บทที่ 5
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่า ความชุก (prevalence) ของการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุในเด็กที่ติดเชื้อเอดส์เท่ากับ 44% แสดงว่าพบได้บ่อย และพบว่าอาการแสดงทางเยื่อบุพบได้บ่อยกว่า โดยมีความชุกเท่ากับ 31% และความชุกของอาการแสดงทางผิวหนังพบได้ 24%

อาการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุที่พบในการวิจัยนี้ (เรียงลำดับจากมากไปน้อย) ได้แก่ oral thrush (53.7%), pruritic papular eruption (9.9%), Herpes zoster (7.4%), cutaneous candidiasis (7.4%) , impetigo(2.4%) , cellulitis (2.4%), dermatophytosis (2.4%) , molluscum contagiosum (2.4%) , Penicillium marneffei (2.4%) , cytomegalovirus (2.4%) . seborrheic dermatitis (2.4%) , drug rash (2.4%), apthous ulcer (2.4%)

กลุ่มที่ไม่มีอาการแสดงของโรคผิวหนังและเยื่อบุ พบว่ามีค่า Mean CD4 สูงกว่าในกลุ่มที่มีอาการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.01$)

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยโดยดูความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกและอาการแสดงของโรคผิวหนังและเยื่อบุ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.01$)แสดงให้เห็นว่าเมื่อมีความรุนแรงของโรคเอดส์มากขึ้น จะพบอาการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุได้มากขึ้นด้วย และเมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของภูมิคุ้มกันบกพร่อง(immunosuppression) กับอาการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($P<0.01$) แสดงว่าเมื่อมีภูมิคุ้มกันบกพร่องมากขึ้น จะพบโรคทางผิวหนังและเยื่อบุมากขึ้น

ความสัมพันธ์ระหว่างการพบเชื้อราในช่องปากกับความรุนแรงของโรคโดยใช้ลักษณะโรคทางคลินิก และความรุนแรงของภูมิคุ้มกันบกพร่อง พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน($P<0.01$)

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

จากการวิจัยนี้พบว่าอาการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุในเด็กที่ติดเชื้อโรคเอดส์พบได้ถึง 44% แสดงให้เห็นว่า โรคทางผิวหนังและเยื่อบุพบได้บ่อยขึ้นในเด็กที่ติดเชื้อเอดส์ เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กทั่วไป ดังนั้นการตรวจร่างกายทางผิวหนังและเยื่อบุอย่างละเอียด จะช่วยให้พบโรคทางผิวหนังและเยื่อบุได้เร็ว ทำให้ได้รับการรักษาเร็วขึ้น ช่วยลดอาการแทรกซ้อนของโรคได้มากขึ้น

เมื่อศึกษาถึงความรุนแรงของโรคโดยการตรวจ CD_4 cell count ผลที่ได้เหมือนกับที่มีการศึกษาในผู้ใหญ่และเด็กที่ติดเชื้อเอดส์ [8,11,12] คือ ในกลุ่มที่ไม่มีอาการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุจะมีค่า Mean CD_4 cell count ที่สูงกว่าในกลุ่มที่มีอาการแสดงของโรคผิวหนังและเยื่อบุอย่างนัยสำคัญ สามารถอธิบายได้จาก T helper cell (CD_4) มีบทบาทสำคัญในการชักนำให้มีการตอบสนองทางระบบคุ้มกันจากเซลล์อื่น ๆ เช่น B cell, monocyte, natural killer cell เมื่อมี T helper cell ต่ำลงและการทำหน้าที่เสียไป ทำให้ cell-mediated immunity เสียไป จึงพบโรคทางผิวหนังและเยื่อบุมากขึ้น

เมื่อศึกษาถึงความรุนแรงของโรคโดยใช้ลักษณะทางคลินิก และการตรวจทางระบบภูมิคุ้มกัน (CD_4 cell count) กับโรคทางผิวหนังและเยื่อบุ พบว่าเมื่อมีความรุนแรงของโรคมากขึ้น จะพบอาการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าเมื่อมีความรุนแรงของโรคมากขึ้น จะพบอาการแสดงทางผิวหนังและเยื่อบุในผู้ป่วยรายเดียวกันได้หลายชนิดขึ้น เช่น ตรวจพบทั้งเชื้อราในปาก และที่ผิวหนัง และพบว่าในกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคเอดส์มากที่สุด จะพบอาการแสดงของโรคทางผิวหนังและเยื่อบุจากเชื้อฉกฉวยโอกาส (opportunistic infection) ได้มากขึ้น เช่น Penicillium marneffei, CMV

จากการศึกษานี้พบว่าโรคทางผิวหนังและเยื่อบุที่พบได้บ่อยมากที่สุดมีสาเหตุจากการติดเชื้อมากที่สุด ซึ่งเหมือนกับวรรณกรรมที่ทบทวน [9,10,11,12] เชื้อที่พบบ่อยมากที่สุด คือ เชื้อรา โดยเฉพาะเชื้อราในช่องปาก (oral thrush) ซึ่งอาจเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีของการติดเชื้อเอดส์ [13,16] (marker for HIV infection) เมื่อพบผู้ป่วยเด็กที่เป็นเชื้อราในช่องปากอยู่นาน โดยไม่มีประวัติการกินยาปฏิชีวนะไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา หรือมีการเป็นซ้ำบ่อย ๆ ต้องคิดถึงโรคเอดส์ไว้ด้วย ความชุกของโรคเชื้อราในช่องปากในการวิจัยนี้พบ 31% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Kline MW [16] พบประมาณ 20-27% และพบได้มากขึ้นเมื่อมี CD_4 ต่ำ หรือมีอาการแสดงของโรคเอดส์แล้ว และพบว่า oral thrush เป็นตัวบ่งชี้สำหรับการดำเนินโรคของเอดส์ที่รุนแรงขึ้นได้

นอกจากการติดเชื้อ Candida ในช่องปากแล้ว ยังพบว่าเชื้อรา Candida ยังทำให้เกิดรอยโรคที่ผิวหนังได้ ซึ่งโดยปกติจะพบรอยโรคในบริเวณที่อับชื้นและตามรอยพับของร่างกาย เช่น รักแร้, ขาหนีบ ซอกคอ แต่ในการศึกษานี้พบว่ามีจำนวน 3 ราย(7.4%) ผู้ป่วยที่มีอายุมากที่สุดคืออายุ 3 ปี เป็น cutaneous candidiasis มีลักษณะของโรคที่มีจำนวนมาก และเป็นที่บริเวณหลังร่วมด้วย ซึ่งเป็นลักษณะที่แตกต่างจากในเด็กปกติและจากศึกษาของ Lim W. และคณะ [11] ก็พบว่ามีความชุกของ cutaneous candidiasis สูงขึ้นในเด็กที่ติดเชื้อเอดส์ ความชุกที่รายงานไว้พบ 9.5%

ผลการศึกษาเกี่ยวกับอาการแสดงของโรคทางเยื่อบุที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ คือ ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์จะพบ oral hairly leukoplakia ได้บ่อย โดยมีอุบัติการณ์ที่มีผู้ศึกษาไว้ประมาณ 16-36% [7,8,16] ในประเทศไทย จากการศึกษาของ รศ.นพ.อภิชาติ และคณะ [18] พบอุบัติการณ์ประมาณ 12.9% แต่ในเด็กที่ติดเชื้อเอดส์พบว่า พบ oral hairly leukoplakia ได้น้อยมาก โดยมีรายงานไว้ในปี 1988 [14] ว่าพบผู้ป่วยเด็ก 1 รายมีรอยโรคเป็นโรคนี้ ในการศึกษานี้ไม่พบเลย และสาเหตุที่ในเด็กและผู้ใหญ่มีความแตกต่างกันนั้นยังไม่ทราบ ลักษณะเฉพาะของ oral hairly leukoplakia คือ เป็นรอยโรคสีขาวหรือเทา อยู่บริเวณด้านข้างของลิ้นไม่สามารถขูดออกได้ เวลาแห้งจะมีลักษณะคล้ายขน และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้าน เชื้อรา โดยอาจมีจำนวนรอยโรคแค่หนึ่งหรือ 3-6 รอยโรคอยู่ห่าง ๆ กัน การวินิจฉัยโรคจะทำได้ ค่อนข้างง่ายจากลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยโรคที่แน่นอนทำได้จากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) เพราะสามารถพบเชื้อ EBV ในรอยโรค และจากการศึกษาในต่างประเทศ พบว่า oral hairly leukoplakia ใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงการติดเชื้อเอดส์ได้ และพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับภูมิคุ้มกันบกพร่องที่รุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก ส่วนใหญ่ เมื่อพบรอยโรคแล้ว ค่า CD_4 จะต่ำกว่า 400 cell/cu.mm.[8,16] และพบเมื่อพบรอยโรคแล้ว 50% หรือมากกว่า จะมีอาการแสดงของโรคเอดส์ในเวลา 1-2 ปี [8,16]

ในการศึกษานี้ ไม่พบอาการแสดงทางเยื่อบุที่เกิดจากเชื้อ Herpes simplex virus (HSV) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่มีในต่างประเทศ ที่พบว่าความชุกของ oral HSV พบ 10-24% [16] ลักษณะของรอยโรคที่พบเป็น recurrent oral and labial ulcer และเป็นแผลในตำแหน่งที่พบไม่บ่อยในปาก เช่น dorsum of tongue โดยรอยโรคอาจจะใหญ่ และเป็นนาน และยังพบลักษณะที่รุนแรงเป็นแบบ severe herpetic gingivostomatitis ได้ ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์มีความชุกประมาณ 10-18% ซึ่งในประเทศไทยจากการศึกษาของ รศ.นพ. อภิชาติ และคณะ [18] พบความชุก 6.4% ลักษณะของรอยโรคจะคล้ายคลึงกับ

ที่พบในเด็ก และพบว่าลักษณะ Necrotizing ulceration gingivitis จะพบเมื่อ CD_4 น้อยกว่า 400 cell/cu.mm. [16]

ในเด็กปกติจะพบ Herpes zoster ได้น้อยมาก อุบัติการณ์ที่เคยมีผู้ศึกษาไว้ [7,14] ประมาณ 0.15-0.34% แต่ในเด็กที่ติดเชื้อเอดส์ มีอุบัติการณ์สูงขึ้นและอาการรุนแรง มีโอกาสเป็นซ้ำได้ [10,11,12,14] ในการวิจัยนี้พบผู้ป่วย 3 ราย (7.4%) โดยแต่ละรายจะมีรอยโรคเป็นจำนวนมาก และมีอาการเจ็บปวดมากกว่าปกติ ต้องให้การรักษาด้วย acyclovir และพบว่า CD_4 cell count ในผู้ป่วยแต่ละรายจะต่ำ (Mean CD_4 191.6 cell/cu.mm.) การศึกษานี้มีลักษณะเหมือนที่พบในผู้ใหญ่ โดยจะพบว่าความชุกสูงขึ้น พบ 6-15 % [7,8,13] และในประเทศไทย จากการศึกษาของ รศ.นพ.อภิชาติ และคณะ [16] พบ 17.1% และอาการของโรคที่พบเหมือนกัน คือ มีรอยโรคมากกว่าในคนปกติ และมีอาการปวดรุนแรง และอาจพบเป็นแบบ dissemination ได้

การติดเชื้อไวรัสที่พบในการศึกษานี้นอกจาก Herpes zoster แล้ว พบอีก 2 โรค คือ Molluscum contagiosum และ Cytomegalovirus (CMV) อย่างละ 1 ราย โดยทั้ง 2 รายพบว่า CD_4 ต่ำมาก คือ 110 และ 64 cell/cu.mm. ตามลำดับ Molluscum contagiosum เกิดจากการติดเชื้อ DNA poxvirus พบได้บ่อยในเด็กปกติ โดยรอยโรคจะมีลักษณะเป็น ตุ่มนูนสีขาวมันหรือสีเดียวกับผิวหนัง มีรอยบุ๋มตรงกลาง (umbilicated) ขนาด 3-5 mm. ส่วนใหญ่มักพบรอยโรคที่ลำตัวและบริเวณอวัยวะ สืบพันธุ์ สามารถหายไปได้เองภายใน 6-9 เดือน [3] แต่ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีรอยโรคเป็นจำนวนมาก เป็นทั่วไป และพบที่บริเวณใบหน้าด้วย และหลังให้การรักษาเป็นเวลาหลายเดือนยังพบรอยโรคอยู่ ซึ่งมีลักษณะเหมือนกับที่พบในการศึกษาของ Lim W. และคณะ [11] และของ Prose NS [4] ที่พบว่ามี รอยโรคมากกว่าที่พบในคนปกติ และอาจพบเป็นแบบรอยโรคขนาดใหญ่ได้ (giant lesion) สำหรับการติดเชื้อ CMV อุบัติการณ์ในต่างประเทศยังไม่มีผลการศึกษาที่แน่ชัด เพราะพบได้น้อย ลักษณะที่พบคือแผลบริเวณปากและรอบทวารหนัก ซึ่งในการศึกษานี้พบผู้ป่วย 1 ราย และมีรอยโรคเป็น multiple shallow ulcer of buccal mucosa and mucosal surface of prolapsed rectum และวินิจฉัยโรคได้จากการตรวจโดยใช้ fluorescent monoclonal anti-CMV antibody เมื่อให้การรักษาด้วย gangciclovir แล้วมีอาการดีขึ้น

ในการศึกษานี้มีข้อแตกต่างจากที่ศึกษาในต่างประเทศ คือ พบการติดเชื้อ Penicillium marneffei เนื่องจากเชื้อนี้มีแหล่งอยู่ในบริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และทางตอนใต้ของประเทศจีน พบได้ในคนที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง สำหรับในประเทศไทยจะพบได้มากทางภาคเหนือของประเทศ ในประเทศไทยเคยมีผู้รายงานการพบในผู้ป่วยติดเชื้อเอดส์ [17] ผู้ป่วยที่พบในการศึกษานี้ มีภูมิลำเนา

อยู่ทางภาคเหนือเช่นกันมาด้วยอาการไข้ ซีด และมีรอยโรคที่ผิวหนังเป็น erythematous papule with crust at perioral region and small necrotic ulcer at lips and extremities ตรวจพบ clump of yeast cell with binary fission เมื่อตรวจ CD_4 พบว่าต่ำมาก (90 cell/cu.mm.) ผลการศึกษาเหมือนกับในการศึกษาของ รศ.นพ.อภิชาติและคณะ [18] ที่พบการติดเชื้อ penicillium marneffei เมื่อเป็นโรคเอดส์ระยะรุนแรงแล้ว โดยพบผู้ป่วยทั้งหมด 8 ราย (9.9%) รอยโรคที่พบมีลักษณะเป็น generalized popular rash at face, upper trunk and arm บาง papules จะมีรอยบุ๋มตรงกลาง (necrotic umbilication) ซึ่งอาจมีลักษณะคล้ายกับ Molluscum contagiosum และบางรายจะพบเป็น folliculitis, subcutaneous nodule ; chronic ulcers มีอาการในระบบอื่น ๆ ร่วมด้วย คือ ไข้ น้ำหนักลด ซีด ต่อมน้ำเหลืองโต ตับและม้ามโต

Pruritic papular eruption (PPE) เป็นอาการแสดงทางผิวหนังที่พบได้ในคนที่ติดเชื้อเอดส์ มีรายงานว่าพบได้มากถึง 18% ใน Haitians และ African ที่ติดเชื้อเอดส์ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ [12,19,20,21,22] แต่พบได้น้อยในยุโรปและอเมริกา ในประเทศไทย รศ.นพ. อภิชาติและคณะ [18] ได้ศึกษาในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์ พบความชุกสูงถึง 32.7% พบทั้งในกลุ่มที่ยังไม่มีอาการและมีอาการของโรคเอดส์แล้ว (แต่จะพบมากในกลุ่มที่มีอาการของโรคเอดส์แล้ว) ลักษณะอาการของ PPE คือ ผื่นลักษณะเป็น papule มีอาการคันมาก กระจายทั่วไปที่บริเวณลำตัว แขนขา ใบหน้า ระยะแรกจะมีสีแดง หรือสีเหมือนผิวหนัง ในรอยโรคที่เป็นเรื้อรัง จะมีลักษณะสีเข้ม (excoriated and hyperpigmented lesion) การที่พบ PPE ได้แตกต่างกันไปตามลักษณะภูมิอากาศ โดยพบมากในบริเวณเขตร้อน อาจมีความเกี่ยวข้องกับแมลงและระบบภูมิคุ้มกัน เพราะมีรายงานว่าพบภูมิต้านทานต่อ สารในต่อมน้ำลายของยุงสูงขึ้น (increased antibody to mosquito salivary gland antigen) ในกลุ่มที่มีอาการแสดงของ PPE ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เป็น PPE 4 ราย (9.8%) พบว่าทั้งหมดมีค่า CD_4 ต่ำกว่า 200 cell/cu.mm และไม่พบโรคนี้ในกลุ่มที่มี CD_4 มากกว่า 500 cell/cu.mm. สอดคล้องกับผลการศึกษาในผู้ใหญ่ของ Pardo et al และ Rosenthal et al [19] ที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น PPE มีค่า CD_4 น้อยกว่า 250-300 cell/mm^3 แสดงให้เห็นว่า PPE อาจเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึงความรุนแรงของโรคเอดส์ การที่จำนวนผู้ป่วยที่เป็น PPE ในการศึกษานี้มีน้อย เนื่องมาจากผู้ป่วยบางรายที่มีลักษณะเข้าได้กับ PPE แต่พ่อแม่ของผู้ป่วยไม่อนุญาตให้ตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิสภาพ (skin biopsy) จึงไม่นำผู้ป่วยเหล่านี้มาศึกษา นอกจากนี้ถ้าพบเด็กที่มีผื่นขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ และมีรอยโรคเป็นจำนวนมาก ลักษณะเข้าได้กับ PPE ควรสงสัยและให้คำปรึกษาเพื่อการตรวจเพิ่มเติมต่อไป

การวิจัยเกี่ยวกับผื่นแพ้ยาที่ผ่านมา [10,11,12,14] พบว่าในเด็กที่ติดเชื้อเอดส์ มีโอกาสเกิดผื่นแพ้ยาได้มากกว่าในเด็กปกติ พบความชุกประมาณ 16-18% สาเหตุเนื่องจากต้องได้รับยาหลายชนิด โดยยาที่พบว่าเป็นสาเหตุได้บ่อยที่สุด คือ trimethoprim-sulfamethoxazole เพื่อใช้ป้องกัน Pneumocystis carrinei ลักษณะที่พบอาจจะเป็นตุ่มแดงทั่วตัว fixed drug eruption หรือ Stevens – Johnson Syndrome หรือ Toxic epidermal necrolysis ได้ แต่ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นผื่นแพ้ยาเพียง 1 ราย (1.3%) ยาที่เป็นสาเหตุเกิดจาก cephalosporin ลักษณะผื่นที่พบเป็นแบบ erythematous maculopapular rash และผื่นหายไป หลังจากหยุดยา

ในการศึกษานี้ไม่พบมะเร็งของผิวหนัง เช่น Kaposi's sarcoma เหมือนกับการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอดส์ในต่างประเทศ [10,11,12] ว่า Kaposi's sarcoma พบได้น้อยมากในเด็ก แต่พบได้มากในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์ โดยพบว่ามีความชุก 6-14% [7,8] ในประเทศไทย พญ.จุฬาภรณ์ และคณะ [23] ได้รายงานไว้ในปี พ.ศ.2539 โดยพบในเด็กผู้ชายอายุ 3 ปี ลักษณะรอยโรคเป็นตุ่มนูนสีม่วงน้ำเงิน มีอาการเจ็บ กระจายบริเวณแขนขา และบริเวณผิวหนังใต้คาง (submandibular area) และจากการศึกษาของ รศ.นพ. อภิชาติและคณะ [16] ไม่พบ Kaposi's sarcoma ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์เช่นกัน การพบ Kaposi's sarcoma ได้น้อย ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์ในประเทศไทยต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

โดยสรุป การศึกษานี้พบว่าความชุกของอาการแสดงโรคผิวหนังและเยื่อบุในเด็กที่ติดเชื้อเอดส์พบถึง 44% สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ และเมื่อความรุนแรงของโรคเอดส์มากขึ้นจะพบอาการแสดงของโรคผิวหนังและเยื่อบุได้มากขึ้น และหลายชนิดมากขึ้น การตรวจพบบางอย่างอาจสามารถนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ให้คิดถึงการติดเชื้อเอดส์ได้ เช่น การพบเชื้อราในช่องปากที่เป็นนานและเรื้อรัง การพบผื่นที่มีลักษณะเข้าได้กับ PPE การพบ severe skin infection การพบการติดเชื้อ Penicillium marneffei และส่วนใหญ่จะเป็นตัวบ่งชี้ว่า ภาวะคุ้มกันในผู้ป่วยรายนั้นต่ำลงมาก โดยพบว่าค่า CD_4 ส่วนใหญ่ จะน้อยกว่า 200 cell/cu.mm. ดังนั้นการตรวจร่างกายทางผิวหนังเยื่อบุและช่องปากโดยละเอียด จะสามารถให้การวินิจฉัยที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอดส์ได้เร็วและมากขึ้น ทำให้ได้รับการรักษาเร็วขึ้น ช่วยป้องกันและลดภาวะแทรกซ้อนและช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์เหล่านี้ดีขึ้น