (31)	ketoconazole	200 mg หรือ	วันละครั้ง	EC	2 nd	N/A	N/A	AZT (41)	34.6 $\pm$	(35.10)	C* + M*	(0-48)
	or fluconazole	50 mg							8.5			
	ketoconazole	400 mg หรือ	วันละครั้ง			N/A	N/A	AZT (25)	31.7 $\pm$	(13.94)		(0-48)
	or fluconazole	100 mg เวลา มีอาการ							6.7			

ตารางที่ 2. ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราที่ช่องปากและลำคอ (ต่อ)

ผู้แต่ง, ปี	การให้สิ่ง ทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	บริเวณ ติดเชื้อ	ข้อ บ่งชี้	N	CD4 (median); cell/ μ l	การใช้ ARV (N)	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศชาย (ร้อยละ)	การวัด ผลลัพธ์	ระยะเวลา ติดตาม (สัปดาห์)
Powderly และคณะ, 1995 (32)	fluconazole	200 mg	วันละครั้ง	OC,	2 nd	217	122 $\pm$ 0	N/A	36	95	C* + M*	140
	clotrimazole troches	10 mg	5 ครั้งต่อวัน	EC		211	141 $\pm$ 0	N/A	37	95		140
Revankar และคณะ, 1998 (33)	fluconazole	200 mg	วันละครั้ง	OC	2 nd	20	42 (4 - 116)	N/A	N/A	N/A	C* + M*	37.2 (12 - 82)
	fluconazole (unprevented)	200 mgทันที จาก นั้น 100 mg เมื่อมี อาการในวันที่ 2-7	วันละครั้ง			42	23 (4 - 191)	N/A	N/A	N/A		33.6 (12 - 82)
Schuman และคณะ, 1997 (34)	fluconazole	200 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC,	2 nd	162	172	138	37 $\pm$ 0	N/A	C* + M*	116
	placebo		สัปดาห์ละครั้ง	EC		161	186	121	37 $\pm$ 0	N/A		116
Smith และคณะ, 2001 (35)	itraconazole	200 mg	วันละครั้ง	OC,	2 nd	187	200 $\pm$ 310	AZT (148)	37.8 $\pm$ 8.55	95.2	C*+ M*	96 $\pm$ 0
	placebo		วันละครั้ง	EC		187	200 $\pm$ 190	AZT (137)	37.6 $\pm$ 8.38	92		96 $\pm$ 0
Stevens และคณะ, 1991 (36)	fluconazole	100 mg	วันละครั้ง	OC	2 nd	12	<200	9	34(27-70)	100	C* + M*	12
	placebo		วันละครั้ง			13	<200	10	35(26-65)	100		12

หมายเหตุ: N: จำนวนผู้ป่วย, CD4 : การตรวจเพื่อหาระดับปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่ง (Cluster of Differentiation 4), median: ค่ามัธยฐาน, cell/ μ l: เซลล์ต่อไมโครลิตร, ARV: ยาต้านไวรัส (Antiretroviral drugs), AZT: Zidovudine, Placebo: ยาหลอก, OC: การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis), EC: การติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (Esophageal candidiasis), 1st: การป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรก (primary prevention), 2nd: การป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาซ้ำ (secondary prevention), C*: การประเมินผลทางคลินิก (Clinical evaluation), M*: การประเมินผลทางด้านปริมาณเชื้อ (Mycological evaluation), N/A : ไม่มีข้อมูล

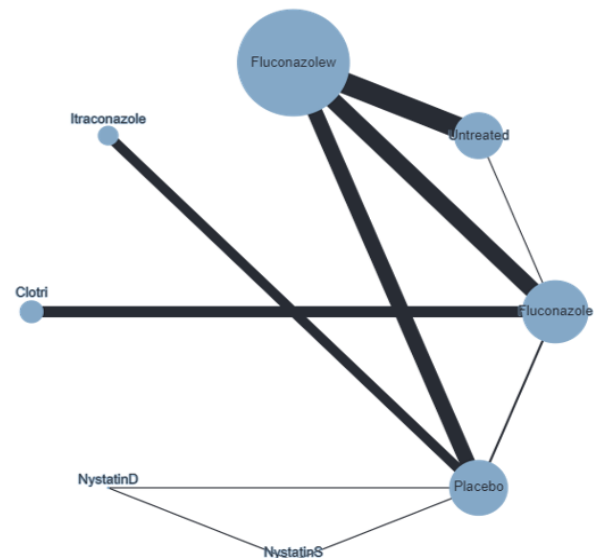


รูปที่ 2. แผนภาพเครือข่ายสิ่งแทรกแซงในงานวิจัย 3 ฉบับที่ประเมินผลของยาต้านเชื้อราต่อการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน
หมายเหตุ: Itra200: itraconazole 200 mg oral, NystatinS: nystatin 200,000 U/pastille oral, NystatinD: nystatin 200,000 U/pastille oral เป็นขนาด 2 pastilles, Placebo : ยาหลอก

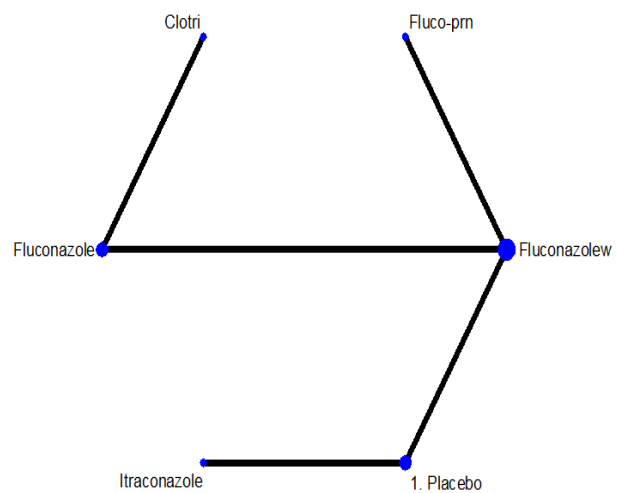
ขนาด 200,000 และ 400,000 ยูนิต ยา itraconazole แบบกินทุกวัน และยาหลอก (ตารางที่ 2 และรูปที่ 2) งานวิจัย 2 ฉบับศึกษาผลของยาต่อการติดเชื้อราครั้งแรกในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 424 ราย (22, 24) ยาที่ศึกษา คือ itraconazole 200 mg เปรียบเทียบกับยาหลอก (22, 24) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อประเมินหลักฐานทางตรง พบว่า สัดส่วนผู้ที่ติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในลำคอหรือในช่องปากในกลุ่มที่ใช้ยาต้านเชื้อราไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก (รูปที่ 2 ในภาคผนวก) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายที่พบว่า ยาต้านเชื้อราทุกชนิดที่มีการศึกษาให้ผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในช่องปากหรือลำคอไม่แตกต่างกัน และไม่แตกต่างจากการได้รับยาหลอก (รูปที่ 4)

ประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำ

งานวิจัย 12 ฉบับศึกษาผลของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากซ้ำในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 3,043 ราย (23, 25-30, 32-36) สิ่งแทรกแซงในเครือข่ายนี้ทั้งหมด 8 ชนิด ได้แก่ fluconazole



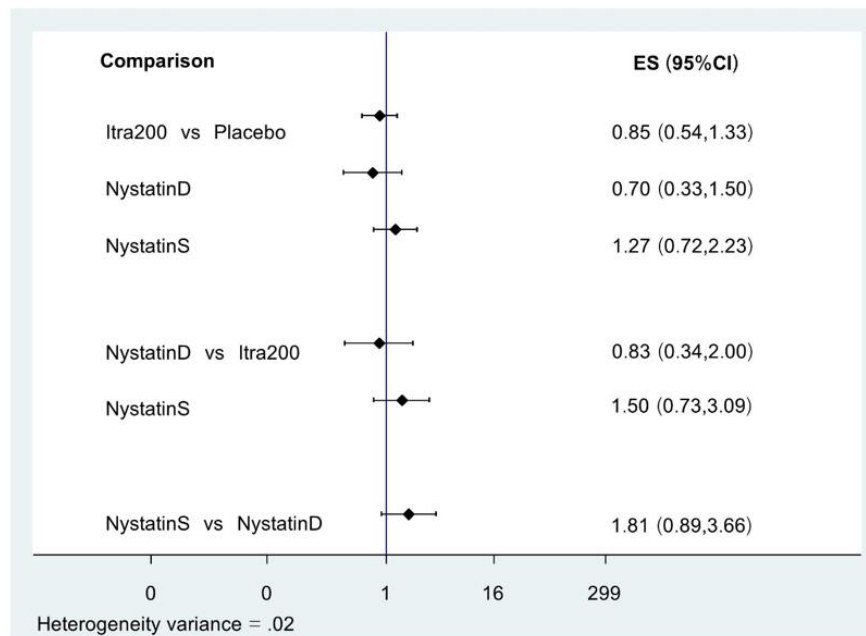
ก. การป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก



ข. การป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ

รูปที่ 3. แผนภาพเครือข่ายสิ่งแทรกแซงในงานวิจัย 12 และ 6 ฉบับที่ประเมินผลของยาต้านเชื้อราต่อการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำ (secondary prevention) ในช่องปากและในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี้อีกก่อน

หมายเหตุ : Fluconazolew: Fluconazole weekly, Untreated : Fluconazole ให้เฉพาะเมื่อมีอาการ, Fluconazole : Fluconazole once daily, NystatinS : Nystatin 200,000 U/pastille oral, NystatinD : Nystatin 200,000 U/pastille oral เป็นขนาด 2 pastilles, Clotri : Clotrimazole troche 10 mg/5 times a day oral, Itraconazole : Itraconazole 200 mg/day oral, Placebo : ยาหลอก



รูปที่ 4. ผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานเภรีของยาต้านเชื้อราต่อประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในช่องปากในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน

หมายเหตุ: Itra200: itraconazole 200 mg oral, NystatinS: nystatin 200,000 U/pastille oral, NystatinD: nystatin 200,000 U/pastille oral เป็นขนาด 2 pastilles, Placebo : ยาหลอก, Inconsistency test มีค่า $P = 0.401$

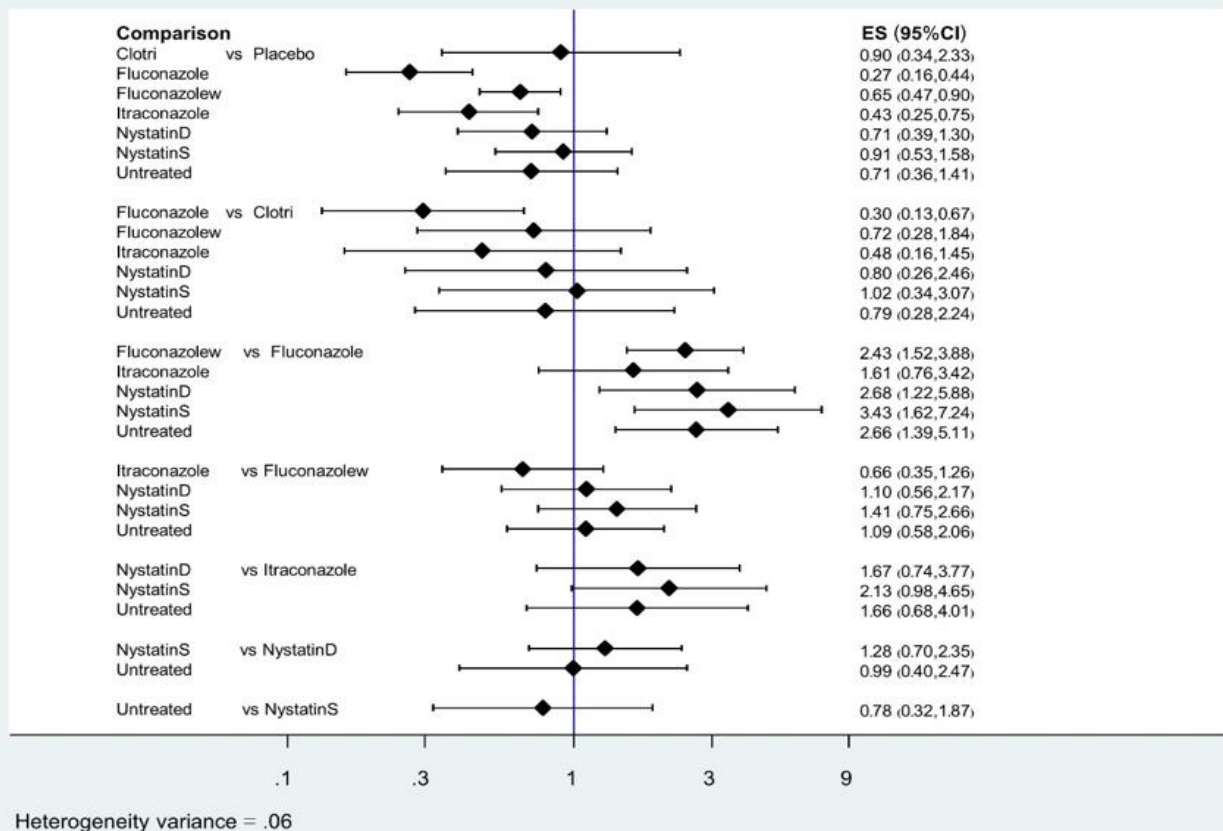
แบบกินทุกสัปดาห์ fluconazole แบบกินทุกวัน fluconazole แบบกินเมื่อมีอาการ itraconazole แบบกินทุกวัน nystatin อมกลั้วปากทุกวันขนาด 200,000 และ 400,000 ยูนิต, clotrimazole ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง และยาหลอก (ตารางที่ 2 และรูปที่ 3ก) การศึกษาผลของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของเชื้อราแคนดิดาในลำคอมีจำนวน 6 ฉบับในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 2,696 ราย (25, 26, 31, 32, 34, 35) แต่มีการศึกษาเพียง 5 ฉบับในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 2,590 รายที่สามารถนำมาวิเคราะห์ห่อภิณยานเภรีของยาได้ (25, 26, 32, 34, 35) โดยมีสิ่งแทรกแซงในเภรีของยาทั้งหมด 6 ชนิด ได้แก่ fluconazole แบบกินทุกสัปดาห์ fluconazole แบบกินทุกวัน fluconazole แบบกินเมื่อมีอาการ itraconazole แบบกินทุกวัน clotrimazole ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง และยาหลอก (ตารางที่ 2 และรูปที่ 3ข)

เมื่อพิจารณาประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานเภรีพบว่า ยา fluconazole และ itraconazole ชนิดรับประทานทุกขนาด ทุกรูปแบบมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมากกว่ายาหลอกหรือยาอม clotrimazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบผลนี้

ในยาอมกลั้วปาก nystatin (รูปที่ 3 ในภาคผนวก) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ห่อภิณยานเภรีของยา คือ ยา fluconazole แบบกินทุกวัน fluconazole แบบกินทุกสัปดาห์ และ itraconazole แบบกินทุกวัน สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากได้มากกว่ายาหลอกคิดเป็นร้อยละ 73, 35 และ 57 ตามลำดับ ($RR = 0.27$, 95%CI 0.16-0.44; $RR = 0.65$, 95%CI 0.47-0.90; $RR = 0.43$, 95%CI 0.25-0.75 ตามลำดับ) นอกจากนี้เมื่อเทียบระหว่างยาต้านเชื้อราที่มีการศึกษา พบว่า ยา fluconazole แบบกินทุกวันในขนาด 50-200 mg มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากดีกว่ายาต้านเชื้อราอื่นทุกตัว ยกเว้น ยา itraconazole แบบกินทุกวัน (รูปที่ 5)

เมื่อพิจารณาผลการวิเคราะห์ SUCRA พบว่า ยาที่มีความน่าจะเป็นในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากซ้ำได้ดี 3 อันดับแรก ได้แก่ 1) ยา Fluconazole แบบกินทุกวัน 2) ยา itraconazole แบบกินทุกวัน และ 3) ยา fluconazole แบบกินทุกสัปดาห์ (ค่า SUCRA ของยาแต่ละตัวเท่ากับร้อยละ 98.5, 80.6 และ 55.0 ตามลำดับ)

เมื่อพิจารณาประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (secondary prevention of esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรค



รูปที่ 5. ผลการวิเคราะห์ห่อภิณภพของยาต้านเชื้อราต่อประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี

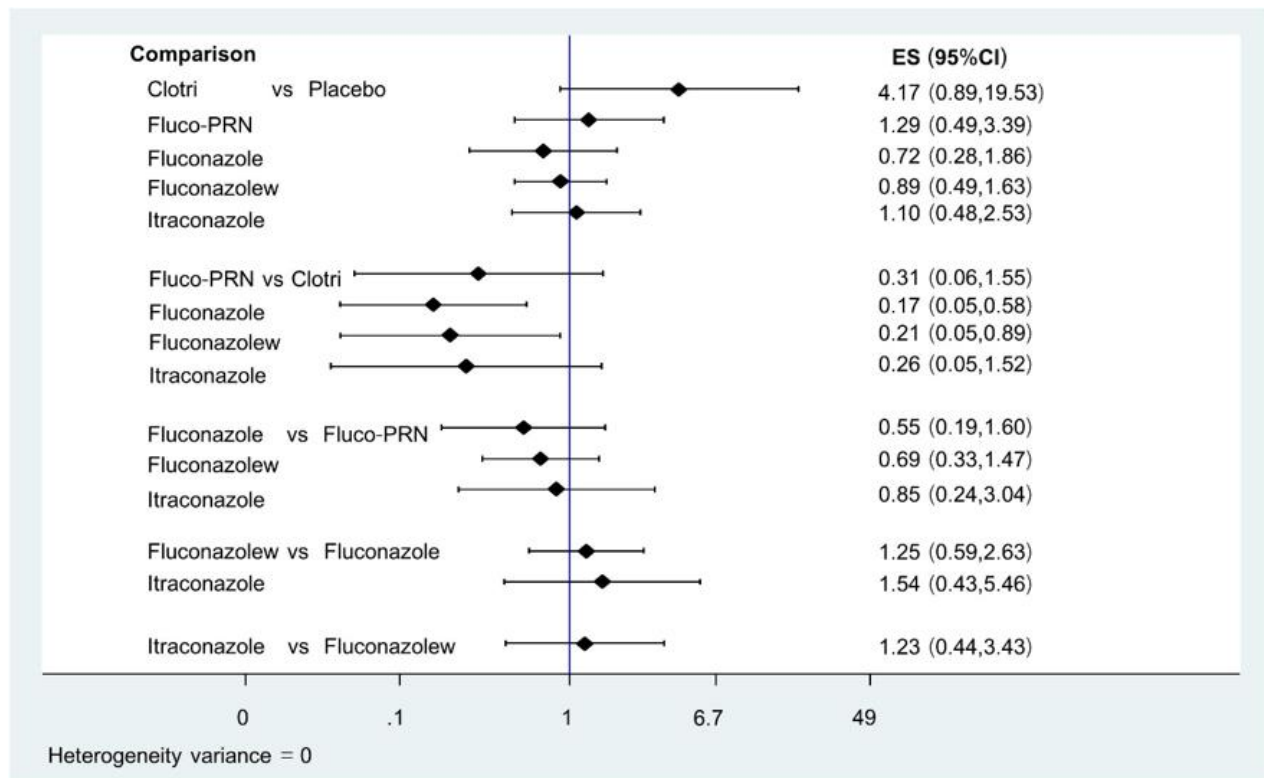
หมายเหตุ: Fluconazolew: fluconazole weekly, Untreated: fluconazole ให้เฉพาะเมื่อมีอาการ, Fluconazole: fluconazole once daily, NystatinS: nystatin 200,000 U/pastille oral, NystatinD: nystatin 200,000 U/pastille oral เป็นขนาด 2 pastilles, Clotri: clotrimazole troche 10 mg/5 times a day, Itraconazole: itraconazole 200 mg/day, Placebo: ยาหลอก, inconsistency test มีค่า $P = 0.381$

นี้ ผลการวิเคราะห์ห่อภิณภพ บ่งชี้ว่า ยา Fluconazole แบบ กินรายวันมีประสิทธิภาพดีกว่ายา clotrimazole อย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 3 ในภาคผนวก) ซึ่งสอดคล้อง กับผลการวิเคราะห์ห่อภิณภพคือ ยา Fluconazole แบบกินรายวัน และกินรายสัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการ ป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอดีกว่ายา clotrimazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 78 และ 37 ตามลำดับ มี (RR = 0.22, 95%CI 0.07-0.63, RR = 0.27, 95%CI 0.07-0.96 ตามลำดับ) (รูปที่ 6) เมื่อ พิจารณาผลการวิเคราะห์ SUCRA พบว่ายาที่มีความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดา ซ้ำในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี ได้ดี 3 อันดับ แรก ได้แก่ 1) ยา Fluconazole แบบกินรายวัน 2) ยา

Fluconazole แบบกินรายสัปดาห์ และ 3) ยา Itraconazole แบบกินทุกวัน ตามลำดับ โดยมีค่า SUCRA เท่ากับร้อยละ 80.8, 68.2 และ 56.8 ตามลำดับ

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย

จากงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมด 15 ฉบับ (22-36) มีงานวิจัยที่รายงานอาการข้างเคียงจากการ ได้รับยาต้านเชื้อรา จำนวน 10 ฉบับ สำหรับการศึกษาใน ครั้งนี้ได้เลือกรายงานยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole ซึ่งมีข้อมูล การศึกษาทางเภสัชวิทยาเป็นที่ประจักษ์ในการเกิดอาการ ข้างเคียงที่สูง ชนิดของอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ 1) อาการในระบบทางเดินอาหาร จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 6 งาน พบว่า ยา fluconazole แบบกินรายวัน พบอาการ



รูปที่ 6. ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายของยาต้านเชื้อราต่อการประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี้

หมายเหตุ: Fluconazolew: fluconazole weekly, Fluco-PRN: fluconazole ให้เฉพาะเมื่อมีอาการ, Fluconazole: fluconazole once daily, Clotri: clotrimazole troche 10 mg/5 times a day, Itraconazole: itraconazole 200 mg/day, Placebo: ยาหลอก, Inconsistency test มีค่า P = 0.830

มากกว่ายา fluconazole แบบกินรายสัปดาห์ และยา itraconazole แบบกินรายวัน โดยมี RR = 2.14, 95%CI 0.89-5.14, RR = 2.08, 95%CI 0.85-5.06 ตามลำดับ และ ยา fluconazole แบบกินรายสัปดาห์ พบอาการมากกว่า ยา itraconazole แบบกินรายวัน มี RR = 0.97, 95%CI 0.80-1.17 2) การเกิดผื่น (skin rash) จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 5 งาน พบว่า ยา fluconazole แบบกินรายวันมีอาการมากกว่ายา itraconazole แบบกินรายวัน โดยมี RR = 1.59, 95%CI 0.25-10.27 และ 3) ระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นเล็กน้อย จากงานวิจัยจำนวน 2 งาน มีเพียงรายงานของยา itraconazole แบบกินรายวัน กับยาหลอก มี RR = 1.35, 95%CI 0.72-2.53

ชนิดของอาการข้างเคียงที่รุนแรง ได้แก่ 1) การแพ้ยาแบบ Steven Johnson Syndrome จากงานวิจัยจำนวน 2 งาน มีเพียงรายงานของยา itraconazole แบบกินรายวัน กับยาหลอก โดยมี RR = 2.50, 95%CI 0.49-12.83 2) การพบระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นมากกว่า 5 เท่า จาก

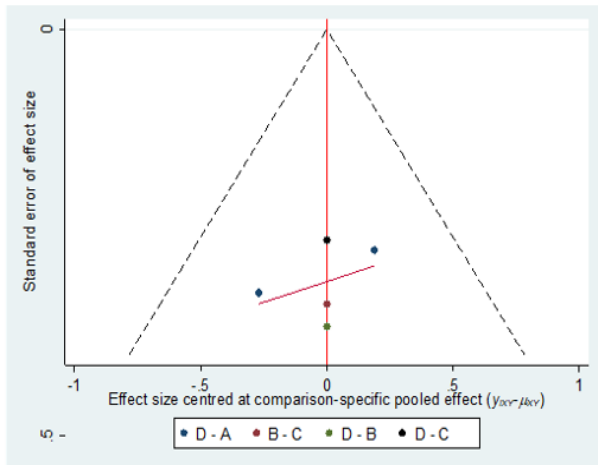
งานวิจัยจำนวน 2 งาน พบว่า ยา fluconazole แบบกินรายวัน พบอาการมากกว่ายา itraconazole แบบกินรายวัน โดยมี RR = 1.69, 95%CI 0.03-109.53 ซึ่งจำนวนการรายงาน AEs ของกลุ่มที่ได้รับยาต้านเชื้อราไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ผลการวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์

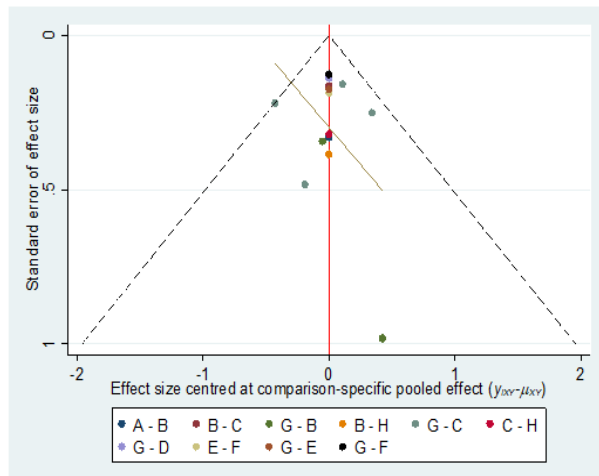
ผลการประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) หรือ small study effect พบว่า งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายทั้ง 3 ผลลัพธ์หรือ 3 เครือข่ายไม่พบหลักฐานสนับสนุนการมีอคติจากการตีพิมพ์ (รูปที่ 7)

การอภิปรายผล

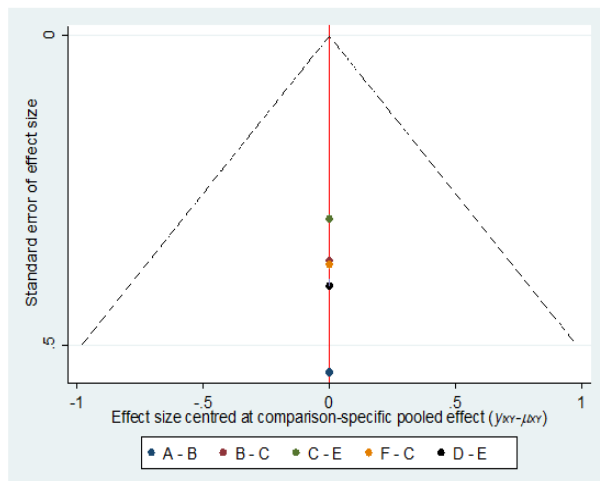
จากการทบทวนวรรณกรรมในช่วงที่ผ่านมา พบว่า งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายงานวิจัยรูปแบบ RCT



ก. การเกิดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในช่องปาก



ข. การเกิดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากในผู้ที่เคยเป็นโรคนี



ค. การเกิดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอในผู้ที่เคยเป็นโรคนี

รูปที่ 7. funnel plot ของการศึกษาผลของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดา

ที่ศึกษาประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราในช่องปากหรือลำคอครั้งแรก และป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยเอชไอวี ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิม (pairwise meta-analysis) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน คือ การให้ยาต้านเชื้อราไม่มีประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและในลำคอของผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยเป็นโรคนี แต่มีประโยชน์ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคนีในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนีมาแล้ว โดยการให้ยา fluconazole แบบรับประทานทุกวัน เป็นยาที่มีโอกาสเป็นยาที่ดีที่สุดในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำทั้งในช่องปากและในลำคอของผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี

เมื่อเทียบกับงานวิจัยที่ผ่านมา การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกทีรวบรวมและวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายการศึกษา RCT ของการให้ยาต้านเชื้อราเพื่อเป็นป้องกันการเกิดเชื้อราในช่องปากหรือลำคอครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวี ทำให้ทราบหลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้ยาต้านเชื้อราในข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนขึ้น คือ ยังพบว่างานวิจัยที่ศึกษาในข้อบ่งชี้ยังมีจำกัดและจากหลักฐานที่มีอยู่จำกัดในปัจจุบันบ่งชี้ว่าไม่ควรให้ยาต้านเชื้อราเพื่อเป็นป้องกันการเกิดเชื้อราในช่องปากหรือลำคอครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยเป็นโรคนีมาก่อนแม้ว่าผู้ป่วยจะมีค่า CD4 น้อยกว่า 200 ก็ตาม ซึ่งผลการค้นพบนี้สนับสนุนและสอดคล้องกับคำแนะนำในแนวทางการให้ยาเพื่อป้องกันโรคฉวยโอกาสในผู้ป่วยเอชไอวีของประเทศไทยฉบับปรับปรุงปี พ.ศ. 2564-2565 (9)

ผลการศึกษาในด้านของการให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนีมาก่อน สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมของ Pienaar และคณะ ในปี ค.ศ. 2010 (8) ที่พบว่ายาต้านเชื้อราที่มีประสิทธิผลดีในการป้องกันการเป็นโรคนีซ้ำในช่องปากและลำคอ คือ ยา fluconazole แต่การศึกษาของ Pienaar และคณะ ไม่ได้ศึกษาผลการให้ยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราในช่องปากหรือลำคอครั้งแรก และไม่ได้มีการแยกการวิเคราะห์ผลในการป้องกันการเกิดโรคในช่องปากและลำคออย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและ

วิเคราะห์ห่อภิมานหรือวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่ายหลายฉบับ (37-40) ที่ศึกษาผลของการใช้ยาต้านเชื้อราสำหรับการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี แต่การศึกษาเหล่านี้สนใจผลในการรักษามากกว่าการป้องกันการเกิดโรคครั้งแรกและการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งในการรักษาจะมีการรักษาด้วยยาและการรักษาแบบไม่ใช้ยาที่หลากหลายกว่าการใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการเกิดโรค นอกจากนี้เมื่อพิจารณาว่าที่มีโอกาสเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการใช้ป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากและลำคอสามลำดับแรกจากการศึกษานี้ พบว่า สอดคล้องและช่วยสนับสนุนแนวปฏิบัติด้านการใช้ยาต้านเชื้อราในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ คือ ยา fluconazole แบบกินรายสัปดาห์ แบบกินรายวันและยา itraconazole

เนื่องจากงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษาครั้งนี้ทั้งหมดทำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นเอชไอวี ดังนั้นผลจากการศึกษานี้จึงไม่สามารถนำไปใช้ในผู้ป่วยเด็กได้ อีกทั้งงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษาส่วนมากเป็นการประเมินผลของการใช้ fluconazole เป็นหลัก ส่วนยาต้านเชื้อราอื่น ๆ ยังมีการศึกษาน้อย จึงอาจยังสรุปผลได้ไม่ชัดเจน ทั้งนี้ ในการศึกษาที่มีการใช้ยาเฉพาะที่ 2 ชนิดคือ nystatin แบบอมกลั้วปากแล้วกลืน และ clotrimazole แบบอม ซึ่งข้อมูลในปัจจุบันที่มีอยู่จากการศึกษานี้บ่งชี้ว่าการใช้ยา 2 ชนิดนี้มีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากยาหลอก อีกทั้งยา clotrimazole ยังให้ผลในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของเชื้อราแคนดิดาในลำคอที่ด้อยกว่ายากิน fluconazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังไม่มีการศึกษาการใช้ nystatin ในภาวะนี้ นอกจากนี้ปัจจุบันยังไม่พบรายงานการศึกษาการใช้ยา clotrimazole รูปแบบเหน็บช่องคลอดในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอซึ่งมีการใช้ในทางปฏิบัติในประเทศไทย ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ หรือหลีกเลี่ยงการใช้ยา 2 ชนิดนี้ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของเชื้อราแคนดิดาในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี

นอกจากการได้รับยาต้านเชื้อราแล้ว มีปัจจัยหลายประการที่มีผลกระทบต่อผลลัพธ์ในการศึกษานี้ ในการนำผลการศึกษาไปใช้จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังและพิจารณาผลของปัจจัยเหล่านี้ประกอบด้วย ได้แก่ ระดับความรุนแรงของผู้ป่วยหรือระดับ CD4 ซึ่งผู้ที่มีความรุนแรงโรคมามากหรือมีค่า CD4 น้อยย่อมมีโอกาสในการติดเชื้อฉวยโอกาสรวมทั้งเชื้อราในช่องปากและลำคอบ้าง การได้รับยาป้องกัน

ที่เหมาะสมจะทำให้เห็นผลที่ชัดเจนยิ่งขึ้น หากผู้ป่วยมีอาการไม่มากหรือมีค่า CD4 สูงอยู่แล้ว การได้รับหรือไม่ได้รับยาป้องกันอาจไม่แตกต่างกัน

ความรุนแรงของผู้ป่วยเอชไอวีในการศึกษาอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการใช้ยาป้องกันการติดเชื้อราในช่องปากและลำคอได้ โดยผู้ที่มีความรุนแรงมากหรือมีค่า CD4 น้อยกว่า อาจมีโอกาสดูแลหรือฉวยโอกาสรวมทั้งการติดเชื้อราในช่องปากและลำคอได้มากกว่า อย่างไรก็ตามในทุกการศึกษาที่รวบรวม ผู้ป่วยมีค่า CD4 เฉลี่ยน้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรคล้ายคลึงกันในทุกการศึกษานั้นคือ ลักษณะสำคัญของกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่ายมีความคล้ายคลึงกันเป็นไปตามสมมติฐานการวิเคราะห์ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ความแตกต่างแบบที่พบว่าไม่มีหลักฐานบ่งชี้ความแตกต่างแบบ ผลการวิเคราะห์ห่อภิมานนี้จึงมีความน่าเชื่อถือ

ส่วนระยะเวลาการตีพิมพ์ของแต่ละการศึกษามีความสัมพันธ์กับมาตรฐานที่ใช้ในการศึกษาหรือการได้รับยาต้านไวรัส (HAART) งานที่ตีพิมพ์ใหม่หรือล่าสุดมักใช้ยาต้านไวรัสมาตรฐานที่มีคุณสมบัติในการต้านไวรัสได้ดี ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้มากหรือมีค่า CD4 มาก โอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสรวมทั้งการติดเชื้อราในช่องปากและลำคอจึงน้อยลงไปด้วย (41, 42) ทั้งนี้ เป็นที่น่าสังเกตว่า งานวิจัยที่ถูกคัดเข้าปีล่าสุด คือ ปี ค.ศ. 2005 เท่านั้น และการศึกษาส่วนมากทำในช่วงก่อนปี 2000 เหตุผลที่เป็นเช่นนี้ อาจเนื่องมาจากในปัจจุบัน มาตรฐานที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีมีการพัฒนาที่ดีขึ้นและมีประสิทธิภาพมากขึ้น อีกทั้งการแพทย์มีการพัฒนา ทำให้มีการตรวจพบผู้ติดเชื้อและได้รับมาตรฐานเร็วขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง โอกาสในการติดเชื้อฉวยโอกาสรวมทั้งเชื้อราที่ช่องปากและลำคอจึงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้การศึกษาด้านนี้ลดลง อีกทั้งไม่มียาใหม่ที่พัฒนาขึ้นสำหรับโรคนี้ ทำให้ไม่มีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องนี้ในระยะหลัง

จากการศึกษานี้พบว่า ปัจจุบันมีงานวิจัยที่ศึกษาผลของยาหรือสิ่งแทรกแซงที่ใช้ป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวีจำนวนน้อย และยาที่มีอยู่ยังมีประสิทธิภาพไม่ชัดเจน ดังนั้นจึงเป็นโอกาสให้ผู้ที่สนใจทำการศึกษาเพื่อพัฒนาหรือหาการรักษาทางเลือก เช่น ยาบ้วนปากจากสมุนไพรหรือยาสมุนไพรหรือการแพทย์ทางเลือกที่มีความปลอดภัย มีประสิทธิภาพดี และราคาไม่แพง เนื่องจากการใช้เพื่อป้องกันจำเป็นต้องใช้

ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน นอกจากนี้การศึกษาในอนาคตควรมีการออกแบบการศึกษาที่ดีและปฏิบัติตามคำแนะนำหรือบรรยายข้อมูลตามแนวทางที่ CONSORT กำหนด เพราะจะทำให้มีข้อมูลการวิจัยที่มีคุณภาพมาใช้อ้างอิงหรือนำมาวิเคราะห์ต่อได้ดียิ่งขึ้น

ข้อดีของการศึกษานี้ คือ เป็นงานวิจัยฉบับแรกที่วิเคราะห์ห่อภิณภรณ์หรือยาประสิทธิผลของยาด้านเชื้อราทุกรูปแบบในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาที่ช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี โดยรวบรวมรายงานการวิจัยอย่างเป็นระบบ ไม่จำกัดภาษาและช่วงเวลาที่ทำวิจัย อีกทั้งยังมีการสืบค้นที่อัปเดตล่าสุดถึงปลายปี 2022 ทำให้ได้งานวิจัยที่ครอบคลุม นอกจากนี้การวิเคราะห์ห่อภิณภรณ์เป็นการป้องกันการเกิดโรคครั้งแรกและการป้องกันการเกิดโรคซ้ำและแยกผลการเกิดโรคที่บริเวณลำคอและในปากอย่างชัดเจน ทำให้มีความชัดเจนในการนำผลการศึกษาไปใช้ นอกจากนี้ การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ห่อภิณภรณ์เพื่อเปรียบเทียบผลของยาด้านเชื้อราหลายชนิด หลายรูปแบบในเวลาเดียวกัน รวมทั้งมีการประเมินว่า ยาใดมีโอกาที่จะให้ประสิทธิผลดีที่สุดในแต่ละผลลัพธ์ ทำให้ง่ายต่อการบุคลากรทางการแพทย์ในการนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติ

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่ต้องคำนึงถึงในการนำไปใช้หลายประการ ได้แก่ คุณภาพของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ผลส่วนมากเป็นงานที่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติในระดับยังพบข้อสงสัย ทำให้เกิดความสงสัยในคุณภาพของข้อมูล การพัฒนาสูตรยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในปัจจุบัน อาจส่งผลของประสิทธิภาพของยาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้ การวิจัยนี้รวบรวมงานในช่วงเวลาที่กว้างและเป็นช่วงเวลาในอดีตที่นานแล้ว ข้อสรุปอาจกระทบด้วยการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว อีกทั้งจำนวนงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษายังมีจำนวนไม่มากและเป็นการศึกษาขนาดเล็ก การศึกษาของยาหลายชนิด เช่น ketoconazole, nystatin, clotrimazole และแม้แต่ว่า itraconazole ยังมีจำนวนน้อย คือ 1-2 ฉบับ ทำให้ข้อมูลที่มีอาจไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ห่อภิณภรณ์หรือยา และอาจยังไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษา RCT ขนาดใหญ่ที่ออกแบบการวิจัยอย่างเหมาะสม เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาเหล่านี้เพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการค้นพบในครั้งนี้

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลทั้งหมดที่ได้จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน สรุปได้ว่า การใช้ยาด้านเชื้อราในผู้ป่วยเอชไอวีไม่มีประโยชน์ในการช่วยป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอครั้งแรก ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยาด้านเชื้อราในช่องปากใช้ ส่วนการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นหรือมีอาการแล้ว การใช้ fluconazole แบบรับประทานรายวัน รายสัปดาห์ และ itraconazole แบบรายวัน สามารถช่วยป้องกันการติดเชื้อซ้ำได้ อีกทั้งยังมีความปลอดภัยในการใช้ อย่างไรก็ตาม ควรมีการวิจัยเพิ่มเติมในตัวอย่างขนาดใหญ่และมีการออกแบบการวิจัยที่ดีเพื่อสนับสนุนข้อสรุปนี้

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากเงินทุนอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ประจำปี 2562 และการดำเนินการวิจัยสำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องทุกรายที่ผู้วิจัยขอข้อมูลเพิ่มเติม ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลโพธิ์ชัย หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และบุคลากรในกลุ่มงานเภสัชกรรมทุกท่านที่ให้การช่วยเหลือสนับสนุนการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. HIV AIDS (Auckl) 2010; 2: 89-101. doi: 10.2147/hiv.s6660.
2. Repentigny LD, Lewandowski D, Jolicoeur P. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 729-59. doi: 10.1128/CMR.17.4.729-759.2004.
3. Silverman S, Gallo JW, McKnight ML, Mayer P, deSanz S, Tan MM. Clinical characteristics and management responses in 85 HIV-infected patients with oral candidiasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82: 402-7. doi: 10.1016/s1079-2104(96)80304-0.

4. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, Winkelstein W, Lang W, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS* 1991; 5: 519-25. doi: 10.1097/00002030-199105000-00007.
5. Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 259-74. doi: 10.1086/516315.
6. Selik RM, Starcher ET, Curran JW. Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, associations, and trends. *AIDS* 1987; 1: 175-82.
7. Clotet B, Grifol M, Parra O, Boix J, Junca J, Tor J, et al. Asymptomatic esophageal candidiasis in acquired-immunodeficiency-syndrome-related complex. *Ann Intern Med* 1986; 105: 145. doi: 10.7326/0003-4819-105-1-145_2.
8. Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11:CD003940. doi: 10.1002/14651858.CD003940.pub3.
9. The National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV [online]. 2022 [cited Feb 28, 2017]. Available from: clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf
10. Wiboonsanti S, Kiertiburanakul S, Putcharoen O, Sukkul A, Lolekha R. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2021/2022. Bangkok: Aksorn Graphic and Design; 2022.
11. Glatt AE, Chirgwin K, Landesman SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1439-48. doi: 10.1056/NEJM198806023182206.
12. The Joanna Briggs Institute. JBI levels of evidence [online]. 2013 [cited Dec 20, 2022]. Available from: jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf
13. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane 2022 [online]. 2022 [cited Feb 1, 2023]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264-9. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135.
15. Rattanasang N, Sawangjit R, Phumart P. Efficacy and safety of antifungal agents for prevention and treatment of oral and esophageal candidiasis in HIV patients: a systematic review and network meta-analysis. *PROSPERO* 2019 CRD42019138825 [online]. 2019 [cited Feb 01, 2023]. Available from: www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019138825
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
17. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
18. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
19. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012; 3: 80-97.

20. Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 130-7.
21. Donegan S, Williamson P, Alessandro UD, Smith CT. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4: 291-323.
22. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 277-84.
23. MacPhail LA, Hilton JF, Dodd CL, Greenspan D. Prophylaxis with nystatin pastilles for HIV-associated oral candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12: 470-6.
24. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1049-56.
25. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, Rebol AC, Fichtenbaum CJ, Hafner R, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS clinical trials group study 323/mycoses study group study 40. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1473-80.
26. Havlir DV, Dube MP, McCutchan JA, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, et al. Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1369-75.
27. Just-Nubling G, Gentschew G, Meissner K, Odewald J, Staszewski S, Helm EB, et al. Fluconazole prophylaxis of recurrent oral candidiasis in HIV-positive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 917-21.
28. Leen CL, Dunbar EM, Ellis ME, Mandal BK. Once-weekly fluconazole to prevent recurrence of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled study. *J Infect* 1990; 21: 55-60.
29. Marriott DJ, Jones PD, Hoy JF, Speed BR, Harkness JL. Fluconazole once a week as secondary prophylaxis against oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. A double-blind placebo-controlled study. *Med J Aust* 1993; 158: 312-6.
30. Pagani JL, Chave JP, Casjka C, Glauser MP, Bille J. Efficacy, tolerability and development of resistance in HIV-positive patients treated with fluconazole for secondary prevention of oropharyngeal candidiasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 231-40.
31. Parente F, Ardizzone S, Cernuschi M, Antinori S, Esposito R, Moroni M, et al. Prevention of symptomatic recurrences of esophageal candidiasis in AIDS patients after the first episode: a prospective open study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 416-20.
32. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, van der Horst C, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 700-5.
33. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Fothergill AW, Redding SW, et al. A randomized trial of continuous or intermittent therapy with fluconazole for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: clinical outcomes and development of fluconazole resistance. *Am J Med* 1998; 105: 7-11.

34. Schuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, ElSadr W, Goldman AI, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 689-96.
35. Smith DE, Bell J, Johnson M, Youle M, Gazzard B, Tchamouroff S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of itraconazole capsules for the prevention of deep fungal infections in immuno deficient patients with HIV infection. *HIV Med* 2001; 2: 78-83.
36. Stevens DA, Greene SI, Lang OS. Thrush can be prevented in patients with acquired immuno deficiency syndrome and the acquired immunodeficiency syndrome-related complex. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of 100-mg oral fluconazole daily. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2458-64.
37. Zhang LW, Fu JY, Hua H, Yan ZM. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2016; 22: 185-95.
38. Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 1161-71.
39. Zeng BS, Zeng BY, Hung CM, Chen TY, Wu YC, Tu YK, et al. Efficacy and acceptability of different anti-fungal interventions in oropharyngeal or esophageal candidiasis in HIV co-infected adults: a pilot network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 11: 1469-79. doi: 10.1080/14787210.2021.1922078.
40. Xiao Y, Yuan P, Sun Y, Xu Y, Deng X, Wang X, et al. Comparison of topical antifungal agents for oral candidiasis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2022; 133: 282-91. doi: 10.1016/j.oooo.2021.10.023.
41. Arefaine ZG, Abebe S, Bekele E, Adem A, Adama YH, Brockmeyer N, et al. Incidence and predictors of HIV related opportunistic infections after initiation of highly active antiretroviral therapy at Ayder Referral Hospital, Mekelle, Ethiopia: a retrospective single centered cohort study. *PLoS One*. 2020; 15: e0229757. doi: 10.1371/journal.pone. 0229757.
42. Low A, Gavrilidis G, Larke N, B-Lajoie MR, Drouin O, Stover J, et al. Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected adults in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 1595-603. doi: 10.1093/cid/ciw125.

ภาคผนวก

รายละเอียดการสืบค้นในฐานข้อมูลต่าง ๆ ที่ใช้ในการศึกษา

1) จำนวนรายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed

ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
1	oral candidiasis[MeSH Terms]	4,866
2	(oropharyngeal candidiasis[MeSH Terms]) OR (Oral thrush[MeSH Terms])	5,164
3	oral moniliasis	9,560
4	candidiasis	40,950
5	(AIDs) OR (HIV)	529,130
6	(((((azole) OR (Antifungal)) OR (clotrimazole)) OR (fluconazole)) OR (miconazole)) OR (ketoconazole)) OR (itraconazole)) OR (nystatin)	899,523
7	((oral candidiasis[MeSH Terms]) OR ((oropharyngeal candidiasis[MeSH Terms]) OR (Oral thrush[MeSH Terms]))) OR (candidiasis)	40,950
8	(((((oral candidiasis[MeSH Terms]) OR ((oropharyngeal candidiasis[MeSH Terms]) OR (Oral thrush[MeSH Terms]))) OR (candidiasis)) AND ((AIDs) OR (HIV))) AND ((((((azole) OR (Antifungal)) OR (clotrimazole)) OR (fluconazole)) OR (miconazole)) OR (ketoconazole)) OR (itraconazole)) OR (nystatin))	1,391
9	(((((oral candidiasis[MeSH Terms]) OR ((oropharyngeal candidiasis[MeSH Terms]) OR (Oral thrush[MeSH Terms]))) OR (candidiasis)) AND ((AIDs) OR (HIV))) AND ((((((azole) OR (Antifungal)) OR (clotrimazole)) OR (fluconazole)) OR (miconazole)) OR (ketoconazole)) OR (itraconazole)) OR (nystatin))	150

2) จำนวนรายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล EMBASE

ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
1	oral candidiasis.mp. or thrush/	10230
2	oropharyngeal candidiasis.mp. or oropharynx candidiasis/	1492
3	oral moniliasis.mp. or thrush/	9357
4	esophageal candidiasis.mp. or esophagus candidiasis/	2386
5	HIV Infections.mp. or Human immunodeficiency virus infection/	289895
6	AIDs.mp. or acquired immune deficiency syndrome/	251021
7	azoles.mp. or pyrrole derivative/	21596
8	Antifungal Agents.mp. or antifungal agent/	69436
9	betamethasone dipropionate plus clotrimazole/ or clotrimazole.mp. or clotrimazole/ or clotrimazole plus fluconazole/	10610
10	clotrimazole plus fluconazole/ or fluconazole/ or fluconazole.mp. hydrocortisone plus miconazole/ or miconazole/ or imidazole derivative/ or miconazole.mp. or gentamicin plus hydrocortisone aceponate plus miconazole/ or	47746
11	antifungal agent/	96259
12	ketoconazole.mp. or ketoconazole/	31131

ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
13	antifungal agent/ or itraconazole.mp. or amphotericin B/ or itraconazole/ or ketoconazole/ or fluconazole/	159039
14	hexacycline plus nystatin/ or nystatin plus tetracycline/ or amphotericin B deoxycholate/ or nystatin.mp. or neomycin plus nystatin plus prednisolone plus ternidazole/ or hydrocortisone plus nystatin/ or nystatin plus triamcinolone acetone/ or nystatin/ or econazole plus triamcinolone acetone/ or fluconazole/ or nystatin plus oxytetracycline/	62324
15	randomized controlled trial.mp. or randomized controlled trial/	899520
16	controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or controlled study/ or RCT.mp.	8463743
17	1 or 2 or 3 or 4	13201
18	5 or 6	454061
19	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	217751
20	15 or 16	8646017
21	17 and 18 and 19 and 20	233

3) จำนวนรายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
1	oral candidiasis.mp. or Candidiasis, Oral/	458
2	Pharyngeal Diseases/ or Candidiasis, Oral/ or oropharyngeal candidiasis.mp. or AIDS-Related Opportunistic Infections/	1026
3	oral moniliasis.mp. or Candidiasis, Oral/	220
4	thrush.mp. or Candidiasis, Oral/	682
5	Candidiasis/ or esophageal candidiasis.mp. or Esophagitis/	797
6	HIV Infections.mp. or HIV Infections/	11660
7	AIDs.mp. or Acquired Immunodeficiency Syndrome/	11868
8	azoles.mp. or Azoles/	119
9	Antifungal Agents.mp. or Antifungal Agents/	1971
10	clotrimazole.mp. or Clotrimazole/	615
11	fluconazole.mp. or Fluconazole/	1431
12	miconazole.mp. or Miconazole/	482
13	ketoconazole.mp. or Ketoconazole/	1161
14	itraconazole.mp. or Itraconazole/	1122
15	nystatin.mp. or Nystatin/	492
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2341
17	6 or 7	20368
18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	5429
19	16 and 17 and 18	177

4) จำนวนรายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล SCOPUS

ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
1	(TITLE-ABS-KEY (oral AND candidiasis OR thrush OR oropharyngeal AND candidiasis OR oral AND moniliasis OR esophageal AND candidiasis)) AND ((hiv AND infections)) AND (antifungal AND agents OR azole OR clotrimazole OR fluconazole OR miconazole OR ketoconazole OR itraconazole OR nystatin)) AND (randomized AND controlled AND trial)	176

5) จำนวนรายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล Web of science

ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
1	TOPIC: ("oral candidiasis" OR "oropharyngeal candidiasis") TOPIC: ("Antifungal Agents" OR "clotrimazole" OR "fluconazole" OR "miconazole" OR "ketoconazole" OR "itraconazole" OR "nystatin")	2,089
2	TOPIC: ("randomized controlled trial" OR "RCT")	160,260
3	#1 AND #2 AND #3	234,689
4		5

6) จำนวนรายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล clinicaltrials.gov

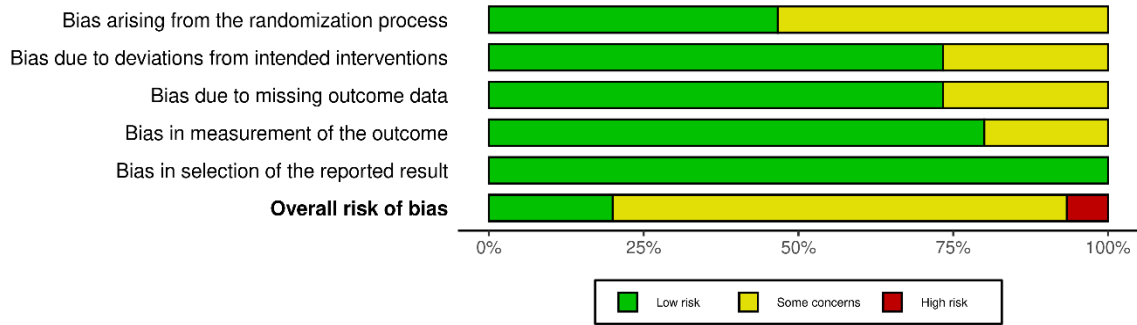
ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
1	"oral candidiasis" OR "oropharyngeal candidiasis"	44

7) จำนวนรายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล ProQuest Dissertations & Theses

ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
1	(oral candidiasis OR thrush OR oropharyngeal candidiasis OR oral moniliasis OR esophageal candidiasis) AND (HIV Infections) AND (Antifungal Agents OR azole OR clotrimazole OR fluconazole OR miconazole OR ketoconazole OR itraconazole OR nystatin) AND (RCT OR randomized controlled trial)	511
2	จำกัดคำสืบค้นเป็น Dissertations & Theses" OR "Reports" OR "Scholarly Journals	263

8) จำนวนรายงานการศึกษาจากการสืบค้นฐานข้อมูล Thailand Library Integrated System (ThaiLIS)

ขั้นตอนที่	คำค้น	จำนวนการศึกษาที่พบ
1	"oral candidiasis" OR "thrush" OR "oropharyngeal candidiasis" OR "oral moniliasis" OR "esophageal candidiasis"	4
2	HIV Infections	881
3	"oral candidiasis" OR "thrush" OR "oropharyngeal candidiasis" OR "oral moniliasis" OR "esophageal candidiasis" AND "HIV Infections"	0



ก. การแสดงผลแบบ summary plot

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Chariyalertsak,2002	+	+	+	-	+	-
	MacPhail,1996	+	+	-	+	+	-
	McKinsey,1999	-	+	-	+	+	-
	Goldman,2005	-	+	+	-	+	-
	Havli,1998	-	+	+	+	+	-
	Just-Nubling,1991	-	+	+	+	+	-
	Leen,1990	+	+	-	+	+	-
	Marriott,1993	-	+	+	+	+	-
	Pagani,2002	-	-	+	+	+	-
	Parente,1994	+	+	+	+	+	+
	Powderly,1995	-	-	+	+	+	-
	Revankar,1998	-	-	+	-	+	×
	Schuman,1997	+	-	-	+	+	-
	Smith,2001	+	+	+	+	+	+
	Stevens,1991	+	+	+	+	+	+

ประเด็นการประเมิน

D1: โอกาสที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม

D2: โอกาสเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง

D3: โอกาสจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป

D4: โอกาสในการวัดผลลัพธ์

D5: โอกาสในการเลือกรายงานผลการศึกษา

การประเมินระดับความเสี่ยง

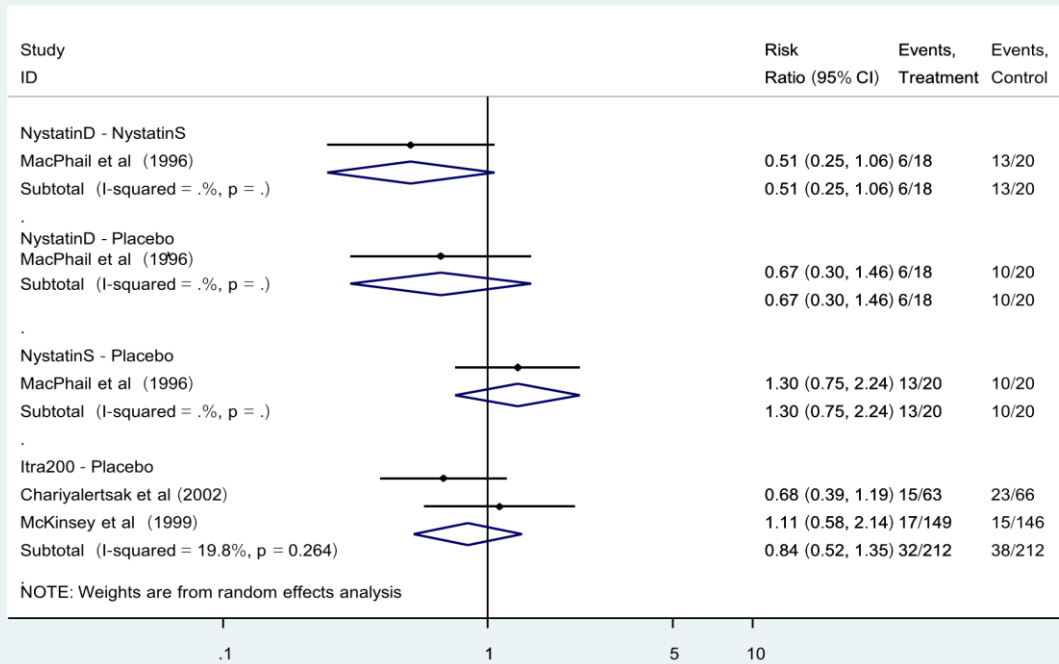
× สูง

- ต่ำ

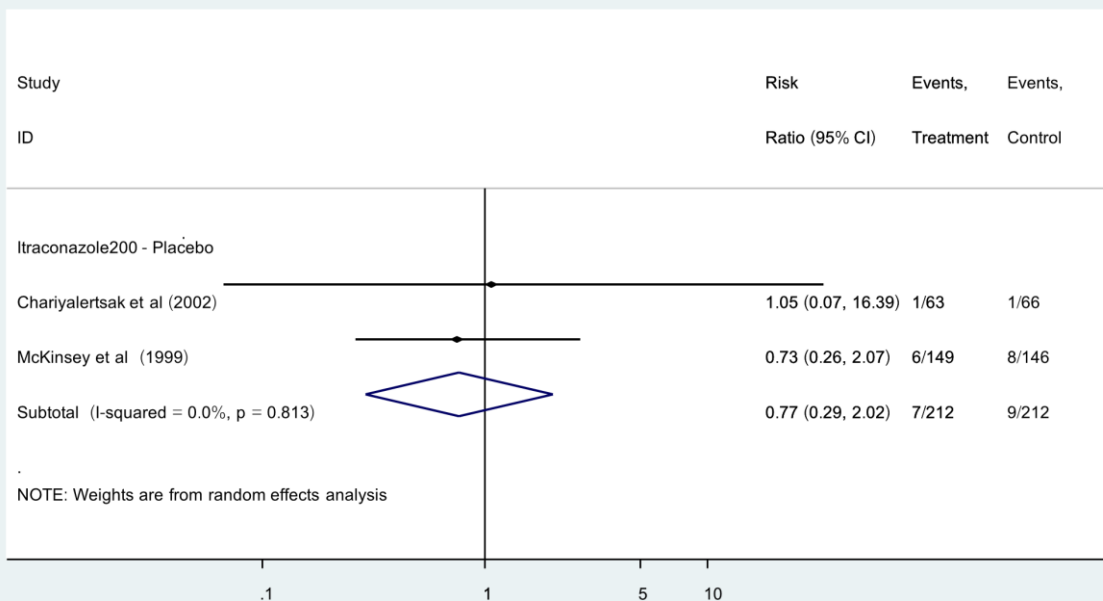
+ ยังพบข้อสงสัย

ข. การแสดงผลแบบ traffic plot

รูปที่ 1 ในภาคผนวก. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Cochrane risk of bias 2.0

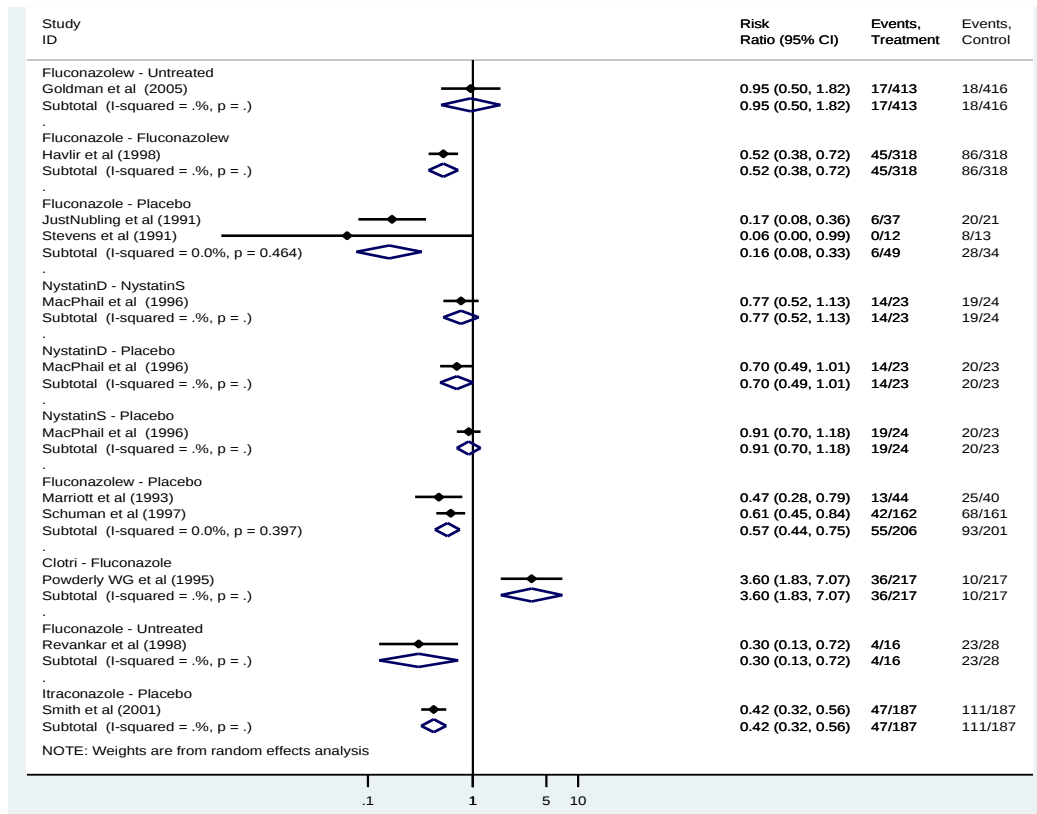


ก. ผลการวิเคราะห์ในช่องปาก

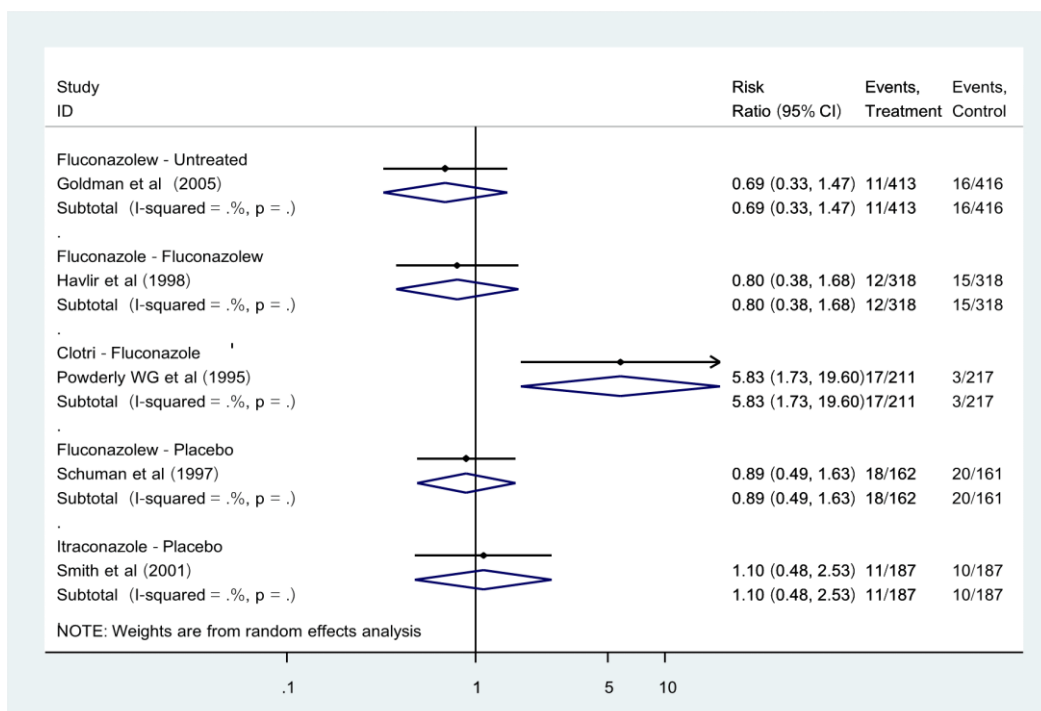


ข. ผลการวิเคราะห์ในลำคอ

รูปที่ 2 ในภาคผนวก. ผลการวิเคราะห์ห่อภิรมผลของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในช่องปาก (ก) หรือลำคอ (ข) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เคยเป็นโรคนี



ก. ผลการวิเคราะห์ในช่องปาก



ข. ผลการวิเคราะห์ในลำคอ

รูปที่ 3 ในภาคผนวก. ผลการวิเคราะห์ห่อภิณผลของยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (ก) และในลำคอ (ข) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี้ (Fluconazole: fluconazole weekly, Untreated: fluconazole ให้เฉพาะเมื่อมีอาการ, Fluconazole: fluconazole once daily, Clotri : clotrimazole troche 10 mg/5 times a day, Itraconazole: itraconazole 200 mg/day, Placebo : ยาหลอก)