



ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราสำหรับป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก
และลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

เครือข่าย

วิทยานิพนธ์

ของ

นุจรีน รัตนแสง

เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

มีนาคม 2566

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราสำหรับป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก
และลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน

เครือข่าย

วิทยานิพนธ์

ของ

นุจรีน รัตนแสง

พหุบัณฑิต

เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

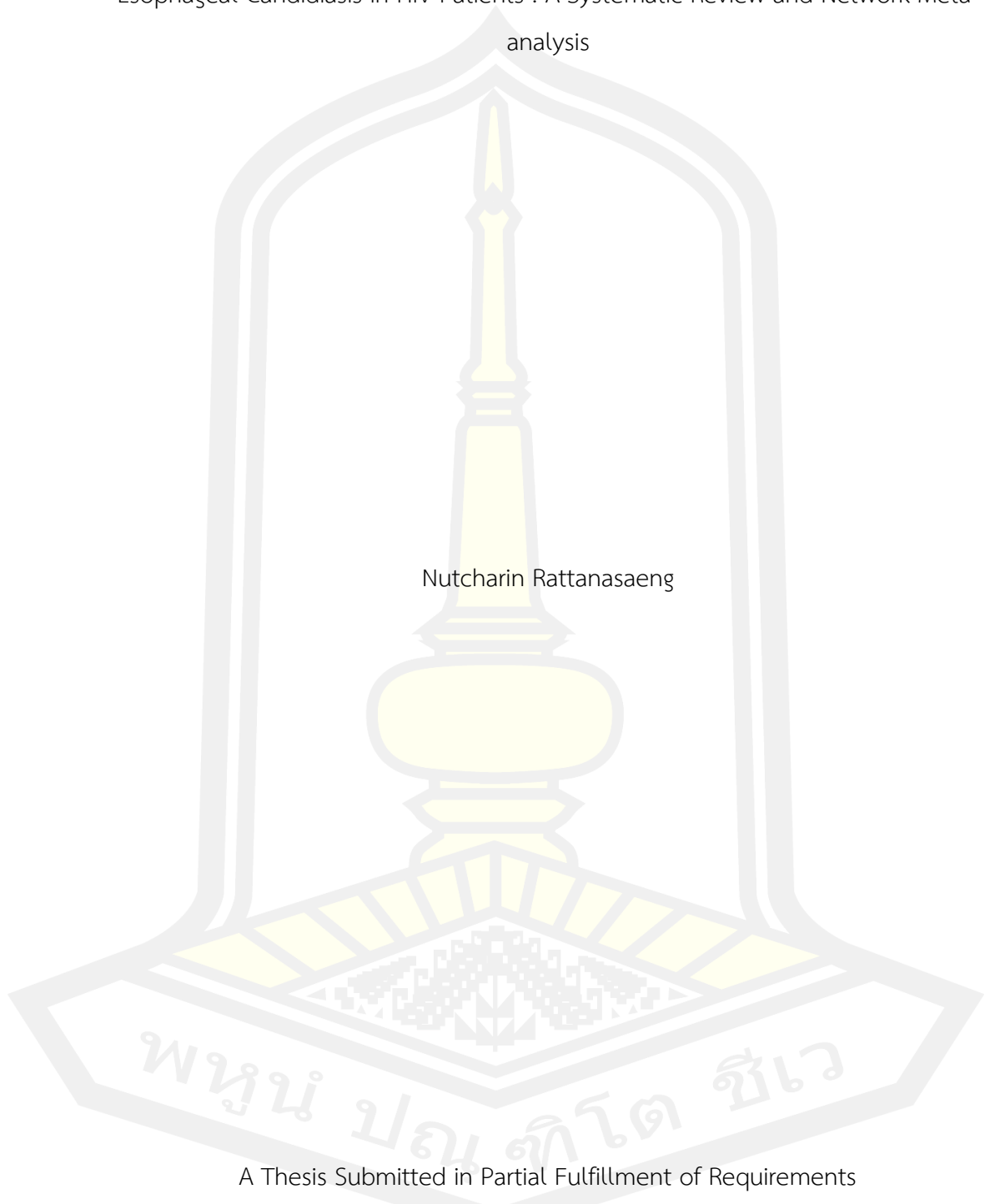
ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

มีนาคม 2566

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

Efficacy and Safety of Antifungal for Prevention and Treatment of Oral and
Esophageal Candidiasis in HIV Patients : A Systematic Review and Network Meta-
analysis

Nutcharin Rattanasang



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of Requirements
for Master of Pharmacy (Clinical Pharmacy)

March 2023

Copyright of Mahasarakham University



คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ได้พิจารณาวิทยานิพนธ์ของนางสาวนุจริน รัตนแสง
แล้วเห็นสมควรรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชา
เภสัชกรรมคลินิก ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รศ. ดร. ธนบรรจ รัตนโชติพานิช)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผศ. ดร. ราตรี สว่างจิตร)

..... กรรมการ

(รศ. ดร. จันท์ทิพย์ กาญจนศิลป์)

..... กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก

(รศ. ดร. ปิยะเมธ ดิลกธรสกุล)

มหาวิทยาลัยอนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

.....
(ผศ. ดร. ชนัตถา พลอยเลื่อมแสง)

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

.....
(รศ. ดร. กริสน์ ชัยมูล)

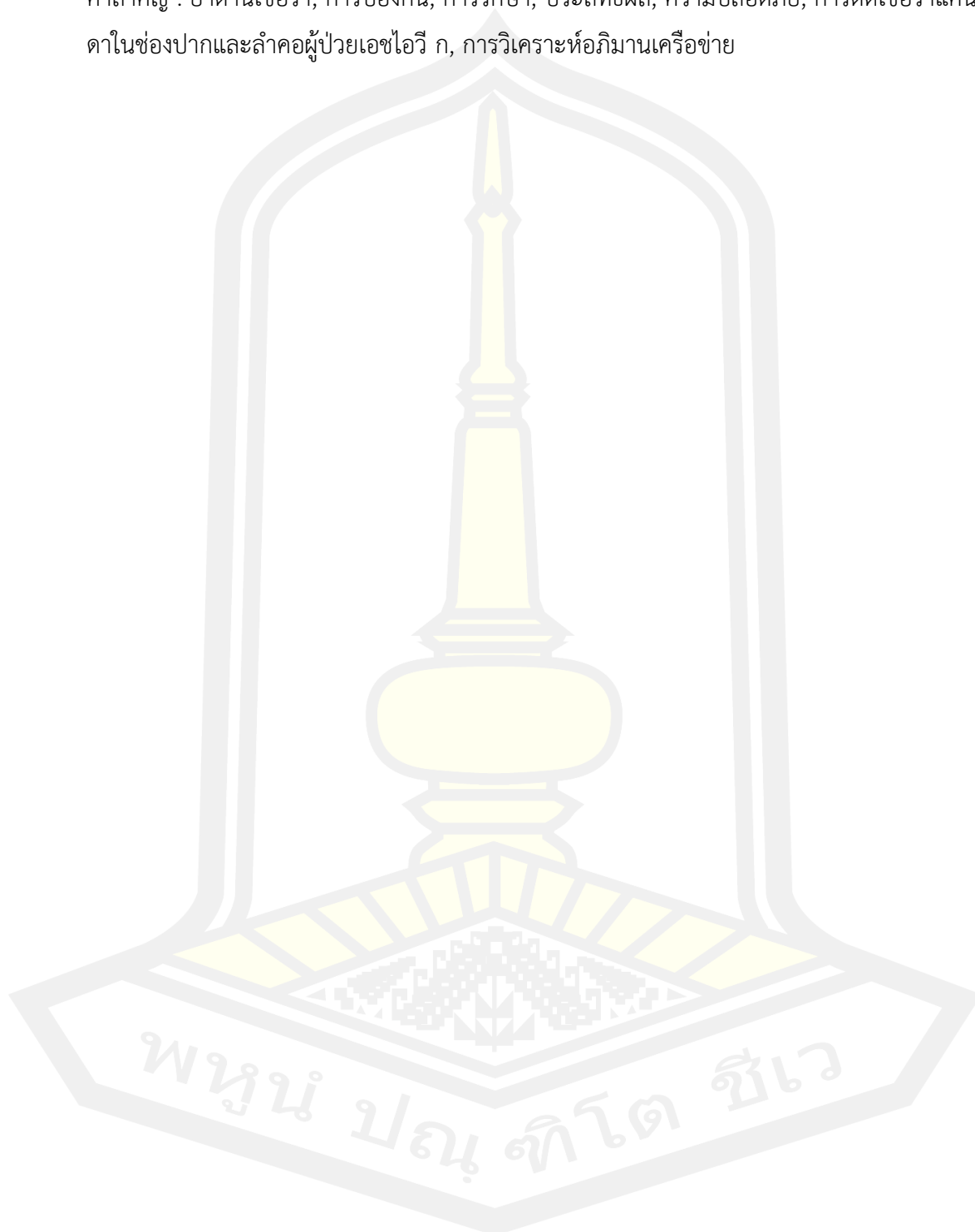
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อเรื่อง	ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราสำหรับป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย		
ผู้วิจัย	นุจริน รัตนแสง		
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ราตรี สว่างจิตร์		
ปริญญา	เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต	สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
มหาวิทยาลัย	มหาวิทยาลัยมหาสารคาม	ปีที่พิมพ์	2566

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี วิธีการ: สืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ระดับนานาชาติและในไทย จนถึง 30 กันยายน 2562 และคัดเลือกงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเข้าการศึกษา ผลลัพธ์หลัก คือ การป้องกันและรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอครั้งแรกและการติดเชื้อซ้ำ ผู้วิจัยรวมขนาดผลลัพธ์ด้วยการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายตามหลัก frequentist framework โดยใช้การวิเคราะห์แบบสุ่มและประมาณค่า SUCRA โดยใช้สถิติแบบ Bayesian เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราแต่ละชนิด ผลการวิจัย: การป้องกัน มีงานวิจัย 15 ฉบับ (ผู้ป่วยเอชไอวี 3,597 ราย) การรักษา มีงานวิจัย 37 ฉบับ (ผู้ป่วยเอชไอวี 6,019 ราย) ถูกคัดเข้าการศึกษา ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย พบว่า การให้ยาต้านเชื้อราไม่ช่วยป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกทั้งในช่องปากและในลำคอ แต่การใช้ยาฟลูโคนาโซลทั้งแบบรายวันและรายสัปดาห์ และยาไอทราโคนาโซลแบบรายวันช่วยป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (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) และการได้รับฟลูโคนาโซลทั้งสองรูปแบบนี้ ยังสามารถป้องกันการติดเชื้อซ้ำในลำคอได้ร้อยละ 83 และ 79 ตามลำดับเมื่อเทียบกับยาอมคโลไตรมาโซล ในด้านการรักษา การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ การใช้ยาฟลูโคนาโซลแบบรายวันและแบบฉีด ให้ผลดี ตามลำดับ โดยไม่มีรายงาน AEs ที่รุนแรง สรุป: ยาต้านเชื้อราไม่ช่วยป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรกในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี แต่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำและการรักษา โดยยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุดในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี คือ ยาฟลูโคนาโซลแบบรายวัน

คำสำคัญ : ยาต้านเชื้อรา, การป้องกัน, การรักษา, ประสิทธิภาพ, ความปลอดภัย, การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอผู้ป่วยเอชไอวี ก, การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย



TITLE	Efficacy and Safety of Antifungal for Prevention and Treatment of Oral and Esophageal Candidiasis in HIV Patients : A Systematic Review and Network Meta-analysis		
AUTHOR	Nutcharin Rattanasang		
ADVISORS	Assistant Professor Ratee Sawangjit , Ph.D.		
DEGREE	Master of Pharmacy	MAJOR	Clinical Pharmacy
UNIVERSITY	Maharakham University	YEAR	2023

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of antifungal drugs in the prevention and treatment of oral and esophageal candidiasis in HIV patients. Methods: Searched international and Thai electronic databases. until 30 September 2019, and randomized controlled trials were included. The primary outcome was prevention and treatment of primary oral and esophageal candidiasis and recurrent infections. We combined the results with a frequentist framework-based network meta-analysis using randomized analysis and estimated SUCRA using Bayesian statistics to rank the efficacy and safety of each antifungal drug. Prevention 15 studies (3597 HIV patients) Treatment 37 studies (6019 HIV patients) were included. The results of the network meta-analysis showed that the administration of antifungal agents did not prevent primary candidiasis in both the oral and esophageal. However, daily and weekly use of fluconazole and daily doses of itraconazole It prevented oral candidiasis statistically significantly better than the placebo group (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) and receiving these two forms of fluconazole also prevented recurrent esophageal infections by 83% and 79% respectively compared to clotrimazole lozenge. In the field of treatment Candida infection in the oral and esophageal Daily and injectable fluconazole were effective, respectively, with no reports of serious AEs. Conclusion: Antifungal agents did not prevent the initial oral and esophageal candidiasis of HIV patients. But it is effective in preventing and treating

this recurring infection. The most effective drug for preventing re-infection of oral and esophageal candidiasis in HIV patients was daily fluconazole.

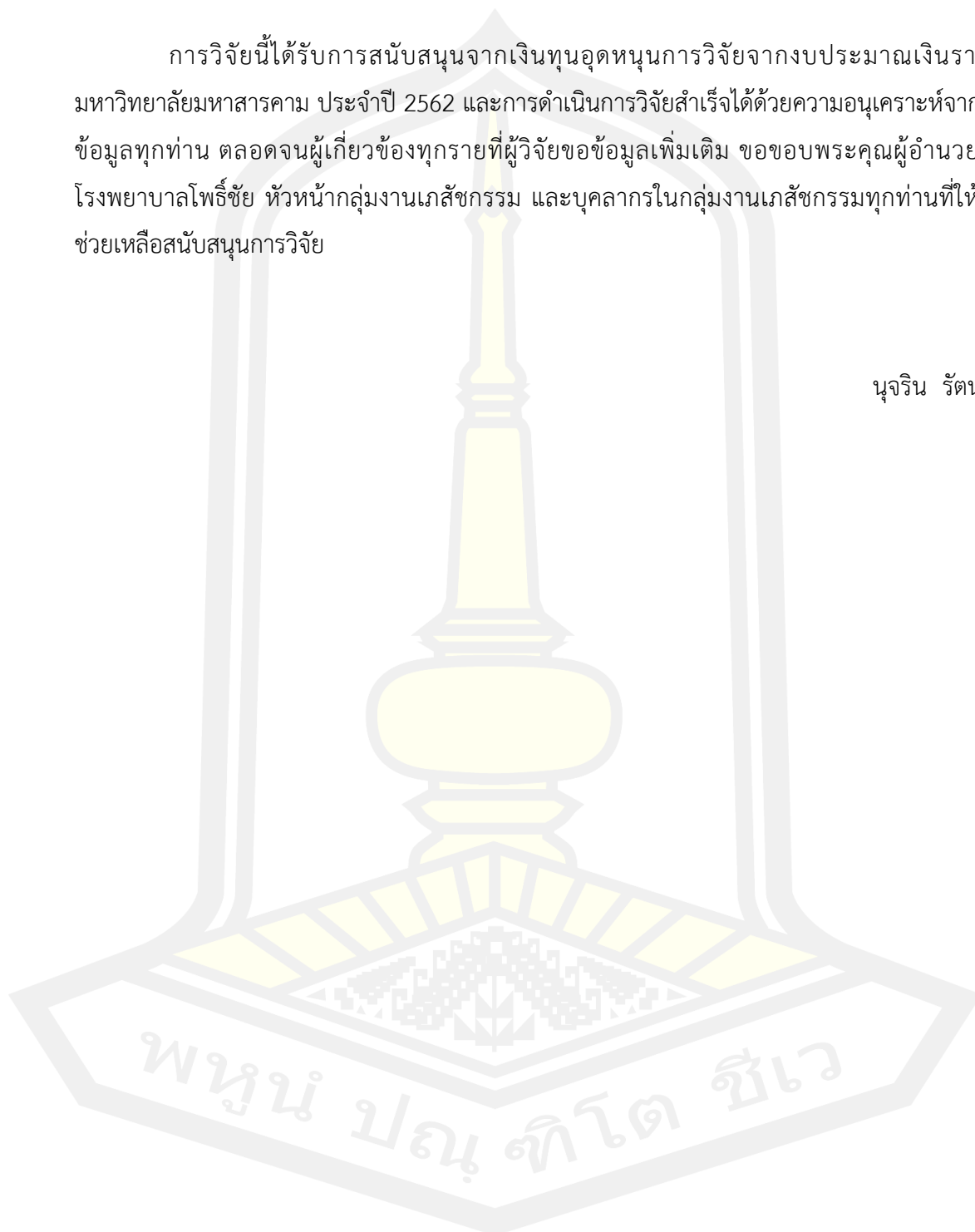
Keyword : antifungal drugs, prevention, treatment, efficacy, safety, oral and esophageal candidiasis in HIV patients, Systematic Review and Network Meta-analysis



กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากเงินทุนอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ประจำปี 2562 และการดำเนินการวิจัยสำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องทุกรายที่ผู้วิจัยขอข้อมูลเพิ่มเติม ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลโพธิ์ชัย หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และบุคลากรในกลุ่มงานเภสัชกรรมทุกท่านที่ให้การช่วยเหลือสนับสนุนการวิจัย

นุจรีน รัตนแสง



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ฅ
สารบัญตาราง.....	ฐ
สารบัญภาพ.....	ฒ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย.....	2
1.3 คำถามงานวิจัย.....	3
1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	3
1.5 ขอบเขตการวิจัย.....	3
1.6 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	4
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) และการวิเคราะห์ห่อภิमान เครือข่าย (Network meta-analysis).....	7
2.1.1 ความหมายการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ.....	7
2.1.2 ความหมายของการวิเคราะห์ห่อภิमानเครือข่าย.....	8
2.1.3 หลักการและขั้นตอนการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) และการวิเคราะห์ห่อภิमानเครือข่าย (Network meta-analysis).....	8

2.1.4. ขั้นตอนการวิเคราะห์ผล (Analysis) และการแปลผลสำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis).....	14
2.1.5. การแปลผลและรายงานผล (Interpretation of results).....	20
2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี.....	25
2.2.1 ความชุกและผลกระทบ	26
2.2.2 การวินิจฉัยและชนิดของโรค	26
2.2.3 สาเหตุและกลไกการเกิด.....	26
2.2.4 แนวทางการป้องกันและรักษา	26
2.3 ข้อมูลด้านตัวยาด้านเชื้อรา.....	28
2.3.1 ข้อมูลทั่วไป.....	28
2.3.2 กลุ่ม Polyene.....	28
2.3.3 กลุ่ม Azole compounds.....	28
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา.....	30
2.4.1 ด้านประสิทธิผลและด้านความปลอดภัย	30
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	32
3.1 รูปแบบวิธีวิจัย.....	32
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	32
3.2.1 แบบบันทึกย่อ หรือสกัดข้อมูลงานวิจัยที่ผ่านการคัดเข้าการศึกษา.....	32
3.2.2 แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย.....	32
3.3 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	33
3.3.1 ตั้งคำถามงานวิจัยและกำหนด criteria หรือ protocol.....	33
3.3.2 การสืบค้นวรรณกรรม.....	33
3.3.3 การคัดเลือกงานวิจัย.....	35
3.3.4 การคัดย่อและบันทึกข้อมูลจากการวิจัย และการประเมินคุณภาพงานวิจัย	35

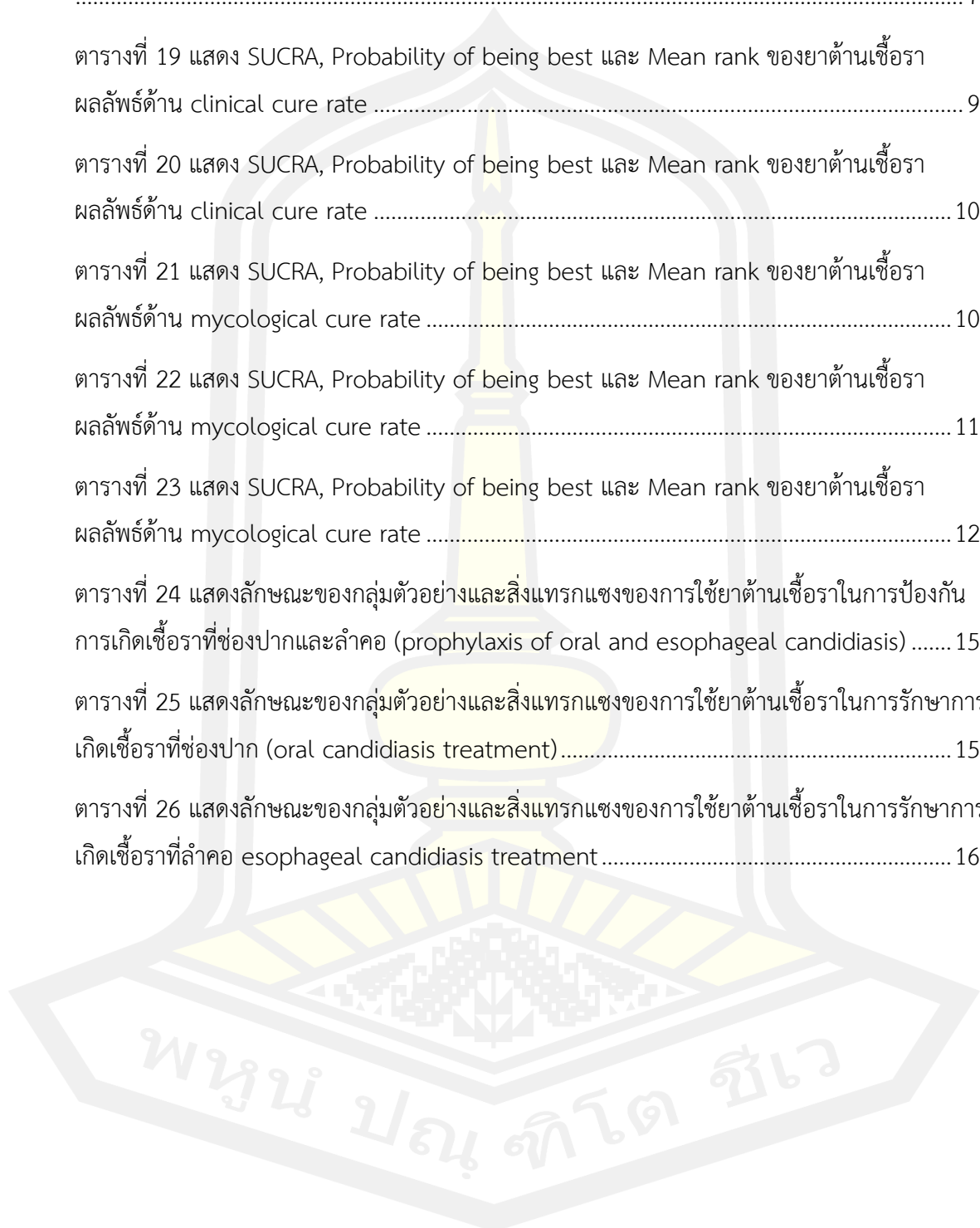
3.3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis) และการรายงานผล (Interpretation of results)	36
3.3.5.2 การรายงานผล (Interpretation of results).....	40
บทที่ 4 ผลการวิจัย	49
4.1 ผลการสืบค้นและการคัดเลือกงานวิจัย	49
4.2 การประเมินคุณภาพงานวิจัย	50
4.3 ลักษณะทั่วไปของงานวิจัย.....	52
4.4 สรุปผลการวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูล.....	57
4.4.1 ผลการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ.....	57
4.4.2 ผลการใช้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ	91
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	123
5.1 สรุปผลการวิจัย	123
5.2 อภิปรายผล	129
5.3 จุดเด่นของการศึกษา.....	131
5.4 ข้อจำกัดของการศึกษา.....	131
5.5 ข้อเสนอแนะ	132
บรรณานุกรม.....	133
ภาคผนวก.....	142
ภาคผนวก ก ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Cochrane risk of bias 2.0 ของ prophylaxis candidiasis	143
ภาคผนวก ข ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อรา ที่ช่องปากและลำคอ (prophylaxis of oral and esophageal candidiasis). 149	
ภาคผนวก ค ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการรักษา การเกิดเชื้อราที่ช่องปากและลำคอ	154
ประวัติผู้เขียน.....	167



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างตาราง 2x2 ของความเสี่ยงสัมพัทธ์	15
ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างตาราง 2x2 ของค่าอัตราส่วนแอดัมต่อ	16
ตารางที่ 3 แสดงชนิดของผลลัพธ์และการเลือกใช้สถิติในการวิเคราะห์	17
ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมของแต่ละคู่เปรียบเทียบ	22
ตารางที่ 5 แสดง League table ของการเปรียบเทียบผลลัพธ์หนึ่งๆ ระหว่างยา A, B, C และ D... ..	22
ตารางที่ 6 การจำแนกอาการทางคลินิกของโรคติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก.....	26
ตารางที่ 7 แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อราในช่องปาก	27
ตารางที่ 8 แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อราในลำคอ.....	27
ตารางที่ 9 แนวทางการป้องกันโรคติดเชื้อราในช่องปากและลำคอครั้งที่สอง.....	28
ตารางที่ 10 แสดงรูปแบบการสืบค้นเบื้องต้น PICOs.....	34
ตารางที่ 11 แสดงการแปลผลของ I^2	37
ตารางที่ 12 แสดงตัวอย่างการรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิ มาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ในรูปแบบ PRISMA (29).....	42
ตารางที่ 13 แสดงการจัดกลุ่มและกำหนดคำย่อแทนยาต้านเชื้อราแต่ละชนิดในการวิเคราะห์ prophylaxis.....	53
ตารางที่ 14 แสดงการจัดกลุ่มและกำหนดคำย่อแทนยาต้านเชื้อราแต่ละชนิดในการวิเคราะห์ treatment	55
ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลจาก SUCRA, Probability of being	61
ตารางที่ 16 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลจาก SUCRA, Probability of being	66
ตารางที่ 17 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลจาก SUCRA, Probability of being	73

ตารางที่ 18 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลจาก SUCRA, Probability of being	79
.....	
ตารางที่ 19 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา	
ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate	95
ตารางที่ 20 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา	
ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate	100
ตารางที่ 21 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา	
ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate	105
ตารางที่ 22 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา	
ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate	115
ตารางที่ 23 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา	
ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate	121
ตารางที่ 24 แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการป้องกัน	
การเกิดเชื้อราที่ช่องปากและลำคอ (prophylaxis of oral and esophageal candidiasis)	150
ตารางที่ 25 แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการรักษาการ	
เกิดเชื้อราที่ช่องปาก (oral candidiasis treatment).....	155
ตารางที่ 26 แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการรักษาการ	
เกิดเชื้อราที่ลำคอ esophageal candidiasis treatment.....	163



สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 แสดงกระบวนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ	9
ภาพที่ 2 แสดงรูปแบบการเขียนผลการสืบค้นและการคัดเลือกการศึกษา (PRISMA flow)	11
ภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลทางอ้อม.....	12
ภาพที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบทางเลือกหลากหลาย	13
ภาพที่ 5 แสดงกราฟ Funnel Plot รูปสมมาตรแสดงว่าไม่มี Publication Bias.....	20
ภาพที่ 6 แสดงกราฟ Funnel Plot ที่ไม่สมมาตรแสดงถึงการมี Publication Bias	20
ภาพที่ 7 แสดง Network graph ของการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ.....	21
ภาพที่ 8 แสดงตัวอย่างเส้นและสัญลักษณ์ในกราฟ Forest plot	24
ภาพที่ 9 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็นในผลลัพธ์หนึ่งๆระหว่างยา A B และ C	24
ภาพที่ 10 แสดงการรายงานผลของกราฟ SUCRA เปรียบเทียบระหว่างยาแต่ละชนิด	25
ภาพที่ 11 แสดงขั้นตอนการดำเนินงาน	48
ภาพที่ 12 แสดงผลการสืบค้นและการคัดเลือกงานวิจัย.....	51
ภาพที่ 14 แสดงการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อรา แคนดิดาในช่องปากครั้งแรกเมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis.....	58
ภาพที่ 15 แสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรงระหว่างยาด้านเชื้อรา (Network map)	59
ภาพที่ 16 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ primary oral candidiasis.....	60
ภาพที่ 17 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็น (Rankograms) ด้านประสิทธิผลของยาด้านเชื้อราต่อ primary oral candidiasis.....	61
ภาพที่ 18 แสดงอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot ด้านประสิทธิผลของยาด้านเชื้อราต่อ primary oral candidiasis.....	62

ภาพที่ 19 แสดงการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอครั้งแรก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis..... 63

ภาพที่ 20 แสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรงระหว่างยาต้านเชื้อรา (Network map) 64

ภาพที่ 21 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) primary esophageal candidiasis 65

ภาพที่ 22 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็น (Rankograms) ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ primary esophageal candidiasis 66

ภาพที่ 23 แสดงอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ primary esophageal candidiasis 67

ภาพที่ 24 แสดงการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี้ (secondary oral candidiasis) เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis..... 69

ภาพที่ 25 แสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรงระหว่างยาต้านเชื้อรา (Network map) 70

ภาพที่ 26 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ secondary oral candidiasis..... 72

ภาพที่ 27 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็น (Rankograms) ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ secondary oral candidiasis..... 73

ภาพที่ 28 แสดงอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ secondary oral candidiasis..... 74

ภาพที่ 29 แสดงการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี้ (secondary esophageal candidiasis) เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis..... 76

ภาพที่ 30 แสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรงระหว่างยาต้านเชื้อรา (Network map) 77

ภาพที่ 31 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ secondary esophageal candidiasis 78

ภาพที่ 32 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็น (Rankograms) ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ secondary esophageal candidiasis 80

ภาพที่ 33 แสดงอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ secondary esophageal candidiasis 81

ภาพที่ 34 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิด GI disorder..... 83

ภาพที่ 35 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิด skin rash..... 84

ภาพที่ 36 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิด mild elevated LFT 85

ภาพที่ 37 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิดด้านอื่น ๆ 86

ภาพที่ 38 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิดการตาย 87

ภาพที่ 39 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิดด้าน severe elevated LFT 88

ภาพที่ 40 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิดด้าน SJS 89

ภาพที่ 41 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิด dropout จาก AEs..... 90

ภาพที่ 42 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ การเกิด dropout จาก Not AEs 91

ภาพที่ 43 แสดง Network map ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 92

ภาพที่ 44 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 94

ภาพที่ 45 แสดง Rankograms ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 96

ภาพที่ 46 แสดง Funnel plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 97

ภาพที่ 47 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 98

ภาพที่ 48 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 99

ภาพที่ 49 แสดง Rankograms ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 101

ภาพที่ 50 แสดง Funnel plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 102

ภาพที่ 51 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 103

ภาพที่ 52 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 104

ภาพที่ 53 แสดง Rankograms ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 106

ภาพที่ 54 แสดง Funnel plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 107

ภาพที่ 55 แสดงการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 108

ภาพที่ 56 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 109

ภาพที่ 57 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 110

ภาพที่ 58 แสดง Funnel plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate 111

ภาพที่ 59 แสดงการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 112

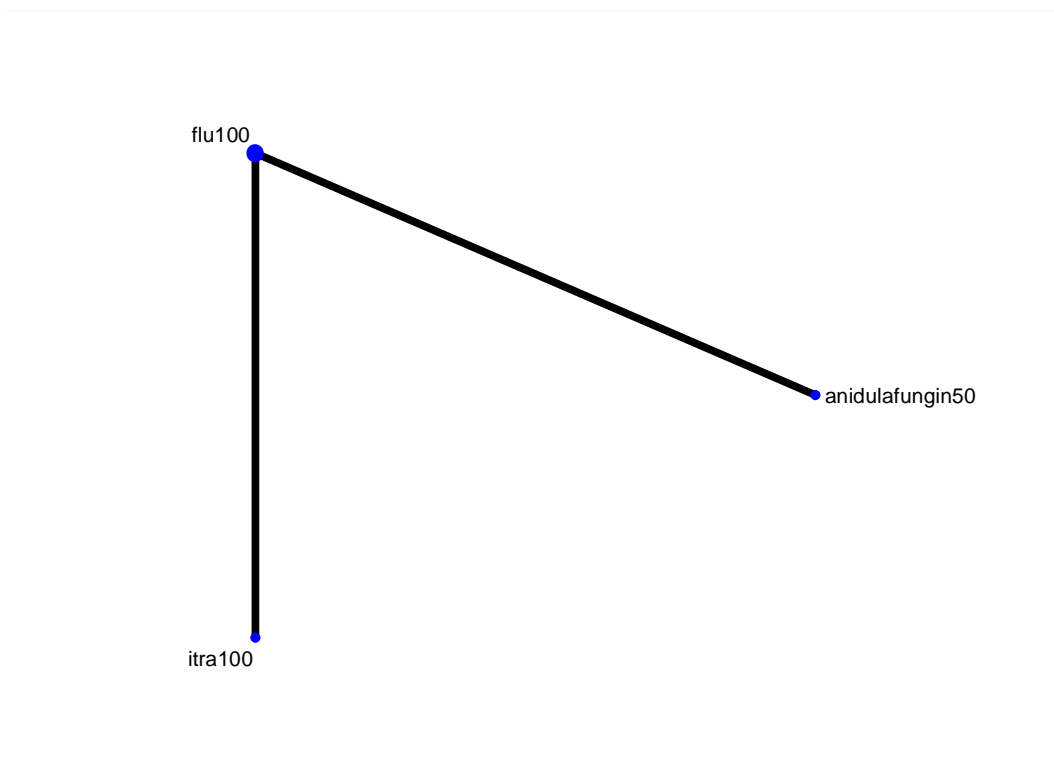
ภาพที่ 60 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 113

ภาพที่ 61 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 114

ภาพที่ 62 แสดง Rankograms ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 115

ภาพที่ 63 แสดง Funnel plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 116

ภาพที่ 64 แสดงการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 118

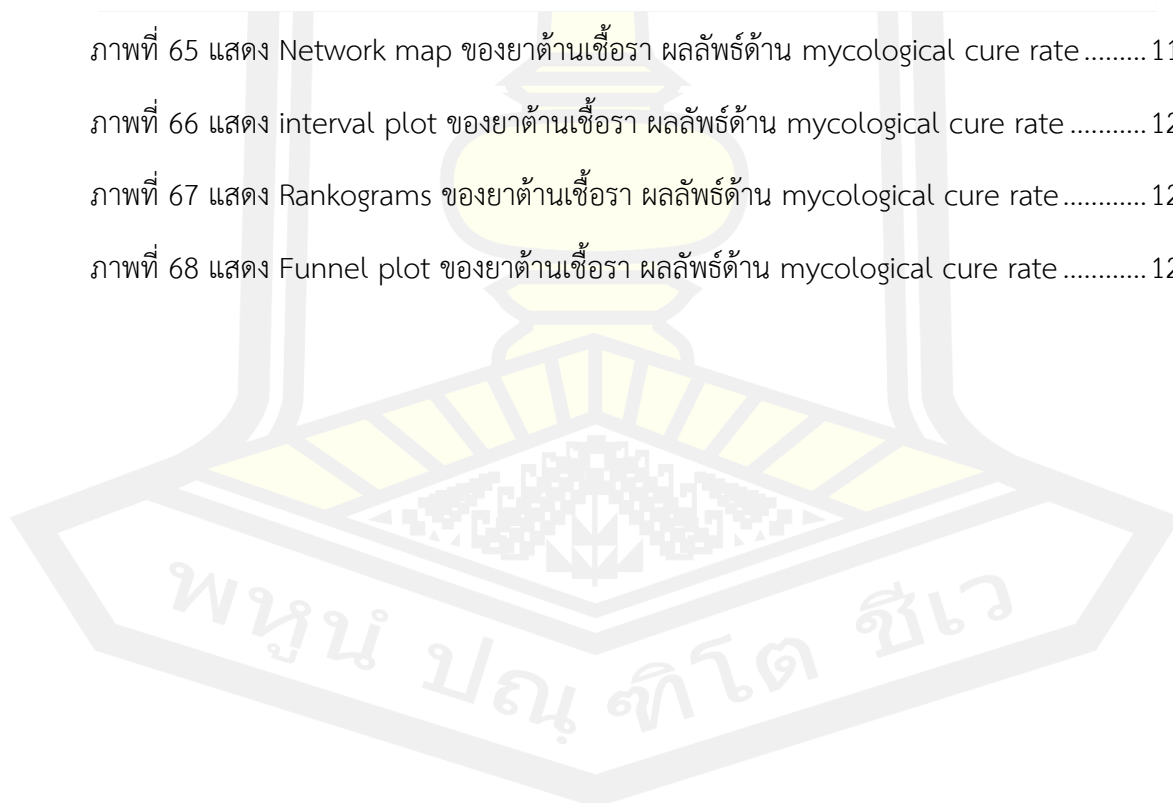


ภาพที่ 65 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 119

ภาพที่ 66 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 120

ภาพที่ 67 แสดง Rankograms ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 121

ภาพที่ 68 แสดง Funnel plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate 122



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้บ่อยและมีอัตราการกลับเป็นซ้ำบ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยเอชไอวี จากข้อมูลผู้ป่วยเอชไอวีประมาณ 35.3 ล้านคนในปัจจุบัน พบว่ามีความชุกของการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี มีและความชุกของการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอประมาณร้อยละ 10 -15 ของผู้ป่วยปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้มีความชุกของโรคสูงขึ้น คือ ระดับ CD4 ที่ต่ำ และ viral load ที่สูงในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยเชื้อราแคนดิดาในช่องปากจะมีความชุกสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีจำนวน CD4 ต่ำกว่า 200 cell/mm³ หรือ จำนวน viral load มากกว่า 10,000 copies/mL และบางครั้งการดำเนินของโรคนี้อาจกลายเป็นอาการของผู้ป่วยเอดส์ (1-4) โรคเชื้อราแคนดิดาในลำคอพบว่ามีแนวโน้มเกิดหลังจากผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและมีจำนวน CD4 ที่ต่ำมาก (ช่วง 10 – 105, ค่าเฉลี่ย 79, ค่ากลาง 30 cell/mm³)(5-7) (4-7) อาการและอาการแสดงทางคลินิกของโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอมีความหลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมีรอยฝ้าขาว ฝ้าแดง เจ็บปวดบริเวณช่องปาก แสบปวดร้อนบริเวณลิ้น และหากไม่รักษาการติดเชื้อราในช่องปากจะทำให้ติดเชื้อไปยังลำคอและหลอดอาหารส่งผลให้กลืนอาหารลำบาก หรือบางกรณีอาจเกิดทั้งการติดเชื้อในช่องปากและติดเชื้อที่ลำคอและหลอดอาหารพร้อมกันได้ (3) ทั้งนี้หากไม่รักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอจะ ทำให้เกิดโรคแทรกซ้อน เช่น เกิด dissemination จาก candida ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ทำให้นอนโรงพยาบาลนานขึ้น เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มขึ้น (8) และความรุนแรงของโรคนี้อาจทำให้คุณภาพชีวิตลดลง เนื่องจากต้องทนทรมานจากอาการกลืนลำบาก กลืนแล้วเจ็บ จนไม่สามารถบริโภคอาหารหรือน้ำเข้าไปในร่างกายได้

การรักษาโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในปัจจุบันใช้ยาต้านเชื้อราเป็นหลัก ซึ่งตามแนวทาง Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents ; IDSA (9) และแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560 (10) ยาต้านเชื้อราที่ใช้รักษาในโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมีทั้ง รูปแบบให้เฉพาะที่เช่น Nystatin suspension, clotrimazole oral troche เป็นต้น และรูปแบบรับประทานหรือฉีด เช่น Ketoconazole, Fluconazole, Itraconazole และ Posaconazole เป็นเวลา 7 – 14 วัน ส่วนกรณีติดเชื้อในลำคอจะให้รูปแบบยาากินหรือฉีด เช่น

Ketoconazole, Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole, Caspofungin, Micafungin และ Amphotericin B เป็นเวลา 14 – 21 วัน แต่การให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอปัจจุบันยังไม่มีแนวทางหรือคำแนะนำที่ชัดเจน จะพิจารณาให้เฉพาะรายที่มีการกลับเป็นซ้ำบ่อย ๆ และ/หรือมีอาการรุนแรง และหยุดให้ยาป้องกันเมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านเอชไอวีจนมีจำนวน CD4 มากกว่า 200 cells/mm³ ปัญหาที่พบในผู้ป่วยเอชไอวีที่ติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ คือ ประสิทธิภาพของการรักษาจะน้อยกว่าในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำกลุ่มอื่น เช่น ผู้ป่วยมะเร็ง ระยะเวลาการตอบสนองของอาการมีแนวโน้มตอบสนองช้า และอัตราการกลับเป็นซ้ำเกิดขึ้นได้สูงกว่า (5, 9, 11) และในทางปฏิบัติยังพบว่ามีการใช้ยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอยังไม่เป็นไปตามแนวทางการรักษา เช่น นำ Clotrimazole 100 mg รูปแบบยาเหน็บช่องคลอด มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคนี้ทั้งที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่ชัดเจน นอกจากนี้ยาด้านเชื้อราที่มีอยู่ในปัจจุบันยังมีความหลากหลายทำให้การเลือกใช้มีความหลากหลาย แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนในการเปรียบเทียบผลของยาด้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ เพื่อรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี (6, 13)

ผู้วิจัยจึงมีความสนใจทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่ายของการใช้ยาด้านเชื้อราที่ใช้ในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี โดยใช้ข้อมูลจากหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบัน เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาด้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ในการรักษาและป้องกันโรคนี้ ซึ่งจะก่อให้เกิดประโยชน์ในการนำขานี้มาใช้ในทางคลินิกอย่างถูกต้องและเป็นไปอย่างสมเหตุผล

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาประสิทธิผล (effectiveness) ของยาด้านเชื้อราแต่ละชนิดสำหรับป้องกันเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

1.2.2 เพื่อศึกษาประสิทธิผล (effectiveness) ของยาด้านเชื้อราแต่ละชนิดสำหรับรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

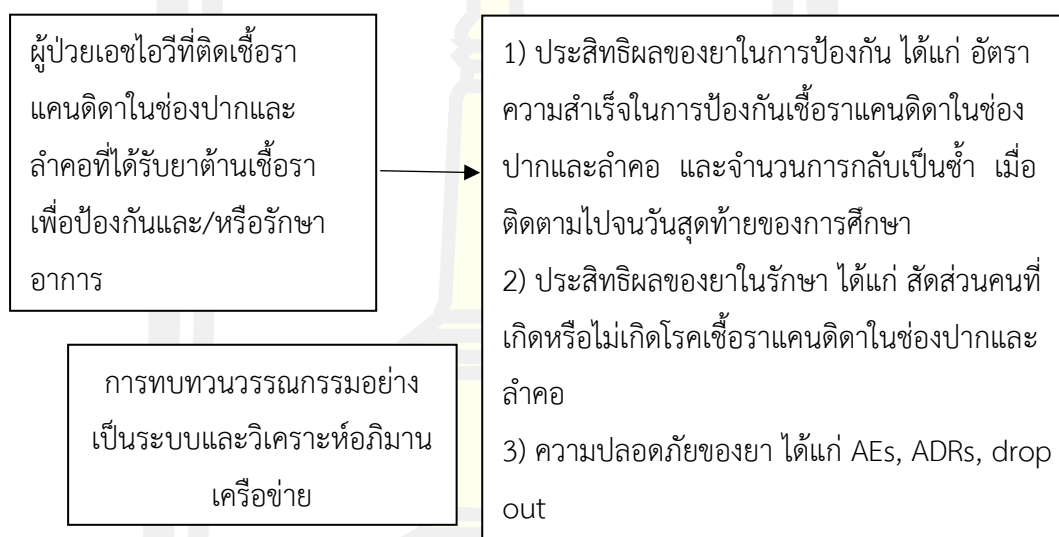
1.2.3 เพื่อศึกษาความปลอดภัย (safety) ของยาด้านเชื้อราสำหรับป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

1.2.4 เพื่อเปรียบเทียบและจัดลำดับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาด้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ในการรักษาและป้องกันโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

1.3 คำถามงานวิจัย

ยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ที่ใช้สำหรับรักษาและ/หรือป้องกันโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก และลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นอย่างไร และยาต้านเชื้อราตัวใดที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยมากที่สุด

1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย



1.5 ขอบเขตการวิจัย

เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย โดยสืบค้นงานวิจัยที่ทำการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราสำหรับป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี จากฐานข้อมูล MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Controlled Trials Register, ClinicalTrials.gov, ProQuest, WHO, Web of Sciences, Scopus และ Thai Library Integrated System (Thai LIS) โดยคัดเลือกการศึกษาที่เป็นรูปแบบ Randomized controlled trials ที่ศึกษาในมนุษย์ โดยไม่จำกัดภาษา ช่วงเวลาในการสืบค้น คือ ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงปัจจุบัน คือ วันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2562

1.6 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.6.1 การติดเชื้อราในช่องปากและลำคอ ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึง การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis) และ/ หรือการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (Esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี (HIV patients)

1.6.2 การป้องกันครั้งแรก (Primary prevention) หมายถึง การใช้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis) และ/ หรือการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (Esophageal candidiasis) ในผู้ป่วย HIV ที่ยังไม่เคยเป็นโรคนี

1.6.3 การป้องกันครั้งที่สอง (Secondary prevention) หมายถึง การใช้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (Oral candidiasis) และ/ หรือการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (Esophageal candidiasis) ในผู้ป่วย HIV ที่เคยเป็นโรค

1.6.4 ยาด้านเชื้อรา (Antifungal agents) ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึง ยาด้านเชื้อรา กลุ่ม Polyene ได้แก่ ยา Nystatin และกลุ่ม Azole compounds ได้แก่ Ketoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Clotrimazole, Miconazole, Posaconazole ในการศึกษาครั้งนี้จะทำการศึกษายาด้านเชื้อราทั้งในรูปแบบยาเดี่ยว (single drugs) หรือในรูปแบบที่ใช้ร่วมกับยาและการรักษาอื่น

1.6.5 ประสิทธิภาพของยาด้านเชื้อรา หมายถึง ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยา ในการศึกษาครั้งนี้แบ่งผลลัพธ์หลักเป็น 2 ส่วน ซึ่งประกอบด้วย

1) ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลของยาด้านเชื้อราสำหรับป้องกันการติดเชื้อราในช่องปากและลำคอ ซึ่งผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) ที่บ่งชี้ประสิทธิผลของยา คือ successful of prevention ซึ่งหมายถึง จำนวนการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) เมื่อติดตามไปจนวันสุดท้ายของการศึกษา และและผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) คือ ผลด้านความปลอดภัยของยาด้านเชื้อรา และ

2) ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาสำหรับรักษา ซึ่งผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) ที่บ่งชี้ประสิทธิผลของยา คือ อัตราการรักษาหายทางคลินิก (Clinical cure rate) ส่วนผลลัพธ์รอง คือ อัตราการรักษาหายของเชื้อ (Mycological cure rate) ซึ่งจะถือว่าหายเมื่อผลการเพาะเชื้อเป็นลบ หรือจำนวน colonies < 10 colony-forming units (cfu)/ml โดยจะถือว่ายาด้านเชื้อรามีประสิทธิภาพเมื่อผลลัพธ์ด้านใดด้านหนึ่งของยา มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

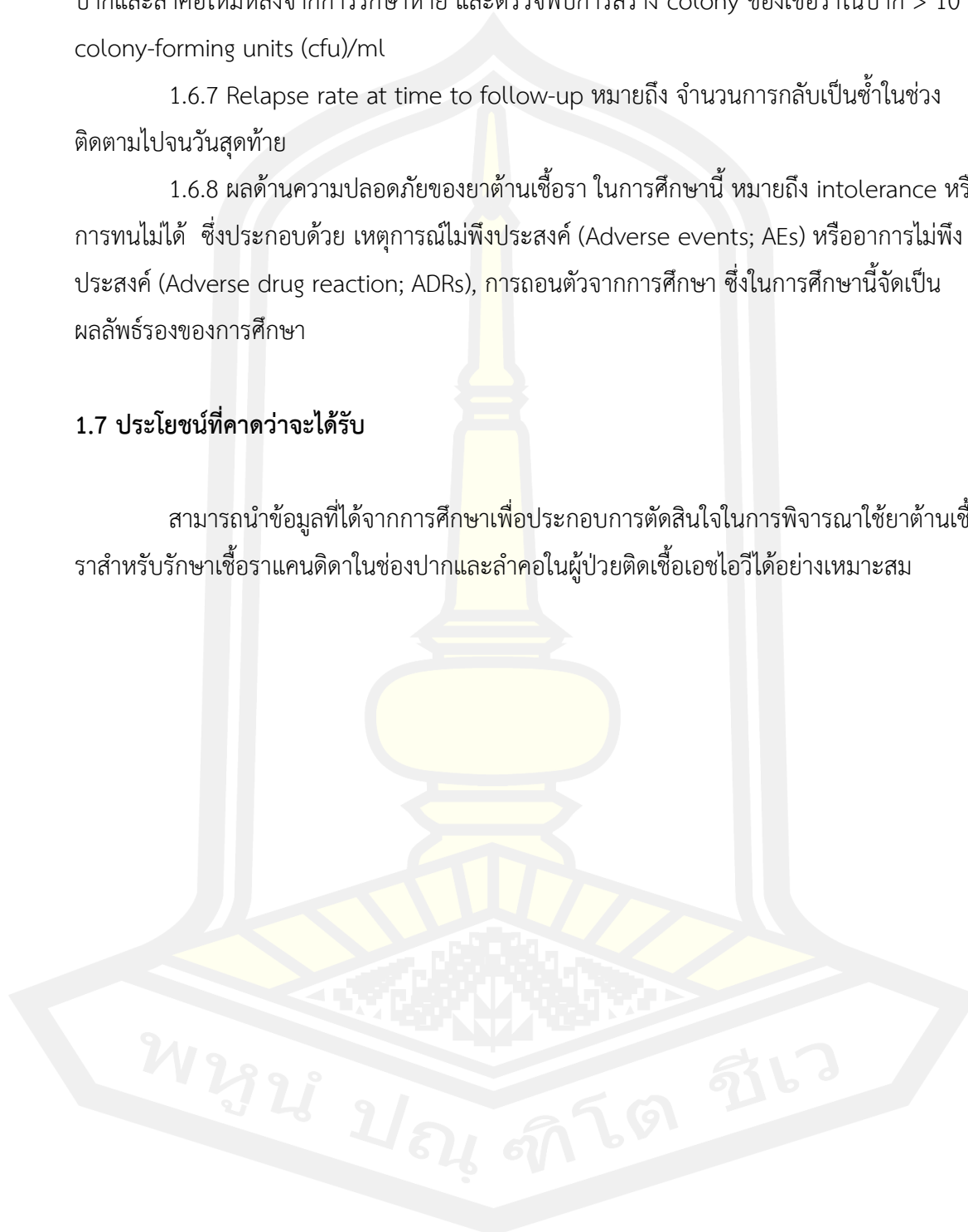
1.6.6 Relapse ในการศึกษานี้หมายถึง อาการแสดงที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อราในช่องปากและลำคอใหม่หลังจากการรักษาหาย และตรวจพบการสร้าง colony ของเชื้อราในปาก $> 10^2$ colony-forming units (cfu)/ml

1.6.7 Relapse rate at time to follow-up หมายถึง จำนวนการกลับเป็นซ้ำในช่วงติดตามไปจนวันสุดท้าย

1.6.8 ผลด้านความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา ในการศึกษานี้ หมายถึง intolerance หรือการทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัวจากการศึกษา ซึ่งในการศึกษานี้จัดเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษา

1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาเพื่อประกอบการตัดสินใจในการพิจารณาใช้ยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีได้อย่างเหมาะสม



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) และการวิเคราะห์ห่อภิ
มานเครือข่าย (Network meta-analysis) ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อราเพื่อ
ป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ผู้วิจัยได้แบ่งเนื้อหา
ออกเป็น 4 ส่วนดังหัวข้อต่อไปนี้

2.1 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย

2.1.1 ความหมายของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

2.1.2 ความหมายการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

2.1.3 หลักการและขั้นตอนการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

2.1.4 ขั้นตอนการวิเคราะห์ผล (Analysis)

2.1.5 การแปลผลสำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมาน (Meta-analysis)

2.1.6 การแปลผลสำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี

2.2.1 ความชุกและผลกระทบ

2.2.2 การวินิจฉัยและชนิดของโรค

2.2.3 สาเหตุและกลไกการเกิด

2.2.4 แนวทางการป้องกันและรักษา

2.3 ข้อมูลด้านตัวยาต้านเชื้อรา

2.3.1 ข้อมูลทั่วไป

2.3.2 กลุ่ม Polyene

2.3.3 กลุ่ม Azole compounds

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา

2.4.1 ด้านประสิทธิผลและด้านความปลอดภัย

2.1 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) และการวิเคราะห์อภิมาน เครือข่าย (Network meta-analysis)

2.1.1 ความหมายการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) เป็นวิธีการอย่างเป็นขั้นตอนที่ใช้สำหรับกำหนด ประเมินงานวิจัยเก่าๆ ที่เกี่ยวข้องนำเนื้อหาและคำตอบมาวิเคราะห์ สังเคราะห์ เพื่อตอบคำถามงานวิจัยที่สนใจ(12, 13) ได้ให้เหตุผลในการทบทวนวรรณกรรมว่าเพื่อจัดการข้อมูลที่มีอยู่มาก สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ โดยกระบวนการเข้าถึงอย่างเป็นระบบ และการประเมินคุณค่าอย่างมีวิจารณ์ญาณ (Critical appraisal) เป็นการคัดกรองข้อมูลด้อยออกไป เป็นเครื่องมือทางวิทยาศาสตร์ที่มีประสิทธิภาพเนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ เสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า การทำวิจัยใหม่ ใช้เวลาสั้นลง ใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจ เชิงนโยบาย หรือจัดทำแนวทางปฏิบัติ (Clinical practice guidelines) สามารถนำไปใช้ในบริบทที่คล้ายคลึงกับที่ศึกษา (Generalizability) สามารถบอกถึงความสม่ำเสมอ (Consistency) ของผลการศึกษาวิจัย ตลอดจนอธิบายผลที่ไม่สม่ำเสมอหรือผลขัดแย้งกัน ในเรื่องของอำนาจการทดสอบ พบว่าการทบทวนเป็นการเพิ่มอำนาจการทดสอบ (Power) ของการศึกษาวิจัย ทำให้เห็นทิศทางแนวโน้มชัดเจนมากขึ้น เพิ่มความเที่ยงของผลเมื่อมีขนาดกลุ่ม ตัวอย่างมากขึ้น ทำให้ช่วงความเชื่อมั่น (Confidence interval) แคบลง

2.1.1.1 ประโยชน์ของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เป็นงานวิจัยที่มีส่วนสำคัญในการสรุปองค์ความรู้ที่ได้มาจากผลงานวิจัย ที่มีความหลากหลายในประเด็นต่าง ๆ กล่าวคือ การศึกษาวิจัยในเรื่องใดเรื่องหนึ่งอาจมีผู้ศึกษาวิจัยในเรื่องเดียวกัน แต่แตกต่างกันที่กลุ่มเป้าหมาย สถานที่ดำเนินงานวิจัย ระยะเวลาศึกษาวิจัย เครื่องมือวัดผลทำให้มีการสรุปผลงานวิจัยที่อาจเหมือนกัน หรือแตกต่างกัน จึงต้องมีการศึกษาวิจัยแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อวิเคราะห์และสังเคราะห์งานวิจัยที่ผ่านมา เพื่อค้นหาองค์ความรู้ที่เป็นปัจจุบันและใช้เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ในการอ้างอิงการทำงาน เช่น การศึกษาประสิทธิภาพของโปรแกรมป้องกันยาเสพติดในชุมชน สำหรับวัยรุ่น มีทีมนักวิจัยที่อาจทำงานวิจัยเรื่องเดียวกัน แต่แตกต่างกันที่บริบท และสถานที่ในการดำเนินการวิจัยผลงานวิจัยอาจพบผลที่คล้ายกันหรือขัดแย้งกัน ทบทวนองค์ความรู้จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่น่าเชื่อถือการวิจัยทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จะทำการค้นคว้าผลงานวิจัยที่ผ่านมาอย่างเป็นขั้นตอนมีการกำหนดโครงสร้างการศึกษาค้นคว้าและการตรวจสอบคุณภาพ ทั้งนี้ผลงานวิจัยไม่ควรเกิน 5 – 10 ปี เพื่อความทันสมัยและเป็นปัจจุบัน การรวบรวมผลงานวิจัยจะใช้ระบบการสืบค้นที่มีมาตรฐานและเป็นระบบ เพื่อให้ได้การศึกษาวิจัยที่ครอบคลุมในระดับชาติและนานาชาติ และจะคัดเลือกเฉพาะผลงานที่ได้

คุณภาพ มีกระบวนการวิจัยที่ถูกต้องมาใช้ในการรวบรวมข้อมูลผลงานวิจัย และนำผลงานมาวิเคราะห์ และสังเคราะห์เป็นองค์ความรู้ (14)

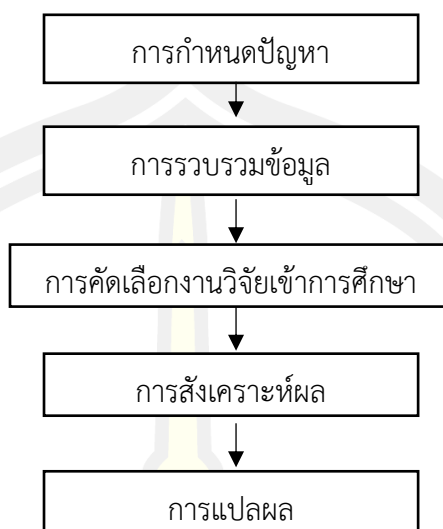
2.1.2 ความหมายของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ มีการยอมรับว่าเป็นวิธีมาตรฐานในการได้มาซึ่งหลักฐานเชิงประจักษ์เพื่อใช้ในกระบวนการของงานวิจัยแบบทดลองที่มีการสุ่มและการควบคุม (Randomized controlled trial, RCT) บางกรณีอาจมีการวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อรวมข้อมูลเชิงปริมาณเข้าด้วยกันโดยใช้วิธีทางสถิติ การวิเคราะห์ห่อภิมาณส่วนใหญ่จะเป็นการเปรียบเทียบมาตรการหรือทางเลือกหนึ่งกับอีกทางเลือกหนึ่ง ซึ่งเป็นลักษณะวิเคราะห์ห่อภิมาณสำหรับแต่ละคู่ (Pairwise meta-analysis) ไม่สามารถเปรียบเทียบผลของมาตรการหรือทางเลือกที่สนใจหลายๆ อย่างพร้อม ๆ กัน ซึ่งการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบมาตรการที่สนใจศึกษากับยาหลอก หรือทางเลือกเปรียบเทียบมาตรฐานเท่านั้น และมักจะไม่มีการศึกษาวิจัยที่เปรียบเทียบทุกทางเลือกไว้พร้อมในการศึกษาระดับเดียว ในปี พ.ศ. 2545 Lumley ได้เรียกขานการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis)(15) เป็นครั้งแรกใช้หลักการคำนวณผลสัมพัทธ์ (Relative effect) ของทางเลือกต่าง ๆ ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายของงานวิจัยต่าง ๆ ซึ่งโดยหลักการเป็นวิธีหาผลเปรียบเทียบของมาตรการหรือทางเลือกต่าง ๆ ได้ดีและเหมาะสมสำหรับกระบวนการประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพ ซึ่งต้องเป็นการเปรียบเทียบผลของมาตรการหรือทางเลือกที่สนใจหลายอย่างพร้อมกัน(16)

2.1.3 หลักการและขั้นตอนการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis)

2.1.3.1 หลักการและขั้นตอนการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

กระบวนการทบทวนอย่างเป็นระบบ มีขั้นตอนสำคัญทั้งสิ้น 5 ขั้นตอน ได้แก่ 1.) การกำหนดปัญหา 2.) การรวบรวมข้อมูล 3.) การประเมินคุณภาพ 4.) การสังเคราะห์ผล 5.) การแปลผล ดังแสดงในภาพที่ 1(17)



ภาพที่ 1 แสดงกระบวนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ขั้นตอนที่ 1 การกำหนดปัญหา

ขั้นตอนการกำหนดปัญหาเป็นการแสดงขอบเขตในการทำงานให้ชัดเจนและเหมาะสม คำถามที่ดีจะนำมาซึ่งคำตอบที่ชัดเจน โดยมีรายละเอียดของการกำหนดปัญหา เช่น ลักษณะของ คำถามหรือปัญหา ควรระบุอย่างชัดเจนว่าเป็นการศึกษาในประชากรกลุ่มใด (Population: P) สิ่งที่น่าสนใจศึกษา (Intervention: I) ต้องการเปรียบเทียบกับสิ่งใด (Comparator: C) และผลลัพธ์หลักที่ ผู้วิจัยต้องการคือผลลัพธ์ใด (Outcome: O) และรูปแบบงานวิจัยที่ต้องการศึกษา (Study: S)

ขั้นตอนที่ 2 การรวบรวมข้อมูล

เป็นการรวบรวมอย่างเป็นระบบ จะต้องกำหนดแหล่งข้อมูลในการสืบค้น เพื่อให้ได้ ข้อมูลที่ครอบคลุมข้อมูลหลักฐานที่มีการตีพิมพ์ หรือที่ไม่ได้ตีพิมพ์ ในการรวบรวมข้อมูลมีขั้นตอนดังนี้ การกำหนดแหล่งข้อมูลในการสืบค้น ได้แก่

ก) การสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic database) ได้แก่ MEDLINE, EMBASE (Scopus), The Cochrane Controlled Trials Register, Web of science ฐานข้อมูลในประเทศไทย เช่น PHARM database, Thai National Research (TNRR), Thai LIS, Thai theses Database

ข) สืบค้น (Search engine) ที่มีบริการทางอินเทอร์เน็ต

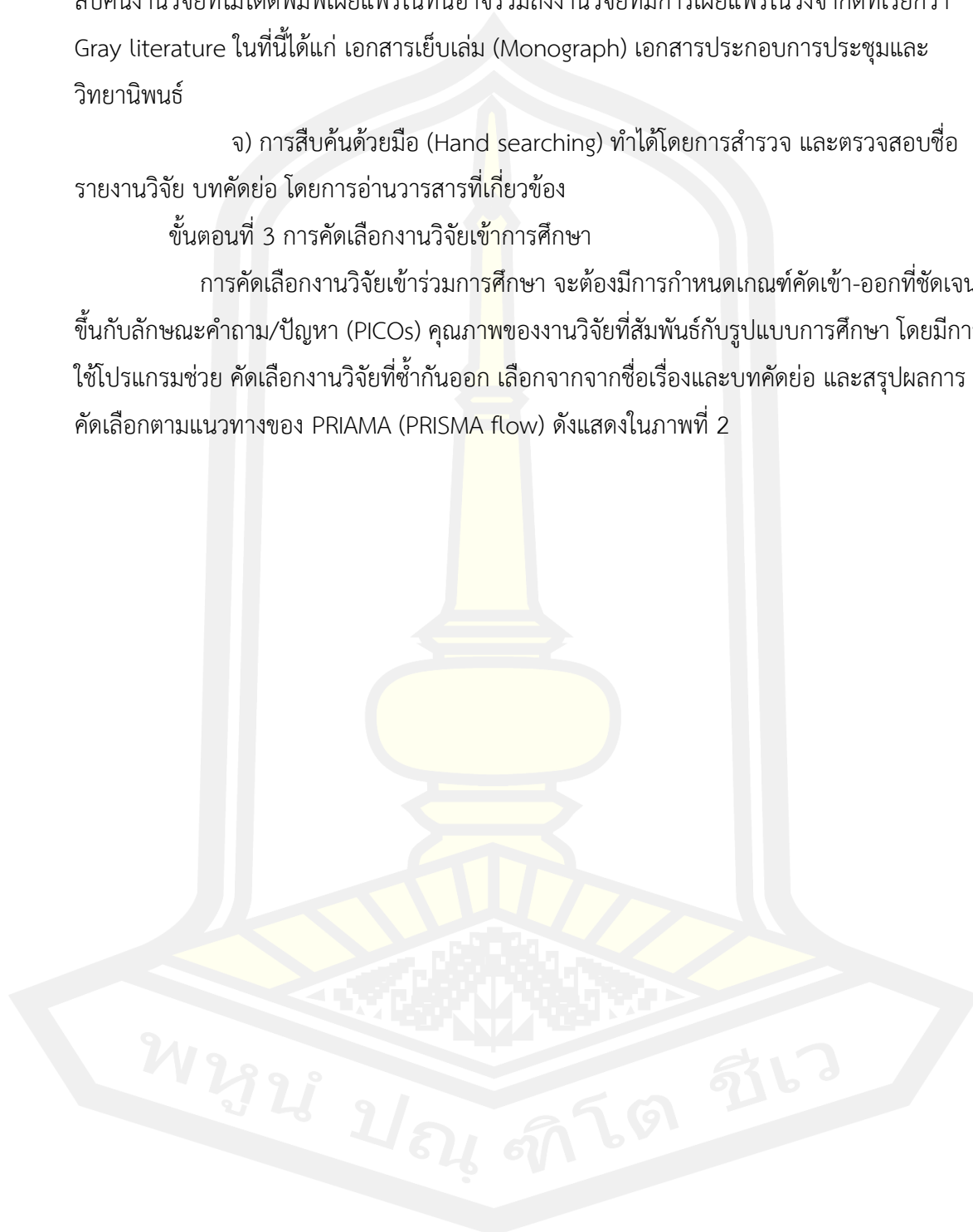
ค) สืบค้นจากรายการเอกสารอ้างอิง (Reference lists of relevant articles) เป็น วิธีที่จะได้หลักฐานงานวิจัยที่ตรงประเด็น โดยเริ่มต้นการสืบค้นจากรายการเอกสารอ้างอิงของเอกสาร

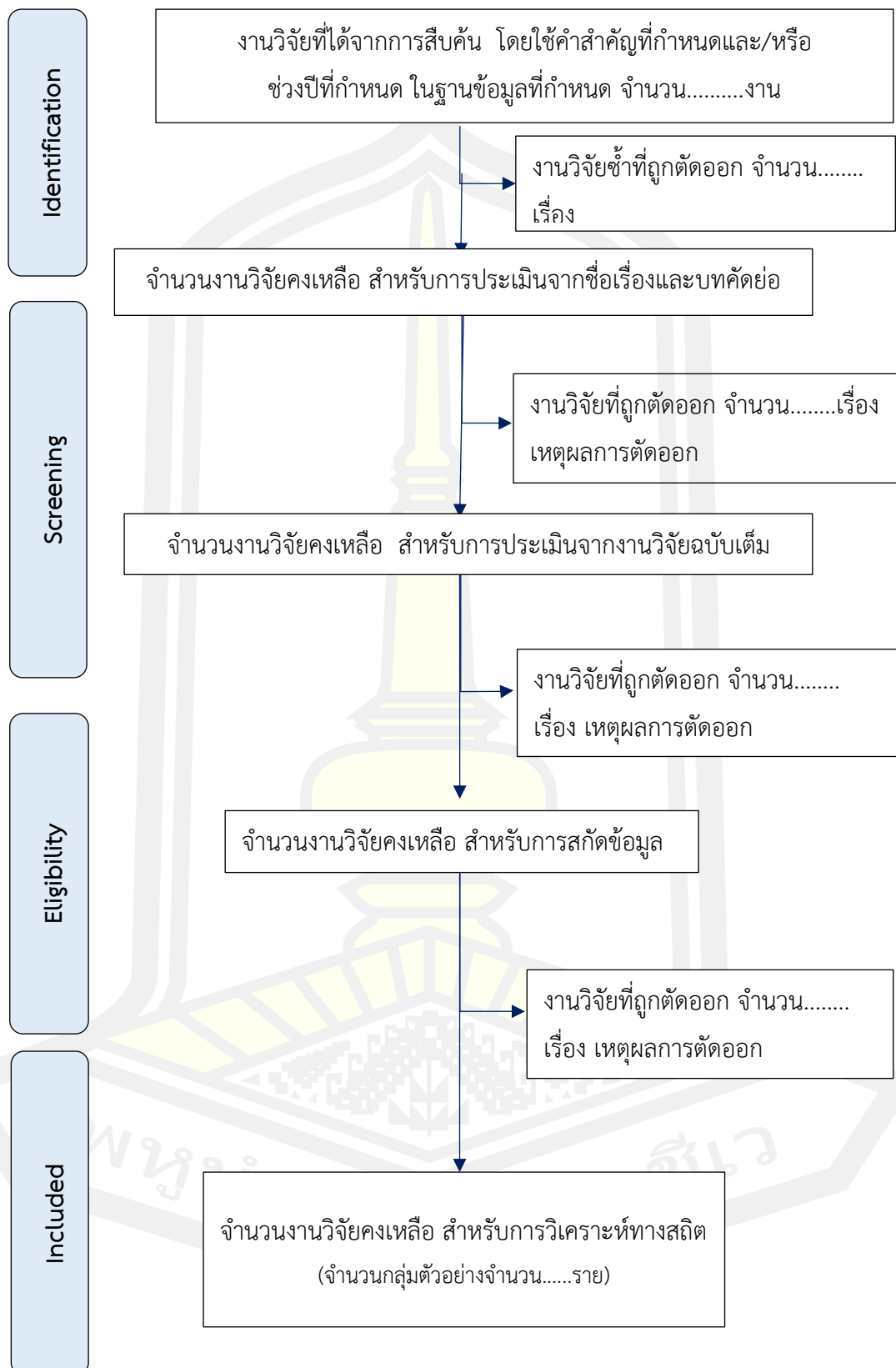
ง) การติดต่อโดยตรงกับนักวิจัย (Personal communication) เหมาะสำหรับการสืบค้นงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ในที่นี้อาจรวมถึงงานวิจัยที่มีการเผยแพร่ในวงจำกัดที่เรียกว่า Gray literature ในที่นี้ได้แก่ เอกสารเย็บเล่ม (Monograph) เอกสารประกอบการประชุมและวิทยานิพนธ์

จ) การสืบค้นด้วยมือ (Hand searching) ทำได้โดยการสำรวจ และตรวจสอบชื่อรายงานวิจัย บทคัดย่อ โดยอ่านวารสารที่เกี่ยวข้อง

ขั้นตอนที่ 3 การคัดเลือกงานวิจัยเข้าการศึกษา

การคัดเลือกงานวิจัยเข้าร่วมการศึกษา จะต้องมีการกำหนดเกณฑ์คัดเข้า-ออกที่ชัดเจนขึ้นกับลักษณะคำถาม/ปัญหา (PICOs) คุณภาพของงานวิจัยที่สัมพันธ์กับรูปแบบการศึกษา โดยมีการใช้โปรแกรมช่วย คัดเลือกงานวิจัยที่ซ้ำกันออก เลือกจากจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ และสรุปผลการคัดเลือกตามแนวทางของ PRIAMA (PRISMA flow) ดังแสดงในภาพที่ 2





ภาพที่ 2 แสดงรูปแบบการเขียนผลการสืบค้นและการคัดเลือกการศึกษา (PRISMA flow)

ขั้นตอนที่ 4 การสังเคราะห์ข้อมูล

เป็นการสังเคราะห์โดยใช้ข้อมูลทางสถิติเพื่อแสดงความสัมพันธ์ของข้อมูลที่มีความคล้ายคลึงกันหรือมีความต่างกันหรือการแสดงความคล้ายคลึงกันของข้อมูล

ขั้นตอนที่ 5 การแปลผล

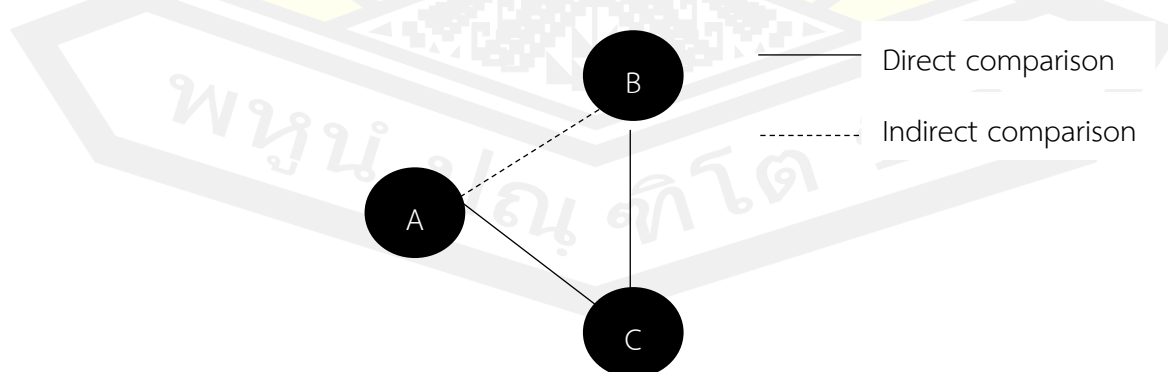
การนำบริบทของผลที่ได้ ไปทบทวนทั้งหมดว่า สามารถตอบคำถามงานวิจัยได้หรือไม่ และความถูกต้องเที่ยงตรง (Validity) ของการทบทวนเป็นอย่างไร ความน่าเชื่อถือมากน้อยเพียงใด ตลอดจนให้ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ เพื่อให้ผู้อ่านรายงานการทบทวนอย่างเป็นระบบดังกล่าวนี้ สามารถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ หรือปฏิบัติต่อไปได้

2.1.3.2 หลักการและขั้นตอนการศึกษาวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

การวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของงานวิจัย Randomized controlled trial (RCT) เพื่อเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของทางเลือกต่าง ๆ (Multiple pairwise analysis) โดยการคำนวณหาผลสัมพัทธ์ (Relative effect) เช่น การเทียบประสิทธิภพยาใหม่ (New drug) กับยาหลอก (Placebo) โดยคำนวณจากผลสัมพัทธ์ (Relative effect) ของทางเลือกต่าง ๆ หรือบางครั้งเรียกว่าประสิทธิผลเปรียบเทียบ (Comparative effectiveness) ของทางเลือกต่าง ๆ รูปแบบของการศึกษาเครือข่ายทางเลือก เป็นลักษณะเครือข่ายเชื่อมต่อกัน (Connection network) โดยอาจเป็นเครือข่ายปิดอย่างง่าย หรือเครือข่ายที่มีความซับซ้อน สำหรับการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายแบ่งได้เป็น 2 แบบ ได้แก่(16)

1. การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลทางอ้อม (Indirect comparison)

เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของมาตรการที่สนใจอย่างน้อยสอง มาตรการที่ไม่มีการเปรียบเทียบกันโดยตรง โดยผลลัพธ์การศึกษาเป็นหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลทางอ้อม

การศึกษาที่มีการทดลองแบบสุ่มและการควบคุมเปรียบเทียบยา A กับยาหลอก C เปรียบเทียบยา B กับยาหลอก C แต่ไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบยา A และยา B โดยตรง ที่เป็นงานวิจัยแบบทดลองที่มีการสุ่มและการควบคุม วิธีการเปรียบเทียบผลทางอ้อมสามารถเปรียบเทียบผลของยา A กับยา B โดยการคำนวณผลสัมพัทธ์ (Relative effect) โดยเทียบกับตัวร่วม (Common comparator) ซึ่งเป็นยาหลอก C

แผน ผลการศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่างยา A และยาหลอก C เป็น $D_{AC-direct}$

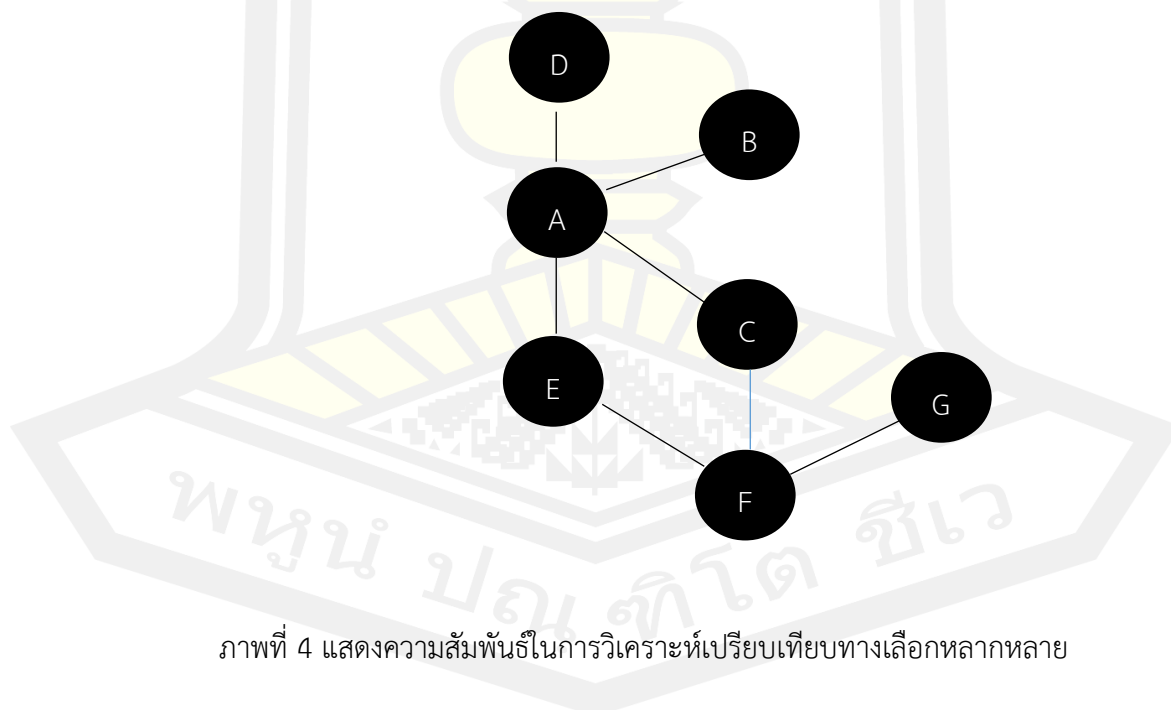
ผลการศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่างยา B และยาหลอก C เป็น $D_{BC-direct}$

ผลการศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่างยา A กับยา B ทางอ้อม เป็น $D_{AB-indirect}$

สามารถคำนวณ $D_{AB-indirect} = D_{AC-indirect} - D_{BC-direct}$

2. การวิเคราะห์เปรียบเทียบทางเลือกหลากหลาย (Mixed Treatment Comparison)

เป็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์รวมของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) เข้าด้วยกันในกรณีที่สอดคล้องกัน แต่หากไม่สอดคล้องจะใช้หลักฐานทางตรง (direct evidence) ดังแสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบทางเลือกหลากหลาย

2.1.4. ขั้นตอนการวิเคราะห์ผล (Analysis) และการแปลผลสำหรับการวิเคราะห์อภิมาน เครือข่าย (Network meta-analysis)

ขั้นตอนการวิเคราะห์ผล (Analysis)

2.1.4.1 การรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate)

โดยขั้นตอนนี้เป็นการประเมินว่าการงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามานั้นสามารถรวมกันได้หรือไม่ ซึ่งหากการศึกษาสามารถรวมกันได้ก็จะเป็นขั้นตอนการรวมผล การศึกษาด้วยวิธีทางสถิติ เพื่อให้ได้ผลรวมของขนาดอิทธิพลของการศึกษา (pooled effect size)(18) โดยวิธีการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (pooled estimate) มี 2 วิธี ได้แก่ Fixed-effect model และ Random-effects model

1. Fixed-effect model ใช้ในการทดสอบสถิติพบว่า งานวิจัยที่นำมารวมกันมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นวิธีการที่กำหนดว่า treatment effect มีเพียงค่าเดียวและเป็นเพียงค่าเดียวที่ทุกงานวิจัยต้องการหาคำตอบ โดย Fixed effect ประกอบด้วย 3 โมเดล ได้แก่

1.1 Inverse variance – weighted method เป็นวิธีที่ใช้กันทั่วไป ใช้ในการรวมงานวิจัยจำนวนน้อย แต่เป็นงานวิจัยที่มีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่

1.2 Mantel–haenzel method ใช้ในการรวม odds ratio (OR) ในกรณีที่มีการรวมผลงานวิจัยจำนวนมากแต่เป็นงานวิจัยขนาดเล็ก หรือจำนวนตัวอย่างที่ศึกษาน้อย

1.3 Peto method ใช้ในการรวบรวม odds ratio (OR) กรณีที่มีงานวิจัยจำนวนน้อย แต่เป็นงานวิจัยขนาดใหญ่ หรือจำนวนตัวอย่างที่ศึกษามาก

2. Random-effects model ใช้ในการทดสอบสถิติพบว่า งานวิจัยที่นำมารวบรวมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่สามารถบอกได้ว่าความแปรปรวนมาจากสาเหตุใด Random effect มีของสมมติฐานว่า งานวิจัยที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างการสุ่มในประชากรที่แตกต่างกัน โดยค่า Treatment effect ที่แตกต่างกันมาจากความแปรปรวนภายใน และความแปรปรวนระหว่างงานวิจัย

ในการเลือกใช้แบบจำลองสามารถเลือกใช้ได้ทั้ง Fixed-effect model หรือ Random-effects model ในการวิเคราะห์ หากผลรวมของการศึกษาและค่าความเชื่อมั่นของทั้งสองแบบจำลองไม่แตกต่างกันมาก ทำให้สามารถสรุปได้ว่าผลการศึกษามีความมั่นคงไม่ขึ้นกับการเลือกแบบจำลอง การรวมผลวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) หากพบ Heterogeneity จะต้องหาสาเหตุ และตัดการศึกษาที่เป็นสาเหตุออกจากการวิเคราะห์ หลังจากนั้นทำการรวมผลวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) ใหม่ โดยใช้ Fixed effect model เช่นเดิม กรณีที่ไม่สามารถหาสาเหตุของ Heterogeneity (ไม่พบความแตกต่างของการศึกษาไม่ว่าในแง่มุมใด ๆ) จะใช้ Random effect

model แทน อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ด้วย 2 โมเดลจะให้ผลลัพธ์ที่ต่างกันเสมอ ขึ้นกับลักษณะ และผลลัพธ์ของการศึกษาที่รวบรวมมาวิเคราะห์

2.1.4.2 สถิติที่ใช้ในการศึกษา (Statistical synthesis and analysis)

1. ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95% (95% Confidence interval)

ช่วงเชื่อมั่นทั้งหมดจะครอบคลุมค่า parameter อยู่ 95% (100 ช่วงเชื่อมั่นจะครอบคลุมค่าจริงของประชากร 95 ช่วงเชื่อมั่น) ถ้า 95% CI คร่อม null value (1 ในกรณี ratio) จะพบว่าหากทดสอบสมมติฐานที่ $\alpha = 0.05$ โดยใช้ statistics เดียวกันทั้งการคำนวณค่าช่วงเชื่อมั่น และการทดสอบสมมติฐานจะพบว่า $p\text{-value} > 0.05$ ด้วย

2. ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk)

ได้แก่ Relative Risk (Risk Ratio หรือ Rate Ratio, RR) เป็นอัตราส่วนระหว่างอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ (event) ใช้ในกรณีที่มีเปรียบเทียบข้อมูลผลการรักษาจาก 2 กลุ่ม จะบอกถึงโอกาสในการเกิดเหตุการณ์กับผู้ป่วยซึ่งเป็นผลจากยาที่สนใจศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม หากมีค่าเท่ากับ 1 แสดงว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม หากมีค่ามากกว่า 1 แสดงให้เห็นถึงขนาดความสัมพันธ์เพิ่มมากขึ้น

$$\text{ความเสี่ยงสัมพัทธ์} = \frac{A/A+B}{C/C+D}$$

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างตาราง 2x2 ของความเสี่ยงสัมพัทธ์

	กลุ่มที่พบอาการ ผิดปกติที่สนใจหรือ ตอบสนองต่อการ รักษา (case)	กลุ่มที่ไม่พบอาการผิดปกติ ที่สนใจหรือไม่ตอบสนอง ต่อการรักษา (non-case)	รวม
สัมผัสปัจจัยหรือได้รับ การรักษา (Exposure)	A	B	A+B
ไม่สัมผัสปัจจัย หรือไม่ ได้รับการรักษา (Non-exposure)	C	D	C+D
รวม	A+C	B+D	A+B+C+D

3. ค่าอัตราส่วนแถมต่อ (Odds ratio)

Odds หรือแถมต่อ คืออัตราส่วนระหว่างโอกาสที่เกิดขึ้นในเหตุการณ์ใด เหตุการณ์หนึ่งและโอกาสที่จะไม่เกิดเหตุการณ์นั้น

แถมต่อของการสัมผัสปัจจัยในกลุ่มที่พบอาการผิดปกติ = A/C

แถมต่อของการสัมผัสปัจจัยในกลุ่มที่ไม่พบอาการผิดปกติ = B/D

$$\text{อัตราแถมต่อ} = \frac{A/C}{B/D} \quad \text{หรือ} \quad \frac{AD}{CB}$$

ในการแปลผลค่า OR หากน้อยกว่า 1 มีความหมายดังนี้

แถมต่อของการสัมผัสปัจจัยในคนที่มีอาการผิดปกติน้อยกว่าคนที่ไม่มีอาการผิดปกติ

แถมต่อของการเกิดความผิดปกติในคนที่สัมผัสปัจจัยมากน้อยกว่าคนที่ไม่สัมผัสปัจจัย

การสัมผัสปัจจัยทำให้ลดความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติ

และหาก OR เท่ากับ 1 มีความหมายดังนี้

แถมต่อของการสัมผัสปัจจัยในคนที่มีความผิดปกติเท่ากับของคนที่ไม่มีความผิดปกติ

แถมต่อของการเกิดความผิดปกติในคนที่สัมผัสปัจจัยเท่ากับของคนที่ได้สัมผัสปัจจัย

การสัมผัสปัจจัยไม่ทำให้ความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติมากขึ้นหรือน้อยลง

ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสและการเกิดความผิดปกติ

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างตาราง 2x2 ของค่าอัตราส่วนแถมต่อ

	กลุ่มที่พบอาการ ผิดปกติ	กลุ่มที่ไม่พบอาการ ผิดปกติ	แถมต่อของการพบ อาการผิดปกติ
สัมผัสปัจจัย	A	B	A/B
ไม่สัมผัสปัจจัย	C	D	C/D
แถมต่อของการสัมผัส ปัจจัย	A/C	B/D	

4. ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (Weighted mean difference, WMD)

ผลต่างค่าเฉลี่ย คือ ผลต่างระหว่างค่าเฉลี่ยในกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม ซึ่งใช้ในกรณีข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยมีการกระจายแบบปกติและงานวิจัยเหล่านั้นใช้ เครื่องมือหรือมาตรวัดเดียวกันในการวัดผล(19)

5. ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ปรับเป็นค่ามาตรฐาน (Standardized mean difference, SMD)

ผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน เป็นอัตราส่วนระหว่าง ผลต่างของค่าเฉลี่ยทั้ง 2 กลุ่ม และส่วนเบี่ยงมาตรฐานร่วม ของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ใช้ในกรณีที่ข้อมูลที่ได้ จากงานวิจัยมีการแจกแจงแบบปกติ แต่งานวิจัยแต่ละเรื่อง ใช้มาตรวัดแตกต่างกันในการวัดผลอย่างเดียวกันการที่จะนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบและรวมเข้าด้วยกัน จำเป็นต้องแปลงให้อยู่ในรูปของผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน ซึ่งจะให้ค่าที่ไม่มีหน่วยของการวัดมาเกี่ยวข้องกับขนาดอิทธิพล (19)

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของผลลัพธ์และการเลือกใช้สถิติในการวิเคราะห์

ชนิดของผลลัพธ์	ค่าที่ใช้แสดงผลลัพธ์รวม
ผลลัพธ์สองทาง เช่น ตายหรือไม่ตาย หายหรือไม่หาย ปวดหรือไม่ปวด	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ ความแตกต่างของความ เสี่ยง หรืออัตราส่วนแท้มต่อ
ผลลัพธ์แบบต่อเนื่อง เช่น น้ำหนัก ส่วนสูง ระดับน้ำตาลในเลือด	ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย หรือความแตกต่าง ของค่าเฉลี่ยที่ปรับเป็นค่ามาตรฐาน

2.1.4.3 การประเมินความต่างกันของงานวิจัย (Heterogeneity) มี 3 วิธี ได้แก่

1. Q-statistic หรือ Cochran statistic ซึ่งมีการกระจายตัวแบบ χ^2 test ที่ degree of freedom เท่า k-1 (k=จำนวนงานวิจัยที่จะนำผลมารวมกัน) แล้วนำมาทดสอบ null hypothesis โดยกำหนดค่านัยสำคัญที่ 0.05
2. Percentage of inconsistency index (I^2) ดัชนีความไม่สอดคล้องของผลการศึกษา ถ้ามากแสดงว่าไม่สอดคล้องกันมาก ดังนี้

- 0 - 40% might not be important
- 30 - 60% may represent moderate heterogeneity
- 50 - 90% may represent substantial heterogeneity

75 - 100% considerable heterogeneity

3. Graphically หรือการดูด้วยสายตา โดยพิจารณา Forest plot หากพบผลการศึกษาไปในทิศทางตรงกันข้ามแสดงว่าน่าจะเกิด heterogeneity(19)

2.1.4.4 ความสอดคล้อง (Consistency)

ความสอดคล้อง (Consistency) หรือเรียกได้อีกชื่อหนึ่งว่า Coherence (Lumley, 2002) เป็นค่าแสดงความสัมพันธ์ระหว่างหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (indirect evidence) เพื่อดูความเปลี่ยนแปลงภายใต้โมเดลแบบสุ่ม (Random-effect model) โดยมีการเปรียบเทียบระหว่าง B และ A C เปรียบเทียบกับ A และ C เปรียบเทียบกับ B โดยผลลัพธ์ของ B เมื่อเทียบกับ A รวมกับผลลัพธ์ของ C เทียบกับ B จะได้เท่ากับผลของ C เทียบกับ A ตามสมการ $d^{AB} + d^{BC} = d^{AC}$ (Lumley, 2002) ความสอดคล้อง(Consistency) ถูกนำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยที่ไม่ได้ถูกนำมาเข้ามาศึกษาด้วย (Excluded) ซึ่งบางงานวิจัยที่ถูกคัดออกอาจมีผลต่อการศึกษา อาจนำไปสู่ข้อสรุปที่ไม่ถูกต้อง(20) การคำนวณหาค่า Inconsistency factor (IF) โดยใช้สถิติ Restricted maximum likelihood (REML) เพื่อหา Inconsistency test ซึ่งผลลัพธ์รายงานด้วยค่า P-value หากค่า P-value > 0.05 แสดงว่า มีความสอดคล้องของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์ทั้งจากหลักฐานทางตรง(Direct evidence) กับ หลักฐานทางอ้อม (indirect evidence) ในการอภิปรายเครือข่าย(21)

โดยการวิเคราะห์อภิปรายเครือข่าย (Network meta-analysis) อาจทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์ที่ได้กับการวิเคราะห์แบบอภิปราย (Meta-analysis) ที่มีการวิเคราะห์และรายงานผลจากการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างตัวแทรกแซงแต่ละคู่ (Pairwise analysis) โดยทั่วไปนิยมรายงานผลด้วย กราฟฟอเรสต์พล็อต (Forest plot) ซึ่งสามารถนำผลที่การวิเคราะห์ดังกล่าวมาเปรียบเทียบและอภิปรายผลกับผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์อภิปรายเครือข่าย (Network meta-analysis) ซึ่งจะช่วยให้เห็นถึงแนวโน้มหรือทิศทางของผลลัพธ์ จากการวิเคราะห์สองรูปแบบว่าเป็นไปในแนวทางเดียวกันหรือไม่

2.1.4.5 การทดสอบขนาดของอิทธิพล (Test effect size)

1. การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการทราบผลกระทบของ Baseline หรือตัวแปรต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ในแต่ละกลุ่มย่อยของปัจจัย ซึ่งจะทำได้ผลการศึกษาที่มีความถูกต้องของข้อสรุปในภาพรวม และในแต่ละกลุ่มย่อยของปัจจัยที่มีอิทธิพล ทำให้ได้ข้อเสนอแนะในการนำไปใช้ได้เหมาะสม แม้ว่าในแต่ละการวิเคราะห์กลุ่มย่อยมีข้อจำกัด

ที่ควรรวมตัวกันซึ่งมี 3 ประการ คือ α -error เพิ่มขึ้น อำนาจการทดสอบลดลง และช่วงเชื่อมั่นกว้างขึ้น ดังนั้นเพื่อป้องกันปัญหาดังกล่าว ดังนั้นจึงต้องมีการวางแผนก่อนการวิเคราะห์ โดยการทบทวนวรรณกรรมเพื่อค้นหาตัวแปรที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ของงานวิจัยที่แตกต่างกัน การสุ่มตัวอย่าง และการวิเคราะห์กลุ่มย่อย การวิเคราะห์ข้อมูล และการสรุปผล(22)

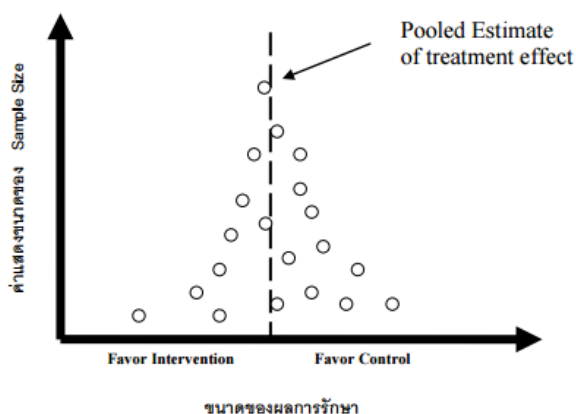
2. การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

เป็นวิธีการตรวจสอบว่าผลรวมที่ได้จากการทำ Network meta-analysis มีความมั่นคง (Robust) มากน้อยเพียงใด ซึ่งทำได้โดยการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนด กระบวนการในการรวบรวมและสังเคราะห์ผลการวิจัย หรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลไปในลักษณะต่าง ๆ แล้วทำการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละลักษณะใหม่ จากนั้นนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ใหม่เปรียบเทียบกับผลที่ได้ในตอนแรกว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ วิธีการนี้จะบอกได้ว่าข้อสรุปที่ได้มีความมั่นคงเพียงใด หากผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างกัน แสดงว่าลักษณะของตัวแปรที่เปลี่ยนไปนั้นไม่มีผลกระทบต่อผลของ Network meta-analysis ที่วิเคราะห์ได้ เช่นถ้ารวมผลการวิจัยที่ได้จากการศึกษาแบบ Open-label study จะทำให้ผลการวิเคราะห์เปลี่ยนแปลงหรือไม่

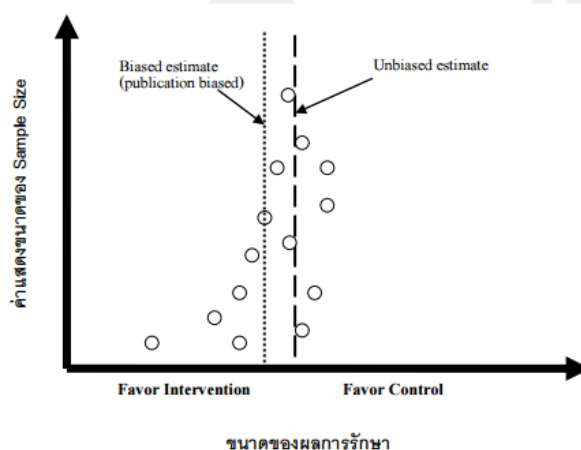
2.1.4.6 การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการรวบรวมวรรณกรรม อาจจะมีการประเมินเพื่อให้มั่นใจว่าได้ค้นพบวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องได้ครบถ้วน โดยการทำ Funnel plot ซึ่งเป็น Scatter gram แสดงความสัมพันธ์ของขนาดของการศึกษาเกี่ยวกับค่า Risk ratio โดยมีหลักการว่า การศึกษาขนาดใหญ่ย่อมได้ค่า Risk ratio ที่ใกล้ความจริงในขณะที่การศึกษานขนาดเล็กหลายอันจะได้ค่า Risk ratio ที่มากกว่าหรือน้อยกว่าความจริงกระจุกกระจายอยู่ทางด้านล่างของกราฟ ดังนั้นเมื่อมีการศึกษาหลายชิ้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ของขนาดการศึกษากับค่า Risk ratio จะเป็นรูปกรวยคว่ำแต่หากไม่ได้รูปกรวยคว่ำ ก็แสดงว่าอาจจะมีปัญหาเรื่องความลำเอียงในการตีพิมพ์ว่ามีแต่เฉพาะรายงานที่ได้ผลบวกเท่านั้นหรือไม่

พหุบัณฑิต ชีวะ



ภาพที่ 5 แสดงกราฟ Funnel Plot รูปสมมาตรแสดงว่าไม่มี Publication Bias



ภาพที่ 6 แสดงกราฟ Funnel Plot ที่ไม่สมมาตรแสดงถึงการมี Publication Bias

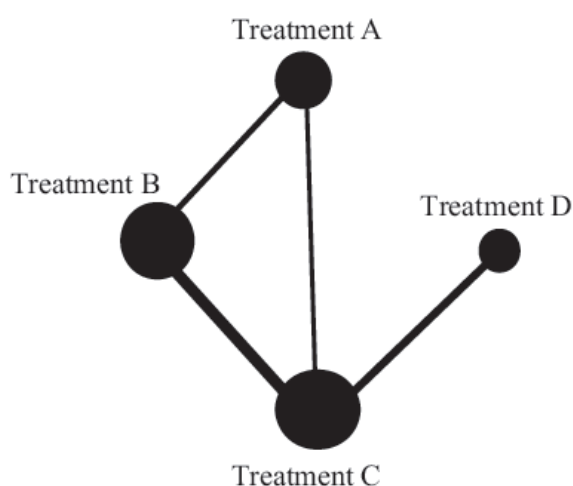
2.1.5. การแปลผลและรายงานผล (Interpretation of results)

การแปลผล (Interpretation of result) คือการนำบริบทของผลที่ได้ไปทบทวนทั้งหมดว่าสามารถตอบคำถามงานวิจัยได้หรือไม่ และความถูกต้อง (Reliability) ที่เที่ยงตรง (Validity) ของการทบทวนเป็นอย่างไร ความน่าเชื่อถือมีมากน้อยเพียงใด ตลอดจนให้ข้อสรุปและข้อเสนอแนะเพื่อให้ผู้อ่านงานการทบทวนอย่างเป็นระบบได้ตัดสินใจนำไปปฏิบัติได้

การรายงานและแปลผลที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ซึ่งแสดงผลลัพธ์ออกมาเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่าง ๆ ที่สนใจของแต่ละคู่เปรียบเทียบ เช่น Odds ratio (OR), Risk ratio (RR), Mean difference และ 95% CI เป็นต้น

และการจัดลำดับของทางเลือกต่าง ๆ ที่สนใจ ซึ่งมีรูปแบบในการรายงานผลการศึกษาที่อาจพบได้ในงานวิจัยการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ดังนี้

1. Network graph แสดงการเปรียบเทียบทางเลือกที่สนใจทั้งหมด โดยใช้รูปแบบเครือข่ายของทางเลือกที่มีอยู่จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) เชื่อมต่อกัน แล้วนำเสนอและสรุปอยู่ในกราฟเดียวกัน ช่วยให้ผู้อ่านประเมินโครงสร้างของหลักฐานที่มีอยู่ได้ง่ายยิ่งขึ้น แสดงในภาพที่ 7 โดยที่รูปร่างวงกลมที่แต่ละอันเป็นตัวแทนของทางเลือกแต่ละทางเลือกที่สนใจ และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยในทางเลือกนั้น ๆ ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บ่งชี้ถึงทางเลือกที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน และความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่เปรียบเทียบนั้น ๆ



ภาพที่ 7 แสดง Network graph ของการเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ

2. การวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิม แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมของแต่ละคู่เปรียบเทียบ ซึ่งเป็นผลที่ได้จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) อาจแสดงผลในรูปแบบของตาราง โดยสรุปเป็นผลการศึกษาเปรียบเทียบของทางเลือกที่สนใจ อาจจจะรายงานผลการศึกษาเป็นข้อมูลตัวเลขต่อเนื่อง (Continuous outcome) หรือข้อมูลผลการศึกษาที่เป็นไปได้สองทาง (Binary outcome) ดังตัวอย่างที่แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมของแต่ละคู่เปรียบเทียบ

Treatment comparisons	Results of pair-wise meta-analysis
A vs D	0.33 (0.18, 0.52)
B vs D	0.45 (0.10, 1.78)
C vs D	1.49 (1.22, 1.88)
A vs C	0.39 (0.25, 0.70)
B vs C	0.89 (0.69, 1.58)
A vs B	0.21 (0.14, 0.65)

3. League table แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในรูปของตาราง แสดงเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่าง ๆ ที่สนใจของแต่ละคู่เปรียบเทียบได้แสดงไว้ทุกคู่เปรียบเทียบ จากตารางที่ โดยสี่เหลี่ยมสีดำที่เรียงกัน ตามแนวเส้นทแยงมุมแสดงชื่อทางเลือกที่ต้องการเปรียบเทียบ ข้อมูลที่แสดงอยู่ด้านล่างของเส้นทแยงมุมแสดงผลการเปรียบเทียบแต่ละคู่เปรียบเทียบ และข้อมูลที่แสดงอยู่ด้านบนของเส้นทแยงมุมแสดงผลการเปรียบเทียบของแต่ละคู่เปรียบเทียบที่มีแสดงในหลักฐานทางตรง หรือข้อมูลที่อยู่ส่วนบนของเส้นทแยงมุมอาจเป็นรายงานผลการวิเคราะห์ที่งานวิจัยนั้น ๆ ได้ทำเพิ่มเติมจากผลการวิเคราะห์หลักก็ได้ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดง League table ของการเปรียบเทียบผลลัพธ์หนึ่งๆ ระหว่างยา A, B, C และ D

A	-	-	-
0.21 (0.14-0.65)	B	-	-
0.39 (0.25-0.70)	0.89 (0.69-1.58)	C	-
0.33 (0.18-0.52)	0.45 (0.10-1.78)	1.49 (1.22-1.88)	D

4. Forest plot แสดงผลการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่ายด้วยกราฟ การแสดงผลนี้จะไม่เหมาะสมกับเครือข่ายที่มีทางเลือกจำนวนมากแต่อาจนำมาใช้ได้ในกรณีที่ต้องการแสดงการวิเคราะห์เปรียบเทียบย่อย (Subset) ของการเปรียบเทียบหลัก มีหลักการแปลผลดังนี้


4.1 เส้นขวาง หมายถึง ค่า 95% confidence interval, CI ของผลที่สังเกตได้จากการศึกษาหรือทดลอง โดยผลที่ได้มาจากการคำนวณในรูปของ odds ratio (OR) relative risk (RR) หรือความต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (risk difference, mean effect, mean difference)

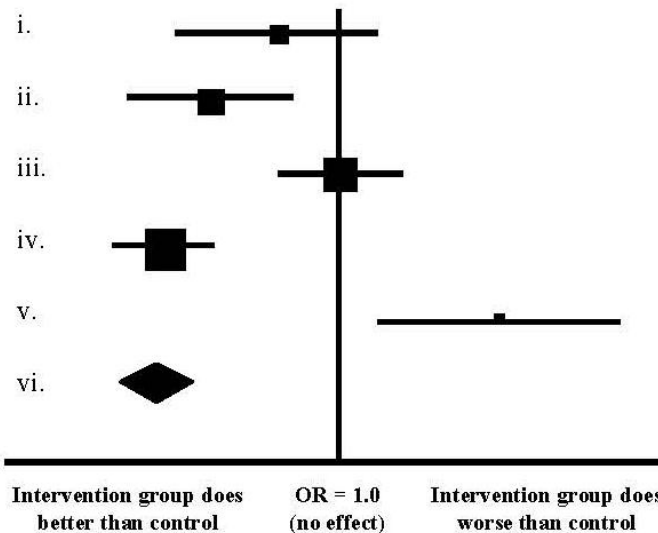
4.2 เส้นตั้ง หรือ “เส้น no effect” เป็นเส้นที่แสดงค่า $OR = 1$ หรือ $RR = 1$ หรือค่าเฉลี่ย = 0 ซึ่งหมายความว่ากิจกรรมการทดลอง (intervention หรือ treatment) ไม่ได้แสดงผลแตกต่างไปจากกิจกรรมตามปกติ (placebo หรือ standard care)

4.3 ความยาวของเส้นขวาง ซึ่งเป็นเส้นที่ลากผ่านเครื่องหมายสี่เหลี่ยมดำทึบ ใช้อธิบายถึงความกว้างของช่วงความเชื่อมั่น ซึ่งมีความสัมพันธ์กับกำลังของการทดสอบ (power) ของงานวิจัย ถ้างานวิจัยมีกำลังของการทดสอบต่ำมักเนื่องมาจากมีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ช่วงความเชื่อมั่นจะกว้าง แต่ถ้าเป็นงานวิจัยที่มีกลุ่มตัวอย่างมากจะทำให้มีกำลังของการทดสอบสูง และช่วงความเชื่อมั่นจะแคบลง

ถ้าหากเส้นขวางนี้คร่อมเส้นตั้งหรือเส้น “no effect” แสดงว่างานวิจัยนี้ยอมรับสมมุติฐานว่าง (null hypothesis) ซึ่งหมายความว่า ไม่มีความแตกต่างในตัวแปรที่ศึกษาหรือผลที่สังเกตระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม แต่ถ้าหากว่าเส้นขวางนี้อยู่ทางซีกใดซีกหนึ่งของเส้นตั้ง แสดงว่างานวิจัยนี้ปฏิเสธ null hypothesis

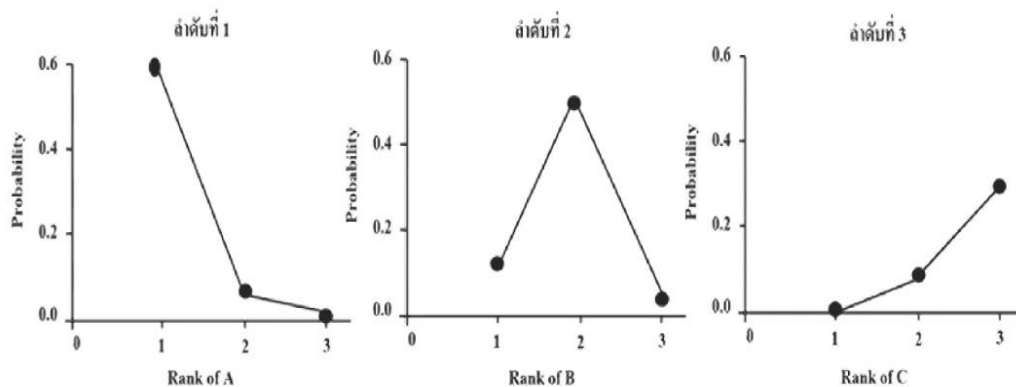
4.4 เครื่องหมายสี่เหลี่ยมดำทึบ เป็นสัญลักษณ์อยู่ตรงกึ่งกลางของเส้นขวางหรือช่วงความเชื่อมั่นเครื่องหมายนี้แสดงค่า “point estimate” ซึ่งหมายถึง ค่าประมาณที่เป็นจุดของค่าสถิติที่คำนวณได้จากกลุ่มตัวอย่าง (sample statistics) และค่านี้มีเพียงค่าเดียว (single value) ดังนั้น ค่า point estimate ที่ปรากฏบนเส้นแสดงช่วงความเชื่อมั่นจึงหมายถึง ค่าประมาณที่ดีที่สุดของผลที่เกิดจากกิจกรรมการทดลอง นอกจากนี้ขนาดของสี่เหลี่ยมยังแสดงถึงร้อยละถ่วงน้ำหนักของงานวิจัยแต่ละเรื่องในการวิเคราะห์ Meta-analysis ถ้าสี่เหลี่ยมมีขนาดใหญ่ แสดงว่างานวิจัยเรื่องนี้มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่จึงทำให้มีน้ำหนักมากและในทางกลับกัน ถ้าสี่เหลี่ยมมีขนาดเล็กแสดงว่างานวิจัยนี้มีขนาดกลุ่มตัวอย่างเล็กทำให้มีน้ำหนักน้อย

4.5 สัญลักษณ์รูปเพชร (diamond)  เป็นสัญลักษณ์ที่แสดงผลรวม (pooled data หรือ combined results) ของผลการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมมา ค่านี้ได้จากการวิเคราะห์ meta-analysis ความกว้างตามแนวขวางของรูปเพชร หมายถึง ช่วงความเชื่อมั่นของผลรวมที่วิเคราะห์ได้



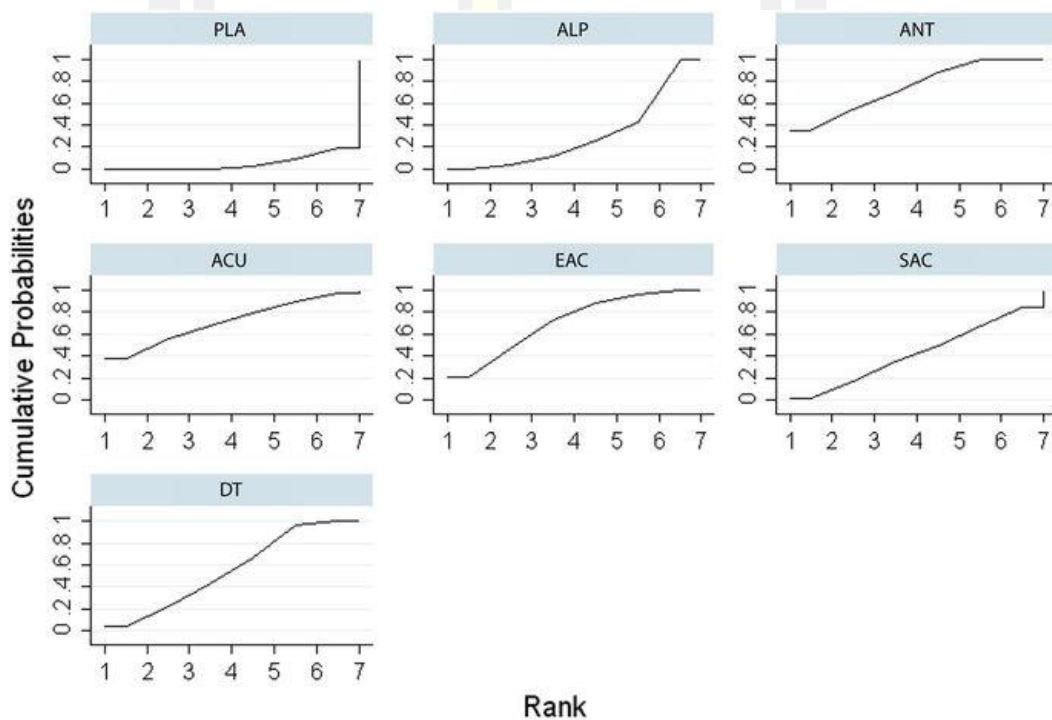
ภาพที่ 8 แสดงตัวอย่างเส้นและสัญลักษณ์ในกราฟ Forest plot

4.6 Rankograms แสดงผลสรุปการเปรียบเทียบทางเลือกต่าง ๆ ด้วยการจัดลำดับความน่าจะเป็นว่าทางเลือกใด ที่น่าจะเป็นลำดับแรกหรือลำดับที่เท่าไรในตัวเปรียบเทียบทั้งหมดที่ทำการวิเคราะห์ โดยใช้ตารางหรือแผนภาพแสดงผลการจัดลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 9



ภาพที่ 9 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็นในผลลัพธ์หนึ่งๆระหว่างยา A B และ C

4.7 SUCRA แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟที่มีการเปรียบเทียบระหว่างผลของยาแต่ละชนิดในแต่ละกราฟ โดยแกน X แทนด้วยเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่ดีที่สุด (Cumulative Probability) และแกน Y แทนด้วยช่วงอันดับ (Rank of Best-Worst) โดยผลลัพธ์ของยาพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูงในช่วงต้นของกราฟ (Rank best) ซึ่งแสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูง และควรสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกับกับค่า pbest (Probability of being best) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มความชัดเจนของผลลัพธ์ให้มากยิ่งขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 10



ภาพที่ 10 แสดงการรายงานผลของกราฟ SUCRA เปรียบเทียบระหว่างยาแต่ละชนิด

2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อราเพิ่มมากขึ้นในทศวรรษที่ผ่านมาเป็นที่แพร่หลายมากขึ้นในประเทศกำลังพัฒนา การเพิ่มขึ้นของอัตราการติดเชื้อคือเกี่ยวข้องกับบางปัจจัย เช่น การใช้ฟันปลอม, xerostomia, การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ, การบาดเจ็บ, การขาดสารอาหาร, ความผิดปกติต่อมไร้ท่อ, อายุขัยที่เพิ่มขึ้นของผู้คน, การลดคุณภาพของการป้องกันของแต่ละบุคคล

2.2.1 ความชุกและผลกระทบ

โรคติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ เป็นหนึ่งในโรคทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี [HIV] ถึง 90% ของบุคคลที่ติดเชื้อเอชไอวี Oropharyngeal candidiasis มีสาเหตุมาจากเชื้อ Candida แยกได้ประมาณ 150 ชนิด ซึ่งเป็นเชื้อโรคฉวยโอกาสได้บ่อย ๆ ทำให้เกิดการติดเชื้อเฉียบพลันหรือเรื้อรัง

2.2.2 การวินิจฉัยและชนิดของโรค

การวินิจฉัยโรคใช้อาการทางทางคลินิกเป็นหลัก ขึ้นอยู่กับการประเมินรอยโรคของแพทย์ แต่ยังสามารถยืนยันโดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยกล้องจุลทรรศน์ของเชื้อ Candida เทคนิคที่ใช้ในการแยกเชื้อ Candida ในช่องปาก ได้แก่ direct examination หรือ cytological smear, culture of microorganisms and biopsy

2.2.3 สาเหตุและกลไกการเกิด

สาเหตุของโรค ได้แก่ เชื้อ Candida albicans ซึ่งเป็นเชื้อในกลุ่ม Deuteromycetes ซึ่งเป็นเชื้อราที่ไม่สมบูรณ์แบบ ขยายพันธุ์โดยไม่ต้องอาศัยเพศ ลักษณะของเซลล์มีลักษณะคล้ายเชื้อยีสต์ (Yeast) ซึ่งเป็นสิ่งมีชีวิตเซลล์เดียว แต่บางครั้งเซลล์อาจยืดยาวออกคล้ายสายราแต่ไม่มีผนังกันระหว่างเซลล์ที่เรียกว่า Pseudohypha เชื้อตัวนี้มักพบเป็นเชื้อปกติตามร่างกายของมนุษย์ ซึ่งพบได้จากช่องปากมากที่สุดและรุนแรงมากขึ้นในมนุษย์ประมาณ 50% ที่ทำให้เป็น candidiasis อาการทางคลินิกมีหลายแบบ แบ่งเป็นระยะเฉียบพลัน, ระยะเรื้อรัง และรอยโรคอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การจำแนกอาการทางคลินิกของโรคติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก

Acute	Chronic	Other lesions
Pseudomembranous	Pseudomembranous	Angular cheilitis
Erythematous	Erythematous	Denture-associated erythematous
	Hyperplastic	Median rhomboid glossitis

2.2.4 แนวทางการป้องกันและรักษา

การรักษาตามแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560(10) และ Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents(23) มีดังนี้

1. การป้องกันครั้งแรก
ไม่แนะนำการใช้ยา
2. การรักษา

ตารางที่ 7 แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อราในช่องปาก

ยาหลัก	Clotrimazole oral troches 10 มก. อมวันละ 4-5 ครั้งเป็นเวลา 7-14 วัน
	Fluconazole 100 มก. กินวันละครั้ง เป็นเวลา 7-14 วัน
ยา ทางเลือก	Nystatin oral solution 500,000 หน่วย หยดในปากวันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 7-14 วัน
	Itraconazole capsule 100 มก. กินวันละครั้ง เป็นเวลา 7-14 วัน
	Itraconazole oral solution 100 - 200 มก. กินวันละครั้ง เป็นเวลา 7-14 วัน
	Amphotericin B 0.3-0.5 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 7-14 วัน
	Miconazole mucoadhesive buccal tablet 50 mg: Apply to mucosal surface over the canine fossa once daily(23)
	Posaconazole oral suspension 400 mg PO BID for one day, then 400 mg daily(23)

ตารางที่ 8 แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อราในลำคอ

ยาหลัก	Fluconazole 200 มก. กินวันละครั้ง เป็นเวลา 14-21 วัน
	Fluconazole 100 mg (up to 400 mg) PO or IV daily(23)
ยา ทางเลือก	Itraconazole capsule 200 มก. กินวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14-21 วัน
	Itraconazole oral solution 200 มก. กินวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14-21 วัน
	Amphotericin B 0.3-0.5 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 14-21 วัน

3. การป้องกันครั้งที่สอง

ข้อบ่งชี้ : ไม่แนะนำให้ยาป้องกันหลังจากหายจากโรค พิจารณาให้เฉพาะรายที่มี
การกลับเป็นซ้ำบ่อย ๆ และ/หรือมีอาการรุนแรง

ตารางที่ 9 แนวทางการป้องกันโรคติดเชื้อราในช่องปากและลำคอครั้งที่สอง

โรคติดเชื้อราในช่องปาก	fluconazole 100-200 มก. กินวันละครั้ง(10) หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์(23)
ลำคอ	itraconazole ชนิดน้ำ 100-200 มก. กินวันละครั้ง
โรคติดเชื้อราในช่องปาก	fluconazole 100-200 มก. กินวันละครั้ง
ลำคอ	Posaconazole oral suspension 400 mg PO BID(23)
การหยุดให้ยาป้องกัน	ผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีจนมีจำนวน CD4 > 200 cells/mm ³ ในผู้ใหญ่

2.3 ข้อมูลต้านตัวยาต้านเชื้อรา

2.3.1 ข้อมูลทั่วไป

ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทาน แบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ(24)

1. Griseofulvin
2. Polyene : ได้แก่ Nystatin
3. Azole compounds : ได้แก่ Ketoconazole, Itraconazole, Fluconazole
4. Allylamine : Terbinafine

ในที่นี้จะขอพูดถึง ยาที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ กลุ่มที่ 2 และ กลุ่มที่ 3

2.3.2 กลุ่ม Polyene

Polyene ออกฤทธิ์เป็น fungistatic โดยจับกับ ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ cell membrane ของเชื้อรา

Nystatin เป็นยาที่ใช้ได้ผลเฉพาะกับเชื้อ Candida เท่านั้น ยาชนิดรับประทานจะไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร จึงใช้รักษาได้เฉพาะการติดเชื้อในปากและทางเดินอาหารเท่านั้น

2.3.3 กลุ่ม Azole compounds

Azole compound ออกฤทธิ์ fungistatic โดยไปหยุดยั้ง cytochrome p-450 demethylase ซึ่งใช้ในการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ cell membrane มีข้อดีคือออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อราได้อย่างกว้างขวาง

1. Ketoconazole

ควรรับประทานหลังอาหารทันทีเพราะต้องการภาวะที่เป็นกรดในกระเพาะเพื่อเพิ่มการดูดซึม ยาถูกทำลายที่ตับและขับออกทางน้ำดี และเข้าสู่ผิวหนังโดยขับออกทางเหงื่อ

ผลข้างเคียง พบ idiosyncratic hepatotoxicity ทำให้เกิด fulminant hepatitis ได้ จึงควรให้ยาด้วยความระมัดระวัง และยังมีผลต่อการทำงานของ cytochrome p-450 enzymes ใน adrenal gland, ลูกอ๊อดทะ รังไข่ ไตและตับ มีผลต่อต่อมหมวกไตเกิดสูญเสียความรู้สึกทางเพศ, gynecomastia ซึ่งเป็น dose-related ไม่ควรใช้ในคนตั้งครรภ์ เพราะสามารถผ่าน placenta ได้ เกิด teratogenicity

ปฏิกิริยาระหว่างยา : การดูดซึมของ ketoconazole จะลดลงถ้าให้ร่วมกับ antacid, H2blocker, anticholinergic, antispasmodic agent ถ้าให้ ketoconazole ร่วมด้วยจะทำให้ระดับยาเหล่านี้สูงขึ้นต้องให้ด้วยความระมัดระวัง ได้แก่ cyclosporin, chlordiazepoxide, insulin, warfarin และ sulfonylureas ระดับของ ketoconazole ในเลือดจะลดลงเนื่องจากถูก metabolized เร็วขึ้นถ้าให้ร่วมกับ rifampicin, phenytoin และ isoniazid ห้ามใช้ ketoconazole ร่วมกับยาเหล่านี้ ได้แก่

1. ยาแก้แพ้ ได้แก่ terfenadine และ Astemizole ยา cisapride เพราะทำให้ระดับยาเหล่านี้สูงขึ้นเกิด cardiac arrhythmiaทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้
2. ยาลดไขมันในเลือด ได้แก่ lovastatin, simvastatin เพราะทำให้ระดับยาเหล่านี้สูงขึ้นอาจทำให้เกิด rhabdomyolysis ได้
3. ยานอนหลับ ได้แก่ alprazolam, midazolam, triazolam เพราะทำให้ระดับยาเหล่านี้สูงขึ้นทำให้เกิด prolong sedation อาจเกิดอันตรายได้

2. Itraconazole

ยาถูกทำลายโดยตับและขับออกทางผิวหนังทางต่อมไขมัน ออกฤทธิ์คล้าย ketoconazole และไม่ควรให้ในคนตั้งครรภ์

ปฏิกิริยาระหว่างยา คล้าย ketoconazole แต่น้อยกว่าเนื่องจากยารบกวนการทำงานของเอนไซม์ cytochrome p-450 ของมนุษย์น้อยกว่า

3. Fluconazole

ดูดซึมได้ดี มีฤทธิ์ hydrophilic สามารถละลายน้ำได้ดี จึงพบระดับยาใน tissue fluid ได้สูงเท่ากับในพลาสมา ระดับยาใน CSF จะเท่ากับ 50-90% ของในเลือดยาถูกขับถ่ายเป็น unchanged form ในปัสสาวะ จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคไต ยาเข้าสู่ผิวหนัง โดยขับออกทางเหงื่อ

ปฏิกิริยาระหว่างยา คล้ายที่พบใน ketoconazole พบได้น้อย ยกเว้นในกรณีที่ทำให้ยา
ในขนาดสูง (> 400 mg/d)

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาด้านเชื้อรา

2.4.1 ด้านประสิทธิผลและด้านความปลอดภัย

เมื่อทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบว่ามีผู้ทำการศึกษาคล้ายคลึงกับประเด็นที่
ผู้วิจัยสนใจ โดยทำการศึกษาผลการใช้ยาด้านเชื้อราหลายชนิด ได้แก่ Zhang และคณะได้ทำการ
ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา
miconazole สำหรับภาวะเชื้อราในปาก ศึกษาในปี 2016 ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพและ
ความปลอดภัยระหว่าง miconazole และ antifungals อื่น ๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(25)
แต่ทั้งนี้การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษาของ Zhang ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นภาวะ
oral candidiasis ยังมีความหลากหลายกลุ่ม ยังไม่ใช่กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV อย่างเดียว และ
antifungal ที่นำมาเปรียบเทียบยังไม่หลากหลาย หลังจากนั้นยังมีการศึกษาของ Lyu และคณะได้
ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิภาพของยา nystatin
สำหรับภาวะเชื้อราในปาก ผลการศึกษาพบว่า Nystatin suspension ไม่ได้ดีเหนือกว่า
fluconazole ในการรักษาภาวะ candidiasis ในช่องปากในเด็กทารกหรือผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ และ
การบริหารยา nystatin pastille อย่างเดียวหรือ pastille กับ nystatin suspension การใช้ยา
ร่วมกันมีประสิทธิผลมากกว่า nystatin suspension เพียงอย่างเดียว การให้ nystatin pastille
ระยะเวลาการรักษานานถึง 4 สัปดาห์สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการหายจากโรคได้ ส่วนอาการ
ข้างเคียงที่พบบ่อยของ nystatin คือ รสชาติไม่ดีและระบบทางเดินอาหาร(26)

การศึกษาแบบ RCT ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาชนิดต่าง ๆ ในการรักษาภาวะ oral
candidiasis ผลการศึกษา RCT เหล่านี้ให้ผลแตกต่างกันในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของ
ยา antifungal เมื่อเปรียบเทียบกัน การศึกษา RCT ของ Murray และคณะ ศึกษาแบบ
multicenter, open-label, third party-masked trial ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วย
itraconazole oral solution มีประสิทธิภาพและtolerated ได้ดีกว่า Clotrimazole Troches ใน
ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง,รวมทั้งผู้ติดเชื้อเอชไอวี / เอดส์เมื่อได้รับยาวันละครั้ง เป็นเวลา 14 วัน ที่
ระดับ $P < 0.01$ (27)

สำหรับการศึกษาในประเทศไทย วรารวรรณ อุดมความสุขและพิชาณี แสตนมโนวงศ์ ได้
ทำการศึกษาเรื่องการเพิ่มพูนความรู้ในการดูแลภาวะติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ติดเชื้อเอชไอ
วีและครอบครัว ผลการศึกษาพบว่า โปรแกรมการสอนเกี่ยวกับการดูแลภาวะติดเชื้อราแคนดิดาใน

ช่องปากสามารถเป็นแนวทางที่มีประสิทธิภาพ การเพิ่มพูนความรู้ คณะแผนกเคียวความรู้ในการดูแลตนเองในกลุ่มทดลองสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ในกลุ่มญาติของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ คณะแผนกเคียวของระดับความเจ็บปวดในกลุ่มทดลองต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 การหายของแผลในกลุ่มทดลองสูงมากกว่ากลุ่มควบคุม(28) แต่อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่ม้งานวิจัยแบบ SRMA ที่รวบรวมการศึกษาประสิทธิผลของ antifungal ในการป้องกันภาวะเชื้อราในช่องปากและหลอดอาหารอย่างชัดเจน



บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบวิธีวิจัย

เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Systematic review and network meta-analysis) โดยสืบค้นงานวิจัยที่ทำการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาเพื่อป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยไม่มีข้อจำกัดด้านภาษา และช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.2.1 แบบบันทึกย่อ หรือสกัดข้อมูลงานวิจัยที่ผ่านการคัดเข้าการศึกษา

มีประเด็นต่าง ๆ ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ ชื่องานวิจัย ชื่อผู้วิจัย สถาบันและประเทศที่ทำการวิจัย ปีที่พิมพ์ รูปแบบการวิจัย การสุ่ม การปกปิด ระยะเวลาการวิจัย
2. ข้อมูลเกี่ยวกับประชากรที่ทำการศึกษา ได้แก่ จำนวนประชากรในแต่ละกลุ่ม สัดส่วนเพศ อายุเฉลี่ย การวินิจฉัยโรค ค่าเฉลี่ยจำนวน CD4 ยาต้านเชื้อราชนิดอื่นที่ใช้ร่วม การได้รับยา HAART ร่วม
3. ข้อมูลด้านมาตรการในงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบการศึกษา ชนิดยา ขนาดยา วิธีให้ยา ระยะเวลาการให้ยา ทั้งในกลุ่มเปรียบเทียบและกลุ่มทดลอง
4. ข้อมูลด้านผลลัพธ์การศึกษา ได้แก่ วิธีการประเมินผลลัพธ์ ผู้ประเมินผลลัพธ์ ระยะเวลาในการประเมินผล ทั้งผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง โดยบันทึกผลเป็นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์แต่ละอย่าง และระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำ รวมทั้งผลด้านความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา
5. ข้อมูลผลการประเมินคุณภาพของแต่ละงานวิจัยตาม Risk of bias 2.0 tool

3.2.2 แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย

แบบประเมินคุณภาพตาม Risk of bias 2.0 tool

3.3 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

3.3.1 ตั้งคำถามงานวิจัยและกำหนด criteria หรือ protocol

3.3.1.1 ตั้งคำถามงานวิจัย

ยาต้านเชื้อราที่ใช้สำหรับรักษาและ/หรือป้องกันโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นอย่างไร และยาต้านเชื้อราตัวใดที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยมากที่สุด

3.3.1.2 กำหนด criteria หรือ protocol

1. เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

1. เป็นการศึกษาที่ศึกษาประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเชื้อราทุกรูปแบบเพื่อป้องกัน หรือรักษาภาวะ oral candidiasis หรือ esophageal candidiasis ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

2. เป็นการศึกษาในมนุษย์รูปแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized clinical controlled trial)

2. เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. คำโครงการวิจัย (study protocol) หรือการศึกษาที่ไม่มีการรายงานผลการศึกษา

3.3.2 การสืบค้นวรรณกรรม

3.3.2.1 ฐานข้อมูล

ทำการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูล MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Controlled Trials Register, Clinical.gov, ProQuest, WHO, Web of Sciences, Scopus และทำการสืบค้นจากฐานข้อมูลของประเทศไทย ได้แก่ Thai Library Integrated System (Thai LIS)

3.3.2.2 คำสืบค้น

ผู้วิจัยกำหนดคำสืบค้นตามหลัก PICOS ของการศึกษาที่สนใจ ซึ่งประกอบด้วย

P (Participant) : ผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ คำค้นที่กำหนด คือ “oral candidiasis” หรือ “thrush” หรือ “oropharyngeal candidiasis” หรือ “oral moniliasis” หรือ “esophageal candidiasis” และ “HIV Infections (MeSH)”

I (Intervention) : ยาท้านเชื้อรา คำค้นที่กำหนด คือ “azoles (MeSH)” หรือ “Antifungal Agents” หรือ “clotrimazole” หรือ “fluconazole” หรือ “miconazole” หรือ “ketoconazole” หรือ “itraconazole” หรือ “nystatin”

C (Comparator) : ตัวเปรียบเทียบ ซึ่งในการศึกษานี้ คือ ยาหลอก ยาอื่น หรือการรักษาอื่น

O (Outcome) : ผลลัพธ์ของการศึกษาทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาด้านเชื้อรา

S (Study) : จำกัดการสืบค้น โดยเลือกเฉพาะการศึกษาที่เป็น Randomized Controlled Trial คำค้นที่กำหนด คือ “randomized controlled trial” หรือ “rct”

ใช้คำเชื่อมในหัวข้อเดียวกันด้วย OR เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ครอบคลุมมากที่สุด และใช้คำเชื่อมระหว่างหัวข้อที่ต่างกันด้วย AND เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้น โดยรูปแบบการใช้คำสำคัญในสืบค้น จะแตกต่างกันในการสืบค้นจากฐานข้อมูลแต่ละแหล่ง ซึ่งสรุปรูปแบบการสืบค้นเบื้องต้น ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงรูปแบบการสืบค้นเบื้องต้น PICO's

P (Participant)	oral candidiasis OR thrush OR oropharyngeal candidiasis OR oral moniliasis OR esophageal candidiasis AND HIV Infections
AND	
I (Intervention)	azoles OR Antifungal Agents OR clotrimazole OR fluconazole OR miconazole OR ketoconazole OR itraconazole OR nystatin
C (Comparator)	ไม่ระบุ
O (Outcome)	ไม่ระบุ
S (Study)	กำหนดให้เป็น Randomized Controlled Trial OR RCT

ทำการสืบค้นรายงานการศึกษาทั้งหมด โดยไม่มีการจำกัดด้านภาษาและช่วงเวลาในการศึกษา ทำการสืบค้นจนถึงปัจจุบัน (เดือนกันยายน พ.ศ.2562)

3.3.3 การคัดเลือกงานวิจัย

การคัดเลือกงานวิจัยจะคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเข้า-คัดออกที่กล่าวมาข้างต้น โดยจะประเมินจากชื่อเรื่อง บทคัดย่อ และงานวิจัยฉบับเต็ม สำหรับงานที่ประเมินจากบทคัดย่อแล้วยังไม่สามารถสรุปหรือตัดสินใจได้ ซึ่งการคัดงานวิจัยเข้าการศึกษาจะดำเนินการโดยผู้วิจัย 2 คน ที่ทำงานอิสระต่อกัน ต่างคนต่างคัดเลือก และนำผลการคัดเลือกมาเปรียบเทียบกัน หากมีงานวิจัยที่คัดเลือกไม่ตรงกัน ผู้วิจัยจะปรึกษารื้อกันเพื่อตัดสินใจร่วมกัน หากผู้วิจัย 2 คนไม่สามารถสรุปความเห็นร่วมกันได้ จะปรึกษารื้อร่วมกับผู้วิจัยที่ 3 ในทีมเพื่อหาข้อสรุปร่วมกัน

3.3.4 การคัดย่อและบันทึกข้อมูลจากการวิจัย และการประเมินคุณภาพงานวิจัย

3.3.4.1 การคัดย่อและบันทึกข้อมูลจากการวิจัย

หลังจากคัดเลือกงานวิจัยเข้ามาในการศึกษาแล้ว ในขั้นตอนการบันทึกข้อมูลและการคัดย่อข้อมูลที่สำคัญจากแต่ละงานวิจัย จะใช้ผู้วิจัย 2 คนที่ทำงานอิสระต่อกันในการคัดย่อและบันทึกข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกย่อ หรือแบบสกัดข้อมูลตามรายละเอียดที่กำหนดไว้ แล้วนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกันเพื่อหลีกเลี่ยงความผิดพลาดที่อาจเกิดได้ในการบันทึกข้อมูล หากมีความแตกต่างของข้อมูลที่บันทึกต้องมีการตรวจสอบเพื่อหาความถูกต้องและพิจารณาร่วมกันระหว่างผู้วิจัย 2 คน หากผู้วิจัย 2 คนไม่สามารถสรุปความเห็นร่วมกันได้ จะปรึกษารื้อร่วมกับผู้วิจัยคนที่ 3 ในทีมเพื่อหาข้อสรุปร่วมกัน กรณีมีรายละเอียดใดได้ข้อมูลครบหรือข้อมูลขาดหายไปจะมีการสอบถามกับผู้วิจัยต้นเรื่องผ่านการติดต่อทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (อีเมลล์)

3.3.4.2 การประเมินคุณภาพงานวิจัย

เมื่อได้งานวิจัยที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษา จะมีการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่เลือกมาโดยใช้เครื่องมือประเมินคุณภาพตามแนวทางของ Cochrane โดยใช้ Risk of bias version 2.0 tool ซึ่งมีรายละเอียดของการประเมินโดยสรุป ดังนี้

Risk of bias tool เป็นเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นโดยกลุ่ม Cochrane เพื่อเป็นกรอบแนวคิดสำหรับการพิจารณาความเสี่ยงจากอคติ (Risk of Bias) ในการศึกษาแบบ Randomized controlled trial การประเมินประกอบด้วยโครงสร้างตามประเด็นต่าง ๆ ที่อาจจะทำให้เกิดอคติในการศึกษา โดยในการประเมินอคติในครั้งนี้ใช้เครื่องมือ Risk of Bias 2.0 tool ซึ่งพัฒนาขึ้นมาใช้ในช่วงเดือนตุลาคม ปี 2016 การประเมินประกอบด้วยโครงสร้างหลัก 5 ประเด็น ดังนี้

1. อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม (Bias arising from the randomization process)

2. อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง (Bias due to deviations from intended intervention)
3. อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป (Bias due to missing outcome data)
4. อคติในการวัดผลลัพธ์ (Bias in measurement of the outcome)
5. อคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา (Bias in selection of the reported result)

โดยในแต่ละประเด็นจะมีคำถามให้ผู้ประเมินตอบ ซึ่งคำตอบจะมีได้ตั้งแต่ ใช่ (Yes; Y) อาจจะเป็นใช่ (Possible yes; PS) อาจจะไม่ใช่ (Possible no; PN) ไม่ใช่ (No; N) และไม่มีข้อมูล (No information; NI) และจะมีแบบแผนหรือแนวทางในการช่วยผู้ประเมินสรุปว่าคำตอบที่ได้จะประเมินว่าประเด็นต่าง ๆ ที่ประเมิน หรือภาพรวมของงานวิจัยนี้ มีโอกาสในการเกิดอคติระดับใด ระหว่าง มาก (High) น้อย (Low) หรือ some concern

3.3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis) และการรายงานผล (Interpretation of results)

3.3.5.1 การวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)

1. พารามิเตอร์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ในการศึกษาครั้งนี้กำหนดชนิดของผลลัพธ์ที่สนใจศึกษา มี 2 ประเภท ได้แก่ ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) และผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) และแบ่งวิเคราะห์แยกตามเป้าหมายในการใช้ยา และถ้าการศึกษาที่คัดเข้างานวิจัยมีการรายงานผลที่สามารถรวมกันได้จะมีการรวมผลการศึกษา (pool) โดยขอกกล่าวถึงผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองก่อน เนื่องจากผลลัพธ์ดังกล่าวจะมีผลต่อการเลือกใช้สถิติในการวิเคราะห์

ตอน 1 ผลลัพธ์ของการใช้ยาเพื่อป้องกัน ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) และผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ในที่นี้ ผลลัพธ์หลัก หมายถึง successful of prevention หมายถึง จำนวนการกลับเป็นซ้ำเมื่อติดตามไปจนวันสุดท้ายของการศึกษา ส่วนผลลัพธ์รอง หมายถึง ผลด้านความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึง intolerance หรือ การทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัวจากการศึกษา ซึ่งจัดเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษานี้ โดยจะถือว่ายานี้มีความปลอดภัย เมื่อมีการเกิด intolerance จากการได้รับยาต้านเชื้อรา ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มเปรียบเทียบ เนื่องจากข้อมูลของผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ที่กล่าวไปข้างต้น เป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

ตอน 2 ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาสำหรับรักษา ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) และผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ในที่นี้ ผลลัพธ์หลัก หมายถึง อัตราการรักษาหายทางคลินิก (Clinical cure rate) โดยประเมินเป็นหาย (Cure) และไม่หาย (Uncure) ส่วน ประสิทธิภาพของยาที่เป็นผลลัพธ์รอง หมายถึง อัตราการรักษาหายของเชื้อ (Mycological cure rate) โดยประเมินเป็นหาย (Cure) และไม่หาย (Uncure) และผลด้านความปลอดภัยของยาด้านเชื้อรา ใน การศึกษานี้ หมายถึง intolerance หรือ การทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัว จากการศึกษา ซึ่งจัดเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษานี้ โดยจะถือว่ายานี้มีความปลอดภัย เมื่อมีการเกิด intolerance จากการได้รับยาด้านเชื้อรา ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มเปรียบเทียบ เนื่องจาก ข้อมูลของผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ที่กล่าวไปข้างต้น เป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

2. การรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate)

เนื่องจาก โมเดลแบบสุ่ม (Random effect model) มีสมมุติฐานว่าการรวมผล การศึกษาเข้าด้วยกันโดยไม่ได้หวังว่า Treatment effect จะเหมือนกันทุกประการหรือผลการศึกษา มีความแตกต่างกัน และเนื่องจากงานวิจัยส่วนใหญ่ที่ถูกรวบรวมข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย มักมีความแตกต่างกัน (Heterogeneity) ดังนั้นการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) จึงเลือกใช้โมเดลแบบสุ่ม (Random effect model)

3. การทดสอบความแตกต่างของผลการศึกษาระหว่างงานวิจัยแต่ละฉบับ (Test of Heterogeneity)

การศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการทดสอบความแตกต่างของข้อมูล (Heterogeneity) ก่อน การสังเคราะห์ข้อมูลซึ่งสถิติที่เลือกใช้คือ Percentage of heterogeneity (I^2) ร่วมกับค่า Chi-square (X^2) หรือ Cochran Q test กำหนด P-value < 0.05 จึงจะถือว่ามีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 11 แสดงการแปลผลของ I^2

ค่า I^2	การแปลผล
0% ถึง 40%	ความแตกต่างของผลจากงานวิจัยที่พบอาจไม่มีความสำคัญ
30% ถึง 60%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับปานกลาง
50% ถึง 90%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับมาก
75% ถึง 100%	พิจารณาได้ว่ามีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอย่างชัดเจน

4. การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis)

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เพื่อศึกษาผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์หลักฐานทางตรง (Direct evidence) ของงานวิจัยแต่ละฉบับ และนำผลที่การวิเคราะห์ดังกล่าวมาเปรียบเทียบและอภิปรายผลกับผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ซึ่งจะช่วยให้เห็นถึงแนวโน้มหรือทิศทางของผลลัพธ์ จากการวิเคราะห์สองรูปแบบว่าเป็นไปในแนวทางเดียวกันหรือไม่

5. การทดสอบความสอดคล้อง (Consistency)

ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ต้องมีการทดสอบความสอดคล้องกันของข้อมูล (Consistency) เพื่อให้ทราบได้ว่าจะสามารถนำผลจากหลักฐานทางตรง(Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) มาวิเคราะห์ผลรวมกันได้หรือไม่ โดยการคำนวณหาค่า Inconsistency factor (IF) โดยใช้สถิติ Restricted maximum likelihood (REML) เพื่อหา Inconsistency test ซึ่งผลลัพธ์รายงานด้วยค่า P-value หากค่า P-value > 0.05 แสดงว่า มีความสอดคล้องของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์ทั้งจากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ในการห่อภิมาณเครือข่าย

6. การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ได้มีการประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) เพื่อตรวจสอบว่าผลการศึกษานาเล็กนั้นแตกต่างจากผลการศึกษานาใหญ่หรือไม่ การศึกษานี้จึงเลือกใช้การสร้า Funnel plot โดยการวางจุดให้แกนน X คือ Standard error of effect size และแกนน Y คือ Effect size centred at comparison-specific pool effect โดยมีหลักการคือ งานวิจัยที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าย่อมมีผลลัพธ์ของการทดลองที่แม่นยำน้อยกว่า ดังนั้นผลลัพธ์ของงานวิจัยที่มีขนาดเล็กจึงควรกระจายรอบแกนนตั้งกลางเท่าๆ กัน หากผลการวิเคราะห์ Meta-analysis นั้นไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) การกระจายของจุดต่าง ๆ จะมีลักษณะเป็นรูปกรวย (funnel) ซึ่งสมมาตรกันบนแกนนกลาง แต่หากงานวิจัยนั้นมี publication bias ก็จะไม่เกิดจุดที่สมมาตรบนแกนนกลางดังกล่าว

7. การทดสอบขนาดของอิทธิพล (Test effect size)

1. การวิเคราะห์หลัก (Main analysis)

ตอน 1 ผลลัพธ์ของการใช้ยาเพื่อป้องกัน ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) และผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ในที่นี้ ผลลัพธ์หลัก หมายถึง successful of prevention หมายถึง จำนวนการกลับเป็นซ้ำเมื่อติดตามไปจนวันสุดท้ายของการศึกษา ส่วนผลลัพธ์รอง หมายถึง ผลด้านความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา ในการศึกษา นี้ หมายถึง intolerance หรือ

การทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัวจากการศึกษา ซึ่งจัดเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษานี้ โดยจะถือว่ายานี้มีความปลอดภัย เมื่อมีการเกิด intolerance จากการได้รับยาต้านเชื้อรา ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มเปรียบเทียบ เนื่องจากข้อมูลของผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองที่กล่าวไปข้างต้น เป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

ตอน 2 ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาสำหรับรักษา ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) และผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ในที่นี้ ผลลัพธ์หลัก หมายถึง อัตราการรักษาหายทางคลินิก (Clinical cure rate) โดยประเมินเป็นหาย (Cure) และไม่หาย (Uncure) ส่วนประสิทธิผลของยาที่เป็นผลลัพธ์รอง หมายถึง อัตราการรักษาหายของเชื้อ (Mycological cure rate) โดยประเมินเป็นหาย (Cure) และไม่หาย (Uncure) และผลด้านความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา ใน การศึกษานี้ หมายถึง intolerance หรือ การทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัวจากการศึกษา ซึ่งจัดเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษานี้ โดยจะถือว่ายานี้มีความปลอดภัย เมื่อมีการเกิด intolerance จากการได้รับยาต้านเชื้อรา ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มเปรียบเทียบ เนื่องจากข้อมูลของผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ที่กล่าวไปข้างต้น เป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

2. การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อลดปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อวิเคราะห์ เป็นวิธีหนึ่ง เพื่อช่วยเพิ่มความถูกต้องในขั้นการวิเคราะห์ข้อมูล ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ได้แบ่งการวิเคราะห์ตามลักษณะของกลุ่มย่อย ดังนี้

1. กลุ่มย่อยตามการรักษาแบบป้องกัน ได้แก่ Primary prevention และ Secondary prevention
2. กลุ่มย่อยตามการใส่ขนาดยาและไม่ใส่ขนาดยา

โดยสถิติในการวิเคราะห์ของกลุ่มย่อย เป็นสถิติเช่นเดียวกับการวิเคราะห์แบบทั้งกลุ่ม คือ ผลลัพธ์หลัก ผลลัพธ์รองและความปลอดภัย ใช้ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับ 95% Confidence interval

3. การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไวของการศึกษานี้ เพื่อตัดงานวิจัยที่พบว่ามีผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติอยู่ในระดับความเสี่ยงสูงออก โดยทำการตัดออกที่ผลงานวิจัย (one-study remove approach) แล้วรายงานค่าความแตกต่างก่อนและหลังตัดงานวิจัยดังกล่าวออกด้วย Mean difference (MD) ร่วมกับ 95% Confidence interval และ p-value of effect size แล้วพิจารณาผลการวิเคราะห์อีกครั้งว่า ค่าความแตกต่างที่ได้มีผลเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร หากผลการวิเคราะห์พบว่าการตัดงานวิจัยที่มีความเสี่ยงสูงออก ทำให้ผลการวิเคราะห์ในภาพรวมเปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จะทำการตัดงานวิจัยดังกล่าวออกไป

3.3.5.2 การรายงานผล (Interpretation of results)

การศึกษาในครั้งนี้มีการรายงานผลดังนี้

ตอน 1 ผลลัพธ์ของการใช้ยาเพื่อป้องกัน ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) และผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ในที่นี้ ผลลัพธ์หลัก หมายถึง successful of prevention หมายถึง จำนวนการกลับเป็นซ้ำเมื่อติดตามไปจนวันสุดท้ายของการศึกษา ส่วนผลลัพธ์รอง หมายถึง ผลด้านความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา ในการศึกษา หมายถึง intolerance หรือ การทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัวจากการศึกษา ซึ่งจัดเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษานี้ โดยจะถือว่ายานี้มีความปลอดภัย เมื่อมีการเกิด intolerance จากการได้รับยาต้านเชื้อรา ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มเปรียบเทียบ เนื่องจากข้อมูลของผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ที่กล่าวไปข้างต้น เป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

ตอน 2 ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาสำหรับรักษา ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) และผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ในที่นี้ ผลลัพธ์หลัก หมายถึง อัตราการรักษาหายทางคลินิก (Clinical cure rate) โดยประเมินเป็นหาย (Cure) และไม่หาย (Uncure) ส่วนประสิทธิผลของยาที่เป็นผลลัพธ์รอง หมายถึง อัตราการรักษาหายของเชื้อ (Mycological cure rate) โดยประเมินเป็นหาย (Cure) และไม่หาย (Uncure) และผลด้านความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา ในการศึกษา หมายถึง intolerance หรือ การทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัวจากการศึกษา ซึ่งจัดเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษานี้ โดยจะถือว่ายานี้มีความปลอดภัย เมื่อมีการเกิด intolerance จากการได้รับยาต้านเชื้อรา ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มเปรียบเทียบ เนื่องจากข้อมูลของผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ที่กล่าวไปข้างต้น เป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary

outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

แยกรายละเอียดของการรายงานผลตามการวิเคราะห์ที่ได้ดังนี้

1. การวิเคราะห์ทอภิมาน (Meta-analysis)

1.1 Forest plot เป็นการวิเคราะห์ผลลัพธ์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ของงานวิจัยแต่ละฉบับ แสดงผลในรูปแบบของกราฟการเปรียบเทียบยาต้านเชื้อราในแต่ละคู่ ทั้งผลลัพธ์หลัก ผลลัพธ์รอง รายงานด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับ 95% Confidence interval

2. การวิเคราะห์ทอภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

2.1 Network map เพื่อแสดงให้เห็นถึงรูปแบบการเปรียบเทียบผลจากหลักฐานทางตรง (Direct) จากงานวิจัยแต่ละฉบับอย่างเป็นเครือข่ายของยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจโครงสร้างของหลักฐานที่มีได้ง่ายยิ่งขึ้น

2.2 Interval plot และ League table แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟและตาราง ตามลำดับ โดยในส่วนของ Interval plot ผู้วิจัยได้นำเสนอกราฟแสดงการเปรียบเทียบระหว่างยาหลอก (Placebo) กับยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ และ League table แสดงการเปรียบเทียบผลของยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ในแต่ละคู่โดยแสดงผลการเปรียบเทียบยาทาไว้ทุกคู่ ซึ่งช่วยให้ผู้อ่านสามารถแปลผลการเปรียบเทียบทั้งหมดได้ง่ายยิ่งขึ้นจากเพียงตารางเดียว โดยผลลัพธ์ที่แสดงใน Interval plot และ League table เป็นผลลัพธ์เดียวกัน คือ ทั้งผลลัพธ์หลัก ผลลัพธ์รอง

2.3 SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟมีแกน X แทนด้วยเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่ดีที่สุด (Cumulative Probability) และแกน Y แทนด้วยช่วงอันดับ (Rank of Best-Worst) โดยผลลัพธ์ของยาพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง ซึ่งแสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูง และควรสัมพันธ์กับ pbest (Probability of being best) ซึ่งบ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด

2.4 Rankograms แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟมีแกน X แทนด้วยลำดับของประสิทธิผล (Rank) แกน Y แทนด้วย Probability โดยกราฟดังกล่าวนี้เป็นการจัดลำดับความน่าจะเป็นว่ายาต้านเชื้อราตัวใดที่มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับแรก และลำดับรองถัดลงมาตามลำดับของจากยาทั้งหมดที่ถูกนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ โดยผลการวิเคราะห์ของ Rankograms ควรมีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกับผลการวิเคราะห์จาก SUCRA และ pbest

2.5 Cluster Rank แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบกราฟที่ประกอบด้วยประสิทธิผลและความปลอดภัยไว้ในกราฟเดียวกัน โดยแกน X แทนด้วยประสิทธิผล แกน Y แทนด้วยความปลอดภัยของยา ทำให้สามารถจัดกลุ่ม interventions ได้เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มความปลอดภัยต่ำ ประสิทธิภาพต่ำ กลุ่มความปลอดภัยสูง ประสิทธิภาพต่ำ กลุ่มความปลอดภัยสูง ประสิทธิภาพสูง กลุ่มความปลอดภัยต่ำ ประสิทธิภาพสูง

2.6 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) เป็นวิธีการประเมินคุณภาพของหลักฐาน ประเมิน 5 ส่วน ได้แก่ ข้อจำกัดของการศึกษา (Study limitation) ความไม่คล้ายคลึงกันของหลักฐานทางตรงระหว่างคู่เปรียบเทียบ (Indirectness) ความไม่สอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม (Inconsistency) ความไม่แม่นยำ มีช่วงความเชื่อมั่นที่กว้าง (Imprecision) และอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ซึ่งการประเมินเหล่านี้ เป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึงก่อนที่จะนำเอาผลการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่ายไปใช้ในทางคลินิก

ส่วนผลด้านความปลอดภัย ข้อมูลผลลัพธ์เป็นแบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้น จะแสดงผลในรูปตารางแสดงร้อยละของการเกิด และความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

การศึกษาในครั้งนี้มีการรายงานผล Network meta-analysis ตามแนวทางของ PRISMA NMA (Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis) ดังตารางที่ 12 ตารางที่ 12 แสดงตัวอย่างการรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) ในรูปแบบ PRISMA (29)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
TITLE		
Title	1	มีประโยคที่ทำให้ผู้อ่านรู้ว่าเป็น systematic review ร่วมกับ Network meta-analysis
ABSTRACT		
Structured summary	2	มีบทคัดย่อที่มีแบบแผน ประกอบด้วย Background; วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ตารางที่ 12 (ต่อ)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
		Methods; แหล่งของฐานข้อมูล เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย, กลุ่มตัวอย่าง ตัวแทรกแซงที่ให้ สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ Results; จำนวนการศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง สรุปประมาณผล ด้วยค่าความเชื่อมั่น Discussion/Conclusions; ข้อจำกัด สรุปผลการศึกษา ผลกระทบจากผลการศึกษาที่ค้นพบ Other; จำนวน systematic review registration
INTRODUCTION		
Rationale	3	บรรยายเหตุผลในการทบทวนวรรณกรรมในรูปแบบ network meta-analysis
Objectives	4	ระบุปัญหาที่ต้องการตอบอย่างชัดเจนว่าจะประเมินยาหรือการรักษาชนิดใด ในประชากรกลุ่มใด เทียบกับอะไร โดยวัดผลดีผลเสียแบบใด ด้วยการทดลองแบบใด (PICOS)
METHODS		
Protocol and registration	5	ระบุว่าได้มีการเขียนแผนการวิจัย (review protocol) หรือไม่ และสามารถค้นหาอ่านได้หรือไม่จากแหล่งใด หรือได้ลงทะเบียนไว้ที่ใดพร้อมรายละเอียดและเลขทะเบียน
Eligibility criteria	6	ระบุเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเข้าสู่กระบวนการทบทวนวรรณกรรม (เช่น PICOS, ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย) และรายงานลักษณะงานวิจัย (เช่น ปีที่ทำการศึกษา ภาษาการตีพิมพ์)
Information sources	7	อธิบายแหล่งที่มาของข้อมูลที่สืบค้นทั้งหมด (เช่น ฐานข้อมูล การติดต่อ
		สอบถามข้อมูลโดยตรงจากผู้ทำการวิจัย) พร้อมทั้งวันสุดท้ายที่ได้ทำการสืบค้น

ตารางที่ 12 (ต่อ)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
Search	8	นำเสนอรายละเอียดของวิธีการที่ใช้สืบค้นจากฐานข้อมูลอย่างน้อยหนึ่งฐาน รวมทั้งการกำหนดข้อจำกัดในการสืบค้น
Study selection	9	ให้รายละเอียด ระเบียบวิธีคัดเลือกงานวิจัยเพื่อนำมาทบทวนวรรณกรรม (เช่น เกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยเข้า-ออกการศึกษา)
Data collection process	10	บรรยายวิธีเก็บข้อมูลจากวรรณกรรม (เช่น การใช้แบบฟอร์ม การเก็บข้อมูลทำโดยผู้วิจัยสองคนโดยเป็นอิสระต่อกันหรือไม่) และขั้นตอนการสืบค้นข้อมูลหรือยืนยันข้อมูลจากผู้วิจัยของรายงานโดยตรง
Data items	11	ให้รายละเอียดของตัวแปรที่เก็บ (เช่น PICOS, แหล่งเงินทุน)
Geometry of the network	S1	อธิบายวิธีที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเพื่อสร้าง Geometry of the network ภายใต้การศึกษาและอคติที่เกิดขึ้น รวมทั้งอธิบายหลักฐานงานวิจัยที่นำมาสรุป
Risk of bias within individual studies	12	อธิบายวิธีประเมินความเสี่ยงจากอคติในแต่ละรายงาน (รวมถึงประเด็นว่าการประเมินทั้งรายงาน หรือ เฉพาะวิธีที่วัดผลตีผลเสียของแต่ละการทดลอง) และได้ใช้ผลการประเมินนี้ในการสังเคราะห์ข้อมูลเพื่อการทบทวนวรรณกรรมอย่างไร
Summary measures	13	ระบุวิธีในการวัดผลของข้อมูล (เช่น risk ratio, difference in means)
Planned methods of analysis	14	อธิบายวิธีการจัดการข้อมูลและการรวมผลลัพธ์ของการศึกษาของ network meta-analysis รวมทั้ง Handling of multi-arm trials; Selection of variance structure; Selection of prior distributions in Bayesian analyses; และ Assessment of model fit.
Assessment of Inconsistency	S2	อธิบายวิธีการทางสถิติที่ใช้ในการประเมินการยอมรับหลักฐานงานวิจัยทั้งแบบทางตรงและทางอ้อมในการศึกษา อธิบายถึง

ตารางที่ 12 (ต่อ)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
		ความพยายามในการแก้ไขความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัยที่พบ
Risk of bias across studies	15	ระบุวิธีประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติในการรวมข้อมูล (เช่น อคติจากความลำเอียงในการตีพิมพ์ และ อคติจากการเลือกรายงานผล)
Additional analyses	16	อธิบายวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์เพิ่มเติม กรณีที่ไม่ได้ระบุไว้ก่อนหน้า เช่น Sensitivity or subgroup analyses Meta-regression analyses Alternative formulations of the treatment network และ Use of alternative prior distributions for Bayesian analyses (หากมีการนำมาใช้วิเคราะห์ข้อมูล)
RESULTS		
Study selection	17	ระบุจำนวนงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา รวมทั้งให้เหตุผลในการคัดวิจัยที่ไม่เกี่ยวข้องออกไป โดยแสดงในรูปแบบไดอะแกรม
Presentation of network structure	S3	การสร้างกราฟแสดงเครือข่าย(the geometry of network) ของการศึกษาที่รวมไว้เพื่อให้สามารถมองเห็นผลการวิเคราะห์ได้อย่างชัดเจน
Summary of network geometry	S4	การแสดงให้เห็นภาพรวมเกี่ยวกับลักษณะของผลการวิเคราะห์แบบเครือข่าย (the geometry of network) รวมทั้งการแสดงความชุกชุมของรูปแบบการศึกษาทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ แสดงรูปแบบการทดลอง การให้ตัวแทรกแซงที่แตกต่างกันและการเปรียบเทียบแบบคู่ในโครงสร้างเครือข่าย และ อคติที่อาจเกิดขึ้นซึ่งสะท้อนจากโครงสร้างเครือข่าย

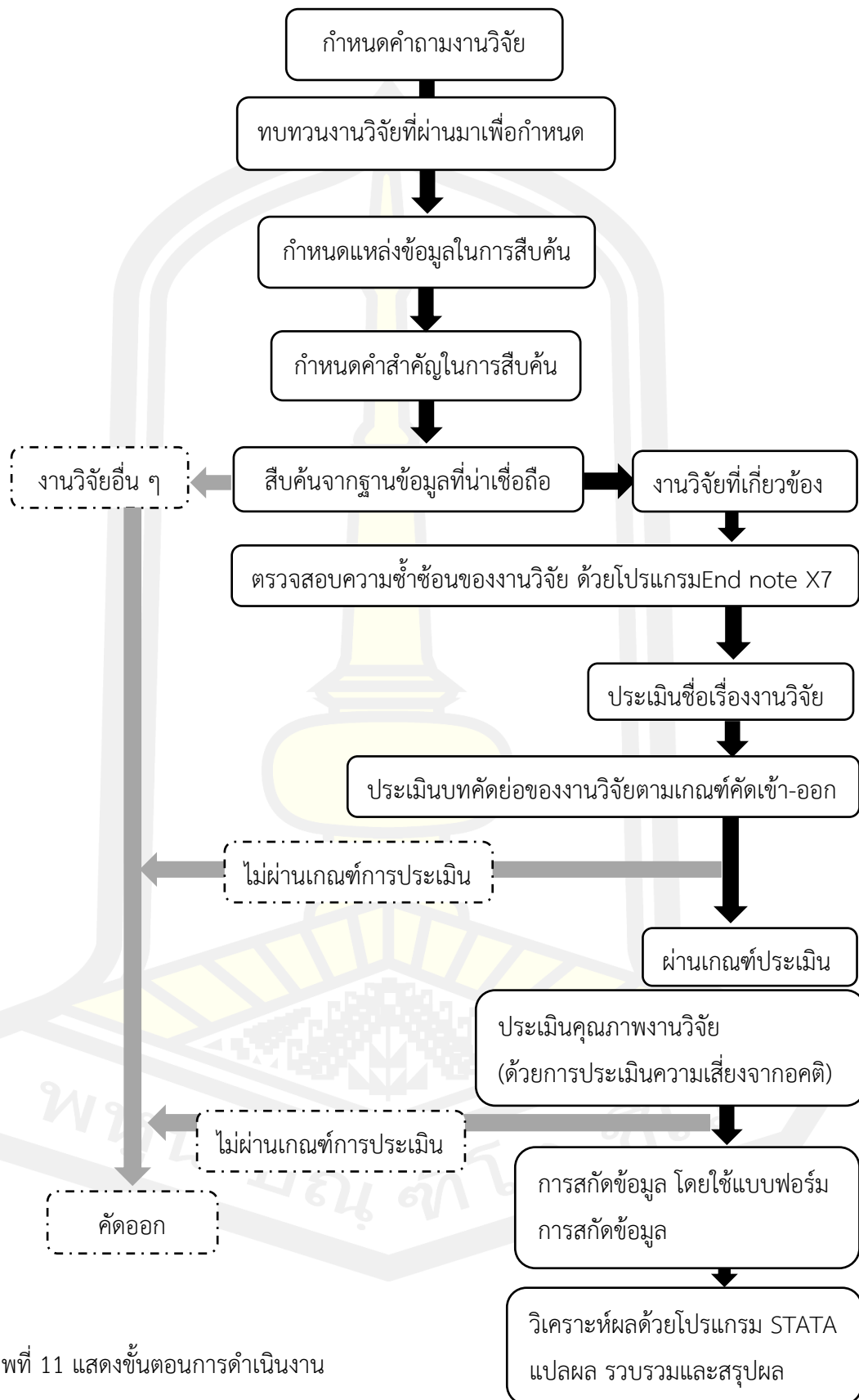
ตารางที่ 12 (ต่อ)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
Study characteristics	18	นำเสนอข้อมูลที่ได้จากการสกัดของแต่ละงานวิจัย (เช่น ขนาดของการศึกษา PICOS ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย) พร้อมทั้งให้อ้างอิง
Risk of bias within studies	19	อธิบายผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติในแต่ละการศึกษา
Results of individual studies	20	อธิบายผลลัพธ์ของแต่ละงานวิจัย ทั้งผลดี และผลเสีย โดยนำเสนอผลลัพธ์จากการได้รับตัวแทรกแซงในแต่ละกลุ่ม ร่วมกับช่วงของค่าความเชื่อมั่น
Synthesis of results	21	นำเสนอผลการวิจัยของ meta-analysis รวมทั้งช่วงของค่าความเชื่อมั่น และความเข้ากันได้ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ร่วมกัน
Exploration for inconsistency	S5	อธิบายผลจากการตรวจสอบความไม่สอดคล้องกัน รวมทั้งการเปรียบเทียบผลความสอดคล้องและไม่สอดคล้องกันของโมเดล และมีการแสดงค่า P สถิติร่วมด้วย
Risk of bias across studies	22	แสดงผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติ จากความลำเอียงที่มีในศึกษา
Results of additional analyses	23	การแสดงผลลัพธ์ของการวิเคราะห์เพิ่มเติมหากทำได้ (เช่น sensitivity หรือ subgroup analyses, meta-regression analyses, alternative network geometries studied, alternative choice of prior distributions for Bayesian analyses และอื่น ๆ)
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	สรุปผลการทบทวนวรรณกรรมในประเด็นที่ตั้งไว้เป็นวัตถุประสงค์หลักรวมทั้งจุดแข็งของงานวิจัยที่ได้รับรวมมารวมถึงในมุมมองกับผู้ใช้ผลงานการทบทวนวรรณกรรม (เช่น แพทย์ผู้ให้การดูแลรักษา ผู้ป่วย ผู้กำหนดนโยบาย)

ตารางที่ 12 (ต่อ)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
Limitations	25	อภิปรายข้อจำกัดของการทบทวนวรรณกรรม (เช่น ความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ) และข้อจำกัดทางเทคนิคของการทำงาน (เช่น ไม่สามารถหาผลงานที่เข้าเกณฑ์มาได้หรือการค้นพบอคติในรายงาน)
Conclusions	26	สรุปผลการศึกษา รวมทั้งให้ความหมายของผลสรุปและแนวทางที่ควรทำการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต
FUNDING		
Funding	27	บรรยายแหล่งเงินทุนที่สนับสนุนการดำเนินการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และ การสนับสนุนแบบอื่น (เช่น การช่วยให้ได้มาซึ่งข้อมูล) บทบาทของผู้ให้ทุน





ภาพที่ 11 แสดงขั้นตอนการดำเนินงาน

บทที่ 4

ผลการวิจัย

งานวิจัยเป็นการการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จากงานวิจัยในรูปแบบที่มีการสุ่มและการควบคุม (Randomized Controlled Trial, RCT) เกี่ยวกับการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาเพื่อป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี โดยไม่มีข้อจำกัดด้านภาษา และช่วงเวลาที่ทำการศึกษา ทั้งงานวิจัยที่ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์ โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือ เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาเพื่อป้องกันและรักษาเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอของผู้ป่วยเอชไอวี และสามารถจัดลำดับว่ายาต้านเชื้อราตัวใดที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยมากที่สุด 3 ลำดับแรก โดยแบ่งผลศึกษาออกเป็น 4 หัวข้อดังนี้

- 4.1 ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย
- 4.2 การประเมินคุณภาพงานวิจัย
- 4.3 ลักษณะทั่วไปของงานวิจัย
- 4.4 ผลการวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูล
 - 4.4.1 ผลการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ
 - 4.4.2 ผลการใช้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ

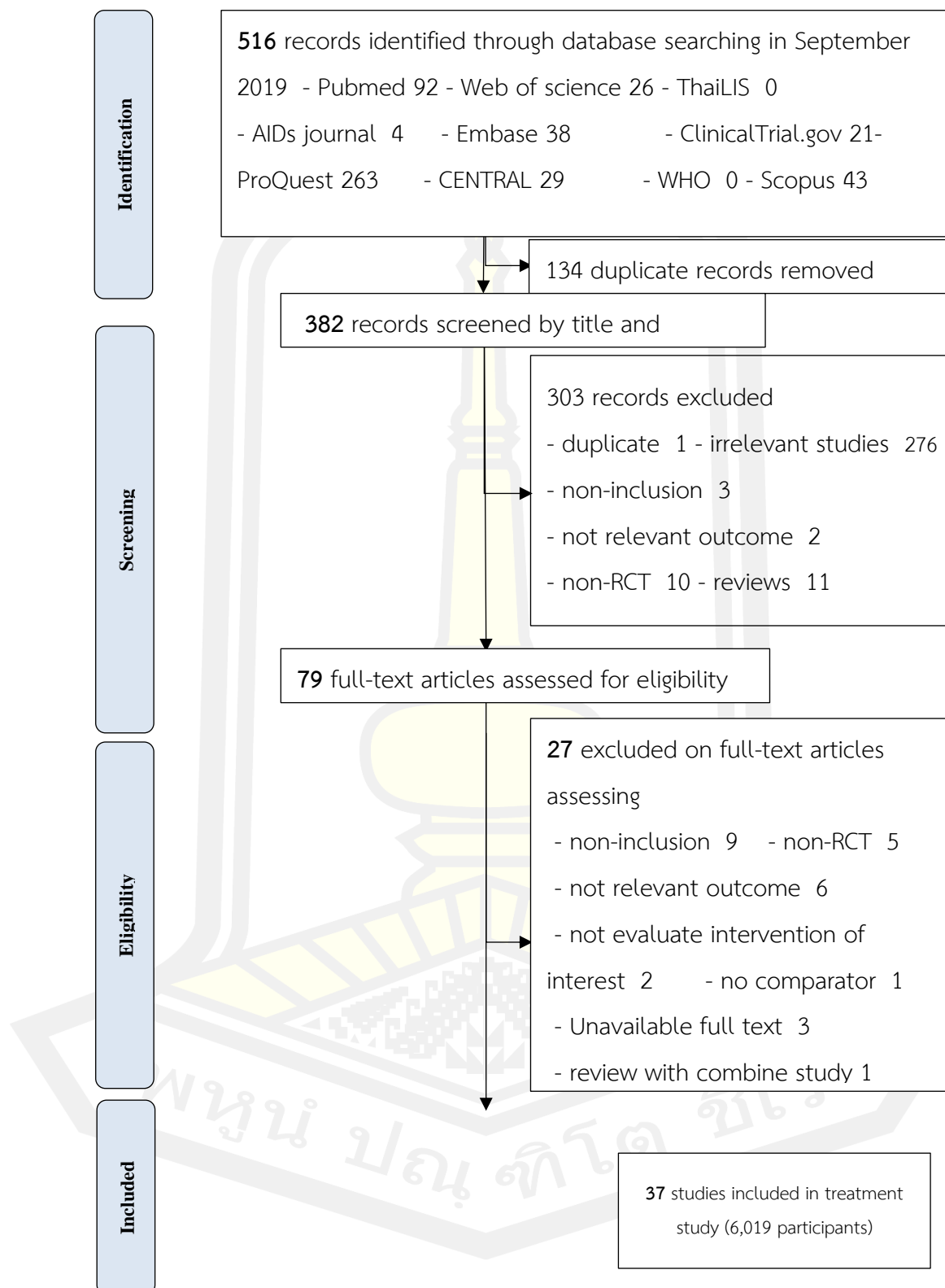
4.1 ผลการสืบค้นและการคัดเลือกงานวิจัย

จากการสืบค้นการศึกษา โดยสืบค้นจากฐานข้อมูล 10 ฐาน ได้แก่ MEDLINE, Excerpta Medica Database (EMBASE), The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, ProQuest, World Health Organization (WHO), Web of Sciences, Scopus, AIDs journal และทำการสืบค้นจากฐานข้อมูลของประเทศไทย ได้แก่ Thai Library Integrated System (Thai LIS) พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 516 งาน ทำการคัดเลือกงานวิจัยที่เข้าชื่อนอกจำนวน 134 งาน เมื่อประเมินชื่อเรื่องและบทคัดย่อ มีงานวิจัยที่ถูกคัดออกจำนวน 303 งาน เหลืองานวิจัยจำนวน 79 งาน เมื่อประเมินจากงานวิจัยฉบับเต็ม มีงานที่ถูกคัดออกจำนวน 27 งาน เหลืองานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า-คัดออกที่ตั้งไว้ และถูกนำไปสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย จำนวน 58 งาน แบ่งเป็นงานวิจัยเกี่ยวกับการป้องกัน 15 งานซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 3,597 คน งานวิจัยเกี่ยวกับการรักษา 37 งาน ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 6,019 คน ดังแสดงในภาพที่ 12

โดยงานวิจัยส่วนใหญ่ที่ถูกคัดออกเนื่องจากไม่ใช่การศึกษาที่มีการสุ่มและการควบคุม (Randomized Controlled Trial, RCT) หรือเป็นงานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคอื่น รวมทั้งเป็นงานที่ไม่ได้ทำการศึกษาผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านเชื้อรา เป็นต้น

4.2 การประเมินคุณภาพงานวิจัย

การประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ถูกคัดเข้ามาในการศึกษารั้งนี้ ประเมินโดยใช้แบบฟอร์มประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment form) ซึ่งพัฒนามาจากเกณฑ์ประเมินความเสี่ยงจากอคติของ The RoB 2.0 tool แบบ Individually randomized, Parallel group trials ซึ่งการศึกษาทั้งหมด 52 งาน แบ่งเป็นงานวิจัยเกี่ยวกับการป้องกัน 15 งาน ผลการประเมินที่จัดเป็นงานที่มีคุณภาพสูง (Low risk of bias) มี 3 งาน (ร้อยละ 20.00) งานวิจัยที่ยังพบข้อสงสัย (Some concern risk of bias) จำนวนมากถึง 12 งาน (ร้อยละ 80.00) ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการมีอคติในกระบวนการสุ่ม ที่ระบุงการปกปิดข้อมูลการสุ่มจนกว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งกลุ่มหรือได้รับตัวแทรกแซงไม่ชัดเจน และไม่พบงานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำ (High risk of bias) สำหรับงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษา 37 งาน แบ่งเป็นการรักษาในช่องปาก 21 งาน ผลการประเมินที่จัดเป็นงานที่มีคุณภาพสูง (Low risk of bias) มี 6 งาน (ร้อยละ 28.57) งานวิจัยที่ยังพบข้อสงสัย (Some concern risk of bias) จำนวนมากถึง 7 งาน (ร้อยละ 33.33) งานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำ (High risk of bias) มี 8 งาน (ร้อยละ 38.10) ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการมีอคติในกระบวนการสุ่ม ที่ระบุงการปกปิดข้อมูลการสุ่มจนกว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งกลุ่มหรือได้รับตัวแทรกแซงไม่ชัดเจน และอคติในการวัดผลลัพธ์ งานที่เกี่ยวกับการรักษาในลำคอมี 13 งาน ผลการประเมินที่จัดเป็นงานที่มีคุณภาพสูง (Low risk of bias) มี 10 งาน (ร้อยละ 76.92) งานวิจัยที่ยังพบข้อสงสัย (Some concern risk of bias) จำนวนมากถึง 2 งาน (ร้อยละ 15.38) งานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำ (High risk of bias) มี 1 งาน (ร้อยละ 7.70) ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการมีอคติในกระบวนการสุ่ม ที่ระบุงการปกปิดข้อมูลการสุ่มจนกว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งกลุ่มหรือได้รับตัวแทรกแซงไม่ชัดเจน งานที่เกี่ยวกับการรักษาในช่องปากและลำคอมี 3 งาน ผลการประเมินที่จัดเป็นงานที่มีคุณภาพสูง (Low risk of bias) มี 2 งาน (ร้อยละ 66.67) งานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำ (High risk of bias) มี 1 งาน (ร้อยละ 7.70) และไม่พบงานวิจัยที่ยังพบข้อสงสัย (Some concern risk of bias) ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการมีอคติในกระบวนการสุ่ม ที่ระบุงการปกปิดข้อมูลการสุ่มจนกว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งกลุ่มหรือได้รับตัวแทรกแซงไม่ชัดเจน อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง และอคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป รายละเอียดการประเมินคุณภาพของแต่ละงานวิจัยแสดงไว้ในภาคผนวก ก



ภาพที่ 12 แสดงผลการสืบค้นและการคัดเลือกงานวิจัย

4.3 ลักษณะทั่วไปของงานวิจัย

งานวิจัยการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ

จากงานวิจัยเกี่ยวกับการป้องกัน 15 งาน ที่ถูกคัดเลือกเข้ามาตามเกณฑ์ที่กำหนด งานวิจัยทั้งหมดดำเนินการในช่วงปี ค.ศ. 1990 เป็นต้นมา รูปแบบงานวิจัยส่วนใหญ่เป็นแบบปกปิด 2 ด้าน คือ ปกปิดทั้งผู้ป่วยและผู้ประเมิน 10 งาน (ร้อยละ 66.67) ที่เหลือ 5 งาน (ร้อยละ 33.33) เป็นแบบไม่มีการปกปิดทั้งผู้ป่วยและผู้ประเมิน มีกลุ่มตัวอย่างรวมทั้งสิ้น 3,597 ราย งานวิจัยเกือบทั้งหมดศึกษาผลของยาต่อการเกิดเชื้อราในช่องปาก ในผู้ป่วย เอชไอวี (14 งาน) โดยการศึกษาประมาณร้อยละ 50 ศึกษาผลของยาต่อการเกิดเชื้อราในลำคอ (8 งาน) ผลลัพธ์ที่ประเมินในแต่ละการศึกษามีความหลากหลายแบ่งเป็น ผลลัพธ์ในการให้ยาด้านเชื้อราป้องกันครั้งแรก (primary prevention) 3 งาน และการให้ยาด้านเชื้อราป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (secondary prevention) 13 งาน โดยผลลัพธ์ที่ศึกษามีทั้งจำนวนการกลับเป็นซ้ำในช่วงที่ใส่ยา (successful of prevention), จำนวนการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) เมื่อติดตามไปจนวันสุดท้ายของการศึกษา, เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs) และการถอนตัวจากการศึกษา รายละเอียดแสดงในตารางรูปแบบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก ในภาคผนวก ข

จากการรวบรวมข้อมูลของแต่ละงานวิจัย พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 18-70 ปี ส่วนมากเป็นเพศชาย 2,256 ราย (ร้อยละ 62.72) มี 11 งาน ที่รายงานจำนวน CD4 ซึ่งมีค่า CD4 ระหว่าง 0 - 299 cell/ μ L มี 8 งาน ที่รายงานการได้รับยาด้านไวรัสรวม โดยมี 3 งาน รายงานเป็นยา zidovudine 394 ราย (ร้อยละ 23.19) และกลุ่มอื่น ๆ 1,305 ราย (ร้อยละ 76.81) มี 8 งาน ที่รายงานช่วงระยะเวลาการให้ยาซึ่งส่วนมากจะให้ยาวนาน \geq 24 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 75 ของการศึกษามีรายงาน

งานวิจัยทั้งหมดมีรูปแบบการศึกษาแบบคู่ขนาน (Parallel trails) โดยมีการแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบยา 2 กลุ่ม จำนวน 13 งาน ส่วนมากเป็นงานที่ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาด้านเชื้อรากับยาหลอก (Placebo) จำนวน 8 งาน นอกนั้นเป็นงานวิจัยที่ทำการเปรียบเทียบยา 3 กลุ่ม จำนวน 2 งาน แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและการสังเกตของงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกในภาคผนวก ข

สำหรับงานวิจัยที่ถูกนำมาสกัดข้อมูลและวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์หลักด้านจำนวนการกลับเป็นซ้ำในช่วงที่ใส่ยา (successful of prevention) จากงานวิจัยจำนวน 14 งาน ในกลุ่มตัวอย่าง 3,467 ราย ผลลัพธ์รองด้านความปลอดภัยของยาด้าน

เชื้อรา วิเคราะห์ผลจากงานวิจัยจำนวน 13 งาน ในกลุ่มตัวอย่าง 3,093 ราย แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและการสังเคราะห์ของงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกในภาคผนวก ข

สำหรับการศึกษาในครั้งนี้ได้มีการจัดกลุ่มและกำหนดคำย่อแทนยาต้านเชื้อราแต่ละชนิดเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล แสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงการจัดกลุ่มและกำหนดคำย่อแทนยาต้านเชื้อราแต่ละชนิดในการวิเคราะห์ prophylaxis

Primary oral candidiasis	
Itra200	แทน Itraconazole 200 mg oral
NystatinS	แทน Nystatin 200,000 U/pastille oral
NystatinD	แทน Nystatin 200,000 U/pastille oral เป็นขนาด 2 pastilles
Placebo	แทน Placebo
Primary esophageal candidiasis	
Itraconazole200	แทน Itraconazole 200 mg oral
Placebo	แทน Placebo
Secondary oral candidiasis	
Fluconazolew	แทน Fluconazole 200 mg/3 times a week oral, Fluconazole 400 mg/week oral, Fluconazole 150 mg/week oral, Fluconazole 2(100) mg/week oral,
Untreated	แทน Fluconazole ให้เฉพาะเมื่อมีอาการ Day 1; 400mg/day Day 2-7; 200mg/day หรือ Day 1; 200mg/day Day 2-7; 100mg/day
Fluconazole	แทน Fluconazole 200 mg/day oral, Fluconazole 50 mg/day oral, Fluconazole 100 mg/day oral,
NystatinS	แทน Nystatin 200,000 U/pastille oral
NystatinD	แทน Nystatin 200,000 U/pastille oral เป็นขนาด 2 pastilles
Clotri	แทน Clotrimazole troche 10 mg/5 times a day oral
Itraconazole	แทน Itraconazole 200 mg/day oral
Placebo	แทน Placebo

ตารางที่ 13 (ต่อ)

Secondary esophageal candidiasis	
Fluconazolew	แทน Fluconazole 200 mg/3 times a week oral, Fluconazole 400 mg/week oral, Fluconazole 2(100) mg/week oral,
Untreated	แทน Fluconazole ให้เฉพาะเมื่อมีอาการ Day 1; 400mg/day Day 2-7; 200mg/day หรือ No antifungal therapy
Fluconazole	แทน Fluconazole 200 mg/day oral
Clotri	แทน Clotrimazole troche 10 mg/5 times a day oral
Itraconazole	แทน Itraconazole 200 mg/day oral
Placebo	แทน Placebo

งานวิจัยการใช้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ

จากงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษา 37 งาน ที่ถูกคัดเลือกเข้ามาตามเกณฑ์ที่กำหนด งานวิจัยทั้งหมดดำเนินการในช่วงปี ค.ศ. 1988 เป็นต้นมา รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบปกปิด 2 ด้าน คือ ปกปิดทั้งผู้ป่วยและผู้ประเมิน 23 งาน (ร้อยละ 62.16) ที่เหลือ 14 งาน (ร้อยละ 37.84) เป็นแบบไม่มีการปกปิดทั้งผู้ป่วยและผู้ประเมิน มีกลุ่มตัวอย่างรวมทั้งสิ้น 6,019 ราย

งานวิจัยที่ศึกษาผลของยาต่อการรักษาการติดเชื้อราในช่องปาก ในผู้ป่วย เอชไอวี 24 งาน ผลลัพธ์หลักที่ศึกษามีอัตราการรักษาหายทางคลินิก (Clinical cure rate) ผลลัพธ์รอง ได้แก่ อัตราการรักษาหายของเชื้อ (Mycological cure rate) อัตราการกลับเป็นซ้ำ (Relapse rate) และผลด้านความปลอดภัยของยาด้านเชื้อรา ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึง intolerance หรือ การทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัวจากการศึกษา รายละเอียดแสดงในตารางรูปแบบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก ในภาคผนวก ค จากการรวบรวมข้อมูลของแต่ละงานวิจัย พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 16-68 ปี ส่วนมากเป็นเพศชาย 2,256 ราย (ร้อยละ 62.72) มี 11 งาน ที่รายงานจำนวน CD4 ซึ่งมีค่า CD4 ระหว่าง 0 - 879 cell/ μ L มี 20 งาน ที่รายงานช่วงระยะเวลาการให้ยา ซึ่งส่วนมากจะให้ยานาน 1 - 2 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 83.33 ของการศึกษาที่มีรายงาน

งานวิจัยที่ศึกษาผลของยาต่อการรักษาการติดเชื้อราในลำคอ ในผู้ป่วย เอชไอวี 16 งาน ผลลัพธ์หลักที่ศึกษามีอัตราการรักษาหายทางคลินิก (Clinical cure rate) ผลลัพธ์รอง ได้แก่ อัตราการรักษาหายของเชื้อ (Mycological cure rate) อัตราการกลับเป็นซ้ำ (Relapse rate) อัตราการรักษาหายด้วยการส่องกล้อง (Endoscopic cure) และผลด้านความปลอดภัยของยาด้านเชื้อรา ในการศึกษา หมายถึง intolerance หรือ การทนไม่ได้ ซึ่งประกอบด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events; AEs) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADRs), การถอนตัวจากการศึกษา รายละเอียดแสดงในตารางรูปแบบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก ในภาคผนวก ค จากการรวบรวมข้อมูลของแต่ละงานวิจัย พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 13 - 73 ปี เป็นเพศชาย 1,490 ราย (ร้อยละ 53.66) มี 9 งาน ที่รายงานจำนวน CD4 ซึ่งมีค่า CD4 ระหว่าง 0 - 952 cell/ μ L มี 11 งาน ที่รายงานช่วงระยะเวลาการให้ยาตั้งแต่ 1 - 3 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 68.75 มี 6 งาน ที่รายงานช่วงระยะเวลาการให้ยาตั้งแต่ 3 สัปดาห์ขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 37.5 ของการศึกษาที่มีรายงาน

งานวิจัยทั้งหมดมีรูปแบบการศึกษาแบบคู่ขนาน (Parallel trails) โดยมีการแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบยา 2 กลุ่ม จำนวน 34 งาน ส่วนมากเป็นงานที่ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาด้านเชื้อรา 2 กลุ่ม นอกนั้นเป็นงานวิจัยที่ทำการเปรียบเทียบยา 3 กลุ่ม จำนวน 3 งาน

สำหรับการศึกษาในครั้งนี้ได้มีการจัดกลุ่มและกำหนดค่าย่อแทนยาด้านเชื้อราแต่ละชนิดเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล treatment แสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดงการจัดกลุ่มและกำหนดค่าย่อแทนยาด้านเชื้อราแต่ละชนิดในการวิเคราะห์ treatment

Oral candidiasis treatment	
fluco	แทน Fluconazole 200 mg oral suspension (40mg/ml) on day 1 followed by 100mg/day for 13 days, Fluconazole 200 mg 2 tablets (100 mg) on day 1 and 1 tablet (100 mg) daily for the remaining 13 days, Fluconazole 50 mg/day oral, Fluconazole 100 mg/day oral, แทน Fluconazole 150 mg single dose oral, Fluconazole 5 tablets of 150 mg single dose oral
itra	แทน Itraconazole 200 mg/day oral, Itraconazole oral solution 100 mg/10 mL 20 ml once daily, Itraconazole oral solution 100 mg/10 mL 10 ml twice daily

ตารางที่ 14 (ต่อ)

Oral candidiasis treatment	
keto	แทน ketoconazole 200 mg/day oral, ketoconazole 200 mg twice a day oral
clotritro	แทน Clotrimazole troche 10 mg/5 times a day oral
nys	แทน Nystatin 200000 U four times daily Nystatin 5 mL (500,000 U) four times daily
gv	แทน Genial violet 0.5% solution 1.5 ml bid, Genial violet 0.5% solution apply 3 times daily, Genial violet 0.00165% 5ml swish and gargle 2 min and expectorate twice daily
mico	แทน Miconazole 50 mg buccal once daily, Miconazole 10 mg buccal once daily
pos	แทน Pozaconazole 200 mg oral suspension (40mg/ml) on day 1, followed by 100 mg/day for 13 days.
nonpharm	แทน Laser group (LG), APDT group (aPDTG), Lemon grass and Lemon juice
fluSD	แทน Fluconazole 150 mg single dose oral, Fluconazole 5 tablets of 150 mg single dose oral
lemong	แทน Lemon grass 12.5 ml dried in 500 ml boiling water. Drink 125 ml first day and thereafter 250 ml twice daily
lemonj	แทน Lemon juice 20 ml diluted with 10 ml water; 2-3 drops 3 times daily
Esophageal candidiasis treatment	
ampho	แทน Amphotericin B 0.5 mg/kg/day IV daily
anidulafungin	แทน Anidulafungin 100 mg IV loading dose on day 1, followed by 50 mg once daily
caspo	แทน Caspofungin 35 mg IV daily, Caspofungin 50 mg IV daily, Caspofungin 70 mg IV daily
flu	แทน Fluconazole 3 mg/kg/daily, Fluconazole 100 mg once daily oral, Fluconazole 100 mg twice daily oral,

ตารางที่ 14 (ต่อ)

Oral candidiasis treatment	
	Fluconazole 200 mg IV daily, Fluconazole 200 mg IV loading dose on day 1, followed by 100 mg IV once daily Fluconazole D1;200 mg D2-7;100 mg once daily
flucyt	แทน Flucytosine 100 mg/kg/daily
itra	แทน Itraconazole 100 mg twice daily oral, Itraconazole 10mg/ml D1;20 ml D2-7;solution 10 ml once daily
itraflucyt	แทน Itraconazole 3 mg/kg/daily + Flucytosine 100 mg/kg/daily
keto	แทน ketoconazole 200 mg/day oral
mica	แทน micafungin 50 mg IV once daily, micafungin 100 mg IV once daily. micafungin 150 mg IV once daily
mico	แทน Miconazole gel 50 mg 4 time a day
nys	แทน Nystatin 1,000,000 IU/tab q 8 hr, Nystatin 200000 U 4 times daily
gv	แทน Gential violet 0.5% solution 1.5 ml bid,
Placebo	แทน Placebo

4.4 สรุปผลการวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูล

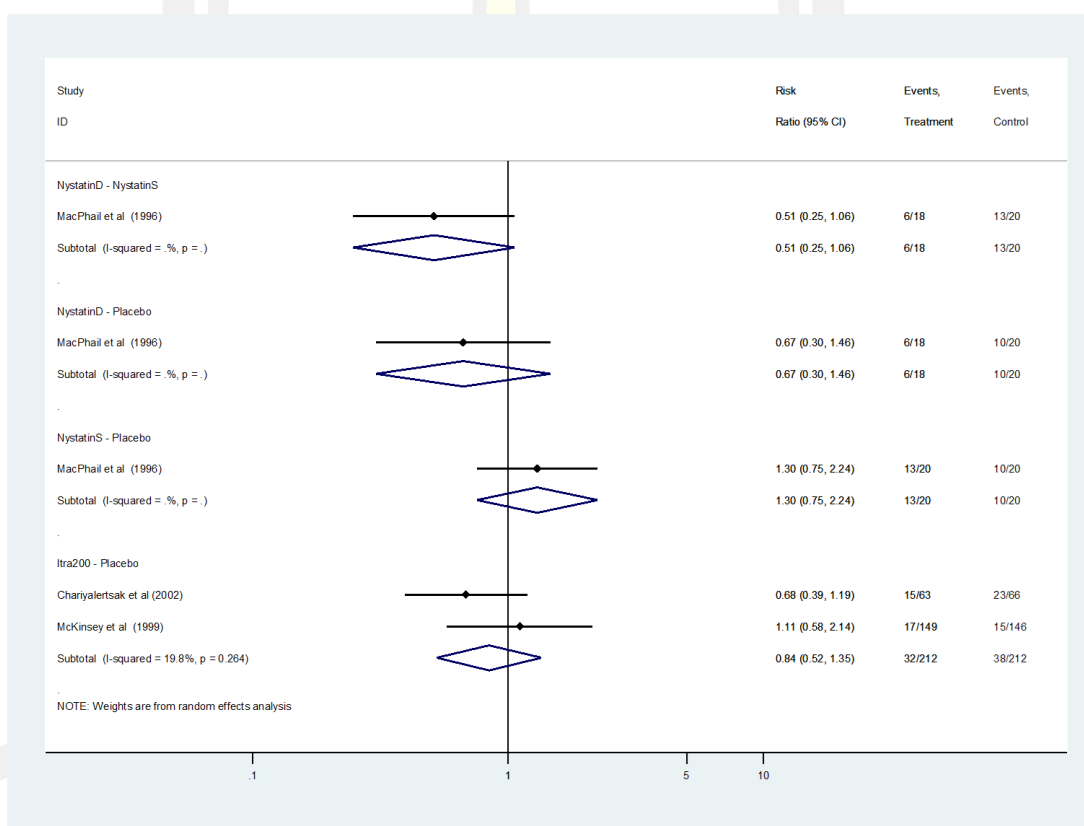
4.4.1 ผลการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ

4.4.1.1 ผลลัพธ์หลัก ของ primary prevention

1. ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis)

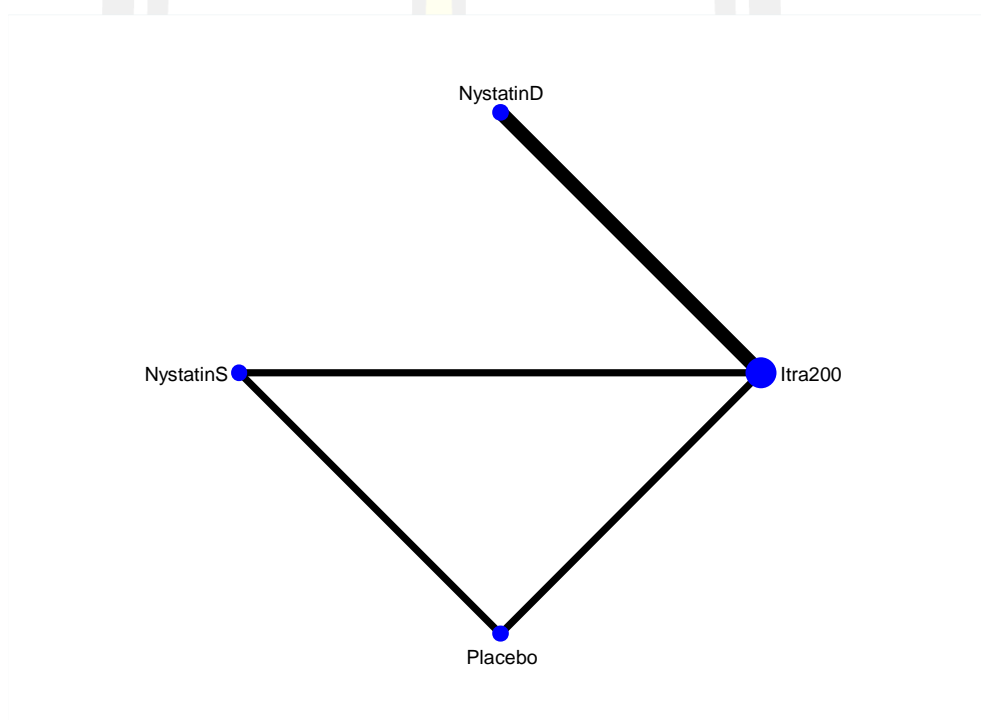
การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) ประเมินจากจำนวนผู้ที่ประสบความสำเร็จในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (successful of prevention) จากอาการทางคลินิก ที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อราในช่องปากหลังการใช้ยาเพื่อป้องกันครั้งแรก

(Relapse rate) ประเมินโดยผู้ทำการศึกษาวิจัย (Investigator) หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (Physician) ซึ่งผลลัพธ์ คือ เกิด หรือไม่เกิดอาการ พบมีผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบระหว่างยาด้านเชื้อราในแต่ละคู่ (Pairwise analysis) จากงานวิจัยทั้งหมด 3 งาน (ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 482 ราย) สรุปได้ว่ากลุ่มที่ใช้ยา Nystatin 200,000 U, Nystatin 400,000 U, และ Itraconazole 200 mg มีจำนวนผู้ที่ประสบความสำเร็จในการป้องกัน (successful of prevention) ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) (RR=0.51 95%CI 0.25, 1.06, RR=0.67 95%CI 0.30, 1.46, RR=1.30 95%CI 0.76, 2.23 และ RR=0.84 95%CI 0.53, 1.35 ตามลำดับ) ดังแสดงรายละเอียดในภาพที่ 14



ภาพที่ 13 แสดงการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกเมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis

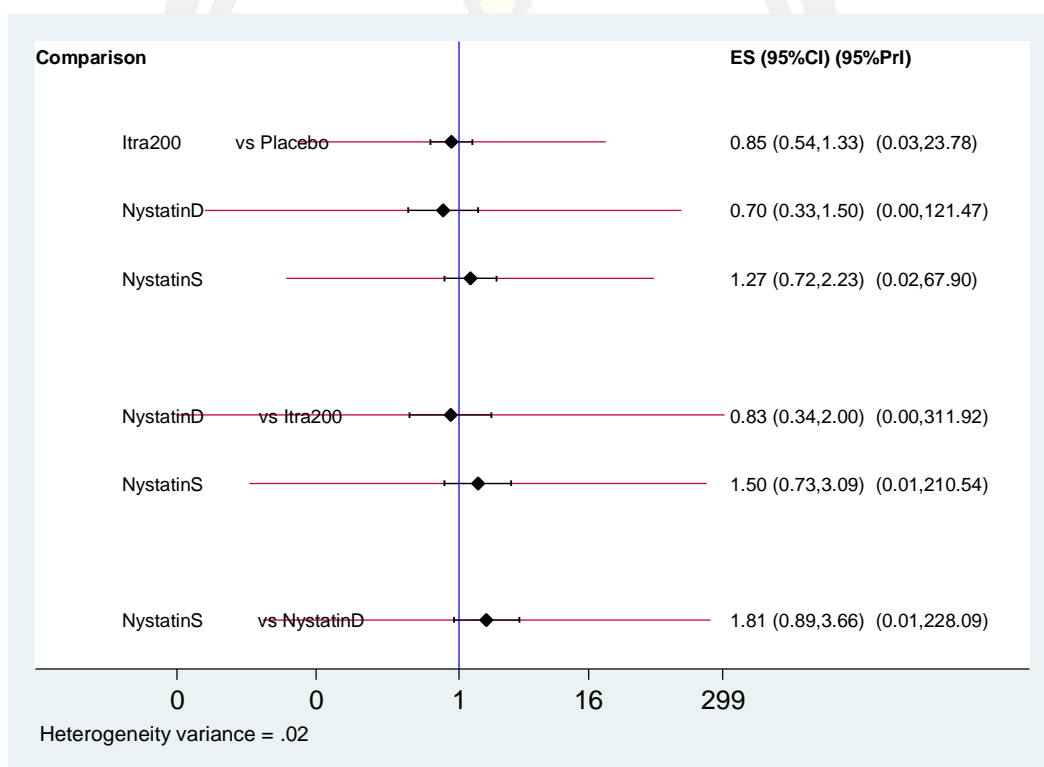
โดยสร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมทึบแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า Itraconazole 200 mg มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ ยาหลอก (Placebo) และ Nystatin ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมทึบหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบนั้น ๆ ซึ่งพบยาหลอก (Placebo) ถูกนำมาเปรียบเทียบกับยา Itraconazole 200 mg, Nystatin 200,000 U และ Nystatin 400,000 U, Nystatin 200,000 U ร่วมกับ Itraconazole 200 mg และ Nystatin 400,000 U ตามลำดับ แสดงในภาพที่ 15



ภาพที่ 14 แสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรงระหว่างยาด้านเชื้อรา (Network map)

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 3 งาน (Chariyalertsak et al., 2002 MacPhai et al., 1996 และ McKinsey et al., 1999) เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานของความไม่สอดคล้องกัน ($p\text{-value} = 0.401$) จึงสรุปได้ว่างานวิจัยทั้ง 3 งานมีความสอดคล้องกันของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ด้วยการใช้วิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายได้ตามสมมติฐานของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า การประสบความสำเร็จการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) ในผู้ที่ใช้ยา Itraconazole 200 mg, Nystatin 200,000 U, Nystatin 400,000 U และ placebo สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเดิม (meta-analysis) คือ ทุกตัวให้ผลไม่แตกต่างกัน ดังรายละเอียดในภาพที่ 16

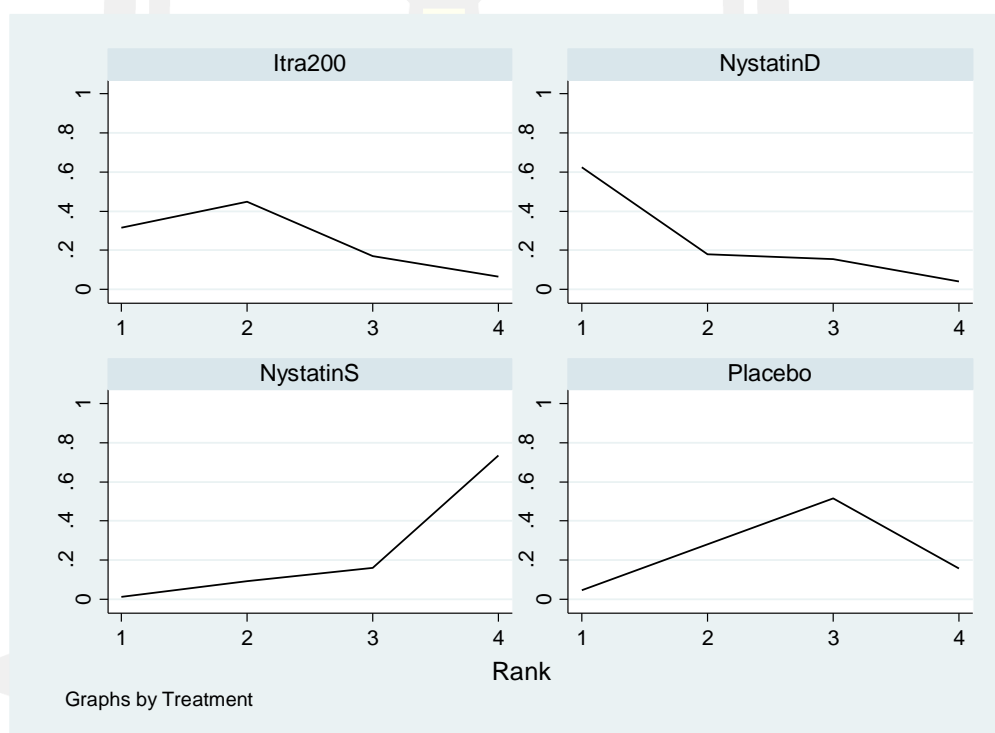


ภาพที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของ primary oral candidiasis

ผลการวิเคราะห์เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลของยา โดยประเมิน SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve), pbest และ Rankograms แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Nystatin 400,000 U มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) ที่ดีที่สุด เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็น ร้อยละ 62.4 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 79.5 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 1.6 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา Itraconazole 200 mg และ Nystatin 200,000 U ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 15 และภาพที่ 17

ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลจาก SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อราต่อ primary oral candidiasis

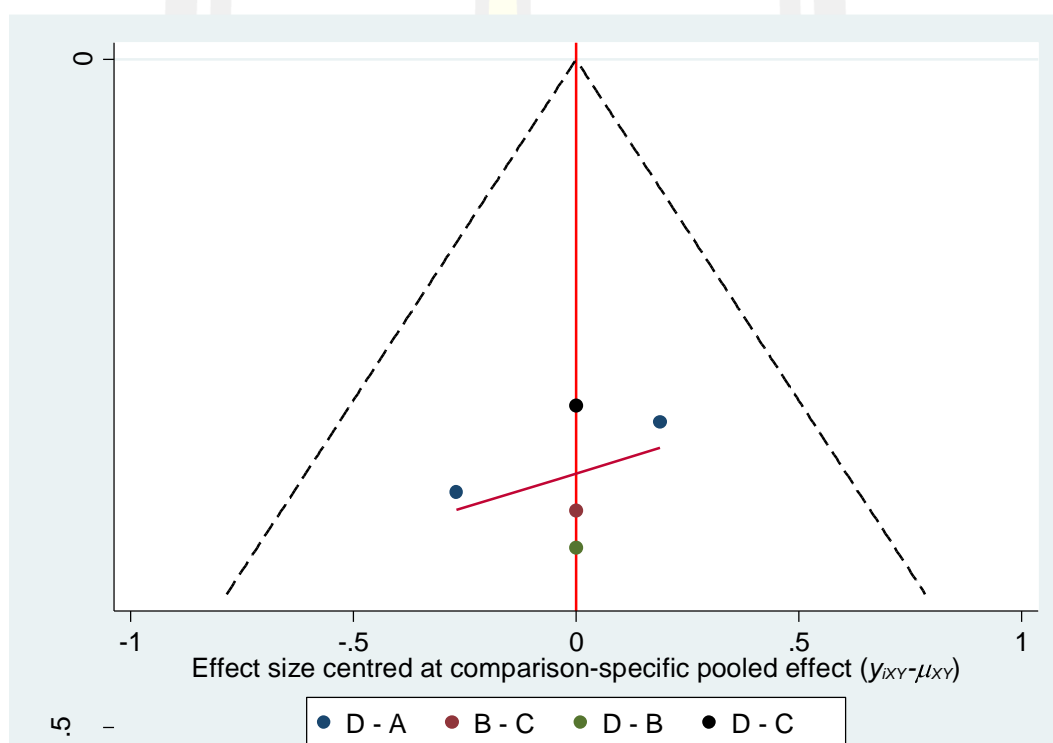
Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
<u>Nystatin 400,000 U</u>	<u>79.5</u>	<u>62.4</u>	<u>1.6</u>
Itraconazole 200 mg	67.1	31.5	2.0
Placebo	40.5	04.7	2.8
Nystatin 200,000 U	12.9	01.4	3.6



ภาพที่ 16 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็น (Rankograms) ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ primary oral candidiasis

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห้ปริมาณครั้งนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการศึกษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 3 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายเท่ากัน โดยการศึกษาทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวยและมีการกระจายที่เหมาะสม จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังรายละเอียดในภาพที่ 18

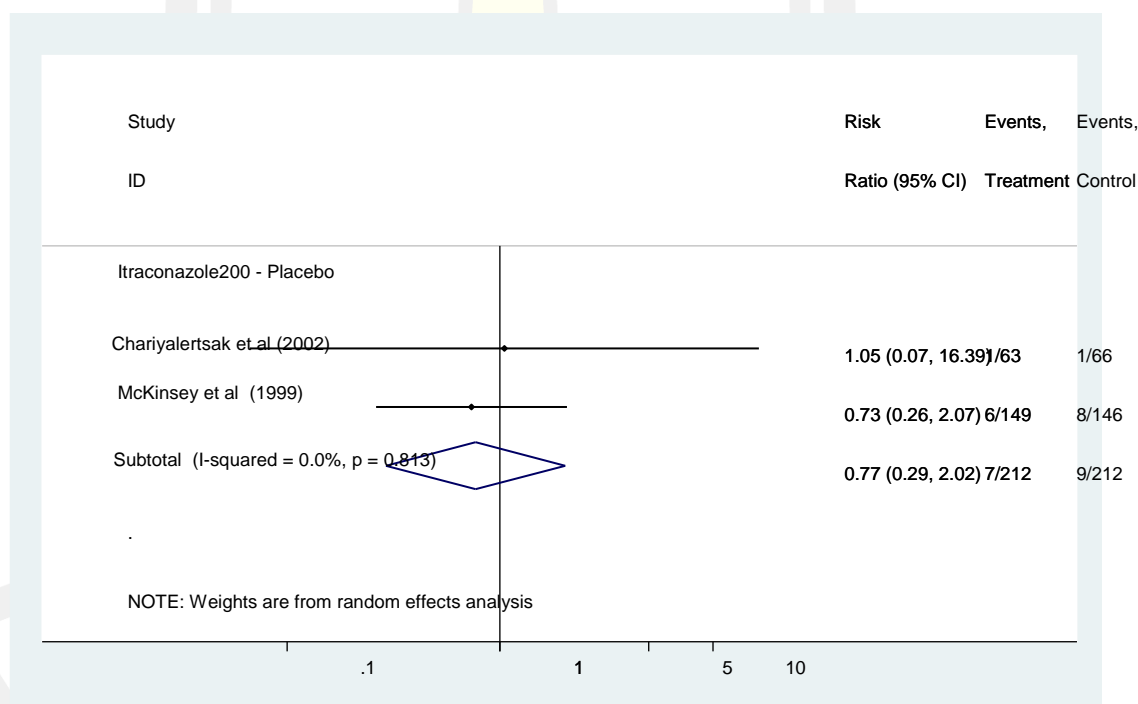


ภาพที่ 17 แสดงอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ primary oral candidiasis

2. ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอครั้งแรก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis)

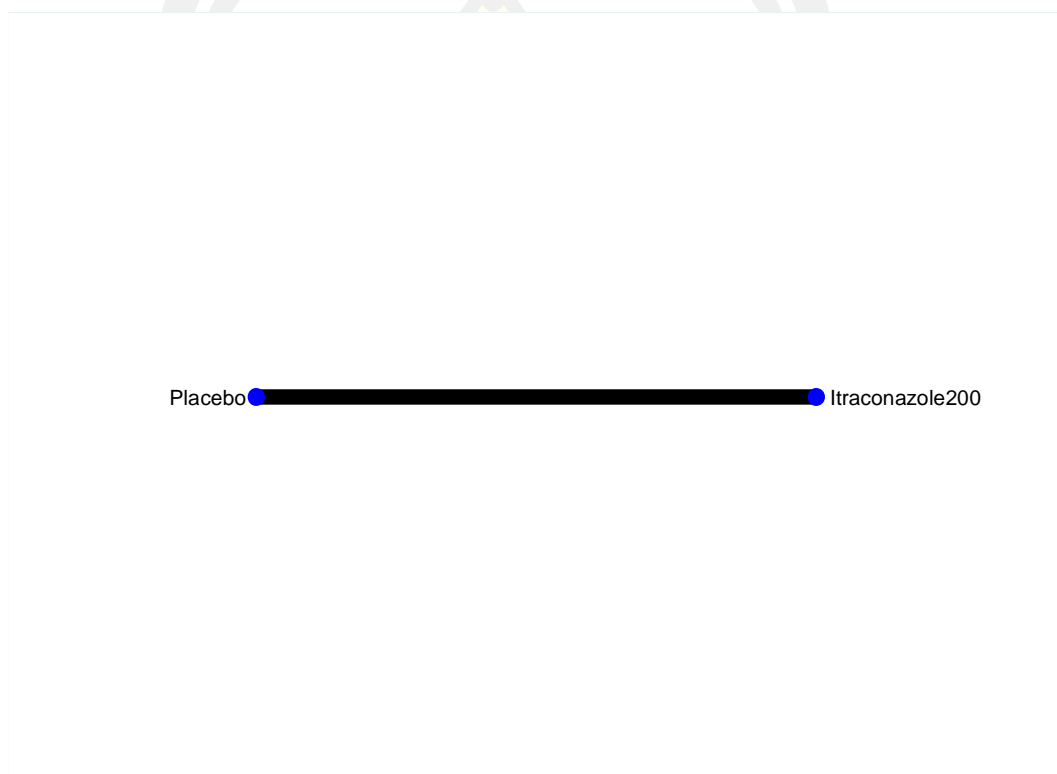
พบงานวิจัยที่ศึกษาและรายงานผลลัพธ์นี้ ทั้งหมด 2 งาน โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 424 ราย

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยา Itraconazole 200 mg และยาหลอก (Placebo) จากงานวิจัยทั้งหมด 2 งาน สรุปได้ว่ากลุ่มที่ใช้ยา Itraconazole 200 mg มีประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) (RR=0.77 95%CI 0.29, 2.02) ดังแสดงรายละเอียดในภาพที่ 19



ภาพที่ 18 แสดงการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอครั้งแรก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis

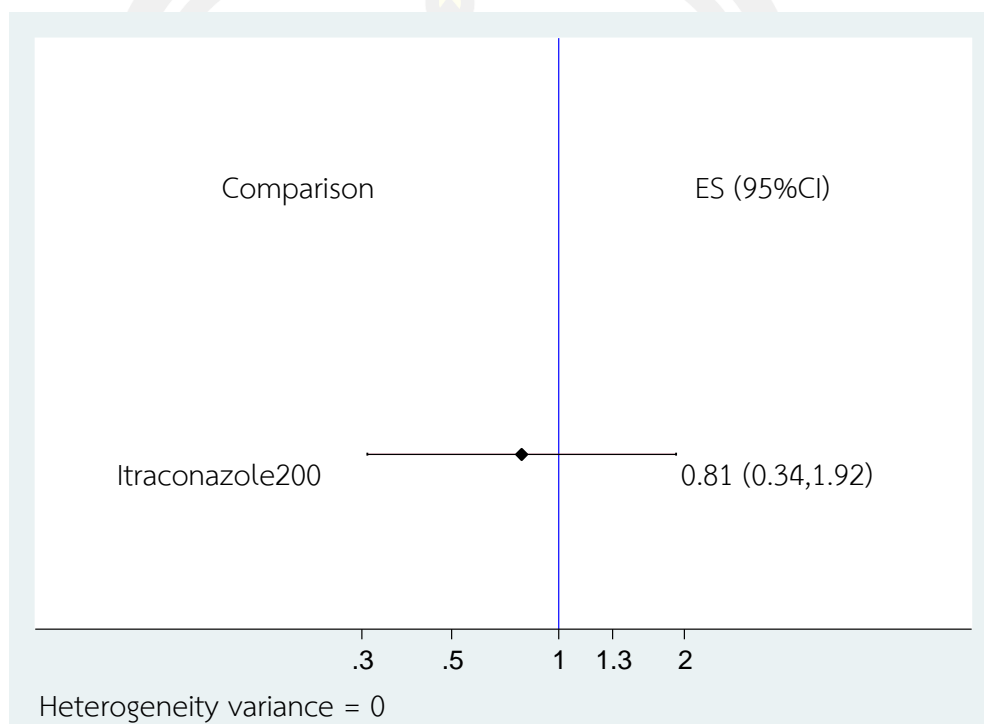
โดยสร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า Itraconazole 200 mg มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างใกล้เคียงกับ ยาหลอก (Placebo) ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกับัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบกับัน ๆ ซึ่งพบยาหลอก (Placebo) ถูกนำมาเปรียบเทียบกับยา Itraconazole 200 mg แสดงในภาพที่ 20



ภาพที่ 19 แสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรงระหว่างยาด้านเชื้อรา (Network map)

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 2 งาน (Chariyalertsak et al., 2002 และ McKinsey et al., 1999) เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานของความไม่สอดคล้องกัน (p-value = 0.635) จึงสรุปได้ว่างานวิจัยทั้ง 2 งานมีความสอดคล้องกันของข้อมูล ดังนั้น จึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ด้วยการใช้การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายได้ตามสมมติฐานของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า การประสบความสำเร็จการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) ในผู้ที่ใช้ยา Itraconazole 200 mg และ placebo สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเดิม (meta-analysis) คือ ทุกตัวให้ผลไม่แตกต่างกัน ดังรายละเอียดในภาพที่ 21

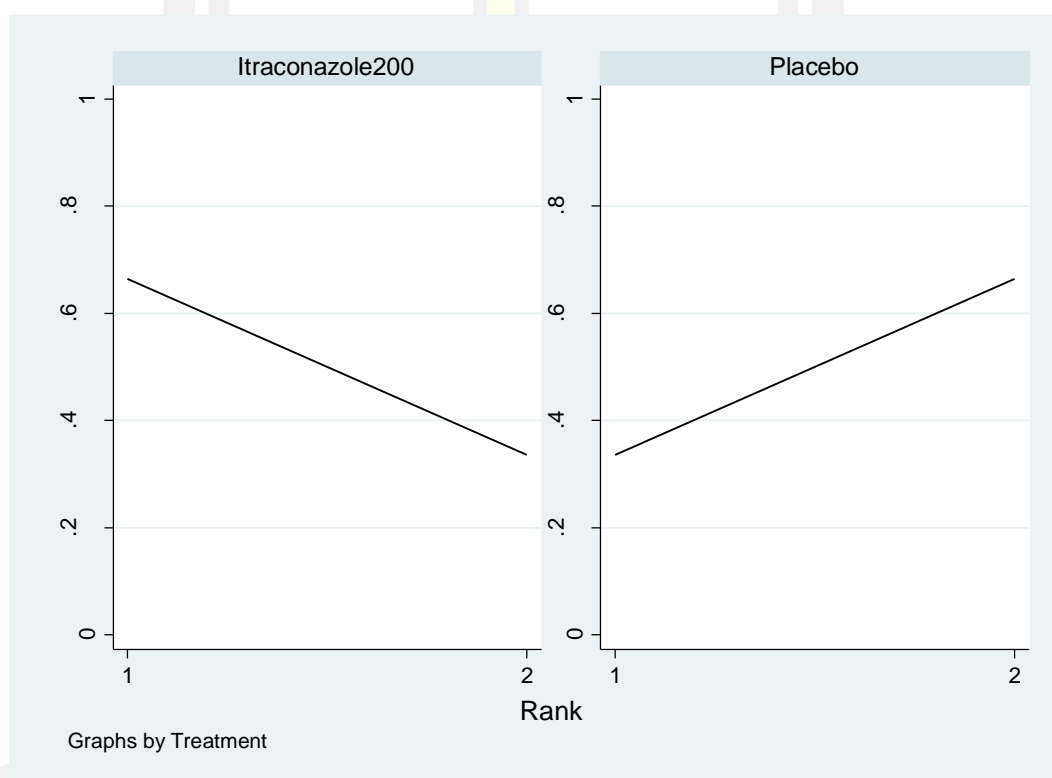


ภาพที่ 20 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) primary esophageal candidiasis

ผลการวิเคราะห์เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลของยา โดยประเมิน SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve), pbest และ Rankograms แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Itraconazole 200 mg มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) ที่ดีที่สุด เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็น ร้อยละ 66.4 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 66.4 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 1.3 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา Placebo ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 16 และภาพที่ 22

ตารางที่ 16 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลจาก SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาด้านเชื้อราต่อ primary esophageal candidiasis

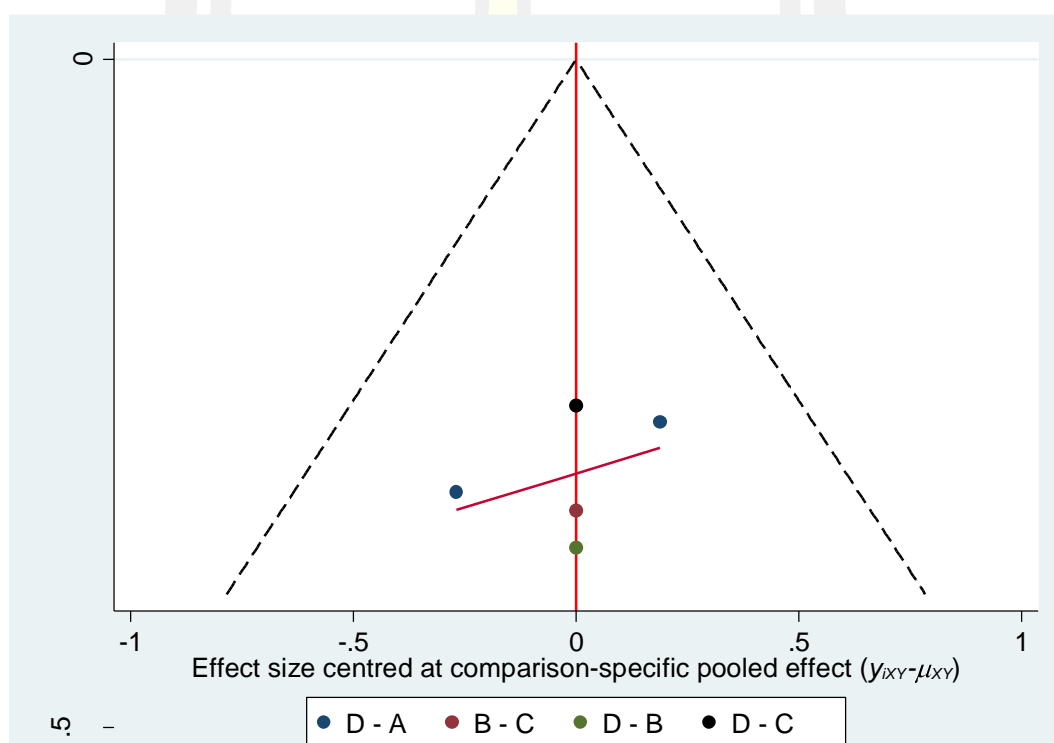
Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
Itraconazole 200 mg	66.4	66.4	1.3
Placebo	33.6	33.6	1.7



ภาพที่ 21 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็น (Rankograms) ด้านประสิทธิผลของยาด้านเชื้อราต่อ primary esophageal candidiasis

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อถักนี้ มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 2 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายเท่ากัน โดยการศึกษาทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวยและมีการกระจายที่สมมาตร จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังรายละเอียดในภาพที่ 23

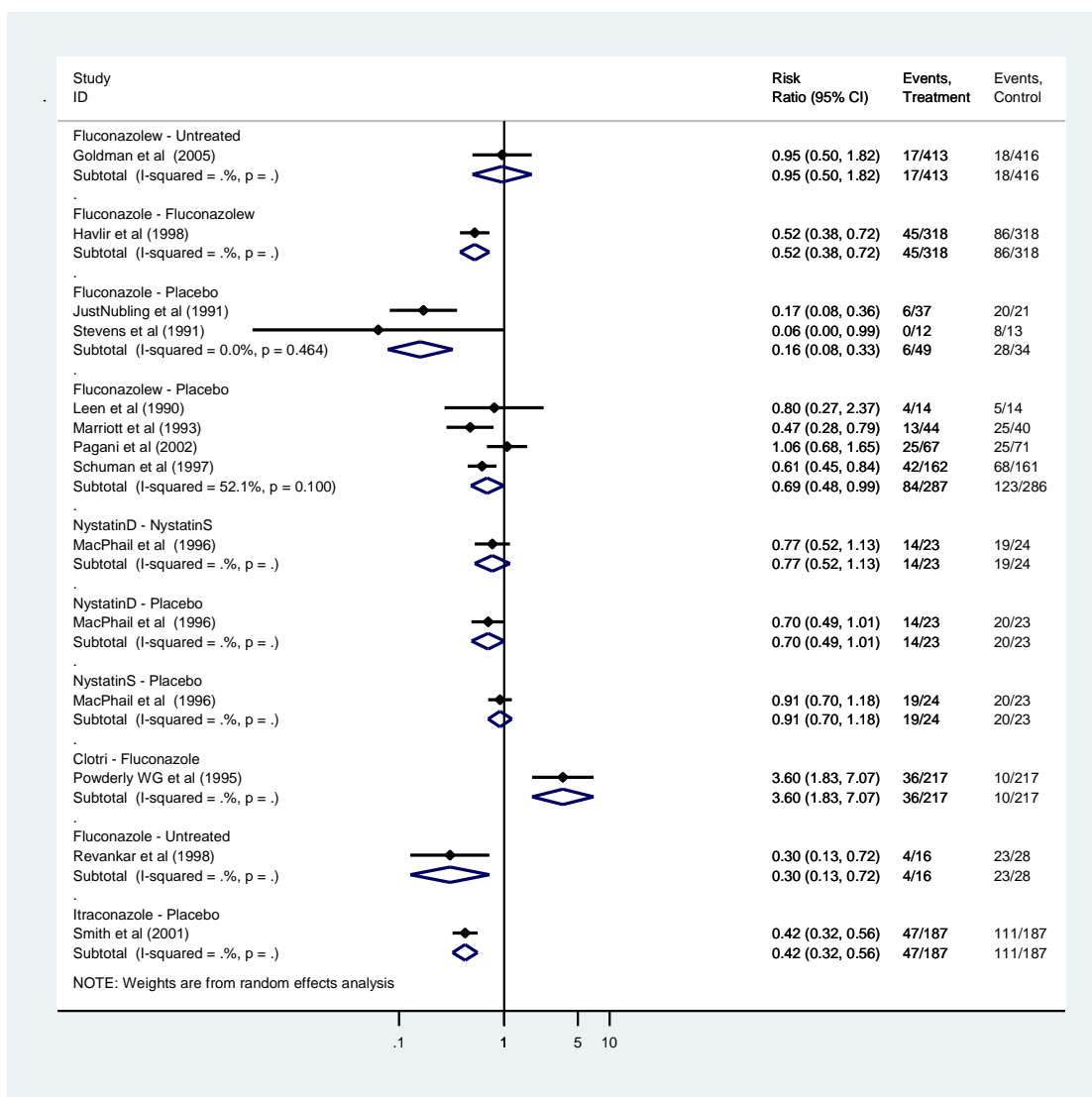


ภาพที่ 22 แสดงอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ primary esophageal candidiasis

4.4.1.2 ผลลัพธ์หลัก ของ secondary prevention

1. ผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) พบงานวิจัยที่มีการรายงานผลลัพธ์ในด้านนี้ทั้งหมด 12 งาน โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 3,043 ราย

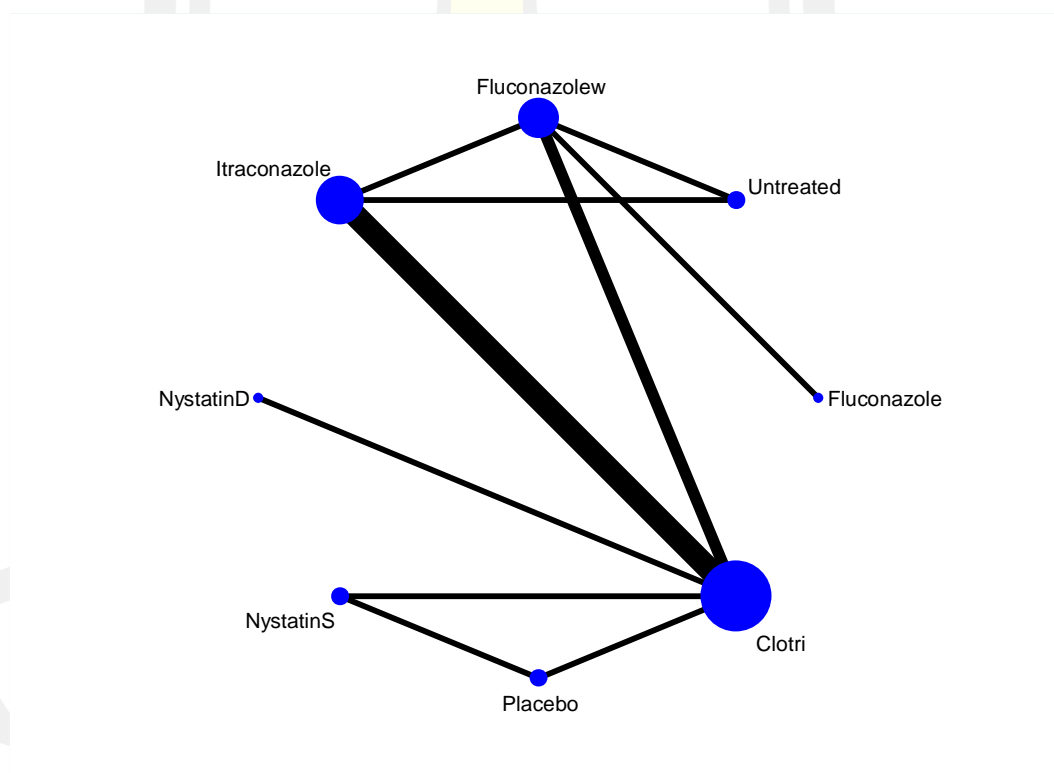
ผลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาด้านเชื้อราในแต่ละคู่ (Pairwise analysis) โดยมีการเปรียบเทียบยาวิเคราะห์แยกเป็น Fluconazole oral weekly, Fluconazole oral daily, Itraconazole oral daily, Nystatin 200,000 U daily, Nystatin 400,000 U daily, Itraconazole 200 mg oral daily, Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily, Untreated (ในที่นี้ หมายถึง ให้ยา Fluconazole เฉพาะเมื่อมีอาการ) และยาหลอก (Placebo) จากงานวิจัยทั้งหมด 12 งาน สรุปได้ว่า ยาด้านเชื้อราเกือบทุกชนิดที่กล่าวมาข้างต้น มีประสิทธิผลในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) ได้ดีกว่ายาหลอก (Placebo) ยกเว้นกลุ่มที่ใช้ยา Nystatin 200,000 U daily, Nystatin 400,000 U daily ที่มีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) (RR = 0.91, 95%CI 0.70, 1.18 และ RR = 0.70, 95%CI 0.49, 1.01 ตามลำดับ) ดังรายละเอียดในภาพที่ 24



ภาพที่ 23 แสดงการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis

จากงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษา มีงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์นี้จำนวนทั้งสิ้น 12 งาน มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 3,043 ราย รวบรวมผลลัพธ์จากงานวิจัยของ Goldman *et al.*, 2005 Havlir *et al.*, 1998 JustNubling *et al.*, 1991 Leen *et al.*, 1993 MacPhai *et al.*, 1996 Marriott *et al.*, 1993 Pagani *et al.*, 2002 Powderly WG *et al.*, 1995 Revankar *et al.*, 1998 Schuman *et al.*, 1997 Smith *et al.*, 2001 และ Stevens *et al.*, 1991

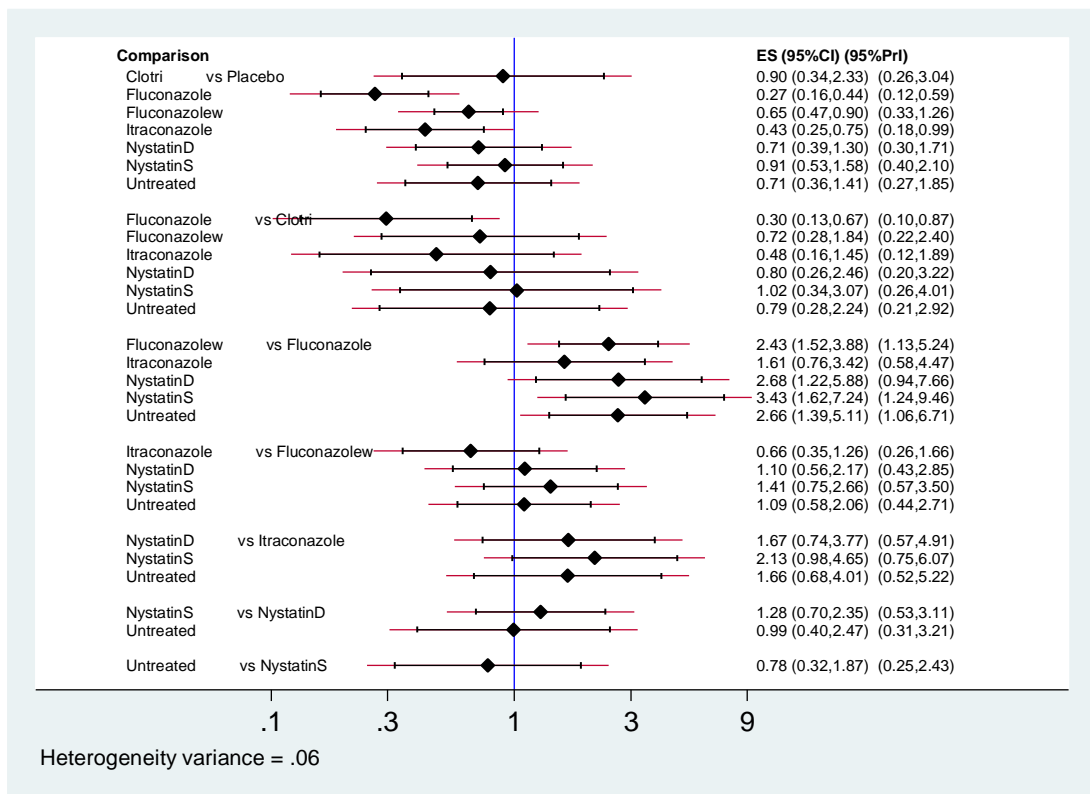
โดยสร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ Itraconazole oral daily และ Fluconazole oral weekly ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบนั้น ๆ ซึ่งพบยาหลอก (Placebo) ถูกนำมาเปรียบเทียบกับยา Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly, Itraconazole oral daily, Nystatin 400,000 U daily และ Nystatin 200,000 U daily, Fluconazole oral daily กับ Untreated, Fluconazole oral daily กับ Fluconazole oral weekly, Fluconazole oral daily กับ Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily, Fluconazole oral weekly กับ Untreated และ Nystatin 200,000 U กับ Nystatin 400,000 U ตามลำดับ แสดงในภาพที่ 25



ภาพที่ 24 แสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรงระหว่างยาด้านเชื้อรา (Network map)

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 12 งาน เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานความไม่สอดคล้องกันของการศึกษาทั้งหมด ($p\text{-value} = 0.381$) ซึ่งแสดงถึงความสอดคล้องกันของข้อมูลจากแต่ละงานวิจัย ดังนั้น จึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์ทั้งจากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ในการห่อภิมาณเครือข่ายได้ โดยใช้ consistency model ซึ่งเป็นสมมติฐานเบื้องต้นของการทำ NMA

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ในรูปแบบ interval plot แสดงผลลัพธ์เปรียบเทียบต้านประสิทธิผลเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) ของยาแต่ละคู่ โดยแสดงผลไว้ทุกคู่เปรียบเทียบดังภาพที่ 26 ผลการวิเคราะห์พบว่ายาส่วนใหญ่มีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ไม่แตกต่าง ยกเว้น ยา Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly และ Itraconazole oral daily มีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ดีกว่า ยาหลอก (Placebo) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR = 0.27, 95\%CI 0.16, 0.44$ $RR = 0.65, 95\%CI 0.47, 0.90$, $RR = 0.43, 95\%CI 0.25, 0.75$ ตามลำดับ) สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเดิม (meta-analysis) ยังพบว่าเมื่อเปรียบเทียบตัวยาแต่ละคู่ ยา Fluconazole oral daily มีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ดีกว่า ยา Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR = 0.30, 95\%CI 0.13, 0.67$) ดังแสดงในภาพที่ 26



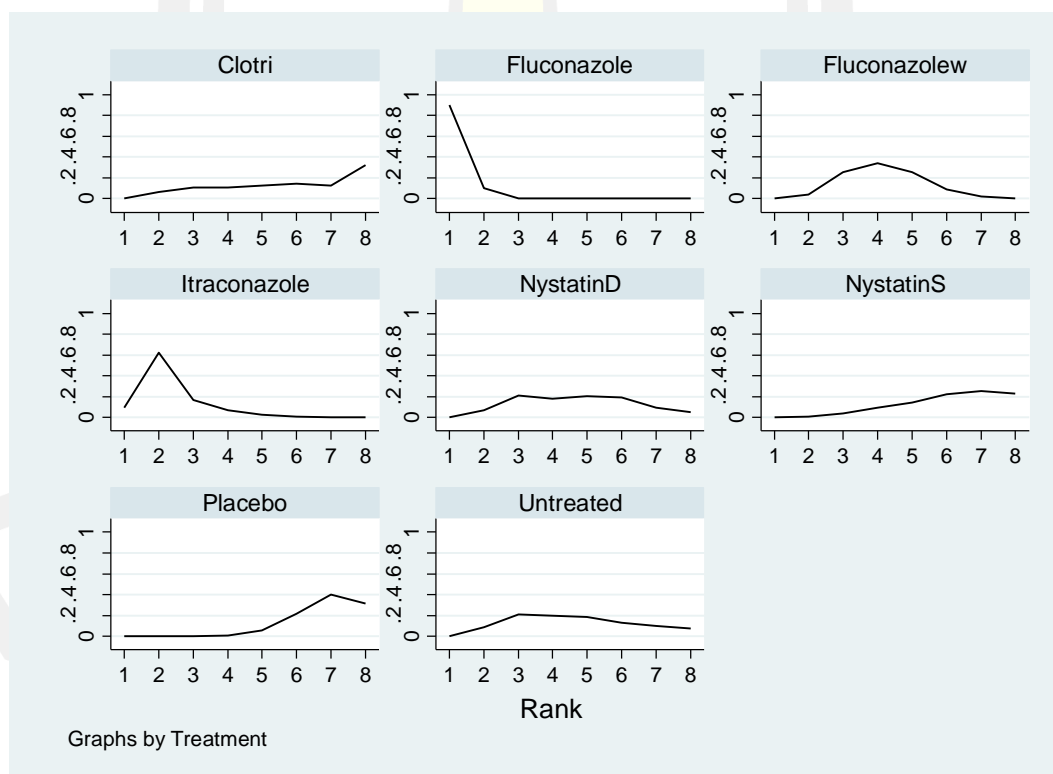
หมายเหตุ: Untreated หมายถึงใช้ Fluconazole เฉพาะเมื่อมีอาการ

ภาพที่ 25 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย (interval plot) ของ secondary oral candidiasis

เมื่อเปรียบเทียบลำดับของยาที่มีโอกาสเป็นยาที่ดีที่สุดด้วยการวิเคราะห์ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่าการใช้ยา Fluconazole oral daily มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด ด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบไม่ใส่ขนาดยา เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็นร้อยละ 89.8 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 98.5 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 01.1 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา Itraconazole oral daily และ Fluconazole oral weekly ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 17 และภาพที่ 27

ตารางที่ 17 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลจาก SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาด้านเชื้อราต่อ secondary oral candidiasis

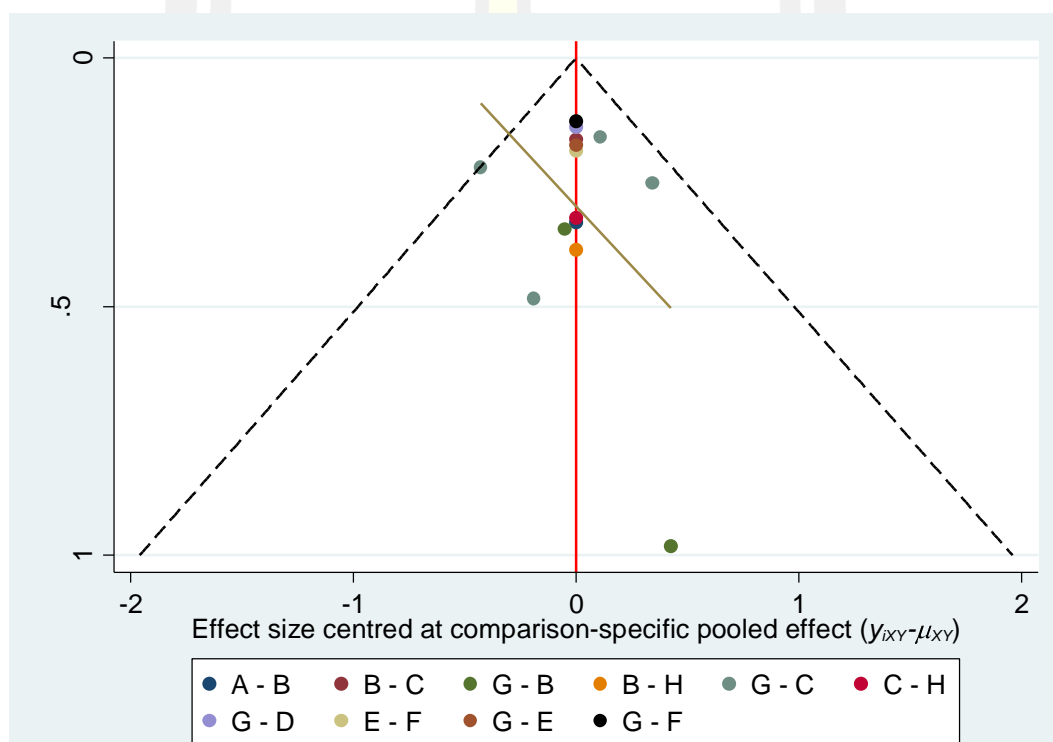
Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
Fluconazole oral daily	98.5	89.8	01.1
Itraconazole oral daily	80.6	09.4	02.4
Fluconazole oral weekly	55.0	00.0	04.2
Nystatin 400,000 U daily	47.0	00.3	04.7
Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily	<u>31.1</u>	<u>00.3</u>	<u>05.8</u>
Nystatin 200,000 U daily	25.5	00.0	06.2
Placebo	14.8	00.0	07.0



ภาพที่ 26 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็น (Rankograms) ด้านประสิทธิผลของยาด้านเชื้อราต่อ secondary oral candidiasis

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อภิวนครั้งนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการศึกษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี้อัน (secondary oral candidiasis) โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 12 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายในส่วนยอดของกรวยซึ่งแสดงถึงการมีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ โดยการศึกษาทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวย จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ในภาพที่ 28



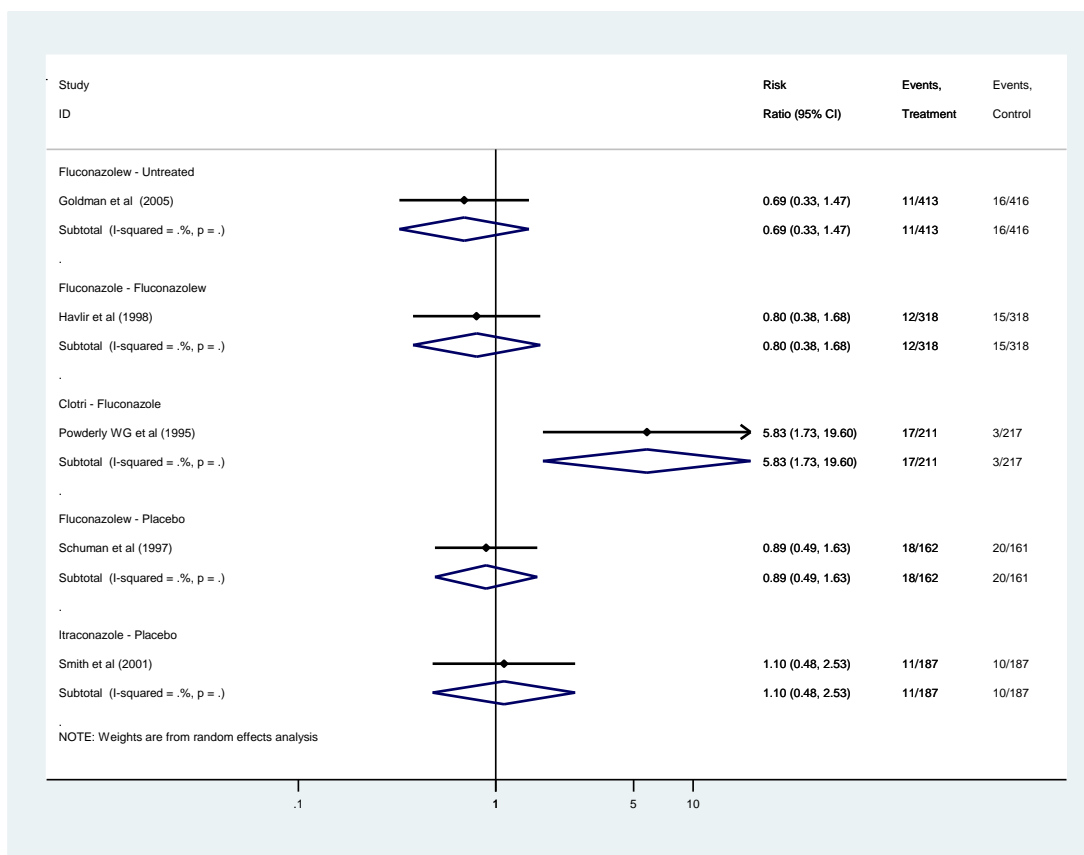
ภาพที่ 27 แสดงอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ secondary oral candidiasis

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ได้กำหนดให้มีการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) โดยการพิจารณาตัดงานวิจัยที่มีผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติอยู่ในระดับความเสี่ยงสูง (High risk of bias) ออกไป เพื่อให้ผลลัพธ์ของการศึกษามีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น แต่เนื่องจากงานวิจัยที่ถูกรวบรวมเข้ามาในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย Network มีจำนวนทั้งสิ้น 15 งาน โดยมีผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติอยู่ในระดับต่ำ (Low risk of bias) จำนวน 3 งาน อยู่ในระดับที่ยังพบข้อสงสัยในอคติ (Some concern risk of bias) จำนวน 12 งาน โดยไม่พบงานวิจัยที่มีความเสี่ยงจากอคติสูง (High risk of bias) ดังนั้น ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) ด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบไม่ใส่ขนาดยา จึงไม่คำนึงถึงการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

2. ผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary esophageal candidiasis)

พบการศึกษาที่รายงานผลลัพธ์ด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary esophageal candidiasis) ทั้งหมด 5 งาน โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 2,590 ราย

ผลลัพธ์ด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary esophageal candidiasis) จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาต้านเชื้อราในแต่ละคู่ (Pairwise analysis) โดยมีการเปรียบเทียบยา Fluconazole oral weekly, Fluconazole oral daily, Itraconazole oral daily, Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily, Untreated (ในที่นี้ หมายถึง ให้อา Fluconazole เฉพาะเมื่อมีอาการ) และยาหลอก (Placebo) จากงานวิจัยทั้งหมด 5 งาน สรุปได้ว่า Fluconazole oral daily มีประสิทธิผลของจำนวนการกลับเป็นซ้ำ (successful of prevention) แตกต่างจาก Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=5.83 95%CI 1.73, 19.60) ดังแสดงรายละเอียดในภาพที่ 29

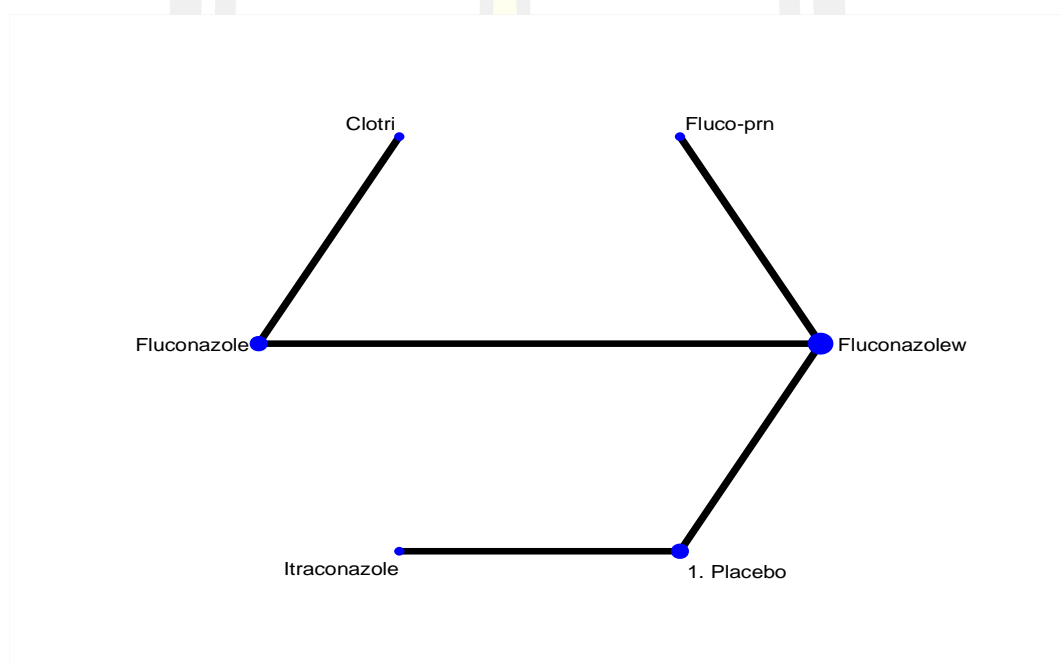


ภาพที่ 28 แสดงการเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary esophageal candidiasis) เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis

จากงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษา มีงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์นี้จำนวนทั้งสิ้น 5 งาน มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 2,590 ราย รวบรวมผลลัพธ์จากงานวิจัยของ Goldman *et al.*, 2005 Havlir *et al.*, 1998 Powderly WG *et al.*, 1995 Schuman *et al.*, 1997 และ Smith *et al.*, 2001

โดยสร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า Itraconazole oral daily มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ Fluconazole oral weekly และ Untreated ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บ หมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกับกัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยา

เปรียบเทียบนั้น ๆ ซึ่งพบยาหลอก (Placebo) ถูกนำมาเปรียบเทียบกับยา Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly, Itraconazole oral daily, Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily และ Untreated, Fluconazole oral daily กับ Fluconazole oral weekly, Fluconazole oral weekly กับ Itraconazole oral daily, Itraconazole oral daily กับ Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily, Itraconazole oral daily กับ Untreated ตามลำดับภาพ แสดงในภาพที่ 30

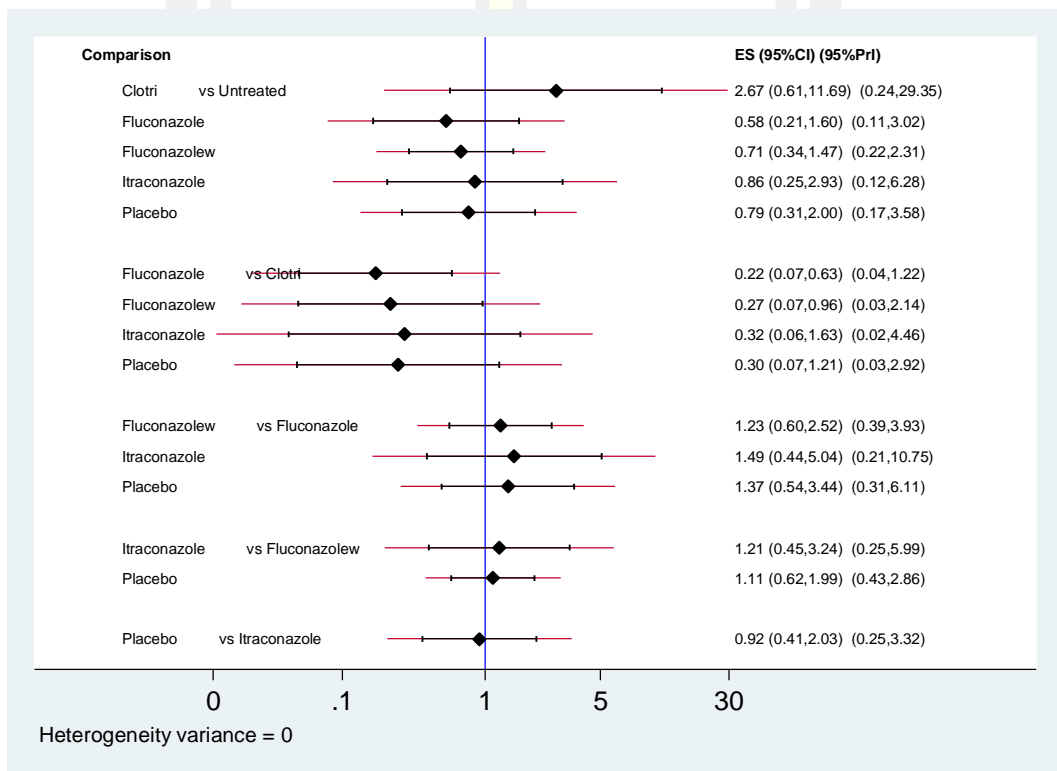


ภาพที่ 29 แสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรงระหว่างยาต้านเชื้อรา (Network map)

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิวนเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 5 งาน เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานความไม่สอดคล้องกันของการศึกษาทั้งหมด ($p\text{-value} = 0.830$) ซึ่งแสดงถึงความสอดคล้องกันของข้อมูลจากแต่ละงานวิจัย ดังนั้น จึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์ทั้งจากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ในการห่อภิวนเครือข่ายได้ โดยใช้ consistency model ซึ่งเป็นสมมุติฐานเบื้องต้นของการทำ NMA

ผลการวิเคราะห์ห่อภิวนเครือข่าย (Network meta-analysis) ในรูปแบบ interval plot แสดงผลลัพธ์เปรียบเทียบด้านประสิทธิผลเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary esophageal candidiasis) ของยาแต่

ละคู่ โดยแสดงผลไว้ทุกคู่เปรียบเทียบดังภาพที่ 31 ผลการวิเคราะห์พบว่ายาส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ไม่แตกต่าง ยกเว้น ยา Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) น้อยกว่า Fluconazole oral daily และ Fluconazole oral weekly อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 0.22, 95%CI 0.07, 0.63 RR = 0.27, 95%CI 0.07, 0.96 ตามลำดับ) สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมานแบบเดิม (meta-analysis) ดังแสดงในภาพที่ 31



หมายเหตุ: Untreated หมายถึงใช้ Fluconazole เฉพาะเมื่อมีอาการ

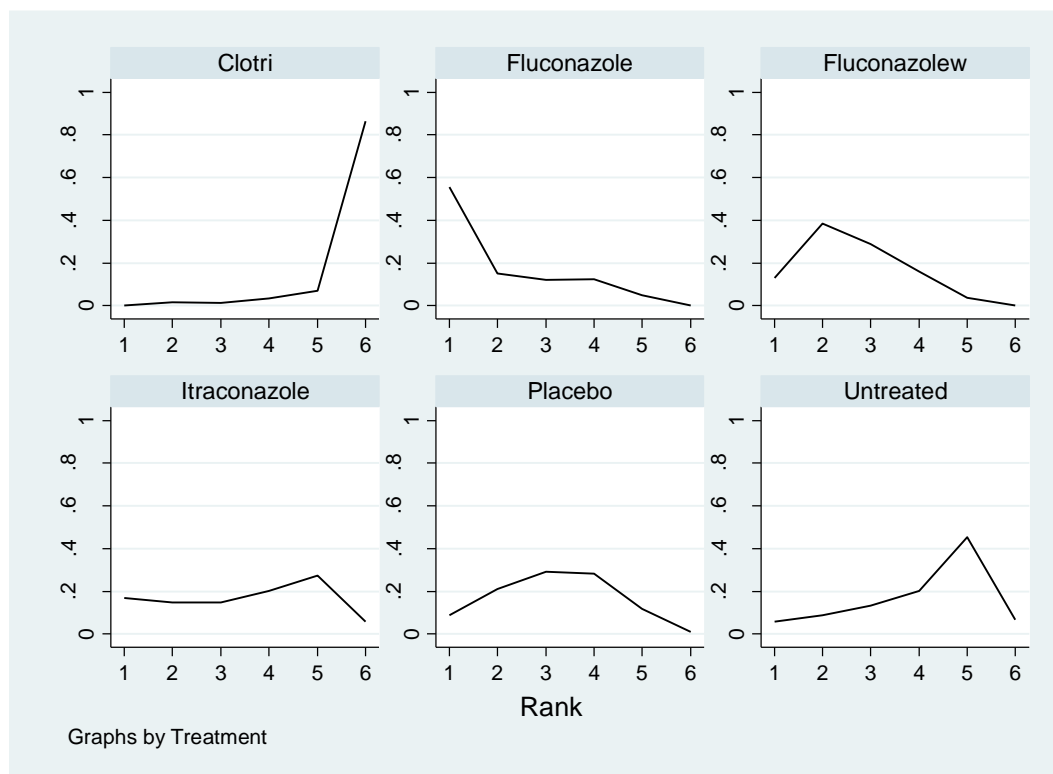
ภาพที่ 30 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย (interval plot) ของ secondary esophageal candidiasis

เมื่อเปรียบเทียบลำดับของยาที่มีโอกาสเป็นยาที่ดีที่สุดด้วยการวิเคราะห์ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่าการใช้ยา Fluconazole oral daily มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี้อีก (secondary esophageal candidiasis) เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็นร้อยละ 55.5 มี

พื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 80.8 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 02.0 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา Fluconazole oral weekly และ Untreated (ในที่นี้ หมายถึง ให้นยา Fluconazole เฉพาะเมื่อมีอาการ) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 18 และภาพที่ 32

ตารางที่ 18 แสดงข้อมูลการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลจาก SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาด้านเชื้อราต่อ secondary esophageal candidiasis

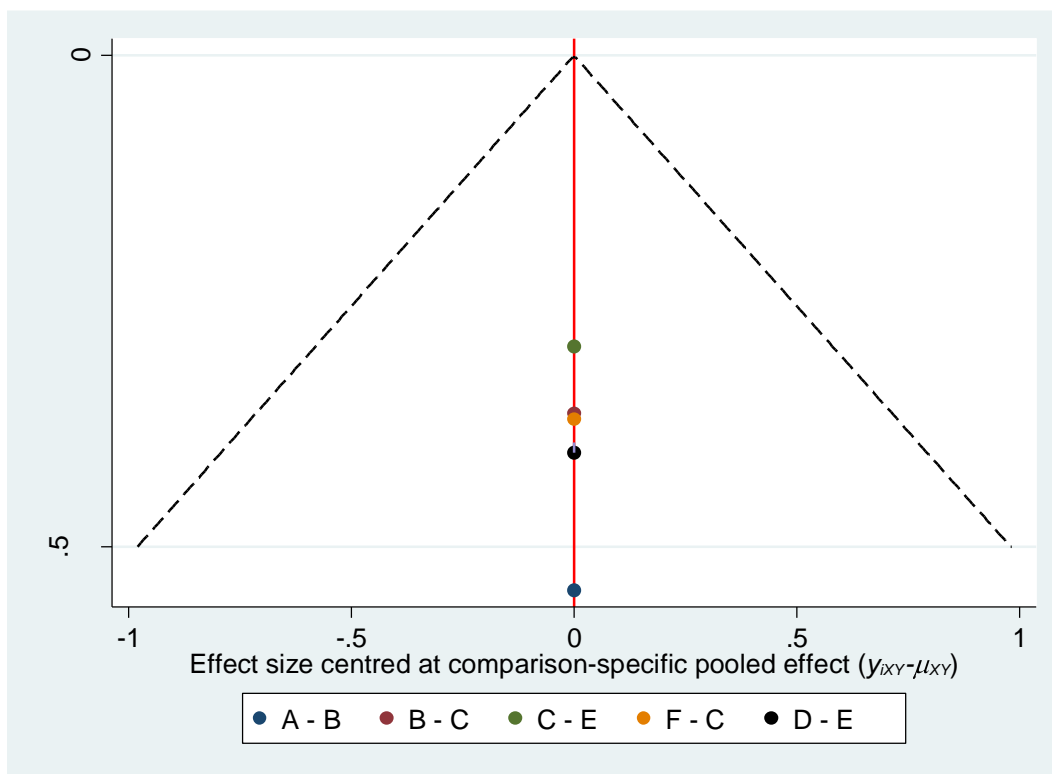
Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
Fluconazole oral daily	80.8	55.5	02.0
Fluconazole oral weekly	68.2	12.9	02.6
Placebo	56.8	08.7	03.2
Itraconazole oral daily	51.3	17.0	03.4
Untreated	37.9	05.8	04.1
Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily	05.0	00.3	05.8



ภาพที่ 31 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็น (Rankograms) ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ secondary esophageal candidiasis

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อถักครั้งนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary esophageal candidiasis) โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 5 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายในส่วนกลางของกรวยซึ่งแสดงถึงการมีกลุ่มตัวอย่างขนาดปานกลาง โดยการศึกษาทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวย จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ โดยอธิบายในภาพที่ 33



ภาพที่ 32 แสดงอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Funnel plot ด้านประสิทธิผลของยาต้านเชื้อราต่อ secondary esophageal candidiasis

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ได้กำหนดให้มีการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) โดยการพิจารณาตัดงานวิจัยที่มีผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติอยู่ในระดับความเสี่ยงสูง (High risk of bias) ออกไป เพื่อให้ผลลัพธ์ของการศึกษามีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น แต่เนื่องจากงานวิจัยที่ถูกรวบรวมเข้ามาในการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย Network มีจำนวนทั้งสิ้น 5 งาน โดยมีผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติอยู่ในระดับต่ำ (Low risk of bias) จำนวน 1 งาน อยู่ในระดับที่ยังพบข้อสงสัยในอคติ (Some concern risk of bias) จำนวน 4 งาน โดยไม่พบงานวิจัยที่มีความเสี่ยงจากอคติสูง (High risk of bias) ดังนั้น ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) ด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี้อัน (secondary esophageal candidiasis) จึงไม่คำนึงถึงการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

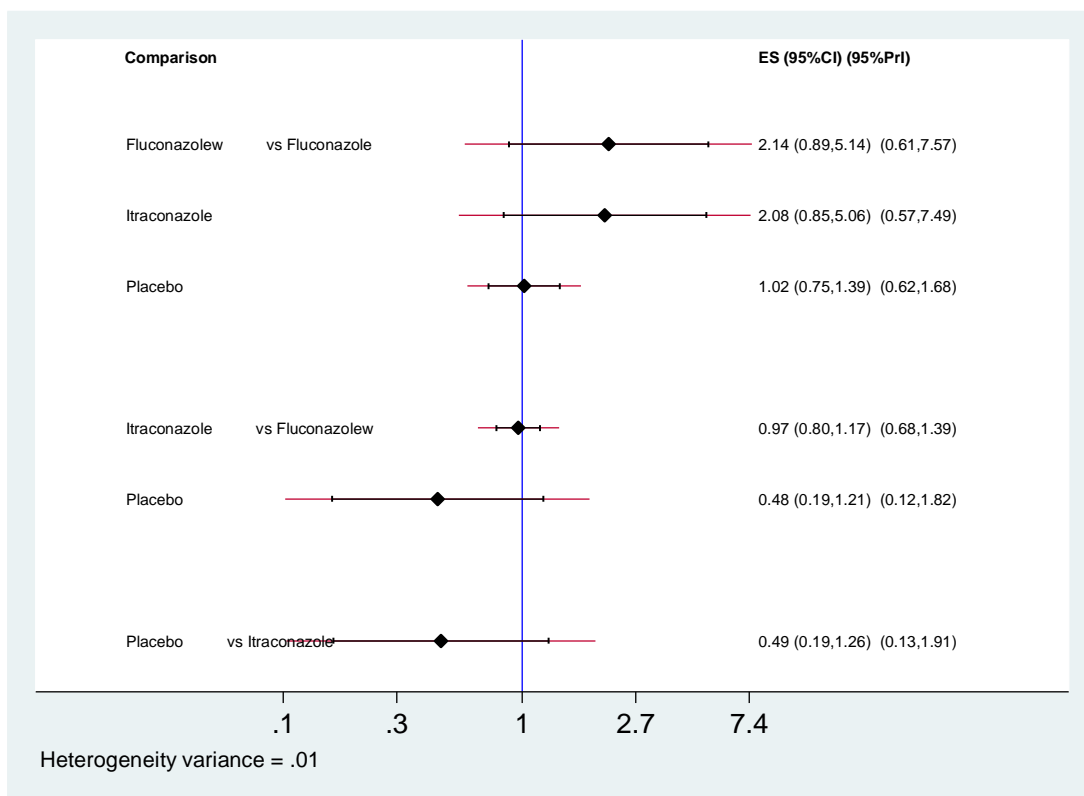
4.4.1.3 ผลลัพธ์รอง ของ prevention

1. ด้านความปลอดภัย

จากงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมดใน prevention oral and esophageal candidiasis 15 งาน พบงานวิจัยที่มีการรายงานอาการข้างเคียงจากการได้รับยาต้านเชื้อรา จำนวน 10 งาน ชนิดของอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย เช่น อาการ GI disorder, ผื่น(skin rash), mild elevated LFT, อื่น ๆ (other) เป็นต้น สำหรับการศึกษาในครั้งนี้ได้เลือกรายงานยาต้านเชื้อรา ได้แก่ Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly, Itraconazole oral daily และ Ketoconazole oral daily ซึ่งมีข้อมูลศึกษาทางเภสัชวิทยาเป็นที่ประจักษ์ในการเกิดอาการข้างเคียงที่สูง โดยสนใจศึกษาเฉพาะอาการข้างเคียงอาการทาง GI disorder, ผื่น(skin rash), mild elevated LFT, อื่น ๆ (other) และยิ่งศึกษาถึง การตาย(dead), อาการข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่ elevated LFT, Steven Johnson Syndrome และการถอนตัวจากการศึกษาที่เกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากยาและไม่ใช่จากยา โดยรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยจำนวน 10 งาน ในกลุ่มตัวอย่าง 2,835 ราย แสดงผลลัพธ์ในรูปแบบของกราฟ interval plot

ผลลัพธ์การเกิด GI disorder

จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 6 งาน พบว่า ยาต้านเชื้อราที่ทำให้เกิด GI disorder ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) ได้แก่ Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly และ Itraconazole oral daily (RR = 1.02, 95%CI 0.75, 1.39, RR = 0.48, 95%CI 0.19, 1.21 และ RR = 0.49, 95%CI 0.19, 1.26 ตามลำดับ) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาต้านเชื้อราแต่ละชนิด พบว่าการใช้ Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly และ Itraconazole oral daily ทำให้เกิด GI disorder ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในภาพ ที่ 34

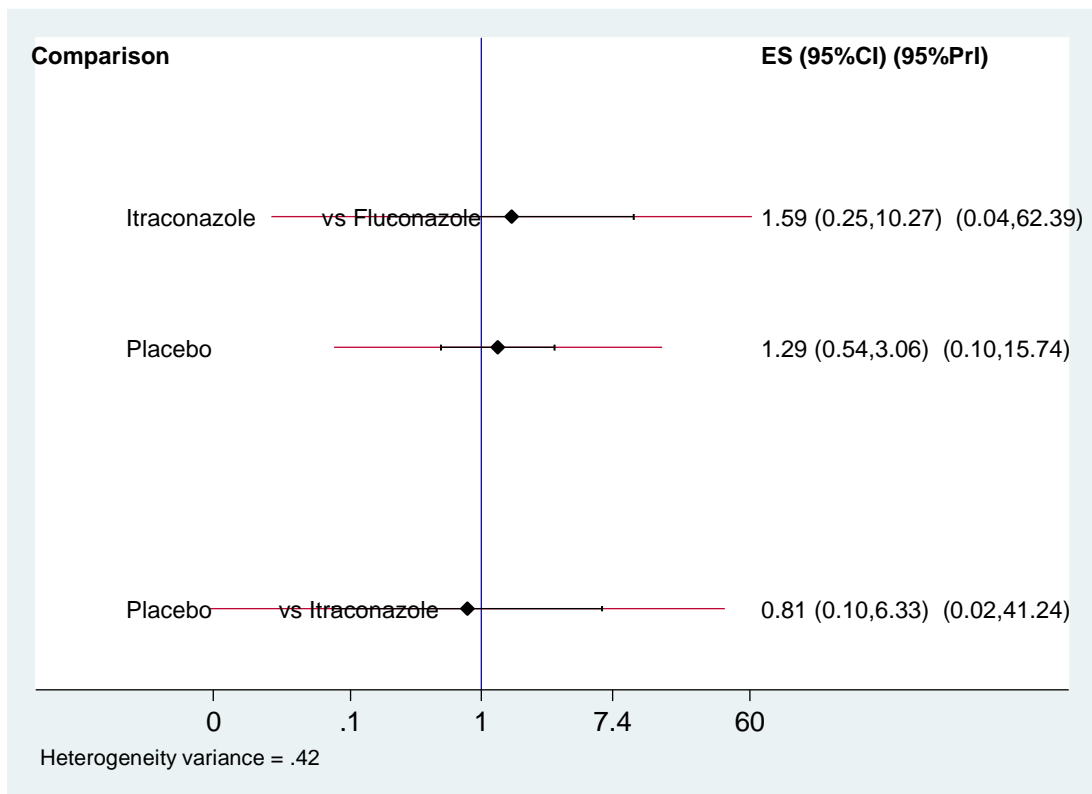


ภาพที่ 33 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของการเกิด GI disorder

ผลลัพธ์การเกิดผื่น (skin rash)

จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 5 งาน พบว่า ยาด้านเชื้อราที่ทำให้เกิดผื่น (skin rash) ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) ได้แก่ Fluconazole oral daily และ Itraconazole oral daily (RR = 1.29, 95%CI 0.54, 3.06, RR = 0.81, 95%CI 0.10, 6.33 ตามลำดับ) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาด้านเชื้อราแต่ละชนิด พบว่าการใช้ Fluconazole oral daily และ Itraconazole oral daily ทำให้เกิดผื่น (skin rash) ไม่แตกต่างกัน (RR = 1.59, 95%CI 0.25, 10.27) ดังแสดงในภาพที่

35

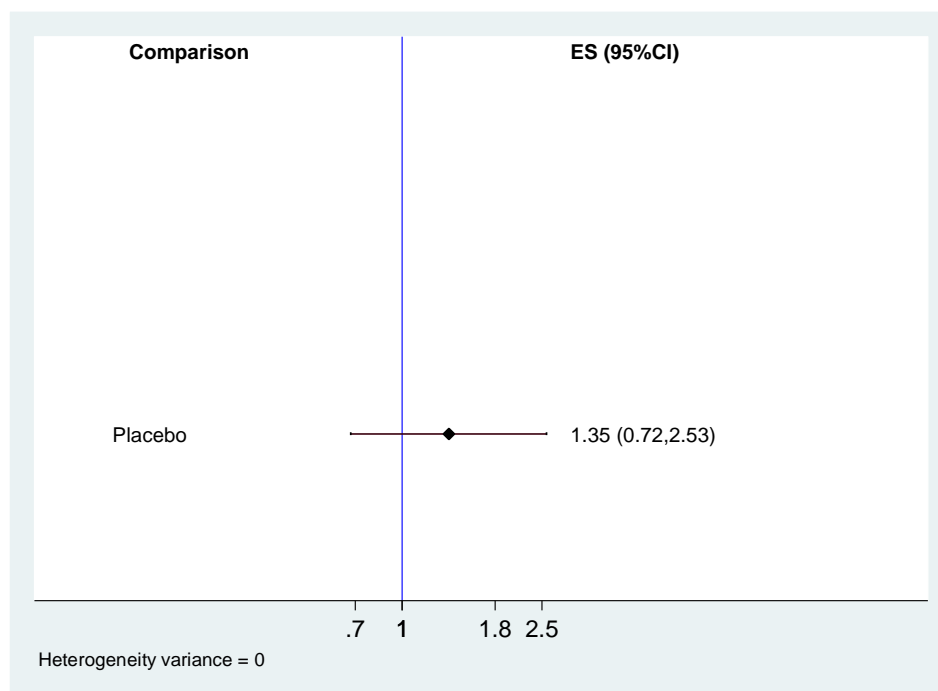


ภาพที่ 34 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อถิมานเครือข่าย (interval plot) ของการเกิด skin rash

ผลลัพธ์การเกิด mild elevated LFT

จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 2 พบว่า ยาด้านเชื้อรา Itraconazole oral daily ที่ทำให้เกิด mild elevated LFT ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) (RR = 1.35, 95%CI 0.72, 2.53) ดังแสดง ในภาพที่ 36

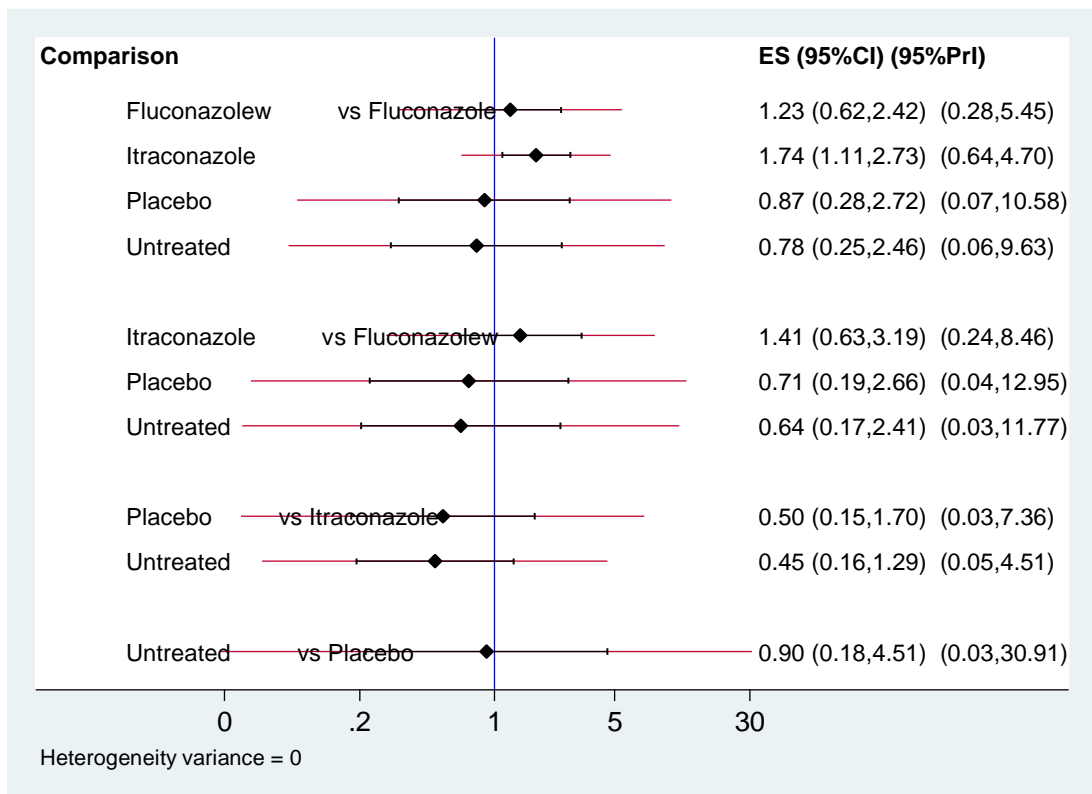
พหุบัณฑิต ชีวะ



ภาพที่ 35 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย (interval plot) ของการเกิด mild elevated LFT

ผลลัพธ์การเกิดด้านอื่น ๆ (other)

อาการข้างเคียงด้านอื่น ๆ ได้แก่ ปวดหัว(headache), ไอ(Cough), ไข้(Fever), mild anemia เป็นต้น จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 4 งาน พบว่า ยาด้านเชื้อราที่ทำให้เกิดอาการด้านอื่น ๆ (other) ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) ได้แก่ Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly และ Untreated (RR = 0.87, 95%CI 0.28, 2.72, RR = 0.71, 95%CI 0.19, 2.66 และ RR = 0.45, 95%CI 0.16, 1.29 ตามลำดับ) และพบว่า Untreated ทำให้เกิดอาการด้านอื่น ๆ (other) ไม่แตกต่างจากยาด้านเชื้อรา ได้แก่ Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly และ Itraconazole oral daily (RR = 0.78, 95%CI 0.25, 2.46, RR = 0.64, 95%CI 0.17, 2.41 และ RR = 0.45, 95%CI 0.16, 1.29 ตามลำดับ) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาด้านเชื้อราแต่ละชนิด พบว่าการใช้ Itraconazole oral daily ให้เกิดอาการด้านอื่น ๆ (other) มากกว่า Fluconazole oral daily อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 1.74, 95%CI 1.11, 2.73) ส่วนการใช้ Fluconazole oral weekly ไม่แตกต่างจาก Fluconazole oral daily (RR = 1.23, 95%CI 0.62, 2.42) และการใช้ Itraconazole oral daily ไม่แตกต่างจาก Fluconazole oral weekly (RR = 1.41, 95%CI 0.63, 3.19) ดังแสดงในภาพที่ 37

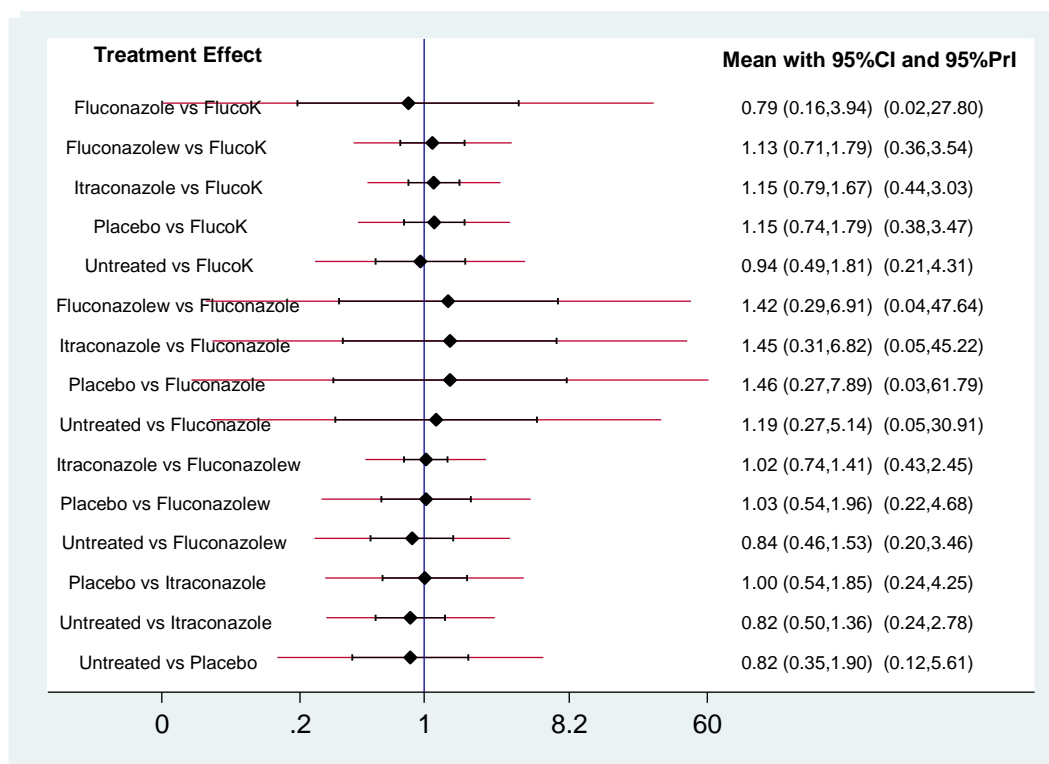


ภาพที่ 36 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของการเกิดด้านอื่น ๆ

ผลลัพธ์การตาย (dead)

จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 10 งาน พบว่า สาเหตุการตายไม่ได้สัมพันธ์กับยา แต่สัมพันธ์กับตัวโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ซึ่งยาต้านเชื้อรา Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly, Itraconazole oral daily, Ketoconazole oral daily, placebo(ยาหลอก) และ Untreated ไม่แตกต่างกัน ดังแสดง ในภาพที่ 38

พหุบัณฑิต ชีวะ

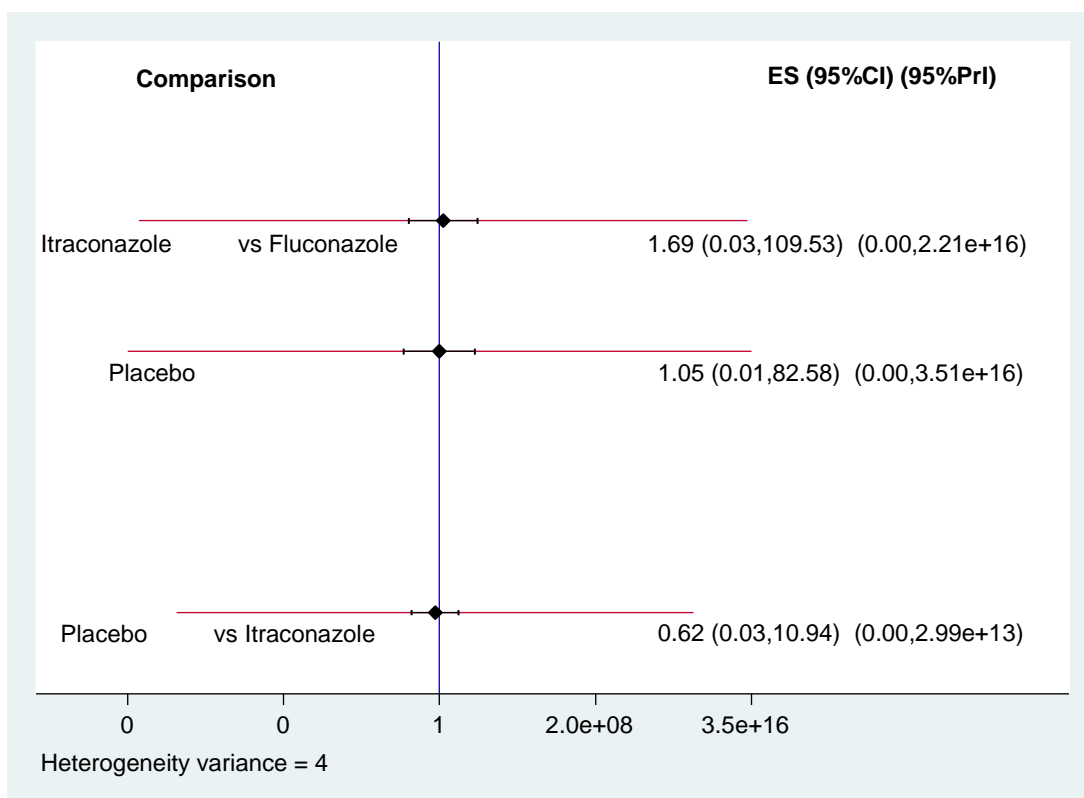


ภาพที่ 37 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย (interval plot) ของการเกิดการตาย

ผลลัพธ์การเกิด severe elevated LFT

จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 2 งาน พบว่า ยาด้านเชื้อรา Fluconazole oral daily และ Itraconazole oral daily ทำให้เกิด severe elevated LFT ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) (RR = 1.05, 95%CI 0.01, 82.58 และ RR = 0.62, 95%CI 0.03, 10.94 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาด้านเชื้อรา Itraconazole oral daily และ Fluconazole oral daily ไม่แตกต่างกัน (RR = 1.69, 95%CI 0.03, 109.53) ดังแสดง ในภาพที่ 39

พหุบัณฑิต ชีวะ

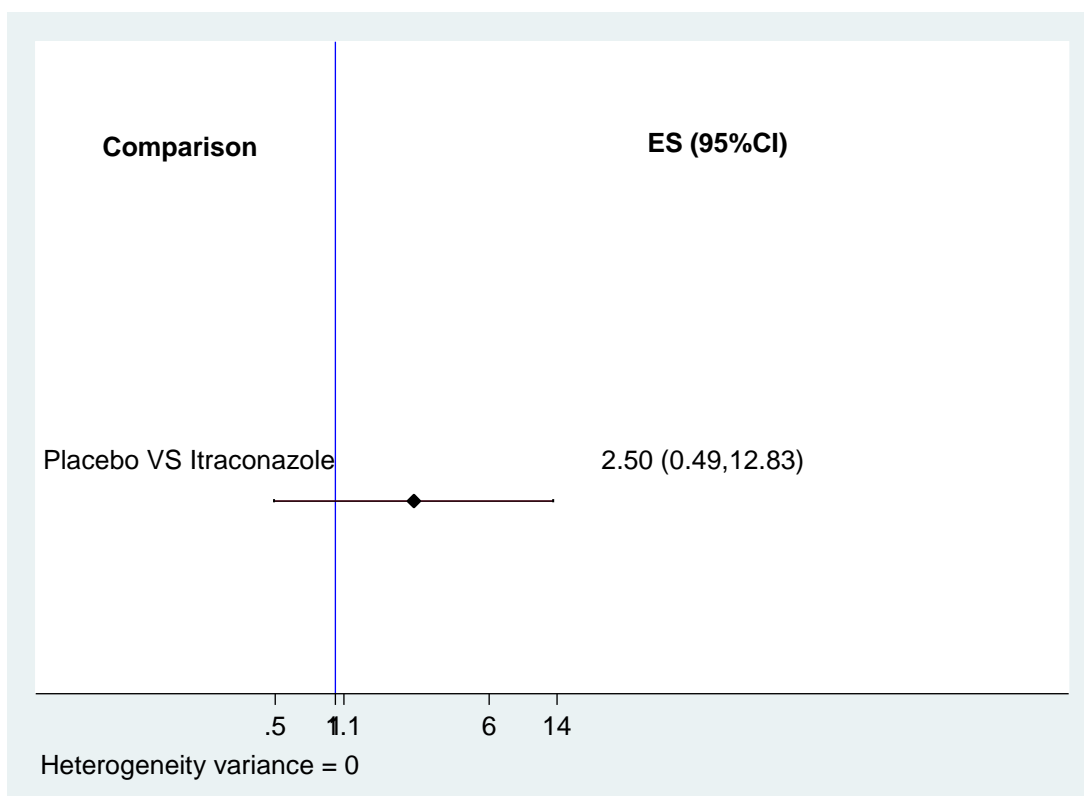


ภาพที่ 38 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย (interval plot) ของการเกิดด้าน severe elevated LFT

ผลลัพธ์การเกิด severe Steven Johnson Syndrome

จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 2 งาน พบว่ายาต้านเชื้อรา Itraconazole oral daily ทำให้เกิด Steven Johnson Syndrome ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Placebo) (RR = 2.50, 95%CI 0.49, 12.83) ดังแสดง ในภาพที่ 40

พหุบัณฑิต ชีวะ

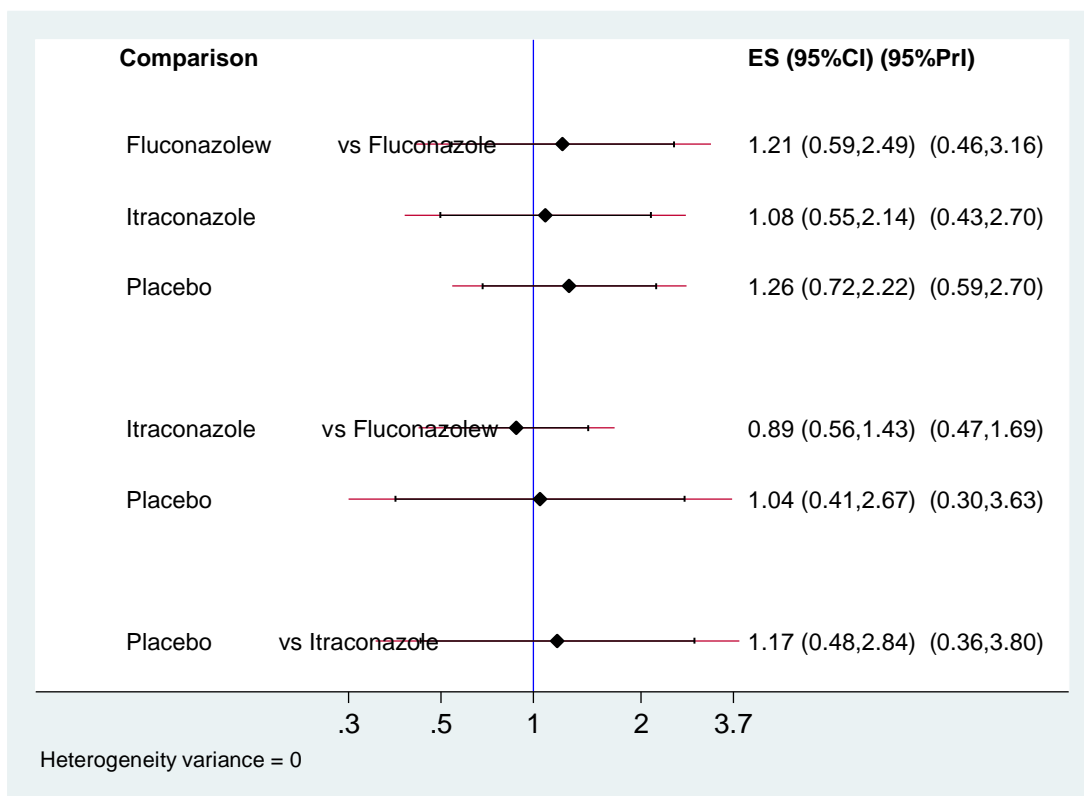


ภาพที่ 39 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (interval plot) ของการเกิดด้าน SJS

ผลลัพธ์การถอนตัวจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอาการข้างเคียงจากยา

จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 7 งาน พบว่า ยาต้านเชื้อราที่ทำให้เกิดการถอนตัวจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอาการข้างเคียงจากยา เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) และยาต้านเชื้อราแต่ละคู่ด้วยกัน ได้แก่ Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly และ Itraconazole oral daily ไม่แตกต่างกัน ดังแสดง ในภาพที่ 41

พหุบัณฑิต ชีวะ

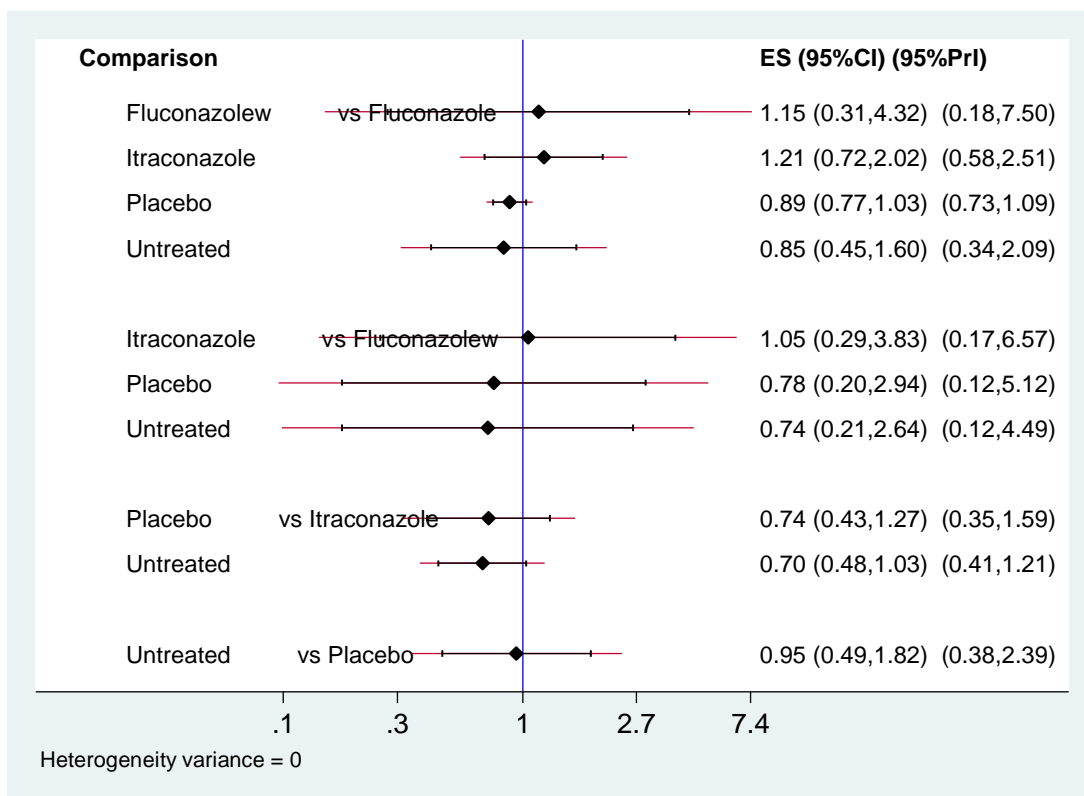


ภาพที่ 40 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อถักนเครือช่าย (interval plot) ของการเกิด dropout จาก AEs

ผลลัพธ์การถอนตัวจากการศึกษาที่ไม่เกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากยา

จากงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 6 งาน พบว่า ยาด้านเชื้อราที่ทำให้เกิดการถอนตัวจากการศึกษาที่ไม่เกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากยา เมื่อเทียบกับยาหลอก (Placebo) และยาด้านเชื้อราแต่ละคู่ด้วยกัน ได้แก่ Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly, Itraconazole oral daily และ Untreated ไม่แตกต่างกัน ดังแสดง ในภาพที่ 42

พหุบัณฑิต ชีวะ



ภาพที่ 41 แสดงการเปรียบเทียบยาแต่ละคู่ในการวิเคราะห์ห่อถักนเครือช่าย (interval plot) ของการเกิด dropout จาก Not AEs

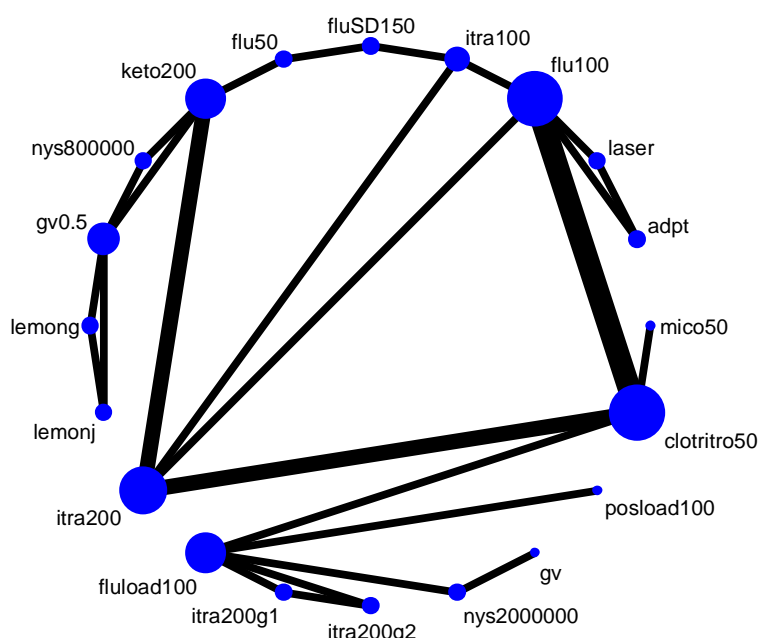
4.4.2 ผลการใช้ยาเพื่อรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอ

4.4.2.1 ผลลัพธ์หลักของ oral candidiasis treatment

1. ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี

การศึกษาประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ประเมินจากจำนวนผู้ที่มีอาการและอาการแสดงหาย (อาการทางคลินิก clinical evaluation) จากการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ประเมินโดยผู้ทำการศึกษาวิจัย (Investigator) หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (Physician) ซึ่งผลลัพธ์ คือ หาย หรือ ไม่หาย พบมี

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบ ระหว่างยาต้านเชื้อราในแต่ ละคู่ (Pairwise analysis) จากงานวิจัยทั้งหมด 20 งาน ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 2,818 ราย สร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วม วิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า Clotrimazole troche 10 mg/5 times a day มีจำนวน กลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ fluconazole 100 mg oral daily และ itraconazole 200 mg oral daily ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน โดยความหนา ของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบนั้น ๆ แสดงในภาพที่ 49

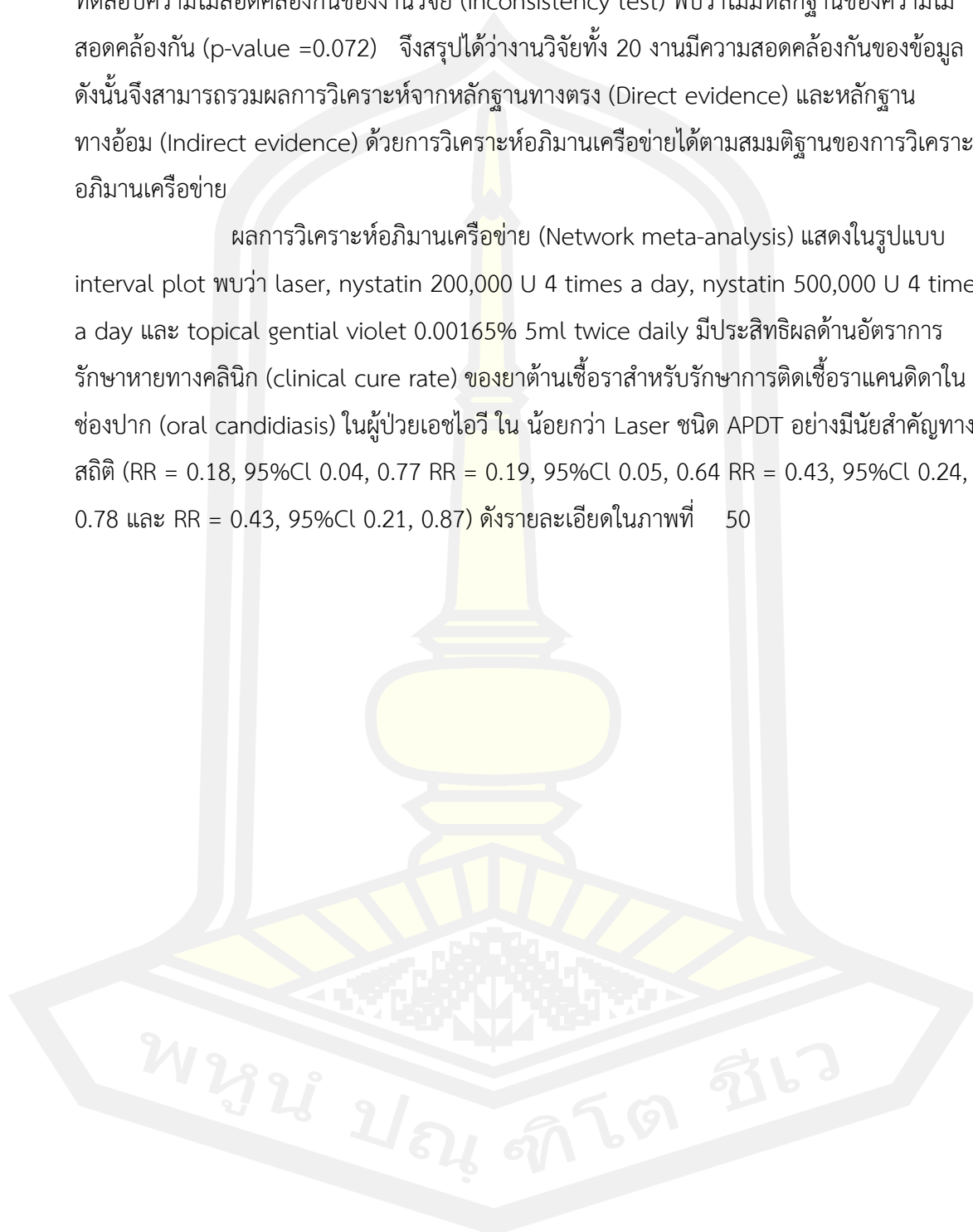


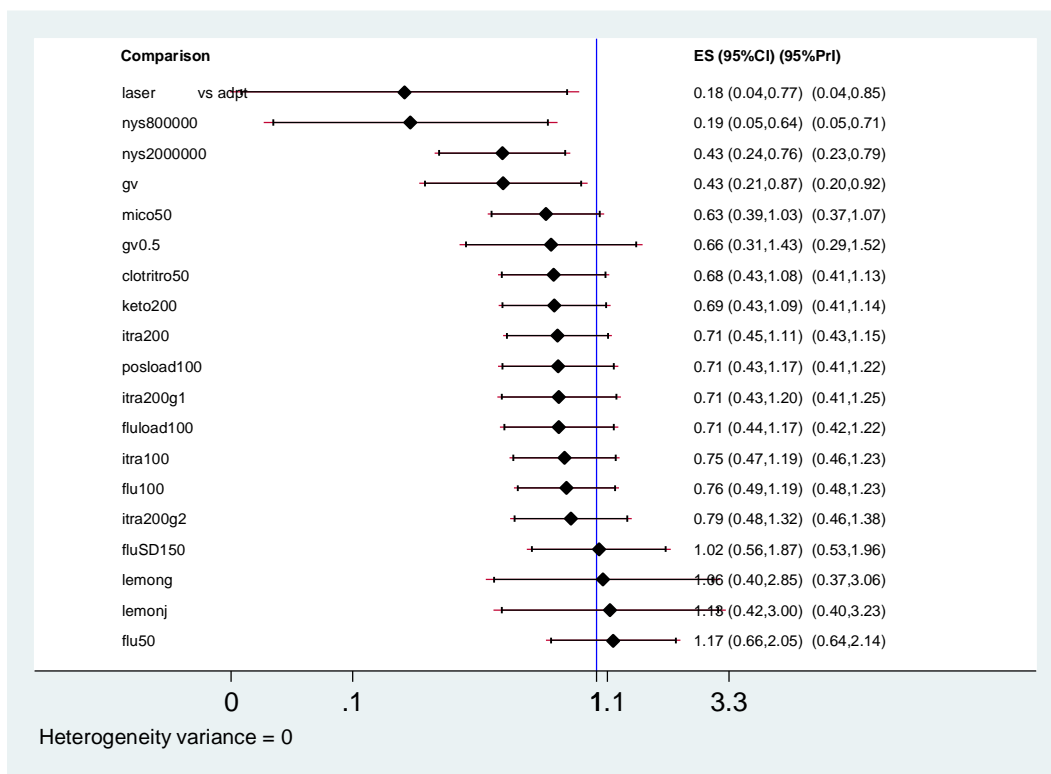
ภาพที่ 42 แสดง Network map ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 20 งาน Dewit et al., 1993(30) Dewit et al., 1998(31) Dewit et al., 1989(32) Graybill et al., 1998(33) Koletsr et al., 1990(34) Linpiyawan et al., 2000(35) Mukherjee et al., 2017(36) Murray et al., 1997(37) Phillips et al., 1998(38) Pons et al., 1993(39) Pons et al., 1997(40) Redding et al., 1992(41) Sangeorzen et al., 1994(42) Scwingel et al., 2012(43) Van Roey et al., 2004(44) Vazquez et al., 2010(45) wright et al., 2009(46)

de Repentigny et al., 1996(47) Nyst et al., 1992(48) และ Smith et al., 1991(49)) เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานของความไม่สอดคล้องกัน ($p\text{-value} = 0.072$) จึงสรุปได้ว่างานวิจัยทั้ง 20 งานมีความสอดคล้องกันของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ด้วยการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายได้ตามสมมติฐานของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า laser, nystatin 200,000 U 4 times a day, nystatin 500,000 U 4 times a day และ topical gentian violet 0.00165% 5ml twice daily มีประสิทธิผลต้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ใน น้อยกว่า Laser ชนิด APDT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR = 0.18, 95\%CI 0.04, 0.77$ $RR = 0.19, 95\%CI 0.05, 0.64$ $RR = 0.43, 95\%CI 0.24, 0.78$ และ $RR = 0.43, 95\%CI 0.21, 0.87$) ดังรายละเอียดในภาพที่ 50



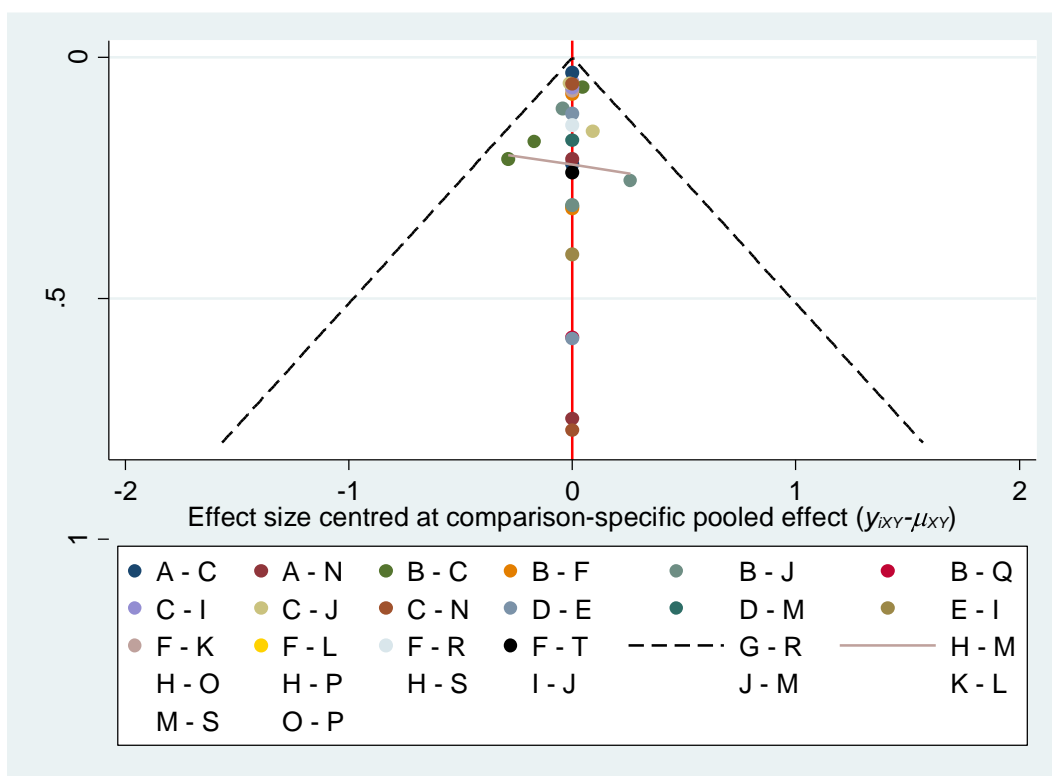


ภาพที่ 43 แสดง interval plot ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

ผลการวิเคราะห์เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลของยา โดยประเมิน SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve), pbest และ Rankograms แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา fluconazole 50 mg/day มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ที่ดีที่สุด เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็น ร้อยละ 29.9 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 92.2 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 2.5 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา fluconazole 150 mg single dose และ laser ชนิด adpt ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 20 และภาพที่ 51

ตารางที่ 19 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา
ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
laser ชนิด adpt	<u>82.0</u>	<u>15.2</u>	<u>04.4</u>
clotrimazole troche 10 mg	39.8	00.0	12.4
fluconazole 100 mg/day	63.8	00.0	07.9
<u>fluconazole 50 mg/day</u>	<u>92.2</u>	<u>29.9</u>	<u>02.5</u>
<u>fluconazole 150 mg single dose</u>	<u>83.4</u>	<u>05.8</u>	<u>04.2</u>
fluconazole D1;200mg then 100 mg	49.8	00.0	10.5
topical gential violet 0.05%	15.5	00.0	17.1
topical gential violet 0.00165%	43.7	00.2	11.7
itraconazole 100 mg/day	60.3	00.0	08.5
itraconazole 200 mg/day	47.6	00.0	11.0
itraconazole 200 mg/day for 7 day	49.7	00.0	10.6
itraconazole 200 mg/day for 14 day	69.1	00.9	06.9
ketoconazole 200 mg/day	42.0	00.0	12.0
laser	05.7	00.1	18.9
lemon grass	78.3	20.3	05.1
lemon juice	81.4	27.6	04.5
miconazole 10 mg/day	30.4	00.0	14.2
nystatin 500,000 U 4 times a day	13.1	00.0	17.5
nystatin 200,000 U 4 times a day	04.5	00.0	19.1
posaconazole D1;200 mg then 100mg/day	47.8	00.0	10.9



ภาพที่ 45 แสดง Funnel plot ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

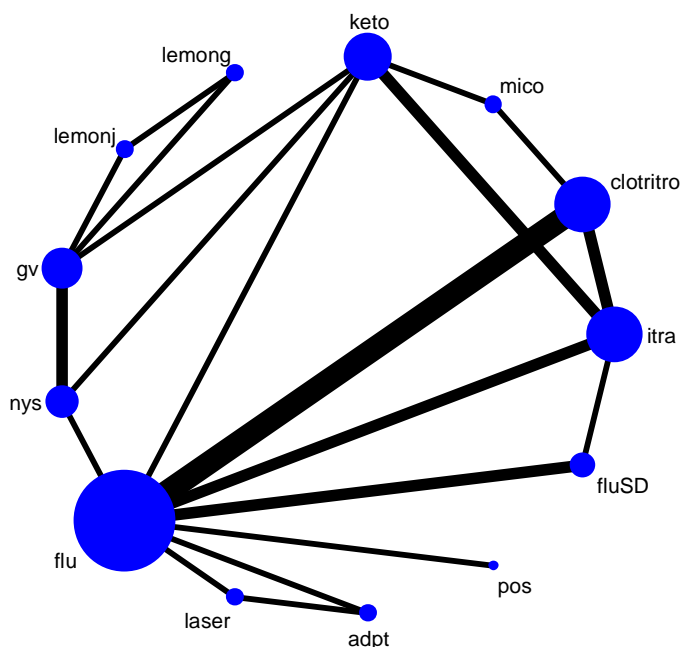
2. ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ภาวะเรื้อรังแบบไม่ใส่ขนาดยา

การศึกษาประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ประเมินจากจำนวนผู้ที่มีอาการและอาการแสดงหาย (อาการทางคลินิก clinical evaluation) จากการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ประเมินโดยผู้ทำการศึกษาวินิจฉัย (Investigator) หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (Physician) ซึ่งผลลัพธ์ คือ หาย หรือ ไม่หาย พบมี

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบ ระหว่างยาต้านเชื้อราในแต่ละคู่ (Pairwise analysis) จากงานวิจัยทั้งหมด 21 งาน ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 3,374 ราย

สร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า fluconazole มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ clotrimazole troche และ itraconazole ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บหมายถึงยาที่เป็นคู่

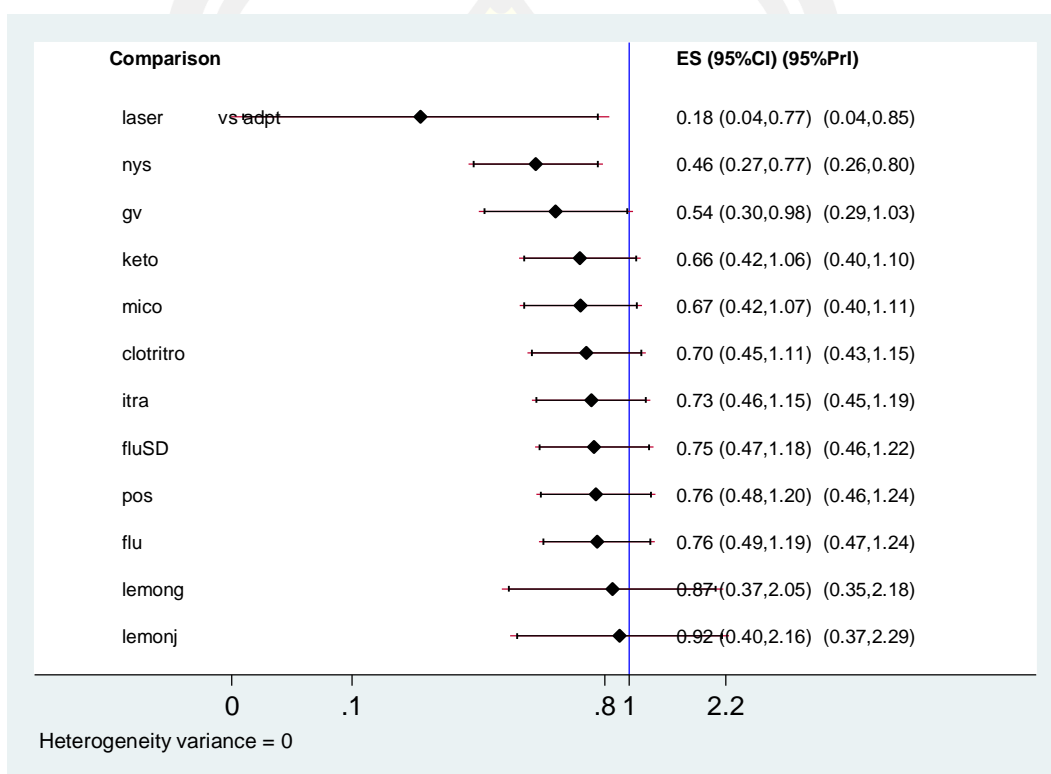
เปรียบเทียบกัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบนั้น ๆ แสดงในภาพที่ 53



ภาพที่ 46 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 21 งาน (Dewit et al., 1993(30) Dewit et al., 1998(31) Dewit et al., 1989(32) Graybill et al., 1998(33) Hamza et al., 2008(50) Koletsr et al., 1990(34) Linpiyawan et al., 2000(35) Mukherjee et al., 2017(36) Murray et al., 1997(37) Phillips et al., 1998(38) Pons et al., 1993(39) Pons et al., 1997(40) Redding et al., 1992(41) Sangeorzen et al., 1994(42) Scwingel et al., 2012(43) Van Roey et al., 2004(44) Vazquez et al., 2010(45) wright et al., 2009(46) de Repentigny et al., 1996(47) Nyst et al., 1992(48) และ Smith et al., 1991(49)) เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่ามีหลักฐานของความไม่สอดคล้องกัน (p-value =0.022) จึงได้ทำ network split ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ด้วยการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายได้ตามสมมติฐานของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า laser, nystatin, และ topical gentian violet มีประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ใน น้อยกว่า Laser ชนิด APDT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 0.18, 95%CI 0.04, 0.77 RR = 0.46, 95%CI 0.27, 0.77 RR = 0.54, 95%CI 0.30, 0.98 และ RR = 0.66, 95%CI 0.42, 1.06) ดังรายละเอียดในภาพที่ 54

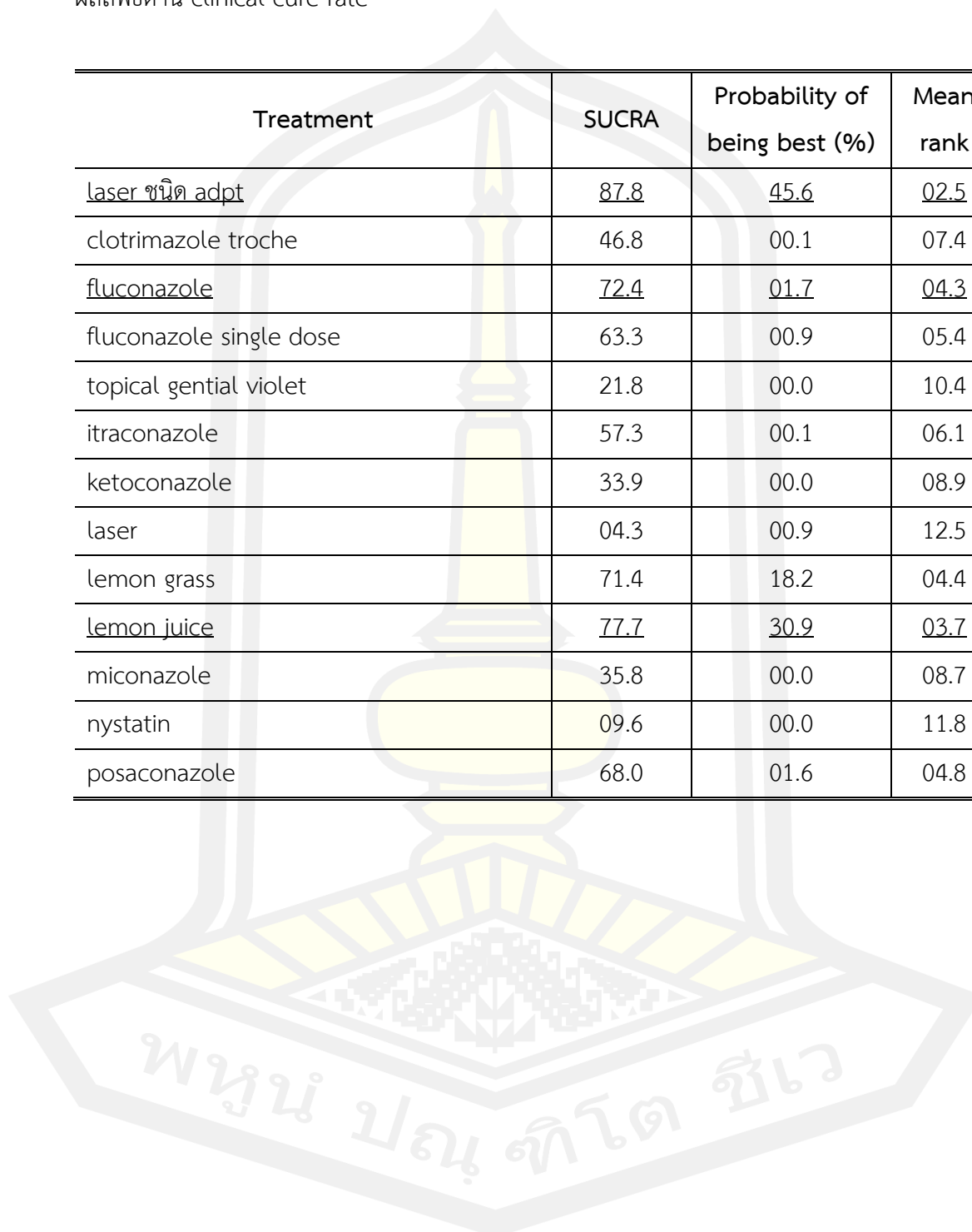


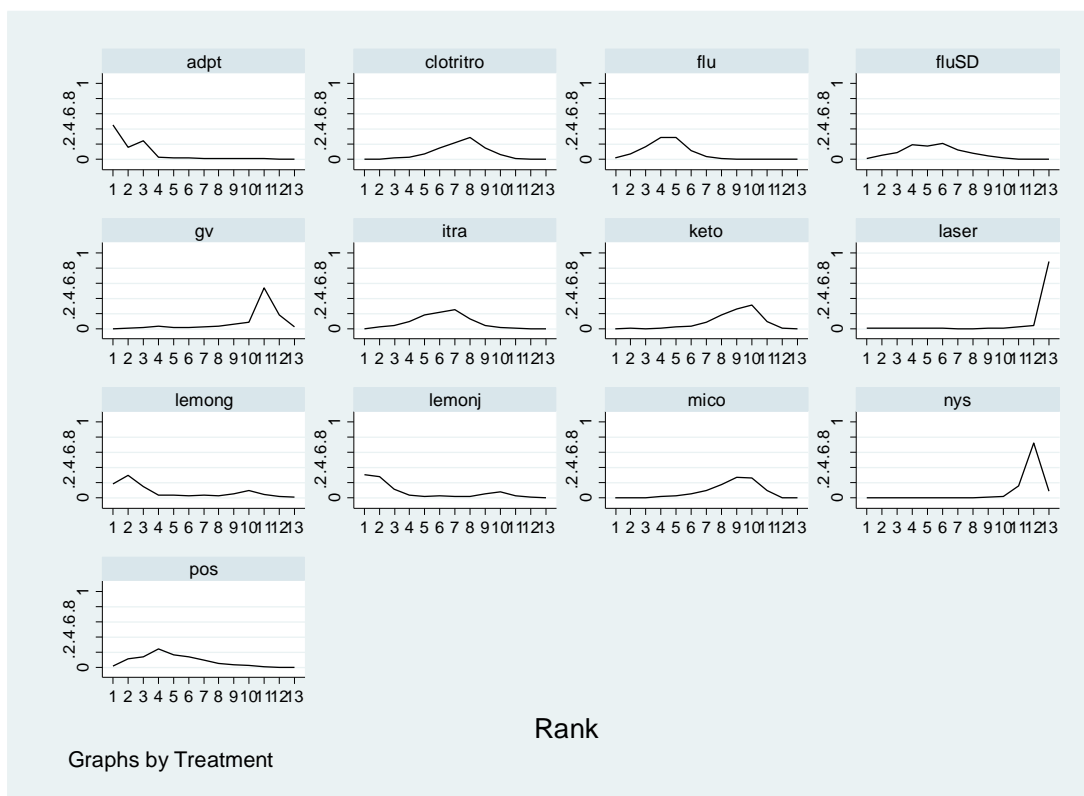
ภาพที่ 47 แสดง interval plot ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

ผลการวิเคราะห์เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลของยา โดยประเมิน SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve), pbest และ Rankograms แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา laser ชนิด adpt มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) ที่ดีที่สุด เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็น ร้อยละ 45.6 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 87.8 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 2.5 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา lamon juice และ fluconazole ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 21 และภาพที่ 55

ตารางที่ 20 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา
ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
laser ชนิด adpt	87.8	45.6	02.5
clotrimazole troche	46.8	00.1	07.4
fluconazole	72.4	01.7	04.3
fluconazole single dose	63.3	00.9	05.4
topical genital violet	21.8	00.0	10.4
itraconazole	57.3	00.1	06.1
ketoconazole	33.9	00.0	08.9
laser	04.3	00.9	12.5
lemon grass	71.4	18.2	04.4
lemon juice	77.7	30.9	03.7
miconazole	35.8	00.0	08.7
nystatin	09.6	00.0	11.8
posaconazole	68.0	01.6	04.8

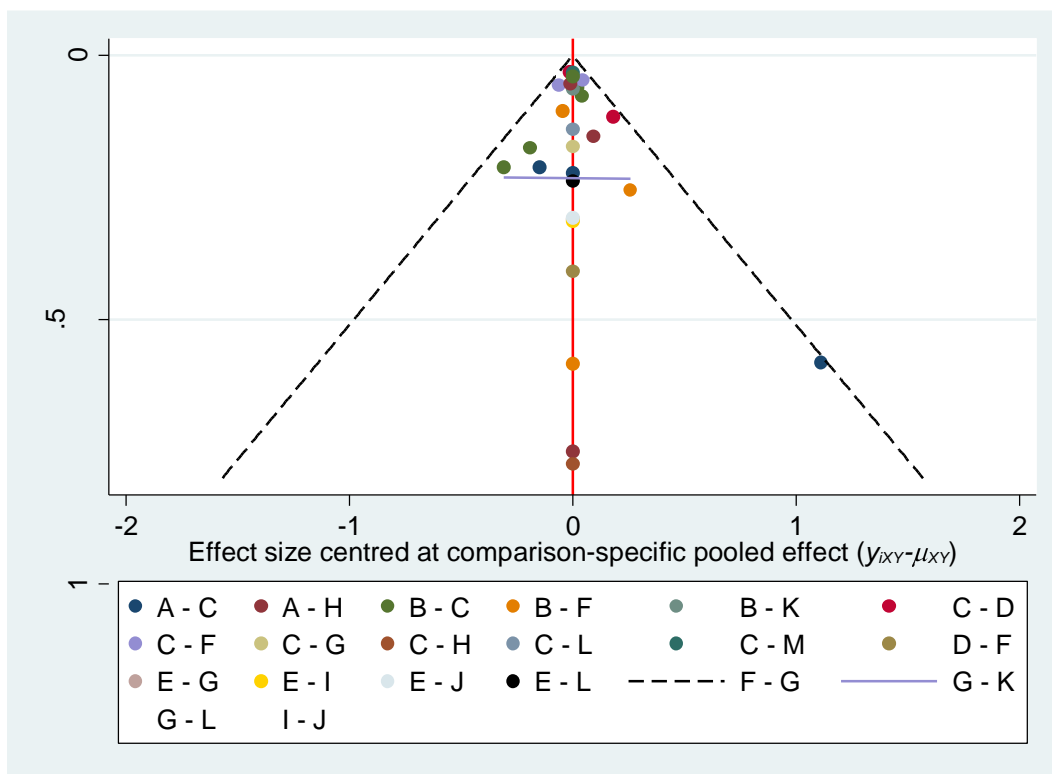




ภาพที่ 48 แสดง Rankograms ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 21 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายเท่ากัน โดยการศึกษาทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวยและมีการกระจายที่สมมาตร จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังรายละเอียดในภาพที่ 56



ภาพที่ 49 แสดง Funnel plot ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

4.4.2.1 ผลลัพธ์รองของ oral candidiasis treatment

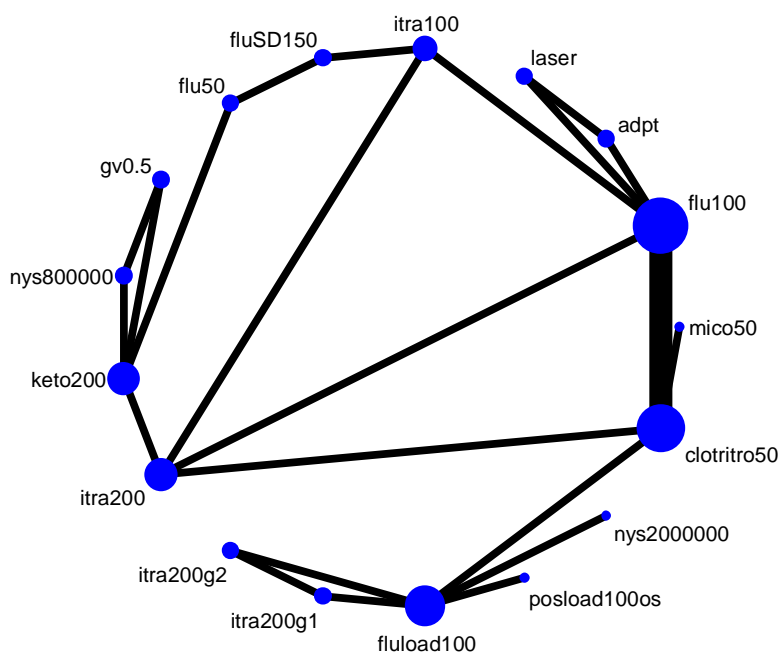
1. ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา

การศึกษาประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา ประเมินจากจำนวนผู้ผลเพาะเชื้อหายเป็นลบ หรือจำนวน colonies < 10 cfu/ml (mycological evaluation) จากการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ประเมินโดยผู้ทำการศึกษาวิจัย (Investigator) หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (Physician) ซึ่งผลลัพธ์ คือ หาย หรือไม่หาย พบมี

พบการศึกษาที่รายงานผลลัพธ์ด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา จากงานวิจัยทั้งหมด 16 งาน ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 2,393 ราย

สร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า fluconazole 100 mg oral daily มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ Clotrimazole troche 10 mg/5 times a day และ fluconazole D1;200mg then 100 mg/day ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อกันระหว่างวงกลมที่บหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบนั้น ๆ แสดงในภาพที่

57

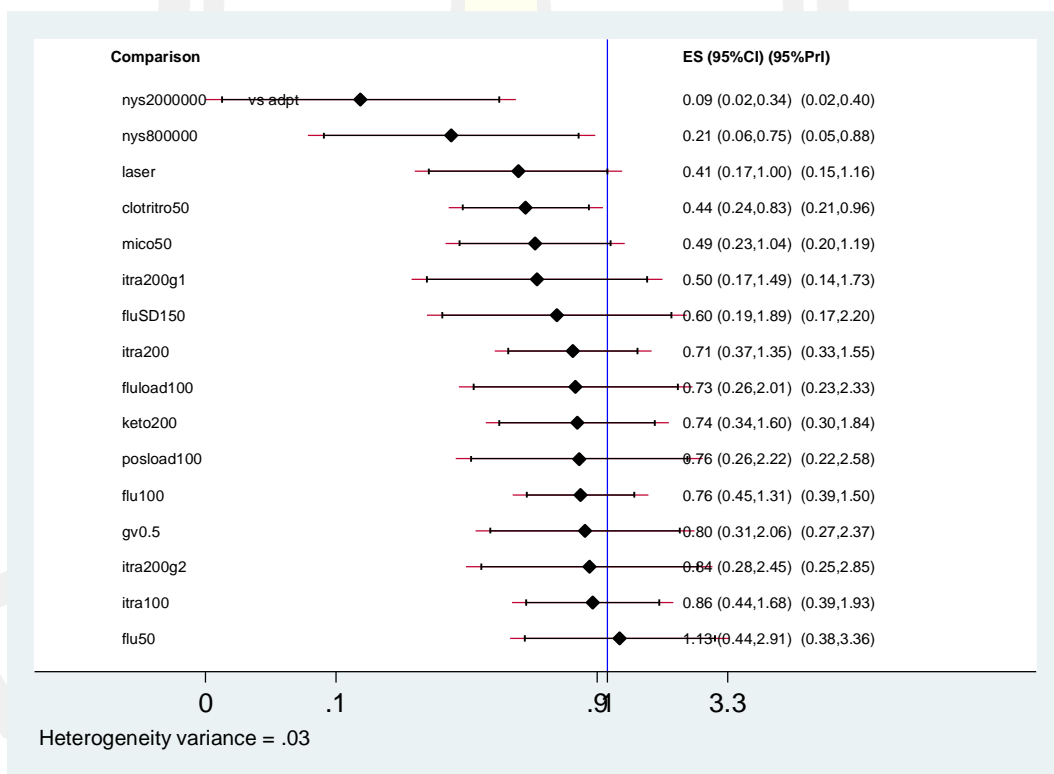


ภาพที่ 50 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 16 งาน Dewit et al., 1993(30) Dewit et al., 1998(31) Dewit et al., 1989(32) Graybill et al., 1998(33) Koletsr et al., 1990(34) Murray et al., 1997(37) Phillips et al., 1998(38) Pons et al., 1993(39) Pons et al., 1997(40) Redding et al., 1992(41) Sangeorzen et al., 1994(42) Scwingel et al., 2012(43) Van Roey et al., 2004(44) Vazquez et al., 2010(45) de Repentigny et al., 1996(47) และ Nyst et al., 1992(48)) เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานของความไม่

สอดคล้องกัน (p-value =0.746) จึงสรุปได้ว่างานวิจัยทั้ง 16 งานมีความสอดคล้องกันของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ด้วยการใช้การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายได้ตามสมมติฐานของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า nystatin 500,000 U 4 times a day, nystatin 200,000 U 4 times a day และ clotrimazole troche 10 mg 5 times a day มีประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ใน น้อยกว่า Laser ชนิด APDT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 0.09, 95%CI 0.02, 0.34 RR = 0.21, 95%CI 0.06, 0.75 และ RR = 0.44, 95%CI 0.24, 0.83 ดังรายละเอียดในภาพที่ 58

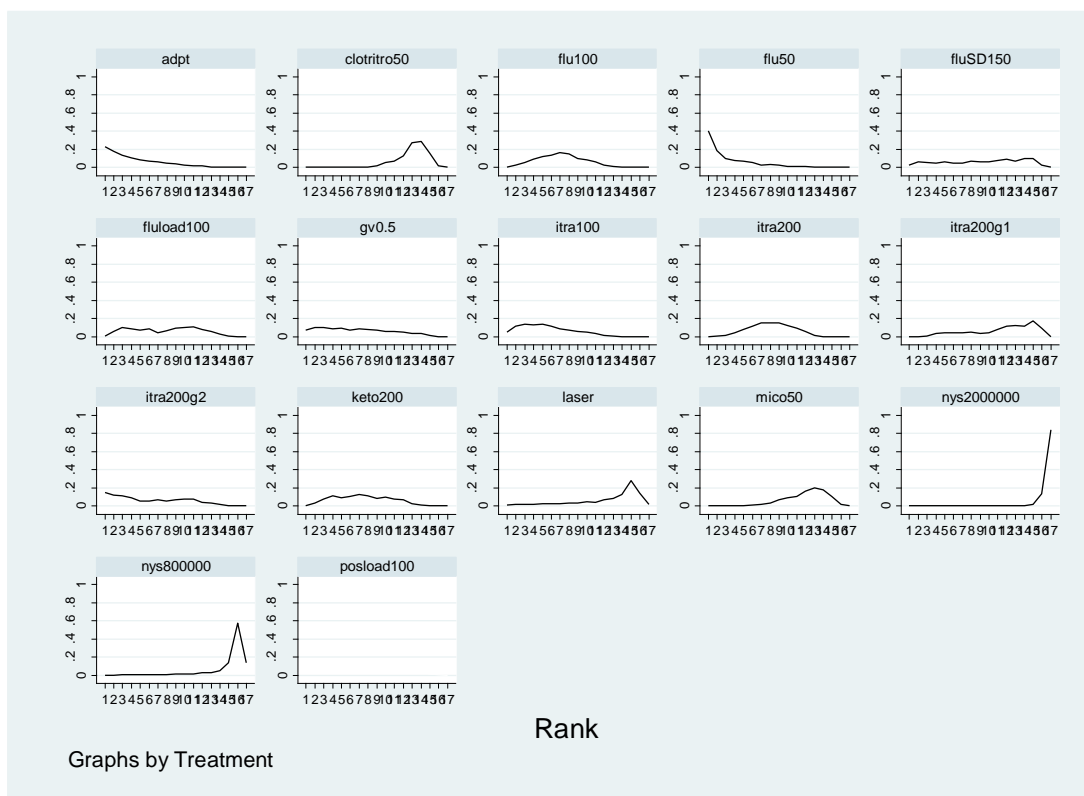


ภาพที่ 51 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

ผลการวิเคราะห์เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลของยา โดยประเมิน SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve), pbest และ Rankograms แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา fluconazole 50 mg/day มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา ที่ดีที่สุด เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็น ร้อยละ 40.5 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 86.9 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 03.1 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา laser ชนิด adpt และ itraconazole 100 mg/day ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 22 และภาพที่ 59

ตารางที่ 21 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

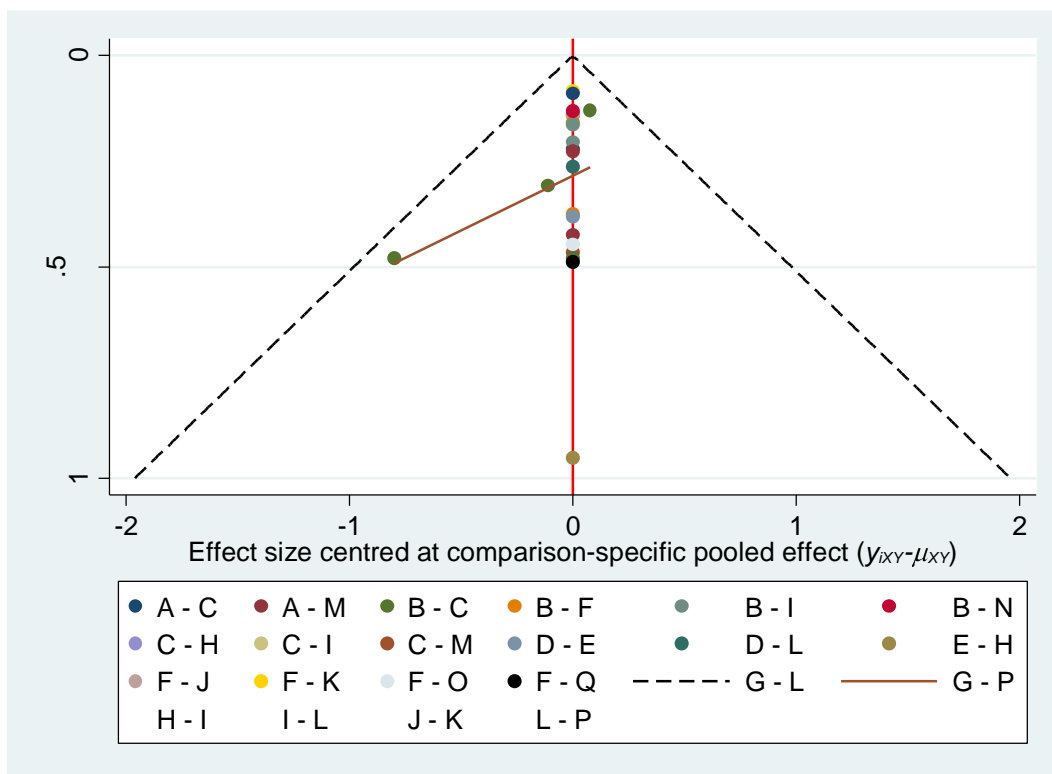
Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
laser ชนิด adpt	81.2	22.9	04.0
clotrimazole troche 10 mg 5 times a day	24.2	00.0	13.1
fluconazole 100 mg/day	62.7	00.2	07.0
fluconazole 50 mg/day	86.9	40.5	03.1
fluconazole 150 mg single dose	48.0	02.2	09.3
fluconazole D1;200mg then 100 mg/day	58.1	00.9	07.7
topical genital violet 0.05%	65.3	07.2	06.6
itraconazole 100 mg/day	72.6	05.3	05.4
itraconazole 200 mg/day	55.7	00.0	08.1
itraconazole 200 mg/day for 7 day	33.3	00.0	11.7
itraconazole 200 mg/day for 14 day	69.2	14.7	05.9
ketoconazole 200 mg/day	60.2	00.0	07.4
laser	28.1	00.9	12.5
miconazole 10 mg/day	30.9	00.0	12.1
nystatin 500,000 U 4 times a day	01.2	00.0	16.8
nystatin 200,000 U 4 times a day	10.5	00.0	15.3
posaconazole D1;200 mg then 100mg/day	62.0	05.2	07.1



ภาพที่ 52 แสดง Rankograms ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อถักนี้จะมีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 16 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายเท่ากัน โดยการศึกษาทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวยและมีการกระจายที่สมมาตร จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังรายละเอียดในภาพที่ 60



ภาพที่ 53 แสดง Funnel plot ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

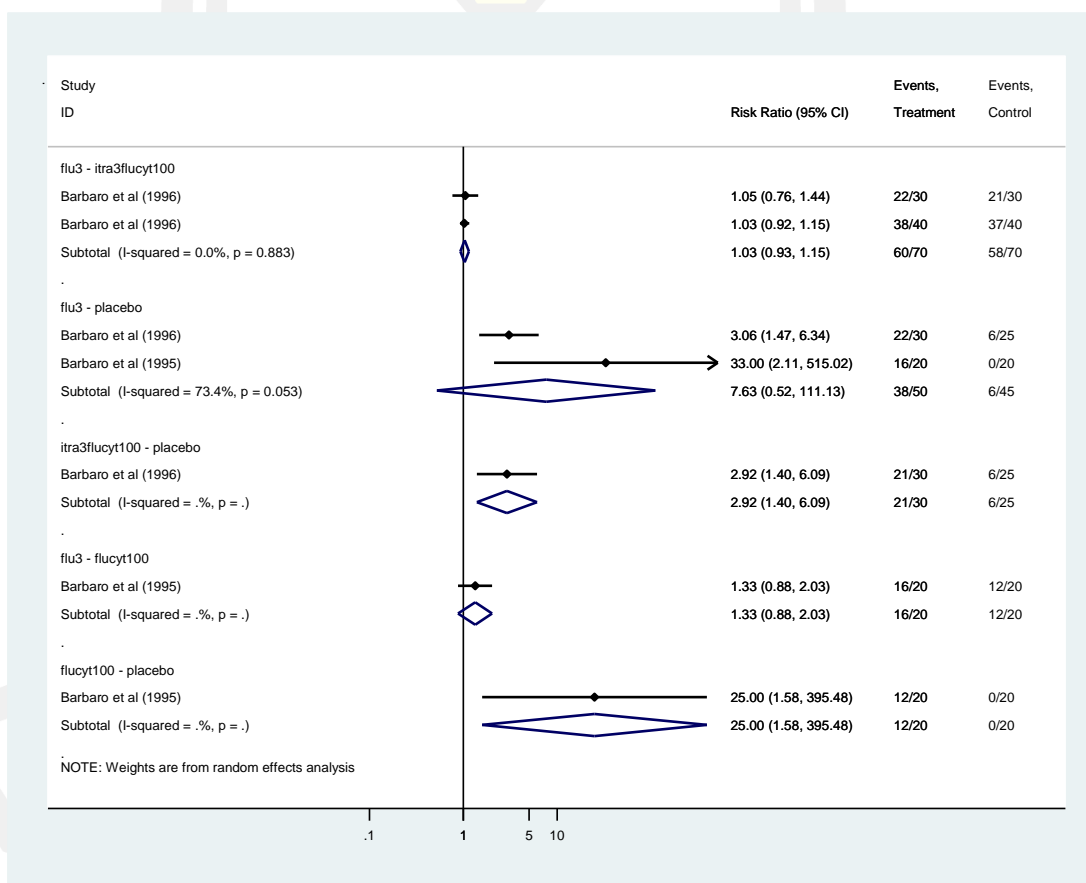
4.4.2.3 ผลลัพธ์หลักของ esophageal candidiasis treatment

1. ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี
วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1

การศึกษาประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 ประเมินจากจำนวนผู้ที่มีอาการและอาการแสดงหาย (อาการทางคลินิก clinical evaluation) จากการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ประเมินโดยผู้ทำการศึกษาวิจัย (Investigator) หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (Physician) ซึ่งผลลัพธ์ คือ หาย หรือไม่หาย พบมี

พบการศึกษาที่รายงานผลลัพธ์ด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 ทั้งหมด 2 งาน โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 225 ราย

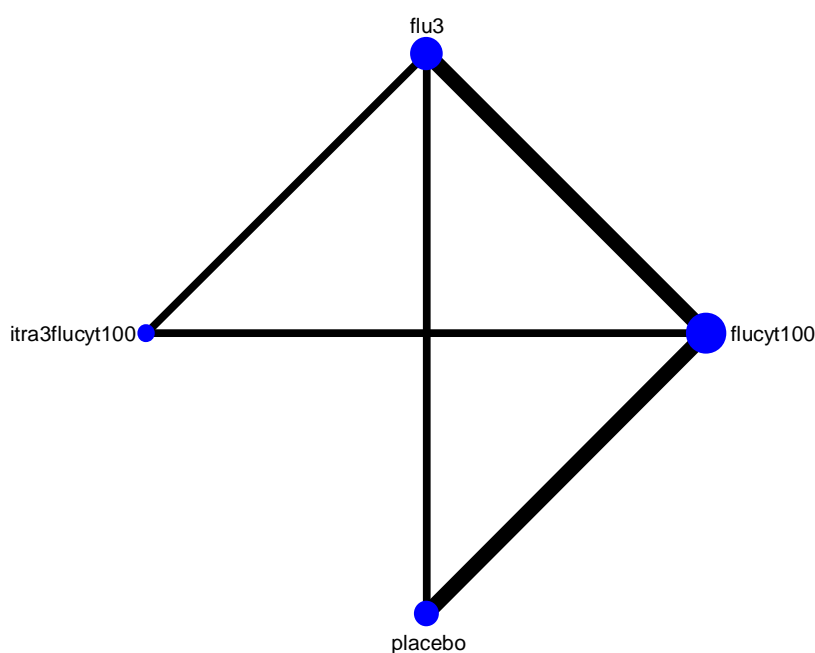
ผลลัพธ์ด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อรา สำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาต้านเชื้อราในแต่ละคู่ (Pairwise analysis) โดยมีการเปรียบเทียบยา fluconazole 3 mg/kg/daily, fluconazole 3 mg/kg/daily+flucytosine 100 mg/kg/daily, flucytosine 100 mg/kg/daily และยาหลอก (Placebo) จากงานวิจัยทั้งหมด 2 งาน สรุปได้ว่า fluconazole 3 mg/kg/daily, fluconazole 3 mg/kg/daily+flucytosine 100 mg/kg/daily, flucytosine 100 mg/kg/daily มีประสิทธิผลของด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ไม่แตกต่างจาก placebo ดังแสดงรายละเอียดในภาพที่ 61



ภาพที่ 54 แสดงการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

สร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วม

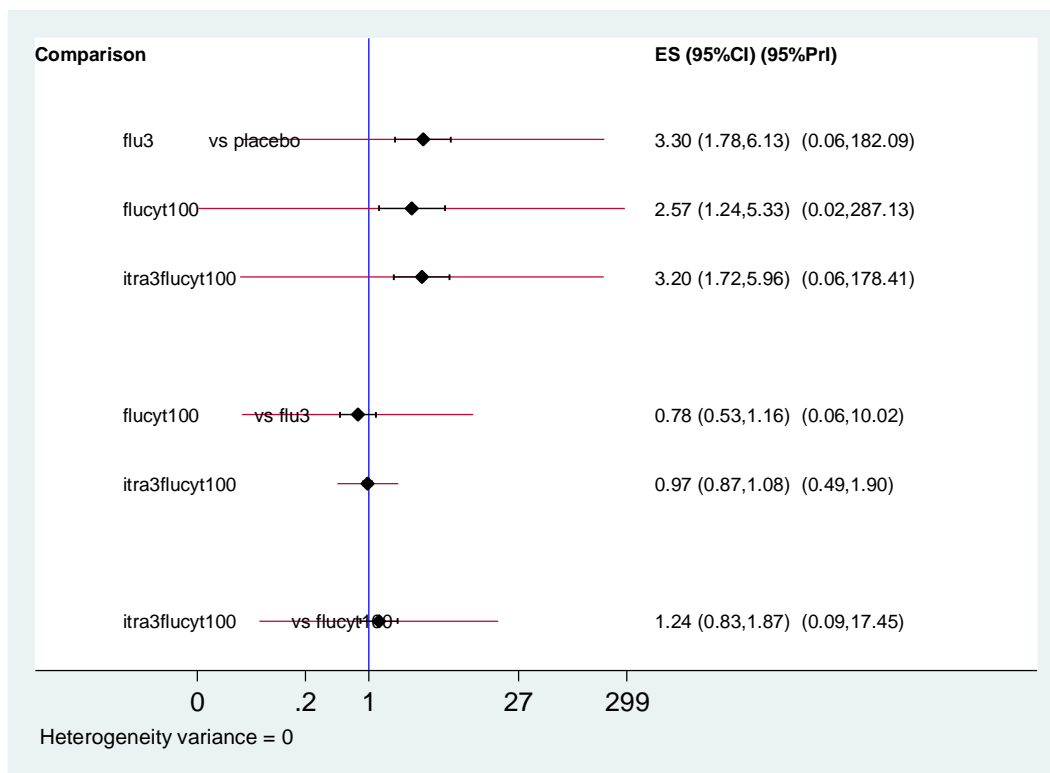
วิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า flucytosine 100 mg/kg/daily มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ fluconazole 3 mg/kg/daily และ , fluconazole 3 mg/kg/daily + flucytosine 100 mg/kg/daily ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บ่งหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบนั้น ๆ แสดงในภาพที่ 62



ภาพที่ 55 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 2 งาน Barbaro et al., 1996(51) และ Barbaro et al., 1995(52) เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานของความไม่สอดคล้องกัน ($p\text{-value} = 0.567$) จึงสรุปได้ว่างานวิจัยทั้ง 2 งานมีความสอดคล้องกันของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ด้วยการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายได้ตามสมมติฐานของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

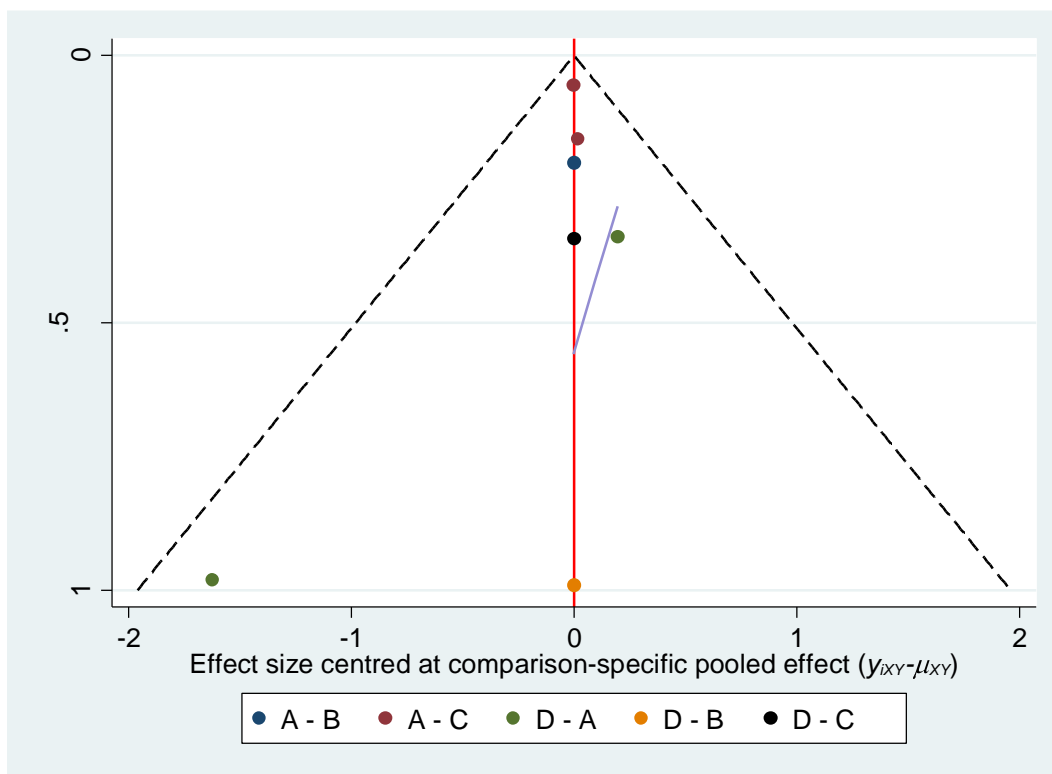
ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า มีความสอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเดิม (meta-analysis) ดังรายละเอียดในภาพที่ 63



ภาพที่ 56 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อถักนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 2 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายเท่ากัน โดยการศึกษารวมอยู่ภายใต้รูปกรวยและมีการกระจายที่สมมาตร จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังรายละเอียดในภาพที่ 64



ภาพที่ 57 แสดง Funnel plot ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน clinical cure rate

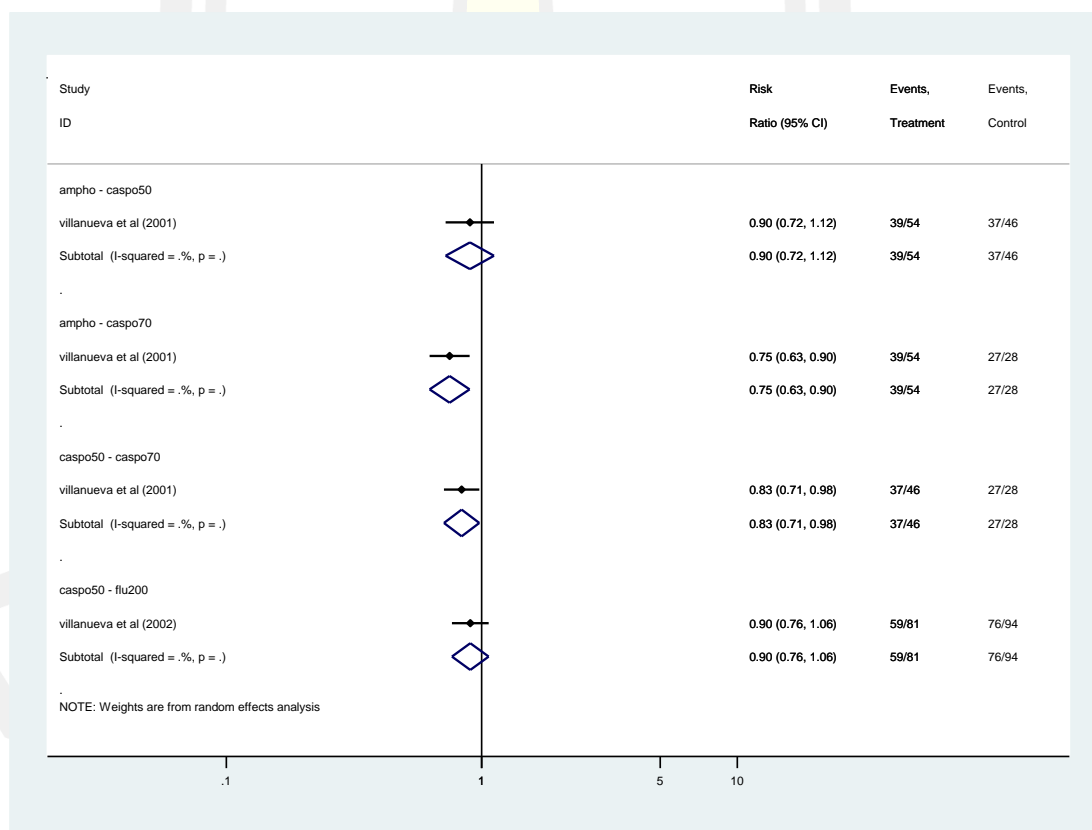
4.4.2.4 ผลลัพธ์รองของ esophageal candidiasis treatment

1. ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1

การศึกษาประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 ประเมินจากจำนวนผู้ผลเพาะการเชื้อหายเป็นลบ หรือจำนวน colonies < 10 cfu/ml (mycological evaluation) จากการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ประเมินโดยผู้ทำการศึกษาวิจัย (Investigator) หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (Physician) ซึ่งผลลัพธ์ คือ หาย หรือ ไม่หาย พบมี

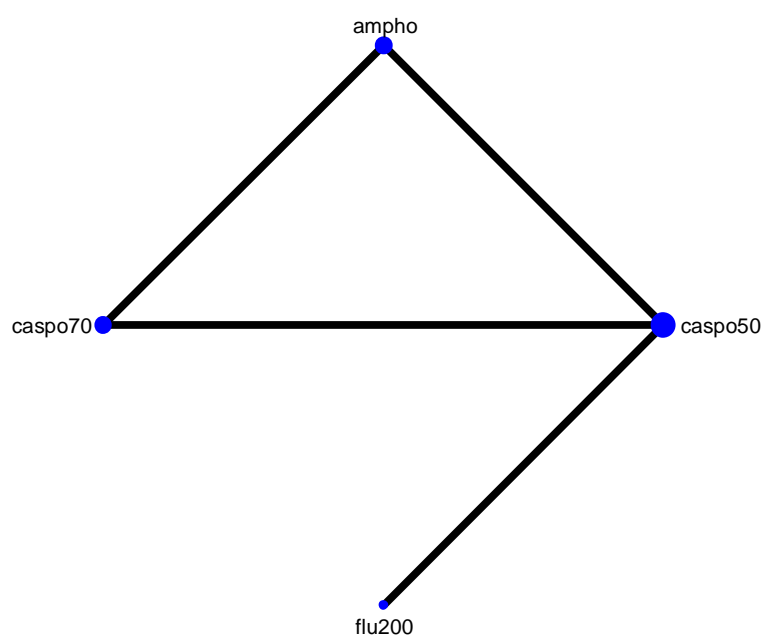
พบการศึกษาที่รายงานผลลัพธ์ด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 ทั้งหมด 2 งาน โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 303 ราย

ผลลัพธ์ด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาด้านเชื้อราในแต่ละคู่ (Pairwise analysis) โดยมีการเปรียบเทียบยา amphotericin b 0.5 mg/kg/day, caspofungin 50 mg IV daily, caspofungin 70 mg IV daily และ fluconazole 200 mg IV daily จากงานวิจัยทั้งหมด 2 งาน สรุปได้ว่า amphotericin b 0.5 mg/kg/day มีประสิทธิผลของด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) น้อยกว่า caspofungin 70 mg IV daily อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ((RR = 0.75, 95%CI 0.63, 0.90) และ caspofungin 50 mg IV daily มีประสิทธิผลของด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) น้อยกว่า caspofungin 70 mg IV daily อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ((RR = 0.83, 95%CI 0.71, 0.98) ดังแสดงรายละเอียดในภาพที่ 65



ภาพที่ 58 แสดงการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

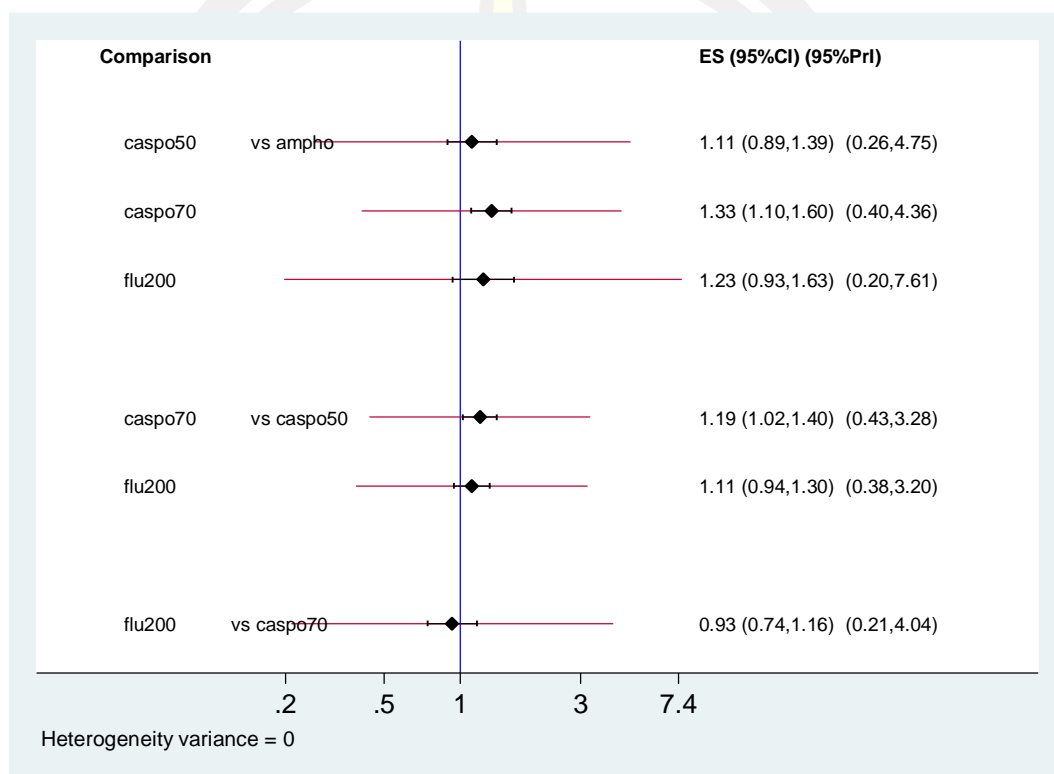
สร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมทึบแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า caspofungin 50 mg IV daily มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ amphotericin b 0.5 mg/kg/day และ caspofungin 70 mg IV daily ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมทึบหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกับัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบกับัน ๆ แสดงในภาพที่ 66



ภาพที่ 59 แสดง Network map ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 2 งาน villanueva et al., 2001(53) villanueva et al.2002(54) เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานของความไม่สอดคล้องกัน (p-value =0.221) จึงสรุปได้ว่างานวิจัยทั้ง 2 งานมีความสอดคล้องกันของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ด้วยการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายได้ตามสมมติฐานของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 ไม่มีความแตกต่างกัน ดังรายละเอียดในภาพที่ 67

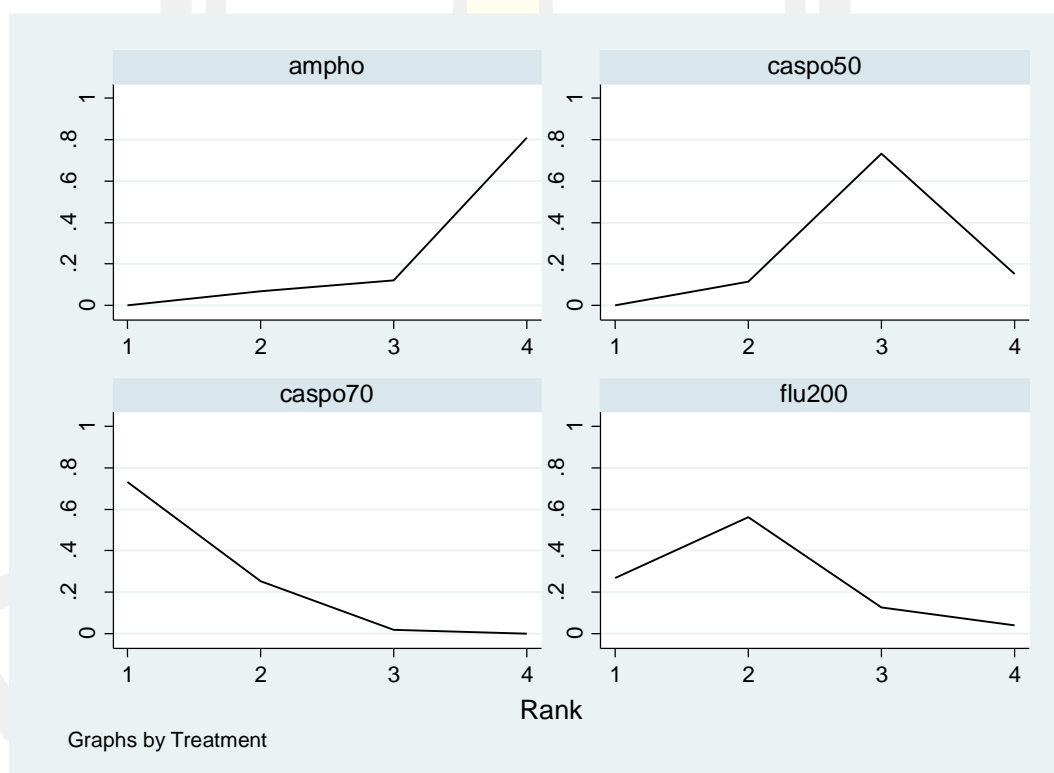


ภาพที่ 60 แสดง interval plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

ผลการวิเคราะห์เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลของยา โดยประเมิน SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve), pbest และ Rankograms แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา caspofungin 70 mg IV daily มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 ที่ดีที่สุด เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็น ร้อยละ 73.0 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 90.4 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 01.3 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา fluconazole 200 mg IV daily และ caspofungin 50 mg IV daily ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 23 และภาพที่ 68

ตารางที่ 22 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

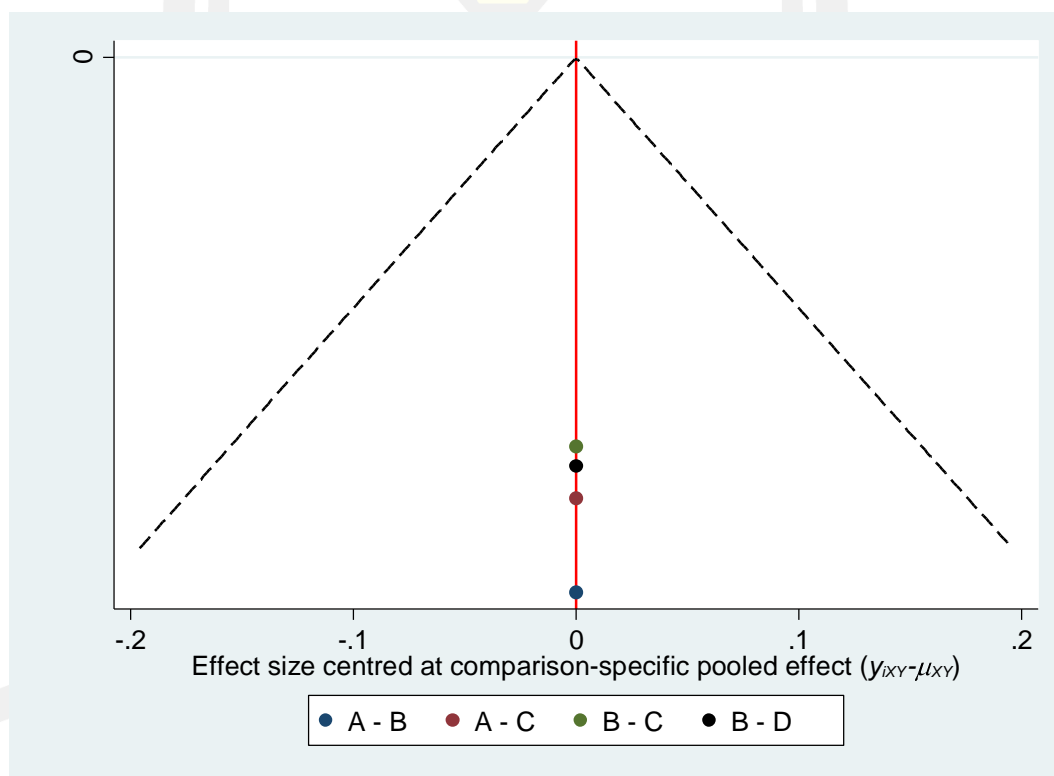
Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
amphotericin b 0.5 mg/kg/day	08.7	00.0	03.7
caspofungin 50 mg IV daily	32.2	00.1	03.0
<u>caspofungin 70 mg IV daily</u>	<u>90.4</u>	<u>73.0</u>	<u>01.3</u>
fluconazole 200 mg IV daily	68.7	26.9	01.9



ภาพที่ 61 แสดง Rankograms ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อภิวนครั้งนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 2 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายเท่ากัน โดยการศึกษาทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวยและมีการกระจายที่สมมาตร จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังรายละเอียดในภาพที่ 69



ภาพที่ 62 แสดง Funnel plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

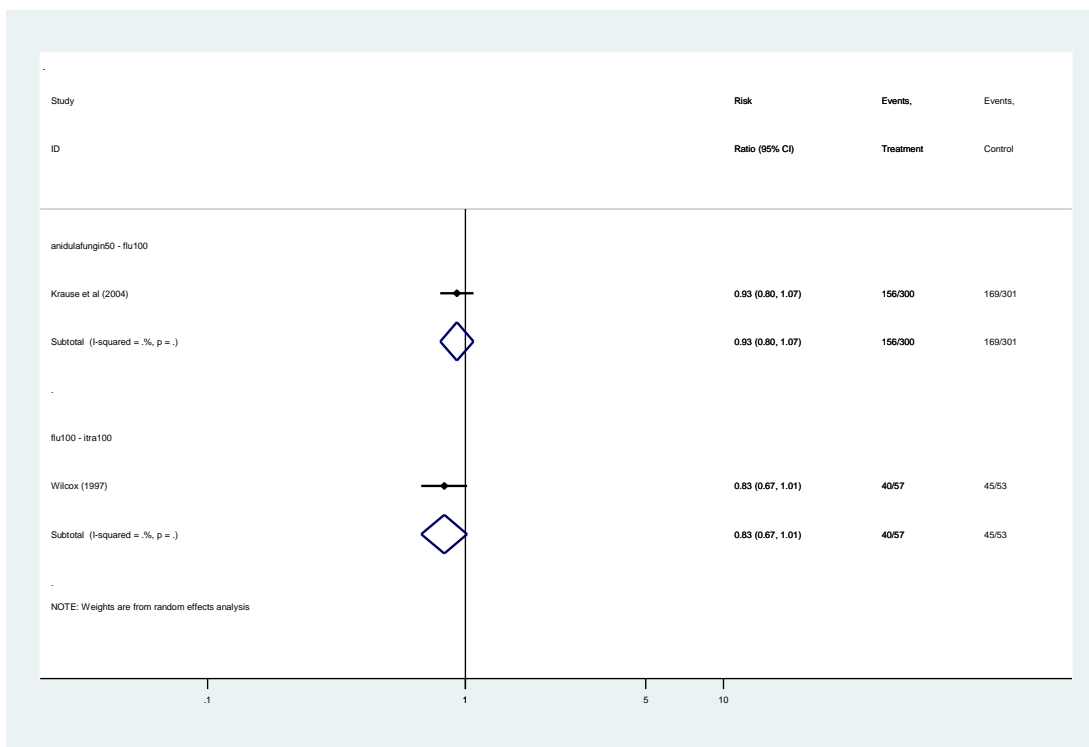
2. ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2

การศึกษาประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 ประเมินจากจำนวนผู้ผลเพาะเชื้อหายเป็นลบ หรือจำนวน colonies < 10 cfu/ml (mycological evaluation) จากการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ประเมินโดยผู้ทำการศึกษาวิจัย (Investigator) หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (Physician) ซึ่งผลลัพธ์ คือ หาย หรือ ไม่หาย พบมี

พบการศึกษาที่รายงานผลลัพธ์ด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 ทั้งหมด 2 งาน โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 711 ราย

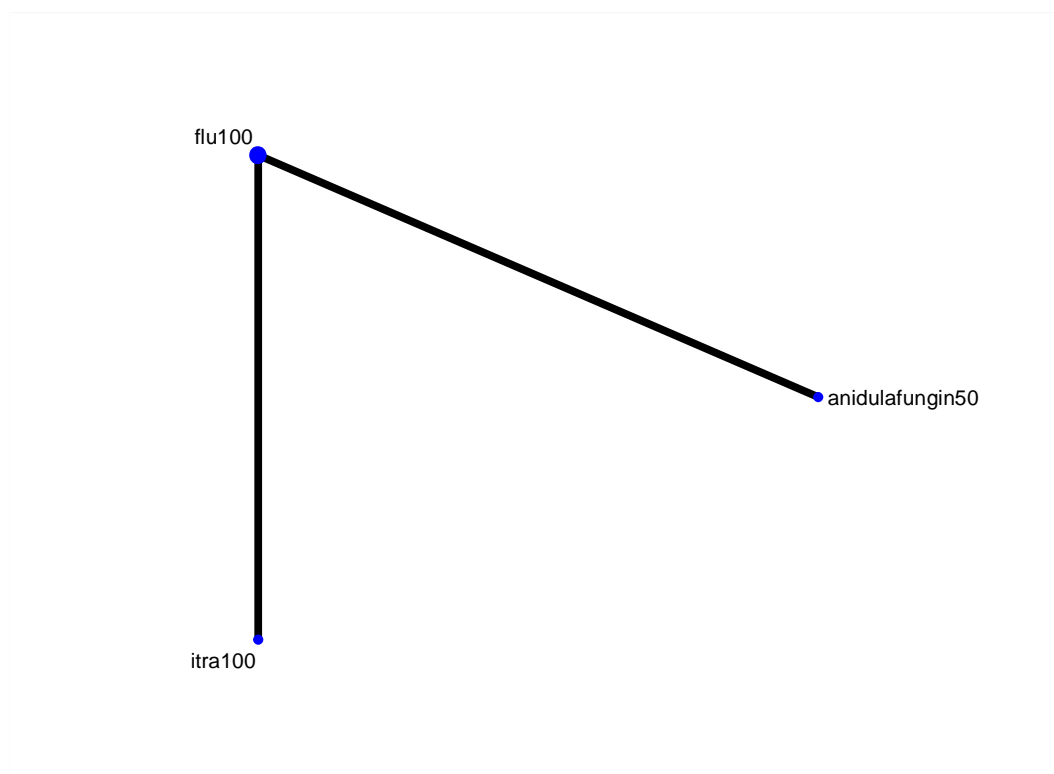
ผลลัพธ์ด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาต้านเชื้อราในแต่ละคู่ (Pairwise analysis) โดยมีการเปรียบเทียบยา anidulafungin IV D1;100 mg then 50 mg/day, fluconazole D1;200 mg then 100 mg/day และ Itraconazole D1;200 mg then 100 mg/day จากงานวิจัยทั้งหมด 2 งาน สรุปได้ว่า ประสิทธิภาพของด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 ไม่แตกต่างกัน ดังแสดงรายละเอียดในภาพที่ 70

พหุ ประสิทธิภาพ



ภาพที่ 63 แสดงการวิเคราะห์แบบ Pairwise analysis ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

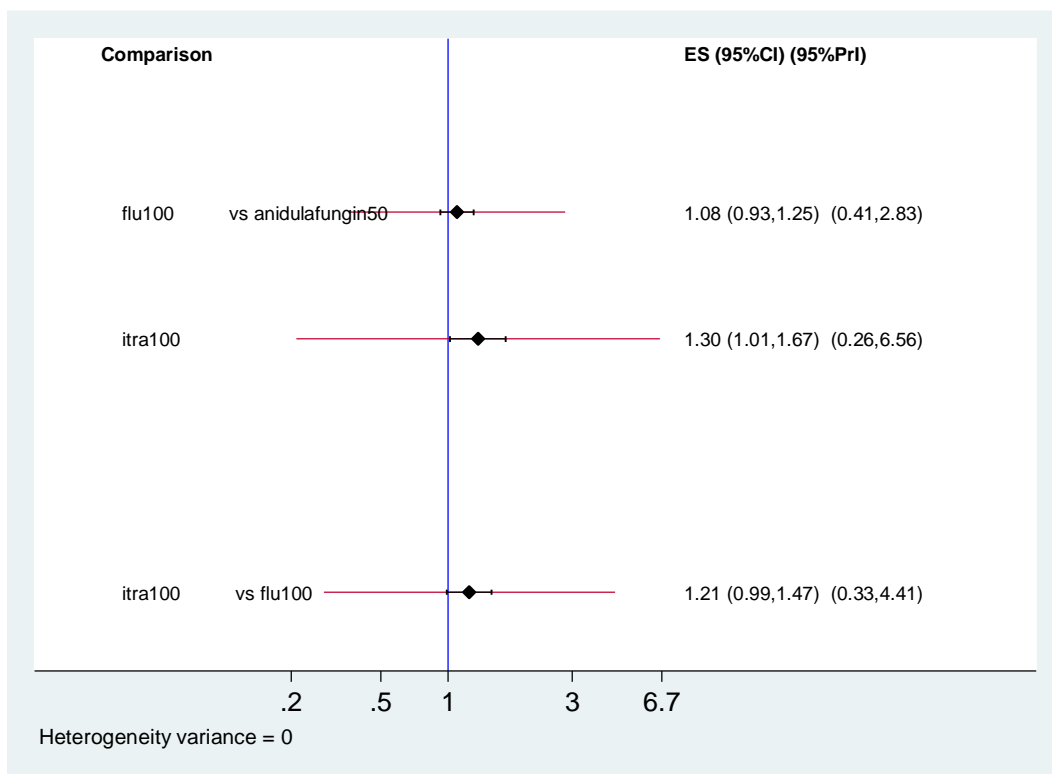
สร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้น ๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า fluconazole D1;200 mg then 100 mg/day มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ anidulafungin IV D1;100 mg then 50 mg/day และ Itraconazole D1;200 mg then 100 mg/day ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบนั้น ๆ แสดงในภาพที่ 71



ภาพที่ 64 แสดง Network map ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 2 งาน Krause et al., 2004(55) Wilcox.,1997(56) เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานของความไม่สอดคล้องกัน (p -value = 0.067) จึงสรุปได้ว่างานวิจัยทั้ง 2 งานมีความสอดคล้องกันของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ด้วยการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายได้ตามสมมติฐานของการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวีวิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 ไม่มีความแตกต่างกัน ดังรายละเอียดในภาพที่ 72

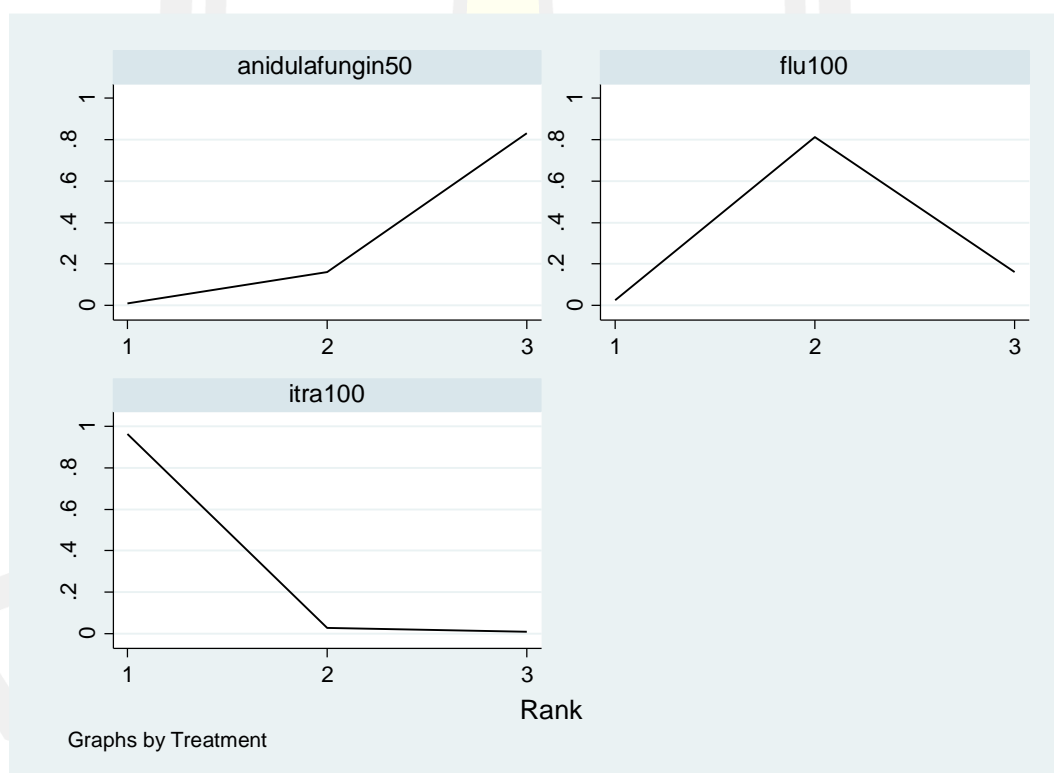


ภาพที่ 65 แสดง interval plot ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

ผลการวิเคราะห์เพื่อจัดลำดับประสิทธิผลของยา โดยประเมิน SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve), pbest และ Rankograms แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Itraconazole D1;200 mg then 100 mg/day มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 ที่ดีที่สุด เมื่อพิจารณาจากร้อยละของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด (% Probability of being best) เป็นหลัก คิดเป็น ร้อยละ 96.4 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 97.7 และมีลำดับความน่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุดเป็นลำดับที่ 01.0 ส่วนลำดับรองลงมาคือยา fluconazole D1;200 mg then 100 mg/day และ anidulafungin IV D1;100 mg then 50 mg/day ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 24 และภาพที่ 73

ตารางที่ 23 แสดง SUCRA, Probability of being best และ Mean rank ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

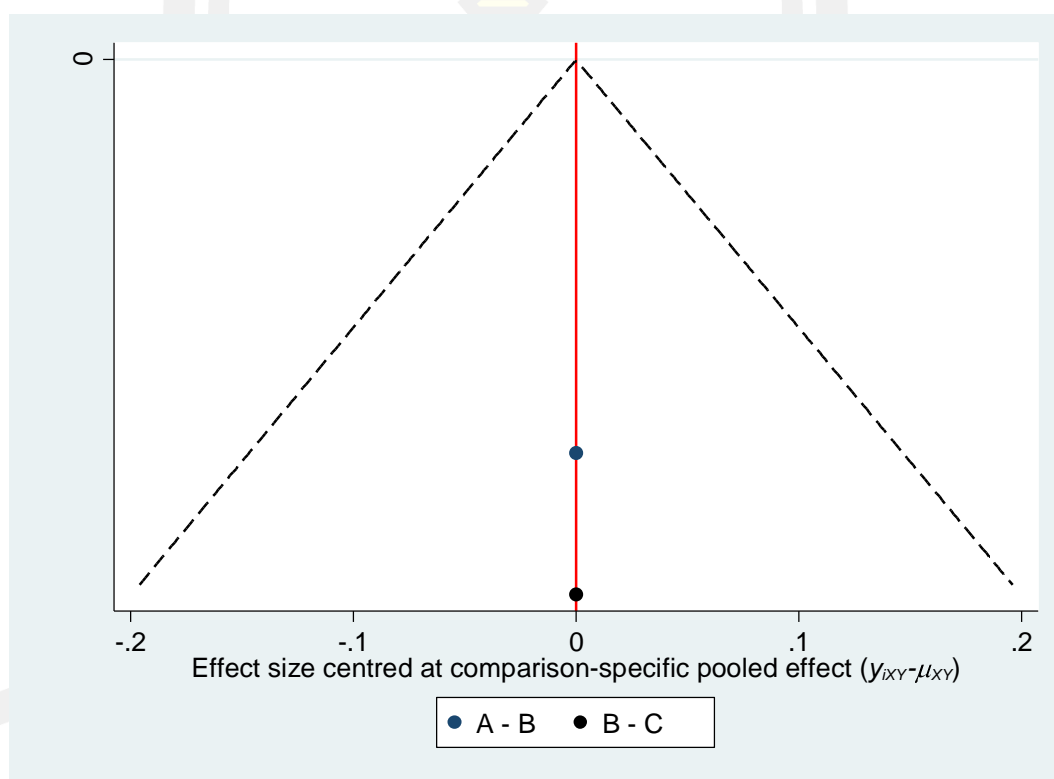
Treatment	SUCRA	Probability of being best (%)	Mean rank
anidulafungin IV D1;100 mg then 50 mg/day	09.0	01.0	02.8
fluconazole D1;200 mg then 100 mg/day	43.2	02.6	02.1
Itraconazole D1;200 mg then 100 mg/day	97.7	96.4	01.0



ภาพที่ 66 แสดง Rankograms ของยาต้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 โดยมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 2 งาน ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายเท่ากัน โดยการศึกษาทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวยและมีการกระจายที่สมมาตร จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังรายละเอียดในภาพที่ 74



ภาพที่ 67 แสดง Funnel plot ของยาด้านเชื้อรา ผลลัพธ์ด้าน mycological cure rate

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวี โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network Meta-analysis) จากงานวิจัยในรูปแบบ Randomized Controlled Trials (RCTs) ที่ผ่านเข้าเกณฑ์ทั้งหมด 15 งาน ในกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 3,597 ราย โดยร้อยละ 80.00 ของงานวิจัยยังพบข้อสงสัยด้านอคติ (Some concern risk of bias)

สำหรับงานวิจัยที่ถูกนำมาสกัดข้อมูลและวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์หลักด้านของการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวี จากงานวิจัย 15 งาน ในกลุ่มตัวอย่าง 3,597 ราย ผลลัพธ์รองด้านความปลอดภัย คือ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังการได้รับยาต้านเชื้อรา วิเคราะห์ผลจากงานวิจัยจำนวน 10 งาน ในกลุ่มตัวอย่าง 2,835 ราย

ผลลัพธ์หลัก ของ primary prevention ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า การประสบความสำเร็จการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) ในผู้ที่ใช้ยา Itraconazole 200 mg, Nystatin 200,000 U, Nystatin 400,000 U และ placebo สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเดิม (meta-analysis) คือ ทุกตัวให้ผลไม่แตกต่างกัน

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการ (primary oral candidiasis) ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่าการใช้ยา Nystatin 400,000 U มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) ที่ดีที่สุด ส่วนลำดับรองลงมาคือยา Itraconazole 200 mg และ Nystatin 200,000 U ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพด้านการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากครั้งแรกในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary oral candidiasis) สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์หลัก ของ primary prevention ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า การประสบความสำเร็จการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) ในผู้ที่ใช้ยา Itraconazole 200 mg และ placebo สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเดิม (meta-analysis) คือ ทุกตัวให้ผลไม่แตกต่างกัน

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่า การใช้ยา Itraconazole 200 mg มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) ที่ดีที่สุด ส่วนลำดับรองลงมาคือยา placebo ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยมีอาการมาก่อน (primary esophageal candidiasis) สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์หลัก ของ secondary prevention ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบไม่ใส่ขนาดยา ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า ยา Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly และ Itraconazole oral daily มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ดีกว่า ยาหลอก (Placebo) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเดิม (meta-analysis) ยังพบว่าเมื่อเปรียบเทียบตัวยาแต่ละคู่ ยา Fluconazole oral daily มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ดีกว่า ยา Clotrimazole troche 10 mg/5 time daily อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบไม่ใส่ขนาดยา ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่า การใช้ยา Fluconazole oral daily มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ด้านป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี

(secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบไม่ใส่ขนาดยา ลำดับรองลงมาคือยา Itraconazole oral daily และ Fluconazole oral weekly ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบไม่ใส่ขนาดยา สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์หลัก ของ secondary prevention ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่ม 1 ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า Fluconazole 100 mg/day, Fluconazole 50 mg/day และ Itraconazole 200 mg/day มีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก ได้ดีกว่า ยาหลอก (Placebo) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการวิเคราะห์อภิมานแบบเดิม (meta-analysis) และ Fluconazole 50 mg/day มีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก ได้ดีกว่า Fluconazole 150 mg/week อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่ม 1 ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่า การใช้ยา Fluconazole 50 mg/day มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ลำดับรองลงมาคือยา Fluconazole 100 mg/day และ Itraconazole 200 mg/day ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่ม 1 สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์หลัก ของ secondary prevention ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่ม 2 ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า Fluconazole 200 mg/day มีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก ได้ดีกว่า Untreated อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการวิเคราะห์อภิมานแบบเดิม (meta-analysis) เมื่อเปรียบเทียบคู่ยาแต่ละชนิด พบว่า Fluconazole 200 mg/day มีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก ได้ดีกว่า Clotrimazole troche 10 mg/5 times daily อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยากลุ่ม 2 ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่า การใช้ยา Fluconazole 200 mg/day มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด ส่วนลำดับรองลงมาคือยา Fluconazole 400 mg/week และ Fluconazole 200 mg/3 times a week ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในช่องปาก (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary oral candidiasis) วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา 2 สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์หลัก ของ secondary prevention ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาซ้ำในลำคอ (successful of prevention) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยเป็นโรคนี (secondary esophageal candidiasis) วิเคราะห์แบบไม่ใส่ขนาดยา ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเต็ม (meta-analysis) พบว่า Ketoconazole oral daily or fluconazole oral daily มีประสิทธิผลของจำนวนการกลับเป็นซ้ำ (successful of prevention) แตกต่างจาก Untreated อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ งานวิจัยไม่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ได้ เพราะข้อมูลไม่เพียงพอ ทำให้ไม่ทราบผลในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms

การศึกษาวิจัยในครั้ง ไม่พบงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มีความเสี่ยงจากอคติสูง (High risk of bias) จึงไม่คำนึงถึงการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

ผลลัพธ์หลักของ oral candidiasis treatment ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า laser, nystatin 200,000 U 4 times a day, nystatin 500,000 U 4 times a day และ topical gentian violet 0.00165% 5ml twice daily มีประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ใน น้อยกว่า Laser ชนิด APDT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่า การใช้ยา fluconazole 50 mg/day มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด ส่วนลำดับ

รองลงมาคือยา fluconazole 150 mg single dose และ laser ชนิด adpt ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์รอง oral candidiasis treatment ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า nystatin 500,000 U 4 times a day, nystatin 200,000 U 4 times a day และ clotrimazole troche 10 mg 5 times a day มีประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี ใน น้อยกว่า Laser ชนิด APDT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่า การใช้ยา fluconazole 50 mg/day มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด ส่วนลำดับรองลงมาคือยา laser ชนิด adpt และ itraconazole 100 mg/day ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์หลักของ esophageal candidiasis treatment ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า fluconazole 3 mg/kg/daily, fluconazole 3 mg/kg/daily+flucytosine 100 mg/kg/daily, flucytosine 100 mg/kg/daily มีประสิทธิผลของด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ไม่แตกต่างจาก placebo และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ประสิทธิผลด้านอัตราการรักษาหายทางคลินิก (clinical cure rate) ของยาต้านเชื้อรา

สำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์รอง ของ esophageal candidiasis treatment ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า amphotericin b 0.5 mg/kg/day, caspofungin 50 mg IV daily, caspofungin 70 mg IV daily และ fluconazole 200 mg IV daily มีผลไม่แตกต่างกัน แต่ให้ผลสอดคล้องกับการวิเคราะห์อภิมานแบบเดิม (meta-analysis) คือ caspofungin 70 mg IV daily มีประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ดีกว่าตัวยาอื่น

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่า การใช้ยา caspofungin 70 mg IV daily มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ส่วนลำดับรองลงมาคือยา fluconazole 200 mg IV daily และ caspofungin 50 mg IV daily ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 1 สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์รอง ของ esophageal candidiasis treatment ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 ผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) แสดงในรูปแบบ interval plot พบว่า anidulafungin IV D1;100 mg then 50 mg/day, fluconazole D1;200 mg then 100 mg/day และ Itraconazole D1;200 mg then 100 mg/day มีผลไม่แตกต่างกัน แต่ให้ผลสอดคล้องกับการวิเคราะห์อภิมานแบบเดิม (meta-analysis) คือ Itraconazole D1;200 mg then 100 mg/day มีประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ดีกว่าตัวยาอื่น

นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์ด้านประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาด้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 ในรูปแบบของ SUCRA, pbest และ Rankograms พบว่า การใช้ยา Itraconazole D1;200 mg then 100

mg/day มีโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด ส่วนลำดับรองลงมาคือยา fluconazole D1;200 mg then 100 mg/day และ anidulafungin IV D1;100 mg then 50 mg/day ตามลำดับ และเมื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ของยาต้านเชื้อราสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (esophageal candidiasis) ในผู้ป่วยเอชไอวี วิเคราะห์แบบใส่ขนาดยา กลุ่มที่ 2 สามารถสรุปได้ว่า ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์

ผลลัพธ์รองด้านความปลอดภัย พบงานวิจัยที่มีการรายงานอาการข้างเคียงจากการได้รับยาต้านเชื้อรา จำนวน 10 งาน ชนิดของอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย เช่น อาการ GI disorder, ผื่น (skin rash), mild elevated LFT, อื่น ๆ (other) เป็นต้น สำหรับการศึกษานี้ได้เลือกรายงานยาต้านเชื้อรา ได้แก่ Fluconazole oral daily, Fluconazole oral weekly, Itraconazole oral daily และ Ketoconazole oral daily ซึ่งมีข้อมูลศึกษาทางเภสัชวิทยาเป็นที่ประจักษ์ในการเกิดอาการข้างเคียงที่สูง โดยสนใจศึกษาเฉพาะอาการข้างเคียงอาการทาง GI disorder, ผื่น (skin rash), mild elevated LFT, อื่น ๆ (other) และยังคงศึกษาถึง การตาย (dead), อาการข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่ elevated LFT, Steven Johnson Syndrome และการถอนตัวจากการศึกษาที่เกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากยาและไม่ใช่จากยา พบว่าทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ ไม่แตกต่างกัน

5.2 อภิปรายผล

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) พบงานวิจัยที่ทำการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวี ทั้งการศึกษาในรูปแบบการสุ่มและควบคุม (Randomized control trial) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบยา 2 ที่มีรูปแบบการใช้ที่แตกต่างกัน โดยยังไม่พบการศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network Meta-analysis) ที่ทำการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรก โดยการรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยในรูปแบบ Randomized Controlled Trials (RCTs) เพื่อทำการสรุปผลให้เห็นอย่างชัดเจนว่า ยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ที่ใช้สำหรับรักษาและ/หรือป้องกันโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นอย่างไร และยาต้านเชื้อราตัวใดที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยมากที่สุด

ผลการวิจัย ให้ผลสอดคล้องไปกับการศึกษาของ Pienaar และคณะ ศึกษาทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณประสิทธิภาพของยาด้านเชื้อราที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อราในช่องปากในผู้ป่วยเอชไอวี ผลการศึกษาพบว่า ยา fluconazole ให้ผลอัตราการรักษาหายของ mycological ดีกว่า clotrimazole (2 RCTs; n=358; RR 1.47; 95% CI 1.16 to 1.87) และ itraconazole (1 RCT; n=123; RR 2.20; 95% CI 1.43 to 3.39) ให้ผลอัตราการรักษาหายของ mycological ดีกว่า clotrimazole . gentian violet (1 RCT; n=96; RR 5.28; 95% CI 1.23 to 22.55) and ketoconazole (1 RCT; n=92; RR 5.22; 95% CI 1.21 to 22.53) ให้ผล clinical cure ดีกว่า nystatin. (8) ส่วนการศึกษา RCT ของ Murray และคณะ ศึกษาแบบ multicenter, open-label, third party-masked trial ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วย itraconazole oral solution มีประสิทธิภาพและ tolerated ได้ดีกว่า Clotrimazole Troches ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง, รวมทั้งผู้ติดเชื้อเอชไอวี / เอ็ดส์เมื่อได้รับยาวันละครั้ง เป็นเวลา 14 วัน ที่ระดับ P<0.01(27)

มีผู้ทำการศึกษาล้ำคลึงกับประเด็นที่ผู้วิจัยสนใจ โดยทำการศึกษาผลการใช้ยาด้านเชื้อราหลายชนิด ได้แก่ Zhang และคณะได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา miconazole สำหรับภาวะเชื้อราในปาก ศึกษาในปี 2016 ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง miconazole และ antifungals อื่น ๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(25) แต่ทั้งนี้การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษาของ Zhang ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นภาวะ oral candidiasis ยังมีความหลากหลายกลุ่มยังไม่ใช่กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV อย่างเดียว และ antifungal ที่นำมาเปรียบเทียบยังไม่หลากหลาย หลังจากนั้นยังมีการศึกษาของ Lyu และคณะได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณประสิทธิภาพของยา nystatin สำหรับภาวะเชื้อราในปาก ผลการศึกษาพบว่า Nystatin suspension ไม่ได้ดีเหนือกว่า fluconazole ในการรักษาภาวะ candidiasis ในช่องปากในเด็กทารกหรือผู้ป่วยเอชไอวี/เอ็ดส์ และการบริหารยา nystatin pastille อย่างเดียวหรือ pastille กับ nystatin suspension การใช้ยาร่วมกันมีประสิทธิภาพมากกว่า nystatin suspension เพียงอย่างเดียว การให้ nystatin pastille ระยะเวลาการรักษานานถึง 4 สัปดาห์สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการหายจากโรคได้ ส่วนอาการข้างเคียงที่พบบ่อยของ nystatin คือ รสชาติไม่ดีและระบบทางเดินอาหาร (26) อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีการวิจัยแบบ SRMA ที่รวบรวมการศึกษาประสิทธิผลของ antifungal ในการป้องกันภาวะเชื้อราในช่องปากและหลอดอาหารอย่างชัดเจน ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยนี้

เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผลของ prevention และ treatment ระหว่างการวิเคราะห์แบบอภิมาน (Meta-analysis) จากการเปรียบเทียบหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ของยาต้านเชื้อราในแต่ละคู่ (Pairwise analysis) กับผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) ที่ใช้ข้อมูลจากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ในการวิเคราะห์ เช่นเดียวกัน พบว่าผลลัพธ์ส่วนใหญ่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน แตกต่างกันเพียงผลลัพธ์รองของ esophageal candidiasis treatment ประสิทธิภาพด้านอัตราการรักษาหายของเชื้อ (mycological cure rate) ซึ่งอาจเนื่องมาจากการอิทธิพลจากการใช้วิธีการวิเคราะห์ที่แตกต่างกัน

5.3 จุดเด่นของการศึกษา

เป็นการศึกษาแรกที่มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network Meta-analysis) ทำให้ทราบได้ว่าในปัจจุบันมีการศึกษาเปรียบเทียบยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ที่ใช้สำหรับรักษาและ/หรือป้องกันโรคเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและลำคอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นอย่างไร และยาต้านเชื้อราตัวใดที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยมากที่สุด ช่วยให้สะดวกแก่การนำไปใช้ทางคลินิก

5.4 ข้อจำกัดของการศึกษา

1. การศึกษานี้มีข้อจำกัดด้านคุณภาพของงานวิจัย คือ งานวิจัยที่ถูกผ่านเกณฑ์การคัดเลือก ร้อยละ 80.00 พบว่ามีความเสี่ยงจากอคติอยู่ในระดับที่ยังพบข้อสงสัย (Some concern risk of bias) ในขณะที่งานวิจัยที่มีความเสี่ยงจากอคติต่ำ (Low risk of bias) เพียงร้อยละ 20.00 จึงอาจมีผลต่อคุณภาพของหลักฐานที่ยังไม่น่าเชื่อถือ
2. ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผลมีจำนวนไม่เพียงพอเมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ตามระดับ CD4 และการได้รับยา HARRT ร่วม ทำให้การรายงานผลลัพธ์ไม่ครบถ้วน
3. ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลัก ของ esophageal candidiasis treatment มีจำนวนไม่เพียงพอเมื่อวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย ทำให้การรายงานผลลัพธ์ไม่ครบถ้วน

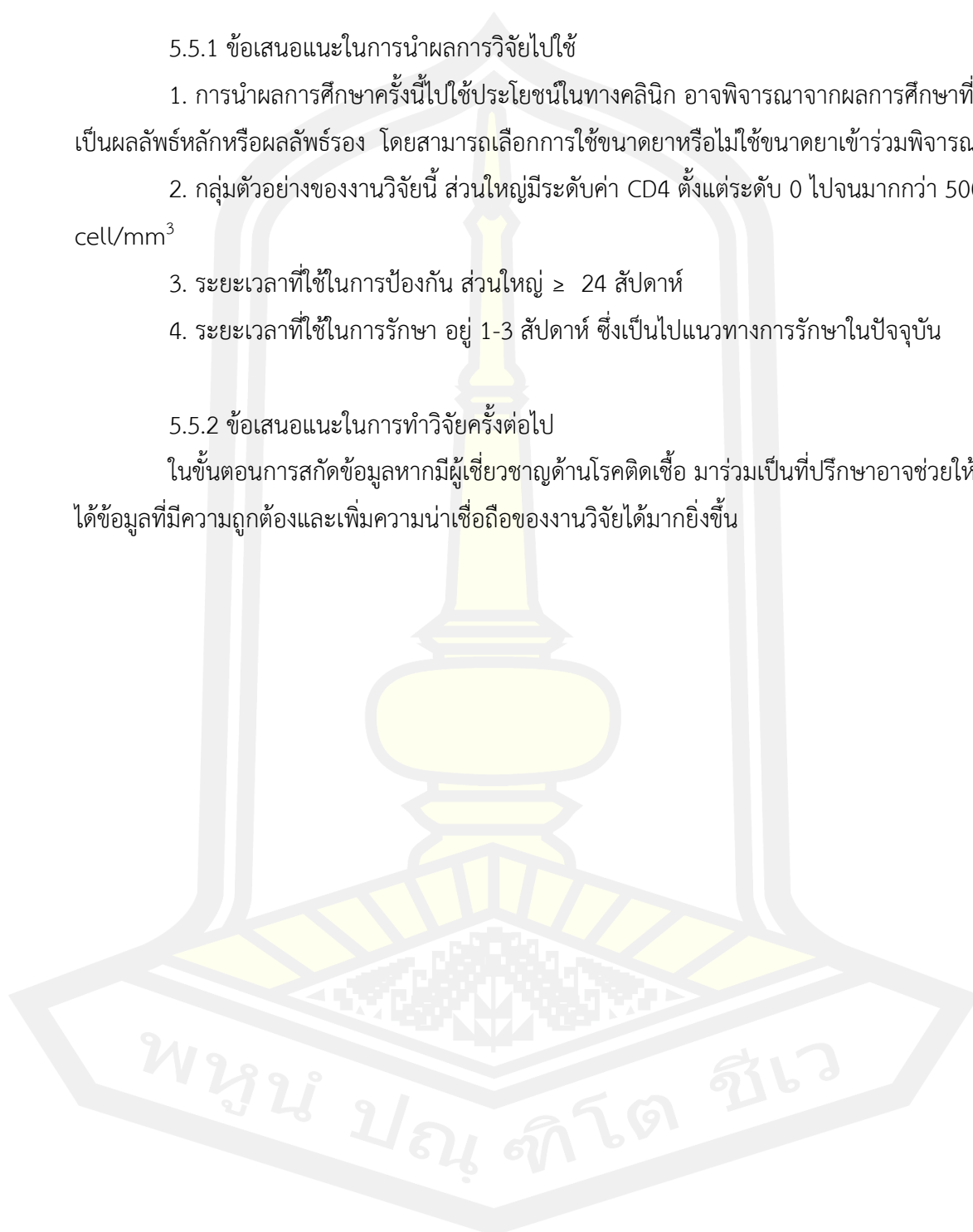
5.5 ข้อเสนอแนะ

5.5.1 ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

1. การนำผลการศึกษาค้นคว้าไปใช้ประโยชน์ในทางคลินิก อาจพิจารณาจากผลการศึกษาที่เป็นผลลัพธ์หลักหรือผลลัพธ์รอง โดยสามารถเลือกการใช้ขนาดยาหรือไม่ใช้ขนาดยาเข้าร่วมพิจารณา
2. กลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยนี้ ส่วนใหญ่มีระดับค่า CD4 ตั้งแต่ระดับ 0 ไปจนมากกว่า 500 cell/mm³
3. ระยะเวลาที่ใช้ในการป้องกัน ส่วนใหญ่ \geq 24 สัปดาห์
4. ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา อยู่ 1-3 สัปดาห์ ซึ่งเป็นไปแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

5.5.2 ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

ในขั้นตอนการสกัดข้อมูลหากมีผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ มาร่วมเป็นที่ปรึกษาอาจช่วยให้ได้ข้อมูลที่มีความถูกต้องและเพิ่มความน่าเชื่อถือของงานวิจัยได้มากยิ่งขึ้น



บรรณานุกรม

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.
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, 2023]. Available from:
<https://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, editors. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2015/2016. Bangkok: Aksorn Grphic And Design Publishing Limited Partnership; 2015.
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. Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. Annals of internal medicine. 1997;126(5):389 - 91.
13. Jordan Z, Lockwood C, Aromataris E, Munn Z. New JBI Levels of Evidence 2013. Available from: <http://joannabriggs.org/jbi-approach.html#tabbed-nav=Levels-of-Evidence>.
14. อัจฉรา คำมะতিย์, มัลลิกา มากรัตน์. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ : วิธีการปฏิบัติทีละขั้นตอน. วารสารเครือข่ายวิทยาลัยพยาบาลและการสาธารณสุขภาคใต้. 2559;3(3):246 - 59.
15. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. Statistics in medicine. 2002;21(16):2313 - 24.
16. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีสุขภาพแห่งประเทศไทย. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย 2556.
17. อัมพร จงเสรีจิตต์, นิคม มูลเมือง. การทบทวนอย่างเป็นระบบ. วารสารศิลปศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่โจ้. 2556;1(1):87-105.
18. สุรศักดิ์ เส่าแก้ว. การสังเคราะห์หลักฐานเชิงประจักษ์ในงานวิจัยผลลัพธ์ทางเภสัชกรรม : การวิเคราะห์อภิมานด้วยโปรแกรม STATA. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 2560.

19. วาสนา จันทร์ขำ. ช่วงความเชื่อมั่นสำหรับขนาดอิทธิพลในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ2558.
20. Song F, S. P-B, Hooper L, Loke YK, Ryder JJ, Sutton AJ, et al. Extent of publication bias in different categories of research cohorts: a meta-analysis of empirical studies. *BMC Med Res Methodol.* 2009;9:79.
21. Higgins S, Xiao Z, Katsipataki M. The Impact of Digital Technology on Learning: A Summary for the Education Endowment Foundation. 2012.
22. กาญจนา สุนทรสูงเนิน, ศิริพร คำสะอาด. การวิเคราะห์กลุ่มย่อยในงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก. *ศรีนครินทร์เวชสาร.* 2550;22(3):310 - 5.
23. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed Feb 28, 2017.
24. วิเชียร มงคลศรีตระกูล. Fungal infection. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต.* 2537;4(3):275-86.
25. 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.
26. 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.
27. Murray PA, Koletar SL, Mallegoh I, Wu J, Moskovitz BL. Itraconazole Oral Solution Versus Clotrimazole Troches for the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis in Immunocompromised Patients. *Clinical therapeutics.* 1999;19(3):471-80.
28. วรารรณ อุดมความสุข, พิชานี แสนมโนวงศ์. การเพิ่มพูนความรู้ในการดูแลภาวะติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและครอบครัว. *วารสารวิจัย มข.* 2550;12(4):465-77.

29. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of healthcare interventions : checklist and explanations. *Annals of internal medicine*. 2015;162(11):777 - 84.
30. De Wit S, Goossens H, Clumeck N. Single-dose versus 7 days of fluconazole treatment for oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients: a prospective, randomized pilot study. *The Journal of infectious diseases*. 1993;168(5):1332-3.
31. De Wit S, O'Doherty E, De Vroey C, Clumeck N. Safety and efficacy of single-dose fluconazole compared with a 7-day regimen of itraconazole in the treatment of AIDS-related oropharyngeal candidiasis. *The Journal of international medical research*. 1998;26(3):159-70.
32. De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet (London, England)*. 1989;1(8641):746-8.
33. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *The American journal of medicine*. 1998;104(1):33-9.
34. Koletar SL, Russell JA, Fass RJ, Plouffe JF. Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1990;34(11):2267-8.
35. Linpiyawan R, Jittreprasert K, Sivayathorn A. Clinical trial: clotrimazole troche vs. itraconazole oral solution in the treatment of oral candidosis in AIDS patients. *International journal of dermatology*. 2000;39(11):859-61.
36. Mukherjee PK, Chen H, Patton LL, Evans S, Lee A, Kumwenda J, et al. Topical gentian violet compared with nystatin oral suspension for the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-1-infected participants. *AIDS (London, England)*. 2017;31(1):81-8.

37. Murray PA, Koletar SL, Mallegol I, Wu J, Moskowitz BL. Itraconazole oral solution versus clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompromised patients. *Clinical therapeutics*. 1997;19(3):471-80.
38. Phillips P, De Beule K, Frechette G, Tchamouroff S, Vandercam B, Weitner L, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;26(6):1368-73.
39. Pons V, Greenspan D, Debruin M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. The Multicenter Study Group. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 1993;6(12):1311-6.
40. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, McPhail L, Gallant JE, Tunkel A, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(6):1204-7.
41. Redding SW, Farinacci GC, Smith JA, Fothergill AW, Rinaldi MG. A comparison between fluconazole tablets and clotrimazole troches for the treatment of thrush in HIV infection. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 1992;12(1):24-7.
42. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, Ridenour GL, Tiballi RN, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *The American journal of medicine*. 1994;97(4):339-46.
43. Scwingel AR, Barcessat AR, Nunez SC, Ribeiro MS. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients. *Photomedicine and laser surgery*. 2012;30(8):429-32.

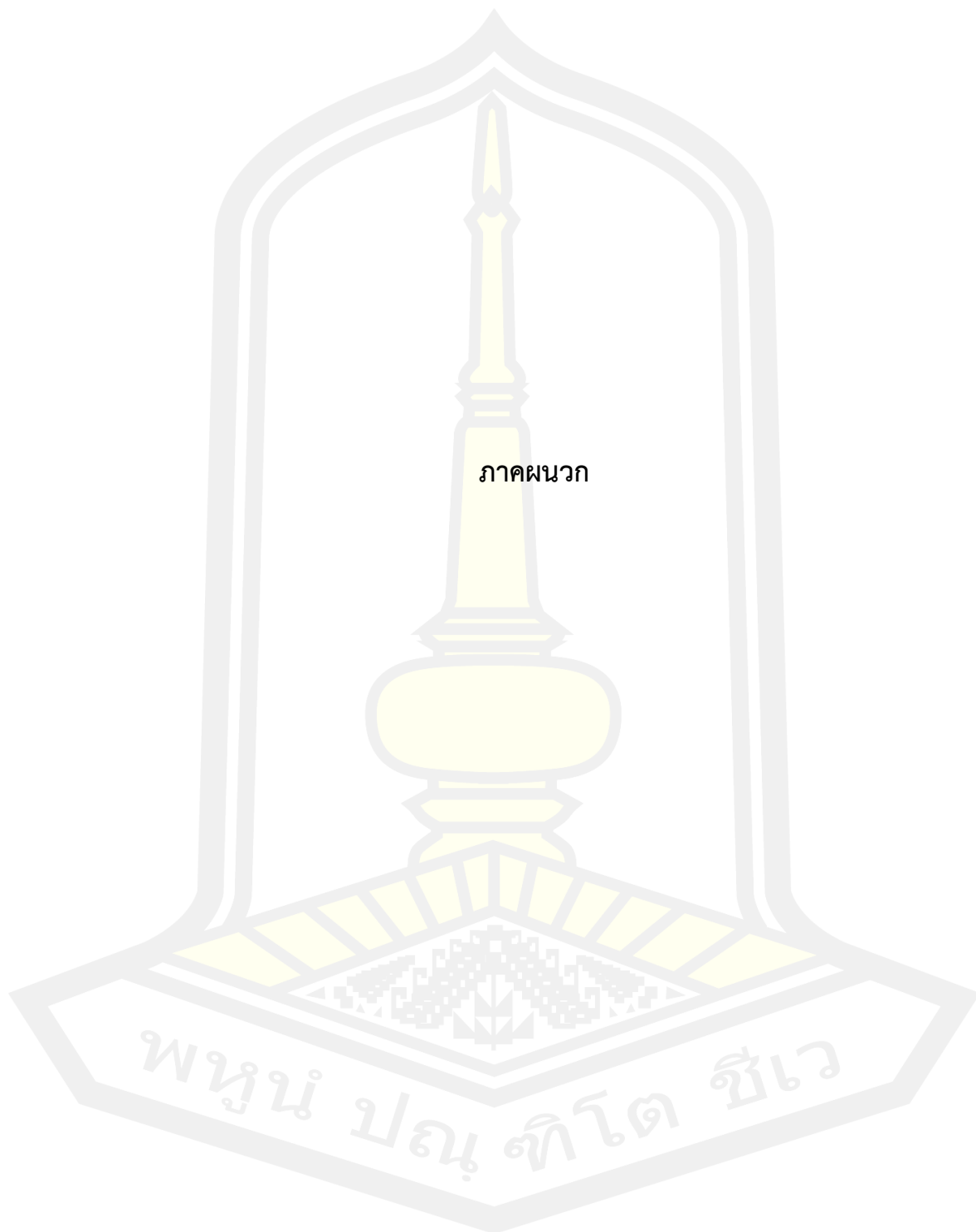
44. Van Roey J, Haxaire M, Kanya M, Lwanga I, Katabira E. Comparative efficacy of topical therapy with a slow-release mucoadhesive buccal tablet containing miconazole nitrate versus systemic therapy with ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004;35(2):144-50.
45. Vazquez J, Patton L, Epstein J, Ramlachan P, Mitha I, Noveljic Z, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: Study of miconazole lauriad efficacy and safety (SMILES). *HIV clinical trials*. 2010;11(4):186-96.
46. Wright SC, Maree JE, Sibanyoni M. Treatment of oral thrush in HIV/AIDS patients with lemon juice and lemon grass (*Cymbopogon citratus*) and gentian violet. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2009;16(2-3):118-24.
47. de Repentigny L, Ratelle J. Comparison of itraconazole and ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal or esophageal candidiasis. *Human Immunodeficiency Virus Itraconazole Ketoconazole Project Group. Chemotherapy*. 1996;42(5):374-83.
48. Nyst MJ, Perriens JH, Kimputu L, Lumbila M, Nelson AM, Piot P. Gentian violet, ketoconazole and nystatin in oropharyngeal and esophageal candidiasis in Zairian AIDS patients. *Annales de la Societe belge de medecine tropicale*. 1992;72(1):45-52.
49. Smith DE, Midgley J, Allan M, Connolly GM, Gazzard BG. Itraconazole versus ketoconazole in the treatment of oral and oesophageal candidosis in patients infected with HIV. *AIDS (London, England)*. 1991;5(11):1367-71.
50. Hamza OJ, Matee MI, Bruggemann RJ, Moshi MJ, Simon EN, Mugusi F, et al. Single-dose fluconazole versus standard 2-week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(10):1270-6.

51. Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, Grisorio B, Alcini P, Di Lorenzo G. Fluconazole versus itraconazole for candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Candida Esophagitis. Gastroenterology.* 1996;111(5):1169-77.
52. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Fluconazole vs. flucytosine in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Endoscopy.* 1995;27(5):377-83.
53. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33(9):1529-35.
54. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *The American journal of medicine.* 2002;113(4):294-9.
55. Krause DS, Simjee AE, Van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39(6):770-5.
56. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *Journal of Infectious Diseases.* 1997;176(1):227-32.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, Reboli 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.

67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Smith DE, Bell J, Johnson M, Youle M, Gazzard B, Tchamouff S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of itraconazole capsules for the prevention of deep fungal infections in immunodeficient patients with HIV infection. *HIV Med* 2001;2:78-83.
71. Stevens DA, Greene SI, Lang OS. Thrush can be prevented in patients with acquired immunodeficiency 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.





ภาคผนวก

พหุมนุ ปรณุ ทิโต ชีเว



ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Cochrane risk of bias 2.0 ของ prophylaxis candidiasis

งานวิจัย (อ้างอิง)	อคติที่เพิ่มขึ้นจาก กระบวนการสุ่ม	อคติเนื่องมาจากความ เบี่ยงเบนของการให้ สิ่งทดลอง	อคติจากข้อมูล ผลลัพธ์ที่ขาด หายไป	อคติในการ วัดผลลัพธ์	อคติในการเลือก รายงานผล การศึกษา	สรุปผลการประเมิน ความเสี่ยงต่ออคติ
1. Chariyalertsak,2002 (57)	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อ สงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
2. MacPhail,1996 (58)	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อ สงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
3. McKinsey,1999 (59)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อ สงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
4. Goldman, 2005 (60)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
5. Havlir,1998 (61)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
6. Just-Nubling,1991 (62)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
7. Leen,1990 (63)	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อ สงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
8. Marriott,1993 (64)	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
9. Pagani,2002 (65)	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
10. Parente F,1994 (66)	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ

11. Powderly, 1995 (67)	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
12. Revankar, 1998 (68)	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	สูง
13. Schuman, 1997 (69)	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
14. Smith, 2001 (70)	ต่ำ	ต่ำ	สงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
15. Stevens, 1991 (71)	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ

ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ใช้เกณฑ์การประเมินตาม Cochrane risk of bias 2.0 ของ ของ oral candidiasis treatment

Study ID	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Dewit, 1993 (30)	Some concerns	Low	Low	High	Low	High
Dewit, 1998 (31)	High	Low	Low	High	Low	High
Dewit, 1989 (32)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Graybill, 1998 (33)	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Some concerns
Hamza, 2008 (50)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Koletar, 1990 (34)	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Some concerns

Study ID	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Linpiyawan,2000 (35)	Some concerns	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns
Mukherjee,2017 (36)	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Some concerns
Murray,1997 (37)	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Some concerns
Phillips,1998 (38)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Pons,1993 (39)	Low	Low	Low	High	Low	High
Pons,1997 (40)	Some concerns	Low	Low	High	Low	High
Redding,1992 (41)	Some concerns	Low	Low	High	Low	High
Sangeorzan,1994 (42)	High	Low	Some concerns	High	Low	High
Scwingel,2012 (43)	Some concerns	Low	Low	Some concerns	Low	Some concerns
Van Roey,2004 (44)	Some concerns	Low	Low	High	Low	High
Vazquez,2010 (45)	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Study ID	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Wright,2009 (46)	High	Low	Low	High	Low	High
Arathoon,2002 (54)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Repentigny,1996 (47)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Nyst,1992 (48)	High	Some concerns	Some concerns	Low	Low	High
Smith,1991(49)	Low	Low	Low	Low	Low	Low

ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Cochrane risk of bias 2.0 ของ esophageal candidiasis treatment

Study ID	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Barbaro,1996 (51)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Barbaro,1995 (52)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Krause,2004 (55)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Villanueva,2001 (53)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Villanueva,2002 (54)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wilcox,1997 (56)	Low	Low	Low	Low	Low	Low



ภาคผนวก ข

ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการป้องกันการเกิดเชื้อรา
ที่ช่องปากและลำคอ (prophylaxis of oral and esophageal candidiasis)

ตารางที่ 24 แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการป้องกันกาเกิดเชื้อราที่ช่องปากและลำคอ (prophylaxis of oral and esophageal candidiasis)

ผู้แต่ง, ปี	การให้สิ่งทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	บริเวณติดเชื้อ	ข้อบ่งใช้	N	CD4 (median); cel/ μ l	HAART (N)	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศชาย (ร้อยละ)	การวัดผลลัพธ์	ระยะเวลาติดตาม (สัปดาห์)
Chariyalertsak และคณะ, 2002 (57)	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 (58)	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	2(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 (59)	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)

ตารางที่ 24 (ต่อ)

ผู้แต่ง, ปี	การให้สิ่งทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	บริเวณติดเชื้อ	ข้อบ่งใช้	N	CD4 (median); cell/ μ m ³	HAART (N)	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศชาย (ร้อยละ)	การวัดผลลัพธ์	ระยะเวลาติดตาม (สัปดาห์)
Goldman และคณะ, 2005 (60)	Fluconazole	200 mg	3 ครั้งต่อสัปดาห์	OC, EC	2 nd	413	52 (0 - 250)	338	38 (21 - 71)	81	C* +	8
	Fluconazole (Untreated)	400 มก.ทันที จากนั้น 200 mg เมื่อมีอาการในช่วงวันที่ 2-7	วันละครั้ง			416	50 (0 - 209)	340	38 (19 - 67)	83	M*	
Havir และคณะ, 1998 (61)	Fluconazole	400 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC, EC	2 nd	318	54 \pm 0	N/A	(23 - 69)	29.56	C* +	72
Just-Nubling และคณะ, 1999 (62)	Fluconazole	200 mg	วันละครั้ง			318	50 \pm 0	N/A	(18 - 60)	30.19	M*	75
	Fluconazole	50 mg	วันละครั้ง	OC	2 nd	18	<100	N/A	N/A	N/A	C* +	24
	Fluconazole	100 mg	วันละครั้ง			19	<100	N/A	N/A	N/A	M*	24
	Placebo		วันละครั้ง			21	<100	N/A	N/A	N/A	N/A	24
Leen และคณะ, 1990 (63)	Fluconazole	150 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC	2 nd	9	N/A	N/A	(18 - 65)	N/A	C* +	N/A
Marriott และคณะ, 1993 (64)	Placebo		สัปดาห์ละครั้ง			5	N/A	N/A	(18 - 65)		M*	N/A
	Fluconazole	150 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC	2 nd	44	18 (0-299)	AZT (25)	37(26-56)	100	C* +	28 \pm 0
	Placebo		สัปดาห์ละครั้ง			40	38 (0-200)	AZT (18)	39(23-61)	100	M*	28 \pm 0
Pagani และคณะ, 2002 (65)	Fluconazole	150 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC	2 nd	N/A	N/A	N/A	38 \pm 8	N/A	C* +	148 \pm 0
	Placebo		สัปดาห์ละครั้ง			N/A	N/A	N/A	35 \pm 7	N/A	M*	148 \pm 0

ตารางที่ 24 (ต่อ)

ผู้แต่ง, ปี	การให้สิ่งทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	บริเวณติดเชื้อ	ข้อบ่งใช้	N	CD4 (median); cell/ μ m ³	HAART (N)	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศชาย (ร้อยละ)	การวัดผลลัพธ์	ระยะเวลาติดตาม (สัปดาห์)
Parente และคณะ, 1994 (66)	ketonazole or fluconazole	200 mg หรือ 50 mg	วันละครั้ง	EC	2 nd	N/A	N/A	Zidovudine (41)	34.6 \pm 8.5	(35.1 0)	C* + M*	(0-48)
	ketonazole or fluconazole (Unprevented)	400 mg หรือ 100 mg เวลา	วันละครั้ง			N/A	N/A	Zidovudine (25)	31.7 \pm 6.7	(13.9 4)		(0-48)
Powderly WG และคณะ, 1995 (67)	Fluconazole	200 mg	วันละครั้ง	OC, EC	2 nd	217	122 \pm 0	N/A	36	95	C* +	140
Revankar และคณะ, 1998 (68)	Clotrimazole troches	10 mg	5 ครั้งต่อวัน			211	141 \pm 0	N/A	37	95	M*	140
	Fluconazole	200 mg	วันละครั้ง	OC	2 nd	20	42 (4 - 116)	N/A	N/A	N/A	C* + M*	37.2 (12 - 82)
Schuman และคณะ, 1997 (69)	Fluconazole (Unprevented)	200 มก.ทันที จากนั้น 100 mg เมื่อมี อาการในช่วง วันที่ 2-7	วันละครั้ง			42	23 (4 - 191)	N/A	N/A	N/A		33.6 (12 - 82)
	Fluconazole	200 mg	สัปดาห์ละครั้ง	OC, EC	2 nd	162	172	138	37 \pm 0	N/A	C* + M*	116
	Placebo		สัปดาห์ละครั้ง			161	186	121	37 \pm 0	N/A		116

ตารางที่ 24 (ต่อ)

ผู้แต่ง, ปี	การให้สิ่งทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	บริเวณติดเชื้อ	ข้อบ่งใช้	N	CD4 (median); cel/μl	HAART (N)	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศชาย (ร้อยละ)	การวัดผลลัพธ์	ระยะเวลาติดตาม (สัปดาห์)
Smith และคณะ, 2001 (70)	Itraconazole	200 mg	วันละครั้ง	OC, EC	2 nd	187	200 ± 310	AZT (148)	37.8 ± 8.55	95.2	C*+M*	96 ± 0
	Placebo		วันละครั้ง			187	200 ± 190	AZT (137)	37.6 ± 8.38	92		96 ± 0
Stevens และคณะ, 1991 (71)	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, cel/μl: เซลล์ต่อไมโครลิตร, HAART: ยาด้านไวรัสแบบสูตรยารวม (combination therapy) อย่างน้อย 3 ชนิด (Highly Active Antiretroviral Therapy), Placebo: ยาหลอก, OC: การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis), EC: การติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (Esophageal candidiasis), 1st : การป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาครั้งแรก (primary prevention), 2nd : การป้องกันการเกิดเชื้อราแคนดิดาซ้ำ (secondary prevention), C*: การประเมินผลทางคลินิก (Clinical evaluation), M*: การประเมินผลทางด้านปริมาณเชื้อ (Mycological evaluation), N/A : ไม่มีข้อมูล



ภาคผนวก ค

ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการรักษา
การเกิดเชื้อราที่ช่องปากและลำคอ

ตารางที่ 25 แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการรักษาการเกิดเชื้อราที่ช่องปาก (oral candidiasis treatment)

ผู้แต่ง	ปี	บริเวณ ติดเชื้อ	การให้สิ่ง ทดลอง	ขนาด	การบริหาร ยา	N	อายุเฉลี่ย (ปี)	CD4 (median) (cell/ μ L)	เพศชาย; (ร้อยละ)	ระยะเวลา ติดตาม (สัปดาห์)	การวัด ผลลัพธ์
Dewit et al	1997	OC	d0870g2	100 mg tablet followed by 25 mg/day for 4 days	once daily	11	39 \pm 8.4	48(2-230)	10(90.91)	5 d	C*
						14	40 \pm 9.0	100(2-355)	13(92.86)	5 d	
Dewit et al	1993	OC	fluconazole	150 mg	single dose	28	\geq 18	N/A	N/A	1 d	C*+M*
			fluconazole	50 mg	once daily	28	\geq 18	N/A	N/A	1	
Dewit et al	1998	OC	fluconazole	150 mg	single dose	20	39.9 \pm 2.53	38(2-413)	17(85)	1 d	C*+M*
			itraconazole	100 mg tablet	once daily	20	40.7 \pm 2.18	22(2-413)	15(75)	1	
Dewit et al	1989	OC	fluconazole	50 mg capsule	once daily	18	32(24-53)	N/A	10(55.56)	27(2 - 42 d)	C*+M*
			ketonazole	200 mg capsule	once daily	19	38(25-68)	N/A	17(84.47)	22(2 - 28 d)	

Graybill et al	1998	OC	itraconazole	200 mg(oral solution 10 mg/ml)	once daily	60	38±8.8	(3-707)	55(88)	1	C*+M*
			itraconazole	200 mg(oral solution 10 mg/ml)	once daily	59	38±9.6	(5-600)	57(97)	2	
			fluconazole	D1;2(100mg) tablets D2-14;100 mg	once daily	60	39±8.0	(2-702)	56(93)	2	
Hamza et al	2008	OC	fluconazole	D1;5(150 mg) tablets	once daily	110	34±7.9	88(2-614)	26(23.6)	1 d	C*+M*
			fluconazole	150 mg	once daily	110	35±8.1	100(3-689)	27(24.5)	2	
Koletsr et al	1990	OC	fluconazole	100 mg capsule	once daily	19	(22-43)	(<200-500)	17	2	C*+M*
			clotrimazole troches	10 mg tablet	5 times a day	20	(22-43)	(<200-500)	16	2	
Linpiyawan	2000	OC	clotrimazole troches	10 mg tablet	5 times a day	15	(15-62)	85±0	N/A	1	C*
			itraconazole	200 mg(oral solution 10 mg/ml) ครั้งละ 20 ml	twice daily	14	(15-62)	81±0	N/A	1	
Mukherjee et al	2017	OC	gential violet	topical 0.00165% ครั้ง ละ 5 ml	twice daily	110	>18	(0->200)	48(44)	2	C*

Murray et al	1997	OC	nystatin	100,000 units/mL ครั้งละ 5 ml	4 times a day	111	>18	(0->200)	45(41)	2		C*+M*						
			itraconazole	200 mg/oral solution 10 mg/ml ครั้งละ 20 ml	once daily	61	40±11	N/A	60(80)	2		C*+M*						
			clotrimazole troches	10 mg tablet	5 times a day	62	40±11	N/A	60(81)	2								
Phillips et al	1998	OC	itraconazole	100 mg/10 mL oral solution	twice daily	79	36(25-64)	N/A	(91)	1		C*+M*						
			itraconazole	100 mg/10 mL oral solution	once daily	79	35(24-58)	N/A	(89)	2								
Pons et al	1993	OC	fluconazole	100 mg capsule	once daily	176	36.5(20-65)	N/A	164	2		C*+M*						
			clotrimazole troches	10 mg tablet	5 times a day	158	36.9(21-62)	N/A	144	2								
Pons et al	1997	OC	fluload100os	D1;200 mg then 100 mg oral suspension(10mg/ml)	once daily	83	38±0	N/A	(72.63)	2		C*+M*						

Smith et al	1991	OC	itraconazole	same ones as for the LG, and patients were single irradiated.	once daily	45					4	C*
			ketonazole	200 mg	once daily	40					4	
Van Roey et al	2004	OC	miconazole	10 mg mucoadhesive buccal tablet	once daily	179					1-2	C*
			ketonazole	2(200 mg) tablets	once daily	178					1-2	
Vazquez et al	2010	OC	miconazole	50 mg mucoadhesive buccal tablet	once daily	290					2	C*+M*
			clotrimazole troches	10 mg tablet	5 times a day	287					2	
Vazquez et al	2006	OC	pozaconazole	D1;200 mg then 100 mg oral suspension(40mg/ml)	once daily	169					2	C*+M*
			flucanazole	D1;200 mg then 100 mg oral suspension(40mg/ml)	once daily	160					2	

wright	2009	OC	gv0.5	0.5% solution apply	3 times a day	30					10 d	C*
			lemon juice	20 ml lemon juice diluted with 10 ml water; 2-3 drops	3 times per day	30					10 d	
			lemongrass	12.5 ml dried lemongrass in 500 ml boiling water. Drink 125 ml first day and thereafter 250 ml twice daily	twice daily	30					10 d	
Arathoon et al	2002	OC,EC	caspofungin	35 mg	IV once daily	34	N/A		48(2-879)	N/A	1-2	C*
			caspofungin	50 mg	IV once daily	34	N/A		34(0-405)	N/A	1-2	
			caspofungin	70 mg	IV once daily	37	N/A		21.5(0-561)	N/A	1-2	
			amphotericin b	0.5 mg/kg	IV once daily	35	N/A		29(0-260)	N/A	1-2	

de Repentigny et al	1996	OC,EC	itraconazole	2(100)	once daily	69	38.9±0	87±0	53(76.81)	2	C*+M*
			ketoconazole	200 mg	once daily	74	36.7±0	69±0	68(91.89)	2	
Nyst	1992	OC,EC	ketoconazole	200 mg	once daily	49	34.5±8	N/A	22	10 d	C*+M*
			nystatin	200,000 I.U.	4 times a day	45	37.0±8.7	N/A	22	10 d	
			gential violet	0.5% solution 1.5 ml	twice a day	47	35.4±11.3	N/A	22	10 d	

หมายเหตุ: N: จำนวนผู้ป่วย, CD4 : การตรวจเพื่อหาระดับปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่ง (Cluster of Differentiation 4), median ; ค่ามัธยฐาน, cel/μl:

เซลล์ต่อไมโครลิตร, HAART: ยาด้านไวรัสแบบสูตรยารวม (combination therapy) อย่างน้อย 3 ชนิด (Highly Active Antiretroviral Therapy), Placebo:

ยาหลอก, OC: การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis), EC: การติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (Esophageal candidiasis), C*: การประเมินผลทางคลินิก (Clinical evaluation), M*: การประเมินผลทางด้านปริมาณเชื้อ (Mycological evaluation), N/A : ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 26 แสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและสิ่งแทรกแซงของการใช้ยาต้านเชื้อราในการรักษาการเกิดเชื้อราที่ลำคอ esophageal candidiasis treatment

ผู้แต่ง	ปี	การให้ลิ่งทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	N	อายุเฉลี่ย (ปี)	CD4 (median) (cell/ μ L)	เพศชาย; (ร้อยละ)	ระยะเวลาติดตาม (สัปดาห์)	การวัดผลลัพธ์
Ravera et al	1999	nystatin	1,000,000 IU/tablets	every 8 hrs	37	24.2 \pm 6.5	N/A	12(32.43)	7.6 \pm 0.9	C*
		miconazole	250 mg	every 6 hrs	40	23.4 \pm 6.1	N/A	15(37.5)	7.6 \pm 0.9	
Skiest et al	2007	posaconazole	400 mg	D1-3; twice daily D4-28; once daily	20	39.2 \pm 7.6	N/A	N/A	4	C*+M*
		posaconazole	400 mg	twice daily	23	39.0 \pm 7.3	N/A	N/A	4	
Barbaro et al	1996	fluconazole	3 mg/kg	oral daily	30	28 \pm 0	62 \pm 0	17(56.67)	2	C* + E*
		itraconazole+flucytosine	3 mg/kg+100 mg/kg	oral daily	30	29 \pm 0	63 \pm 0	18(60.00)	2	
		placebo	100 mg/kg	oral daily	25	25 \pm 0	65 \pm 0	15(60)	2	
Barbaro et al	1995	fluconazole	3 mg/kg	oral 2 times a day	20	28 \pm 0	73 \pm 0	12	5	C*+E*
		flucytosine	100 mg/kg	oral 4 times a day	20	29 \pm 0	75 \pm 0	13	5	
		placebo	หลังจาก 2 wks random ให้รับยา	oral 2 time a day or 4 time a day	20	25 \pm 0	80 \pm 0	13	5	

ตารางที่ 26 (ต่อ)

ผู้แต่ง	ปี	การให้สิ่งทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	N	อายุเฉลี่ย (ปี)	CD4 (median) (cell/ μ L)	เพศชาย; (ร้อยละ)	ระยะเวลาติดตาม (สัปดาห์)	การวัดผลลัพธ์
Barbaro et al	1995	fluconazole	100 mg	2 times a day	62	28 \pm 0	66 \pm 0	36(58.06)	2	C*+E*
		itraconazole	100 mg	2 times a day	61	27 \pm 0	68 \pm 0	33(54.10)	2	
de Wet et al	2004	miconazole	50 mg	IV once daily	64	33.9 \pm 7.5	60.0 \pm 74.1	(46.90)	2 - 3	C*+E*
		micafungin	100 mg	IV once daily	62	36.8 \pm 8.1	87.6 \pm 142.2	(41.90)	2 - 3	
		micafungin	150 mg	IV once daily	59	36.7 \pm 8.8	69.5 \pm 119.5	(55.90)	2 - 3	
		fluconazole	200 mg	IV once daily	60	35.5 \pm 8.1	53.8 \pm 114.6	(46.70)	2 - 3	
de Wet et al	2005	micafungin	150 mg	IV once daily	265	37.2 \pm 10.59	109.0 \pm 190.80	131(50.4)	2(day1-33)	C*+E*
		fluconazole	200 mg	IV once daily	258	37.5 \pm 11.16	105.9 \pm 176.72	116(45.0)	2(day2-29)	
Deschamps et al	1988	ketoconazole	200 mg	once daily	6	32.8 \pm 0	N/A	N/A	10 day	E*
		miconazole	50 mg	4 times a day	6	29.0 \pm 0	N/A	N/A	10 day	
Krause et al	2004	anidulafungin	50 mg	IV 100 mg loading dose on day 1, followed by 50 mg once daily	300	37.5 \pm 10.4	N/A	127(42.3)	2	C*+M*+E*

ตารางที่ 26 (ต่อ)

ผู้แต่ง	ปี	การให้สิ่งทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	N	อายุเฉลี่ย (ปี)	CD4 (median) (cell/ μ L)	เพศชาย; (ร้อยละ)	ระยะเวลาติดตาม (สัปดาห์)	การวัดผลลัพธ์
		fluconazole	100 mg	oral 200 mg loading dose on day 1, followed by 100 mg once daily	301	37.0 \pm 9.6	N/A	145(48.2)	2	
Laine et al	1992	fluconazole	100 mg	once daily	87	35 \pm 0	N/A	(95)	3 - 8	C*+ E*
		ketonazole	200 mg	once daily	82	36 \pm 0	N/A	(94)	3 - 8	
villanueva et al	2001	caspofungin	50 mg	IV infuse over 1 hr daily	46	(21-59)	83 \pm 0	38(82.61)	2	M*
		caspofungin	70 mg	IV infuse over 1 hr daily	28	(22-65)	98 \pm 0	22(78.57)	2	
		amphotericin b	0.5 mg/kg/day	IV infuse over at least 2 hrs daily	54	(22-66)	79 \pm 0	41(75.93)	2	
villanueva et al	2002	caspofungin	50 mg	IV infuse over 1 hr daily	83	35(22-65)	28(0-830)	53(64)	1 - 3	C*+M*+ E*
		fluconazole	200 mg	IV infuse over 1 hr daily	94	32(18-73)	32(0-952)	73(78)	1 - 3	

ตารางที่ 26 (ต่อ)

ผู้แต่ง	ปี	การให้สิ่งทดลอง	ขนาด	การบริหารยา	N	อายุเฉลี่ย (ปี)	CD4 (median) (celU/ μ L)	เพศชาย; (ร้อยละ)	ระยะเวลาติดตาม (สัปดาห์)	การวัด ผลลัพธ์
Wilcox et al	1997	itraconazole	10 mg/ml oral suspension	D1;20 ml D2-7; 10 ml once daily	53	39 \pm 8	N/A	47(89)	3.8(1-8.4)	C*+M*+ E*
		fluconazole	100 mg	D1;200 mg D2-7;100 mg once daily	57	37 \pm 8	N/A	49(86)	3.9(1-8.4)	

หมายเหตุ: N: จำนวนผู้ป่วย, CD4 : การตรวจเพื่อหาระดับปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่ง (Cluster of Differentiation 4), median ; ค่ามัธยฐาน, celU/ μ L: เซลล์ต่อไมโครลิตร, HAART: ยาต้านไวรัสแบบสูตรรวม (combination therapy) อย่างน้อย 3 ชนิด (Highly Active Antiretroviral Therapy), Placebo: ยาหลอก, OC: การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis), EC: การติดเชื้อราแคนดิดาในลำคอ (Esophageal candidiasis), C*: การประเมินผลทางคลินิก (Clinical evaluation), M*: การประเมินผลทางด้านปริมาณเชื้อ (Mycological evaluation), N/A : ไม่มีข้อมูล

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวนุจริน รัตนแสง
วันเกิด	วันที่ 10 พฤษภาคม พ.ศ. 2529
สถานที่เกิด	อำเภอโพนทอง จังหวัดร้อยเอ็ด
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	บ้านเลขที่ 304 หมู่ 1 ตำบลแวง อำเภอโพนทอง จังหวัดร้อยเอ็ด รหัสไปรษณีย์ 45110
ตำแหน่งหน้าที่การงาน	เภสัชกรปฏิบัติการ
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	โรงพยาบาลโพธิ์ชัย เลขที่ 185 หมู่ 2 ตำบลขามเปี้ย อำเภอโพธิ์ชัย จังหวัดร้อยเอ็ด รหัสไปรษณีย์ 45230
ประวัติการศึกษา	พ.ศ. 2545 มัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนโพนทองพัฒนาวทยา จังหวัด ร้อยเอ็ด พ.ศ. 2548 มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนโพนทองพัฒนาวทยา จังหวัด ร้อยเอ็ด พ.ศ. 2553 ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต (ภ.บ.) สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ. 2566 ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (ภ.ม.) สาขาวิชาเภสัชกรรม คลินิก มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

พูนุ ปณู ทิโต ชีเว