

### บทที่ 3

#### วิธีการดำเนินการวิจัย

##### คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก : ประสิทธิภาพของการใช้ Itraconazole 400 มิลลิกรัมแบบรับประทาน  
ครั้งเดียวในการรักษาโรคเกลื้อนเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นอย่างไร

- คำถามรอง :
1. อัตราการเกิดโรคใหม่จากการใช้ Itraconazole 400 มิลลิกรัมแบบ  
รับประทานครั้งเดียวในการรักษาโรคเกลื้อนเป็นอย่างไร
  2. ผลข้างเคียงจากการใช้ Itraconazole 400 มิลลิกรัมแบบรับ  
ประทานครั้งเดียวเป็นอย่างไร

##### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการใช้ Itraconazole 400 มิลลิกรัมแบบรับประทานครั้ง  
เดียวในการรักษาโรคเกลื้อนเปรียบเทียบกับยาหลอก
2. เพื่อศึกษาอัตราการเกิดโรคใหม่จากการใช้ Itraconazole 400 มิลลิกรัมแบบรับ  
ประทานครั้งเดียวในการรักษาโรคเกลื้อน
3. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงจากการใช้ Itraconazole 400 มิลลิกรัมแบบรับประทานครั้ง  
เดียวในการรักษาโรคเกลื้อน

##### รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยแบบ double-blinded placebo controlled clinical trial study design

##### ระเบียบวิธีวิจัย



รูปที่ 2. ลักษณะทางคลินิกของโรคเกลิ้อน



รูปที่ 3. ลักษณะทางคลินิกของโรคเกลิ้อน

## ประชากรและตัวอย่าง

### หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรที่จะนำมาศึกษา

การวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกลื้อนโดยอาศัยประวัติ การตรวจร่างกายและการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ ดังต่อไปนี้

ประวัติ ผู้ป่วยส่วนมากจะให้ประวัติการมีผื่นต่างส่วนมากเป็นที่บริเวณลำตัว คอหรือ ใบหน้า ลักษณะจะเป็นผื่นราบ มีสะเก็ดบางเล็กติดอยู่ ลักษณะสีจะแตกต่างกันไป โดยตอนแรกมักจะเป็นสีน้ำตาลอ่อน ต่อมาอาจเป็นผื่นสีขาว แดงหรือสีเข้มก็ได้ อาจมีอาการคันร่วมได้มาก

การตรวจร่างกาย ส่วนมากจะเป็นผื่นราบขอบเขตชัดเจน มีสะเก็ดเล็กๆบางๆติดอยู่บนผื่น และผื่นจะมีสีต่างกันได้ในแล้วแต่ละบุคคล อาจจะมีสีตั้งแต่สีขาว น้ำตาล แดงหรือสีดำ แล้วแต่ลักษณะการเกิดผื่น อาจพบรอยเกาได้ในผื่นที่คันมากๆ

การทดสอบทางห้อง ได้ปฏิบัติการเพื่อช่วยการวินิจฉัยโรค

การตรวจเชื้อราโดยใช้น้ำยา methylene blue โดย Scotch tape technique โดยใช้ได้ เทปแบบใสแปะในบริเวณผื่นที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อราหลายๆครั้งจะได้ขุยเล็กๆจำนวนพอสมควร นำมาแปะลงบนแผ่นกระจกใสซึ่งได้หยคน้ำยา methylene blue ไว้แล้ว หลังจากนั้นนำไปตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบกลุ่มเชื้อรา โดย methylene blue จะทำให้พบเชื้อราได้ง่ายขึ้น จะติดเชื้อราเป็นสีน้ำตาลเงินหรือสีฟ้า ลักษณะเชื้อราเป็นยีสต์ขนาดประมาณ 4  $\mu\text{m}$  อาจพบมีการแตกหน่อก็ได้ ร่วมกับการอาจพบสายราเป็นท่อนสั้นๆมีผนังกันอาจจะแตกกิ่งออกมาด้านข้างได้

### ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่มาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอกแผนกผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคเกลื้อนและได้รับการตรวจยืนยันด้วยการตรวจโดยการตรวจหาเชื้อราโดย Scotch tape technique แล้วว่ามีการติดเชื้อกลุ่ม Pityrosporum จริงโดยจะใช้จำนวนตัวอย่าง 40 ตัวอย่าง ใช้ในการศึกษา โดยจะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเท่าๆกัน

### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา

1. ผู้ป่วยมีอายุ 17-45 ปี เนื่องจากในช่วงอายุนี้มีการทำงานของต่อมไขมันที่ผิวหนังเหมาะสม
2. มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคเกลื้อน
3. สามารถพบเชื้อรากลุ่ม *Pityrosporum* ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยาโดยใช้ Scotch tape technique แล้วตรวจด้วย methylene blue

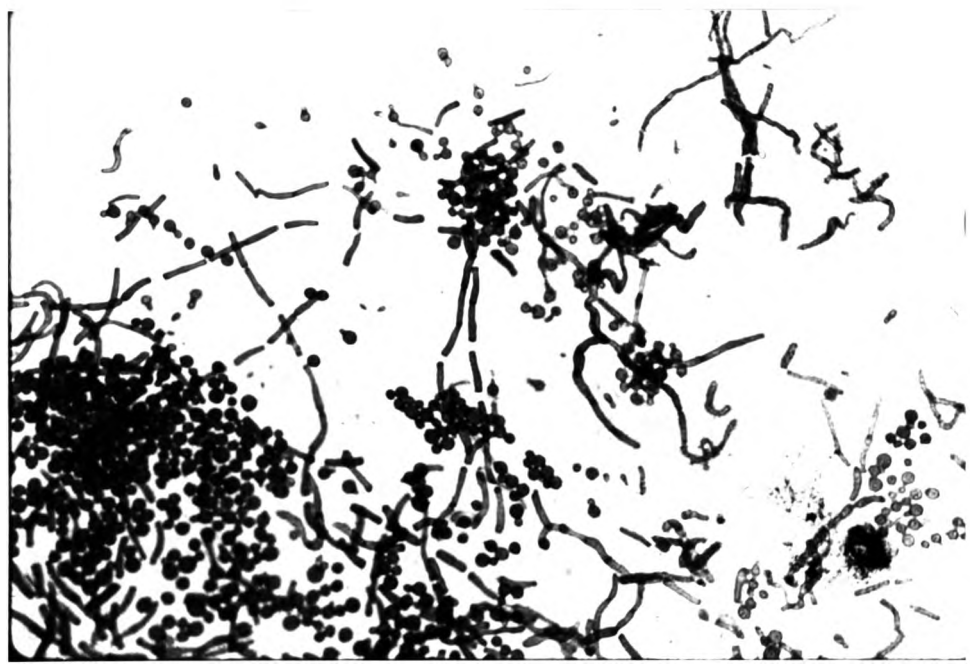
### กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 17 ปี หรืออายุมากกว่า 45 ปี
2. ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรืออยู่ในระยะให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราต่างๆทั้งแบบทาภายนอกและรับประทานภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา
4. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่อาจมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยาที่มีผลกดระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย
5. ผู้ป่วยไม่ยินยอม, ไม่มาตรวจตามนัด ทำให้ไม่สามารถประเมินผลได้

### เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษาเป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบจึงแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มละเท่าๆกันตาม Simple randomization โดยกำหนดให้กลุ่มแรกได้รับการรักษาด้วย Itraconazole 400 มิลลิกรัมรับประทานครั้งเดียว ส่วนกลุ่มที่สองจะได้รับการรักษาด้วยยาหลอกโดยให้รับประทานตามวิธีเดียวกัน ในการรักษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ double-blind study โดยที่ผู้ป่วยและแพทย์ผู้ติดตามการรักษาจะไม่ทราบว่าได้รับการรักษาแบบใด ทำให้เป็นการป้องกันอคติในการรักษาและการแปลผลการศึกษา

### อุปกรณ์ในการวิจัย



รูปที่ 4. เซลล์ M.furfur จากการย้อมด้วย methylene blue



รูปที่ 5. แสดงรูปเปรียบเทียบระหว่างยา Itraconazole และ Placebo

### 1. ยา Itraconazole

ใช้ยา Itraconazole ขนาด 100 มิลลิกรัม บรรจุในซองที่จัดมาเฉพาะ ซองละ 4 เม็ด

### 2. ยาหลอก(Placebo)

การเตรียมยาหลอก(placebo) ใช้น้ำตาลกลูโคสบรรจุในแคปซูลของยา Itraconazole (เนื่องจากไม่สามารถหาส่วนประกอบที่แท้จริงของยา Itraconazole เป็นยาหลอกได้) ซึ่งจะทำให้ลักษณะภายนอกของยาทั้งสองเหมือนกัน และบรรจุในซองเหมือนกับที่ใช้กับ itraconazole เช่นกัน จะมีการทำรหัสไว้โดยที่ผู้ทำวิจัยจะไม่ทราบชนิดของยาเพื่อป้องกันอคติในการติดตามผลการรักษา และจะเปิดซองรหัสเมื่อจบการศึกษา

### ขั้นตอนวิธีดำเนินการวิจัย

1. ศึกษาหลักการ ขั้นตอนวิธีการวินิจฉัย โรคเกสชั่น
2. รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคเกสชั่นที่แผนกผู้ป่วยนอกของร.พ.จุฬาฯ
3. ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย
4. ชี้แจงทำความเข้าใจกับผู้ป่วย ในจุดประสงค์ของการศึกษาและขอความร่วมมือในการเข้าร่วมโครงการวิจัย
5. ผู้ป่วยจะต้องลงลายมือชื่อยอมรับในการเข้าร่วมการศึกษาในแบบฟอร์มที่เตรียมไว้แล้ว
6. บันทึกอาการทางคลินิกตั้งแต่ประวัติ ลักษณะผื่น จำนวน ตลอดจนตำแหน่งที่พบผื่น รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและถ่ายรูปไว้ก่อนให้การรักษาและทุกครั้งที่มาประเมินผล
7. ได้กำหนดลักษณะสำคัญทางคลินิกของผื่นไว้ เพื่อใช้เป็นข้อบ่งชี้ในการติดตามการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาดังนี้
  - อาการคัน(itching)
  - สะเก็ด(scaling)
  - การเปลี่ยนแปลงของสีผิว เช่น ผื่นแดง(erythema) ผื่นด่างขาว(hypopigmentation) ผื่นสีเข้ม(hyperpigmentation)
  - ส่งเลือดตรวจ LFT เพื่อเป็นการประเมินก่อนการรักษา

8. ผู้ที่ร่วมการศึกษาจะได้รับของยาที่บรรจุไว้แล้วโดยที่ไม่ทราบว่าเป็น Itraconazole หรือยาหลอก จะให้ผู้เข้าร่วมการศึกษารับประทานยาต่อหน้าทันที เพื่อเป็นการป้องกันการไม่ได้รับประทานยาจากสาเหตุต่างๆ
9. นักผู้ป่วยเพื่อประเมินผลการรักษาทุกระยะ 1 สัปดาห์ ในช่วงเดือนแรกหลังการรักษา โดยจะประเมินการเปลี่ยนแปลงดังต่อไปนี้  
การเปลี่ยนแปลงของผื่นตามที่ได้กล่าวข้างต้น  
การตรวจหาเชื้อราโดยใช้ Scotch tape technique  
ผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร การปวดศีรษะ  
ส่วนการตรวจเลือดจะทำครั้งเดียวภายหลังการรักษา 1 เดือน
10. หลังจากนั้นทุกระยะ 1 เดือนจนครบกำหนด 3 เดือน จะนัดผู้ป่วยมาเพื่อประเมินการกลับมาเป็นโรคใหม่ภายหลังการรักษา โดยจะประเมินเช่นที่กล่าวข้างต้น

#### การรวบรวมข้อมูล

ในการศึกษานี้เป็น double-blind study โดยผู้ป่วยและแพทย์ผู้ติดตามผลการรักษา จะไม่ทราบว่าได้รับยาชนิดใด เพื่อช่วยลดอคติในการประเมินผลการศึกษาได้ ในการประเมินผลจะแบ่งออกเป็น 2 ระยะ โดยจะประเมินผลการรักษาของ Itraconazole แบบ 400 มิลลิกรัมต่อการรักษาโรคเกลื้อนในช่วง 1 เดือนแรก ส่วนการประเมินผลการกลับเป็นโรคใหม่จะใช้ภายในระยะ 3 เดือน หลังการรักษาสิ้นสุดลง

ได้กำหนดข้อบ่งชี้ในการประเมินผลการรักษาไว้ดังนี้

1. การหายอย่างสมบูรณ์ (Completely cure) ได้แก่การไม่พบเชื้อราจากการตรวจด้วย Scotch tape technique ร่วมกับไม่พบลักษณะผื่นของโรคเกลื้อนหลงเหลืออยู่
2. การหายโดยที่ยังสามารถพบผื่นเหลืออยู่ได้ (Cure with residula lesions) ได้แก่การไม่พบเชื้อราจากการตรวจด้วย Scotch tape technique แต่ยังสามารถพบลักษณะผื่นของเชื้อราหลงเหลืออยู่ได้
3. การไม่หาย (not cure) ได้แก่การยังสามารถพบเชื้อราจากการตรวจด้วย Scotch tape technique ร่วมกับพบผื่นของโรคเกลื้อนหลงเหลืออยู่

	ผื่นโรคลึ้น	การตรวจเชื้อราโดย MB
หายอย่างสมบูรณ์	ไม่พบ	ไม่พบ
หายโดยยังสามารถพบผื่นเหลืออยู่ได้	พบ	ไม่พบ
ไม่หาย	พบ	พบ

#### ตารางที่ 4. สรุปวิธีประเมินผลการวิจัย

ส่วนการประเมินการกลับมาเป็นใหม่ภายหลังการรักษาใช้ข้อบ่งชี้ดังนี้

- 1.1. การพบเชื้อราใหม่จากการตรวจด้วย Scotch tape technique ในผื่นบริเวณเดิมที่ดีขึ้นหรือหายภายหลังการรักษา ร่วมกับ
- 1.2. การพบการเปลี่ยนแปลงของผื่นที่เลวลงภายหลังการดีขึ้นหลังการรักษา

ความพร้อมที่จะทำการวิจัย

ห้องปฏิบัติการหน่วยตรวจพยาธิวิทยาเตรียมตัวอย่างผิวหนังสำหรับการตรวจด้วย Scotch tape technique

ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา

วิเคราะห์ข้อมูล

นำค่าที่ได้มาเพื่อหาความสำคัญทางสถิติในด้านการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก และ Mycological cure rate ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Itraconazole แบบ 400 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในด้านผลต่างของการหาย การดีขึ้นและการไม่ตอบสนองต่อการรักษา รวมทั้งการกลับมาเป็นใหม่ภายหลังการรักษา ซึ่งจะเป็นค่าปริมาณ จึงใช้การวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Paired t-test

ปัญหาจริยธรรม

ในการศึกษาครั้งนี้ใช้การรักษาด้วย Itraconazole แบบ 400 มิลลิกรัมแบบรับประทานครั้งเดียวในการรักษาโรคลึ้น ซึ่งเป็นโรคที่ไม่ร้ายแรงแต่จะมีผลในเรื่องความสวยงามของผู้ป่วยเท่านั้น ในก่อนหน้านี้นี้ itraconazole ก็ได้เคยมีการศึกษาว่าได้ผลดี มีความปลอดภัยสูง และการให้ยา



แบบ 400 มิลลิกรัมจะทำให้ผู้ป่วยมีความสะดวกในการใช้และประหยัดค่าใช้จ่ายในการซื้อยา ดังนั้นจึงไม่น่าจะมีผลเสียต่อผู้ป่วย รวมทั้งในการศึกษาต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยเป็นสำคัญ และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกจะได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมภายหลังจบการศึกษา จึงไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม

ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากในการศึกษานี้เป็นการศึกษาในโรคที่สามารถพบได้มากในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ และมีค่าใช้จ่ายในการดำเนินการศึกษาไม่สูงมาก จึงไม่น่ามีข้อจำกัดในการวิจัย

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ Itraconazole แบบรับประทาน 400 มิลลิกรัมครั้งเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคเกลื้อน ซึ่งถ้าผลการศึกษาได้ผลดีอาจเป็นแนวทางใหม่ในการดูแลรักษา ผู้ป่วยที่มีโรคเกลื้อนจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม ประหยัดและไม่ต้องเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากยาชนิดอื่น