ผลของการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบร่วมกับยาทาทาโครลิมัส และการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบี ชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียว ในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว

นาง ศิริอร กล้าหาญ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2551
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

TARGETED NARROWBAND UVB PHOTOTHERAPY PLUS TOPICAL TACROLIMUS AND TARGETED NARROWBAND UVB MONOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF VITILIGO

Mrs. Siri-on Klahan

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบร่วมกับยาทาทาโครลิมัสและการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว
โดย	นาง ศิริอร กล้าหาญ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิศร ภัทราดูลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตทะนง แกล้วสงคราม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(นายแพทย์ จินดา โรจนเมธินทร์)

ศิริอร กล้าหาญ : ผลของการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบร่วมกับยาทาทาโครลิมัส และการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว (TARGETED NARROWBAND UVB PHOTOTHERAPY PLUS TOPICAL TACROLIMUS AND TARGETED NARROWBAND UVB MONOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF VITILIGO) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. ประวิตร อัศวานนท์, 111 หน้า.

<u>ความสำคัญและที่มาของการวิจัย:</u> การรักษาโรคด่างขาวมีหลายวิธี การรักษาด้วยการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบชนิดฉายเฉพาะที่เป็นวิธีการหนึ่งที่ได้ผลการรักษาดี ในปัจจุบันได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้เอ็กไซเมอร์เลเซอร์ร่วมกับการทายาทาโครลิมัส พบว่าให้ผลดีกว่าการรักษาด้วยวิธีเอ็กไซเมอร์เลเซอร์เพียงอย่างเดียว

<u>วัตถุประสงค์ในการวิจัย</u>: เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบร่วมกับทาโครลิมัสและการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว

<u>วิธีการทำวิจัย</u>: การวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคด่างขาวชนิดเฉพาะที่หรือชนิดที่เป็นทั่วตัว 15 ราย โดยผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกเลือกรอยโรค 2 ตำแหน่งที่คล้ายคลึงกันและอยู่บริเวณเดียวกันในการรักษา แล้วสุ่มเลือกรอยโรคว่าตำแหน่งใดจะรักษาด้วยวิธีใด โดยตำแหน่งหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบร่วมกับการทายาทาโครลิมัส อีกตำแหน่งหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียว ทำการฉายแสงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ทำการถ่ายรูปรอยโรคก่อนทำการศึกษาและทุก 4 สัปดาห์จนครบ 12 สัปดาห์ แล้วทำการประเมินผลโดยการเปรียบเทียบร้อยละของการเกิดเม็ดสีผิวโดยแพทย์ผิวหนัง หลังจากนั้นจึงนำมาประมวลผลทางสถิติโดยใช้วิธี Wilcoxon signed-rank test

<u>ผลการวิจัย</u>: การเกิดเม็ดสีผิวในผู้ป่วยแต่ละรายมีลักษณะแตกต่างกัน พบว่าผู้ป่วย 15 รายตอบสนองต่อการรักษาด้วยการรักษาทั้ง 2 วิธีไปในทางเดียวกัน เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติ Wilcoxon signed-rank test พบว่าการรักษาโดยการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบร่วมกับการทายาทาโครลิมัสได้ให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียว แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 4 ($p=0.500$) สัปดาห์ที่ 8 ($p=0.078$) และสัปดาห์ที่ 12 ($p= 0.103$)

<u>สรุปผลการวิจัย</u> :การใช้แสงอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบแบบร่วมกับการทายาทาโครลิมัส ไม่ได้ให้ผลดีกว่าการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียว ในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....ศิริอร กล้าหาญ.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์.....

ปีการศึกษา.....2551.....

##5074833030: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: VITILIGO/ TACROLIMUS/ TARGETED PHOTOTHERAPY/ NARROWBAND UVB/ ULTRAVIOLET

SIRI-ON KLAHAN : TARGETED NARROWBAND UVB PHOTOTHERAPY PLUS TOPICAL TACROLIMUS AND TARGETED NARROWBAND UVB MONOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF VITILIGO. ADVISOR : ASSOC.PROF. PRAVIT ASAWANONDA, M.D., 111 pp.

Background: 308 nm Excimer laser and targeted narrowband UVB phototherapy have recently been shown to be effective in the repigmentation of patient with vitiligo. Previous studies have suggested that the combination of 308 nm excimer laser and tacrolimus is more effective than 308 nm excimer laser monotherapy in the treatment of vitiligo.

Objective: To compare the efficacy of targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus with that of targeted narrowband UVB monotherapy for induction of repigmentation in vitiligo.

Method: Fifteen patients with focal or generalized vitiligo from the dermatology clinic at King Chulalongkorn Memorial Hospital were enrolled in this study. Two similar lesions were selected in each patient. One was treated with targeted narrowband UVB plus topical tacrolimus and the other treated with targeted narrowband UVB monotherapy. The treatments were done twice a week for 12 weeks. Degree of repigmentation documented by biweekly digital photography was assessed by blinded dermatologist.

Results : All patients responded to both treatments in similar pattern. However, each patient had variable responses to treatments. Repigmentation during treatment between two groups was not statistically significantly different at 4th week (p=0.500), 8th week (p=0.078) and 12th week (p= 0.103) by Wilcoxon signed-rank test.

Conclusion : We concluded that targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus was not more effective than targeted narrowband UVB monotherapy.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department : .....Medicine.....

Field of Study : ..... Medicine.....

Academic Year.....2008.....

Student's Signature.....

Advisor's Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ประวิตร อัศวานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ ที่เป็นประโยชน์ในการวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชัยชนะ นิ่มนวล และคุณ วสันต์ ปัญญาแสง ที่ได้ให้คำแนะนำเรื่องรูปแบบการวิจัยและการใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลแก่ผู้วิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในการเตรียมและดูแลเครื่องมือ, เครื่องฉายแสง ในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ได้กรุณาส่งผู้ป่วยมาเข้าการศึกษานี้และขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีมาโดยตลอดจนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดา ที่ได้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ
กิตติกรรมประกาศ..... ฉ
สารบัญ..... ช
สารบัญตาราง..... ฌ
สารบัญแผนภูมิ..... ญ
สารบัญภาพ..... ฏ
บทที่ 1 บทนำ..... 1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย..... 1
1.2 คำถามการวิจัย..... 2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 2
1.4 สมมติฐาน..... 3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... 3
1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย..... 4
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม..... 4
1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย..... 5
1.9 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย..... 5
1.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข..... 6
1.11 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน..... 6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 7
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย..... 21
3.1 รูปแบบการวิจัย..... 21
3.2 ประชากรและตัวอย่าง..... 21
3.3 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย..... 23
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล..... 24
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล..... 25

หน้า

บทที่ 4 ผลการวิจัย..... 26
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย..... 43
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 51
รายการอ้างอิง..... 53
ภาคผนวก..... 67
ภาคผนวก ก..... 68
ภาคผนวก ข..... 72
ภาคผนวก ค 74
ภาคผนวก ง..... 75
ภาคผนวก จ..... 76
ภาคผนวก ฉ..... 78
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 111

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ระยะเวลาการดำเนินงาน..... 6
ตารางที่ 2 แสดงหลักการรักษาโรคด่างขาว..... 15
ตารางที่ 3 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา..... 26
ตารางที่ 4 แสดง ประวัติสัมผัสสารเคมี Skin phototype ชนิดของด่างขาว พื้นที่รอยโรค ด่างขาวทั้งหมดและ การมีขนสีขาว..... 28
ตารางที่ 5 แสดงตำแหน่งที่ทำวิจัย โรคประจำตัว ประวัติการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา 29
ตารางที่ 6 แสดง degree of repigmentation ของผู้ป่วย 15 ราย..... 31
ตารางที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตาม degree of repigmentation ที่ 12 สัปดาห์..... 33
ตารางที่ 8 แสดงแสดงการคำนวณทางสถิติเปรียบเทียบผลการรักษาที่ 4, 8, 12 สัปดาห์..... 35
ตารางที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับการเกิด repigmentation 36
ตารางที่ 10 แสดงปริมาณแสงรวมที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับตลอดช่วงการศึกษา 12 สัปดาห์..... 41
ตารางที่ 11 แสดงผลข้างเคียงในระหว่างการรักษาและหลังการรักษา..... 42
ตารางที่ 12 แสดงการสรุปความแตกต่างของการศึกษาของผู้วิจัยเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น 47

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ repigmentation โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ ในทั้งสองกลุ่มระยะเวลาที่เป็นโรคด่างขาว..... 32
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามdegree of repigmentationที่ 12 สัปดาห์ในแต่ละกลุ่ม..... 33
แผนภูมิที่ 3 แสดงระยะเวลาที่เริ่มมี repigmentation ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม..... 34
แผนภูมิที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของ repigmentation ของทั้งสองกลุ่มตามระยะเวลา..... 35
แผนภูมิที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับการเกิด repigmentation..... 37
แผนภูมิที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง skin phototype กับการเกิด repigmentation..... 38
แผนภูมิที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของด่างขาวกับการเกิด repigmentation..... 39
แผนภูมิที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของด่างขาวกับการเกิด repigmentation..... 40

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 (ผู้ป่วยรายที่ 1) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 78
รูปภาพที่ 2 (ผู้ป่วยรายที่ 1) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่ 4 สัปดาห์..... 78
รูปภาพที่ 3 (ผู้ป่วยรายที่ 1) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่ 8 สัปดาห์..... 79
รูปภาพที่ 4 (ผู้ป่วยรายที่ 1) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 79
รูปภาพที่ 5 (ผู้ป่วยรายที่ 2) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 80
รูปภาพที่ 6 (ผู้ป่วยรายที่ 2) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 80
รูปภาพที่ 7 (ผู้ป่วยรายที่ 2) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 81
รูปภาพที่ 8 (ผู้ป่วยรายที่ 2) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 81
รูปภาพที่ 9 (ผู้ป่วยรายที่ 3) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 82
รูปภาพที่ 10 (ผู้ป่วยรายที่ 3) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 82
รูปภาพที่ 11 (ผู้ป่วยรายที่ 3) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 83
รูปภาพที่ 12 (ผู้ป่วยรายที่ 3) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 83
รูปภาพที่ 13 (ผู้ป่วยรายที่ 4) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 84

หน้า

รูปภาพที่ 14 (ผู้ป่วยรายที่ 4) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 84
รูปภาพที่ 15 (ผู้ป่วยรายที่ 4) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 85
รูปภาพที่ 16 (ผู้ป่วยรายที่ 4) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 85
รูปภาพที่ 17 (ผู้ป่วยรายที่ 5) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 86
รูปภาพที่ 18 (ผู้ป่วยรายที่ 5) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 86
รูปภาพที่ 19 (ผู้ป่วยรายที่ 5) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 87
รูปภาพที่ 20 (ผู้ป่วยรายที่ 5) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 87
รูปภาพที่ 21 (ผู้ป่วยรายที่ 6) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว 88
รูปภาพที่ 22 (ผู้ป่วยรายที่ 6) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 88
รูปภาพที่ 23 (ผู้ป่วยรายที่ 6) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 89
รูปภาพที่ 24 (ผู้ป่วยรายที่ 6) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 89
รูปภาพที่ 25 (ผู้ป่วยรายที่ 7) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 90
รูปภาพที่ 26 (ผู้ป่วยรายที่ 7) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่ 4 สัปดาห์..... 90

หน้า

รูปภาพที่ 27 (ผู้ป่วยรายที่ 7) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่ 8 สัปดาห์..... 91
รูปภาพที่ 28 (ผู้ป่วยรายที่ 7) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่12 สัปดาห์..... 91
รูปภาพที่ 29 (ผู้ป่วยรายที่ 8) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus.. 92
รูปภาพที่ 30 (ผู้ป่วยรายที่ 8) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus ที่ 4 สัปดาห์..... 92
รูปภาพที่ 31 (ผู้ป่วยรายที่ 8) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus ที่ 8 สัปดาห์..... 93
รูปภาพที่ 32 (ผู้ป่วยรายที่ 8) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus ที่ 12 สัปดาห์..... 93
รูปภาพที่ 33 (ผู้ป่วยรายที่ 8) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB อย่างเดียว..... 94
รูปภาพที่ 34 (ผู้ป่วยรายที่ 8) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 94
รูปภาพที่ 35 (ผู้ป่วยรายที่ 8) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 95
รูปภาพที่ 36 (ผู้ป่วยรายที่ 8) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 95
รูปภาพที่ 37 (ผู้ป่วยรายที่ 9) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว 96
รูปภาพที่ 38 (ผู้ป่วยรายที่ 9) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่ 4 สัปดาห์..... 96
รูปภาพที่ 39 (ผู้ป่วยรายที่ 9) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 97
รูปภาพที่ 40 (ผู้ป่วยรายที่ 9) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับ tacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 97

หน้า

รูปภาพที่ 41 (ผู้ป่วยรายที่ 10)รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 98
รูปภาพที่ 42 (ผู้ป่วยรายที่ 10)รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่ 4 สัปดาห์..... 98
รูปภาพที่ 43 (ผู้ป่วยรายที่ 10)รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่8 สัปดาห์..... 99
รูปภาพที่ 44 (ผู้ป่วยรายที่ 10) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่ 12 สัปดาห์..... 99
รูปภาพที่ 45 (ผู้ป่วยรายที่ 11)รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว 100
รูปภาพที่ 46 (ผู้ป่วยรายที่ 11) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่4 สัปดาห์..... 100
รูปภาพที่ 47 (ผู้ป่วยรายที่ 11) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียวที่ 8 สัปดาห์..... 101
รูปภาพที่ 48 (ผู้ป่วยรายที่ 11) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่12 สัปดาห์..... 101
รูปภาพที่ 49 (ผู้ป่วยรายที่ 12)รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 102
รูปภาพที่ 50 (ผู้ป่วยรายที่ 12) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่4 สัปดาห์..... 102
รูปภาพที่ 51 (ผู้ป่วยรายที่ 12) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่8 สัปดาห์..... 103
รูปภาพที่ 52 (ผู้ป่วยรายที่ 12) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่12 สัปดาห์..... 103
รูปภาพที่ 53 (ผู้ป่วยรายที่ 13)รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วยTNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 104

หน้า

รูปภาพที่ 54 (ผู้ป่วยรายที่ 13) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 104
รูปภาพที่ 55 (ผู้ป่วยรายที่ 13) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 105
รูปภาพที่ 56 (ผู้ป่วยรายที่ 13) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 105
รูปภาพที่ 57 (ผู้ป่วยรายที่ 14) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว..... 106
รูปภาพที่ 58 (ผู้ป่วยรายที่ 14) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 106
รูปภาพที่ 59 (ผู้ป่วยรายที่ 14) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 107
รูปภาพที่ 60 (ผู้ป่วยรายที่ 14) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์..... 107
รูปภาพที่ 61 (ผู้ป่วยรายที่ 15) รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว 108
รูปภาพที่ 62 (ผู้ป่วยรายที่ 15) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์..... 108
รูปภาพที่ 63 (ผู้ป่วยรายที่ 15) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์..... 109
รูปภาพที่ 64 (ผู้ป่วยรายที่ 15) รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย TNB-UVB ร่วมกับtacrolimus และ TNB-UVB อย่างเดียว ที่12 สัปดาห์..... 109
รูปภาพที่ 65 แสดงเครื่องฉายแสง targeted narrowband UVB (DuaLight)..... 110

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

โรคด่างขาว(vitiligo) เป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย โดยพบได้ประมาณ 1-2% พบได้ทุกเชื้อชาติ ทุกอายุ หญิงชายอัตราส่วนเท่าๆกัน โดยลักษณะของรอยโรคคือเป็นผื่นขาวขอบเขตชัดเจน (well circumscribed milk-white cutaneous macule) ซึ่งเป็นผลมาจากการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี(melanocyte) สาเหตุการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด มีหลายทฤษฎีเชื่อว่าสาเหตุในการเกิดได้แก่ neural hypothesis, self-destruct hypothesis, autoimmune hypothesis , biochemical hypothesis ชนิดของด่างขาวแบ่งตามบริเวณที่เป็นรอยโรคเป็น 4 ชนิด คือ focal, segmental, generalized และ universal โรคอื่นที่อาจพบร่วมด้วยกับโรคด่างขาว ได้แก่ alopecia areata, thyroid dysfunction (hyper- or hypothyroidism), diabetes mellitus, Addison's disease, pernicious anemia, lymphomas, leukemia, HIV infections และ autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis -ectodermal dystrophy (APECED)

วิธีการรักษามีหลายวิธี ได้แก่

1. repigmentation โดยใช้ ยาทา topical glucocorticoids, topical immunomodurator, vit D3 analogues การฉายแสง ได้แก่ narrowband UVB phototherapy, PUVA, excimer laser รวมทั้งการผ่าตัด ได้แก่ skin grafting
2. depigmentation โดยใช้ 20% MBEH (monobenzylether of hydroquinone) cream
3. การใช้ครีมกันแดดที่ SPF มากกว่า 30
4. cosmetics เช่น การใช้ makeups, dyes
5. reassurance เน้นให้ผู้ป่วยเข้าใจในตัวโรค การดำเนินโรค การรักษา พยากรณ์โรค และเป็นกำลังใจให้ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยคลายความกังวลใจ

การรักษา vitiligo ต้องใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกันจึงจะมีประสิทธิภาพและการที่จะประสบผลสำเร็จยังขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างคือ ชนิดและความรุนแรง ตำแหน่งของรอยโรค ระยะเวลาการเกิดโรค ชนิดของสีผิว ความร่วมมือเอาใจใส่ในการรักษาของผู้ป่วยเองอีกด้วย

สำหรับการรักษาด้วย narrowband UVB phototherapy นั้นมีกลไกคือ ออกฤทธิ์เป็น immunosuppressive properties ยับยั้งการ induction และ secretion ของ cytokines IL- 1,- 6, PGE- 2, TNF- α , endothelin-1, IL-1 α, tyrosinase ทำให้เกิด T cell apoptosis และยังทำให้ inactive melanocyte ที่อยู่ใน outer root sheath ของ hair follicles เกิดการ proliferation และ migration ไปที่รอยโรค vitiligo ดังนั้น narrowband UVB phototherapy ถือเป็น treatment of choice ของผู้ป่วย vitiligo เนื่องจากให้ประสิทธิภาพสูง ค่าใช้จ่ายต่ำ และมีผลข้างเคียงน้อย

ยา tacrolimus (FK 506) จัดอยู่ในกลุ่ม macrolide immunomodulator กลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการทำงานของ calcineurin ซึ่งเป็น cofactor ในการเกิด dephosphorylation ที่ nuclear factor ของ activated T cells (NF-AT) โดย NF-AT เป็นตัวทำให้เกิด gene transcription ของ cytokines หลายชนิดคือ interleukin (IL) 2, 3, 4, 5, TNF –α , interferon(IFN)–γ และ GM-CSF อีกทั้งพบว่า tacrolimus ยังออกฤทธิ์โดยตรงต่อ melanocyte growth and migration

การฉายแสง targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับการใช้ยา topical tacrolimus จึงน่าจะเป็นปัจจัยสนับสนุนกันในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว ผู้ดำเนินการวิจัยจึงได้คิดโครงการวิจัยนี้ขึ้นเพื่อพัฒนาวิธีการรักษาให้มีประสิทธิภาพสูงเกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยน้อยที่สุดและเป็นประโยชน์ต่อวงการแพทย์ต่อไปในอนาคต

คำถามของการวิจัย (Research questions)

การใช้ targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับการทายา tacrolimus ให้ผลในการเกิด repigmentation มากกว่าการใช้ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วย vitiligo ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ ในระยะเวลา 12 สัปดาห์

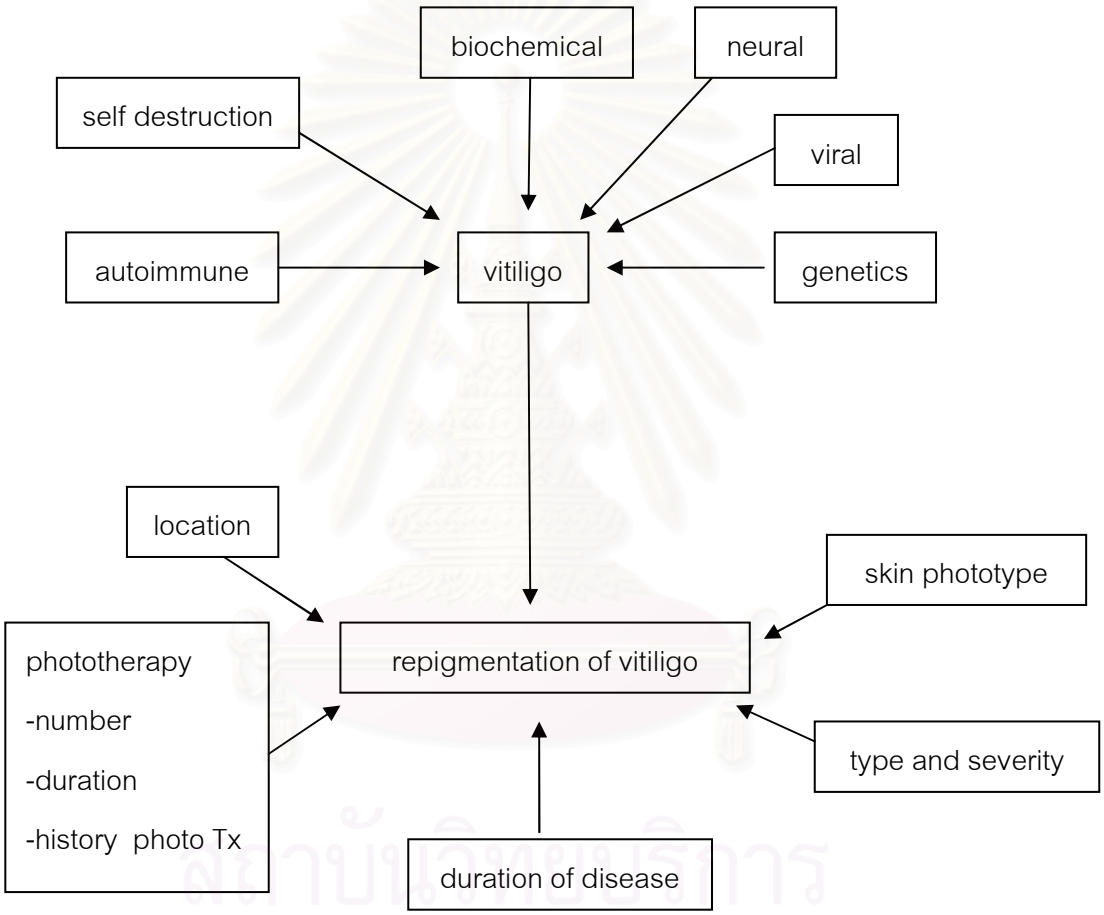
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาโรคด่างขาว (vitiligo) โดยการใช้ targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับการทายา tacrolimus เปรียบเทียบกับการใช้ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว โดยประเมินจากปริมาณของสีผิวที่กลับคืนมา (% of repigmentation)

สมมติฐาน (Hypothesis)

การใช้ targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับการทายา tacrolimus ให้ผลในการเกิด repigmentation มากกว่าการใช้ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วย vitiligo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำสำคัญ (Key words)

vitiligo

tacrolimus

targeted phototherapy

narrowband UVB

ultraviolet

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1. vitiligo คือโรคที่ผิวหนังเปลี่ยนแปลงเป็นผื่นขาว ขอบเขตชัดเจน ซึ่งเป็นผลมาจากการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี
2. stable vitiligo หมายถึง โรคด่างขาวที่ไม่มีทั้ง active depigmentation และ repigmentation ในระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา
3. targeted narrowband UVB phototherapy คือ การฉายแสงเฉพาะบริเวณที่เป็นรอยโรคด่างขาวโดยใช้คลื่นแสงที่ 311 nm โดยใช้เครื่องฉาย UVB ที่มีหัวฉายเฉพาะสำหรับ narrowband UVB
4. repigmentation คือการที่สีผิวที่ปกติกลับคืนมา โดยดูจากสีบริเวณรอยโรคที่เข้มขึ้น พื้นที่รอยโรคมีขนาดเล็กลง
5. depigmentation คือ การเกิดรอยโรคด่างขาวใหม่หรือพื้นที่รอยโรคมีขนาดใหญ่ขึ้น

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

การรักษาทั้งการใช้ narrowband UVB phototherapy และ topical tacrolimus นั้นเป็นการรักษาโรคด่างขาวที่เป็นมาตรฐานอยู่แล้ว การฉายแสงโดยใช้ targeted narrowband UVB ผู้ป่วยจะได้รับปริมาณรังสี UVB น้อยกว่าผู้ป่วยที่ฉายแสงโดยเข้าตู้ฉายทั้งตัวแบบเดิม และยังเป็นการรักษาได้เฉพาะที่กว่า โดยเฉพาะในคนไข้ที่มีรอยโรคเฉพาะบางบริเวณ ดังนั้นจึงไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม ผลข้างเคียงจากการฉายแสงด้วย UVB ได้แก่ แดง คัน หรือเป็นรอยดำบริเวณที่ทำการฉายแสง ซึ่งสามารถหายได้เองและไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงใด ในเรื่องของการเกิดมะเร็งผิวหนังจากการฉายแสงนั้น โอกาสเกิดน้อยมากในผู้ป่วยด่างขาว แต่หากว่ามีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณที่ฉายแสงและสงสัยว่าอาจจะเป็นมะเร็งผิวหนัง ทางผู้วิจัยก็จะทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจและให้การรักษาผู้ป่วยตั้งแต่ระยะแรกซึ่งสามารถหายขาดได้

สำหรับผลข้างเคียงของยา tacrolimus มีรายงานเพียง burning หรือ heat sensation โดยเกิดภายหลังการทายาภายในไม่กี่นาทีจนถึง 90 นาที และหายหลังจากใช้ยานานประมาณ 5-10 วัน หากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยา 0.1% tacrolimus ointment โดยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงนั้น ๆ ได้ ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลและสามารถออกจากการวิจัยได้ทุกเมื่อ

นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วยทุกคน จึงไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. ชนิดของสีผิว เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย มี skin phototype III ถึง V จึงไม่สามารถอ้างอิงไปถึงผู้ป่วยที่มี skin phototype I, II, VI ได้
2. ขนาดตัวอย่าง เนื่องจากขนาดตัวอย่างมีจำนวนน้อย จึงอาจยังไม่พบแตกต่างของการรักษาทั้งสองวิธีชัดเจน อีกทั้งความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆที่อาจเกี่ยวข้องกับการตอบสนองการรักษา
3. ระยะเวลาในการรักษา เนื่องจากการวิจัยนี้กำหนดให้ทำการรักษาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์จึงอาจยังไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนมากในผู้ป่วยบางราย

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

1. ทำให้ทราบถึงความแตกต่างของการเกิด repigmentation ในการรักษาผู้ป่วย vitiligo โดยการใช้ targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ การทายา topical tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว
2. เนื่องจากการรักษาโรคด่างขาวด้วยการฉายแสงต้องใช้เวลานานและยาที่ใช้มีราคาแพง ถ้าใช้ร่วมกันแล้ว repigmentation มากขึ้นและเร็วขึ้น จะสามารถลดระยะเวลาและค่าใช้จ่ายในการรักษา
3. สามารถนำไปตัดสินใจในการเลือกใช้วิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงและคุ้มค่า ในการรักษาผู้ป่วย vitiligo ทั้งในโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไปต่อไปในอนาคต

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

1. ผู้ป่วยต้องมารับการฉายแสงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทุกสัปดาห์ ติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่มาติดตามผลการรักษาตามนัดได้ การแก้ไขคือ ผู้ดำเนินการวิจัยได้คำนวณ N* (drop out rate = 20%) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มาติดตามผลตามนัดเผื่อไว้แล้ว นอกจากนี้ทีมงานวิจัยจำเป็นต้องสร้างความสัมพันธ์อันดี และสร้างแรงจูงใจที่ดีกับผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษาตามนัด
2. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยอาจมีปัญหาขัดข้อง เช่น หลอดไฟเสื่อม ซึ่งปัญหานี้แก้ได้โดยเตรียมอุปกรณ์สำรองไว้ และแจ้งกับบริษัทที่จำหน่ายเครื่องทันทีเมื่อเกิดปัญหา นอกจากนี้ก่อนทำการฉายแสงทุกครั้ง ผู้ทำการวิจัยจะทำการ calibrate เครื่องฉายแสงทุกครั้ง เพื่อป้องกันการได้รับปริมาณแสงที่มากหรือน้อยเกินไป (minimize bias in exposure) และปริมาณแสงที่ได้รับมีความแน่นอนและถูกต้อง(reliability and precision)

การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

ตารางที่ 1 แสดงระยะเวลาการดำเนินงาน

กิจกรรม	พ.ศ. 2550				พ.ศ. 2551												พ.ศ. 2552			
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1.การศึกษาเตรียมงาน	←	—	—	→																
2.รวบรวมข้อมูล					←	—	—	—	—	—	—	—	—	→						
3.วิเคราะห์ข้อมูล														←	—	→				
4.รายงานผลการวิจัย																	←	—	—	→

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคด่างขาวเป็นโรคที่ผิวหนังเปลี่ยนแปลงเป็นผื่นราบสีขาว(milky-white)ขอบเขตชัดเจน ซึ่งเป็นผลมาจากการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี ด่างขาวพบได้ในประชากรทุกเชื้อชาติ ซึ่งมีอัตราความชุกแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 0.1 ถึง 2 (1;2) อัตราส่วนเท่ากันในเพศหญิงและเพศชาย ด่างขาวสามารถเกิดได้ในทุกอายุ ตั้งแต่แรกเกิดถึงอายุ 81ปี พบบ่อยที่ช่วงอายุ 10-30 ปี แต่ด่างขาวที่พบตั้งแต่แรกเกิดนั้นพบน้อยมาก ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะเริ่มเป็นด่างขาวในช่วงอายุ 20 ปีแรก และจะลดลงเรื่อยๆเมื่ออายุมากขึ้น(3)

กลไกของการเกิดโรคด่างขาวนั้น เกี่ยวข้องกับการทำลาย melanocyte แต่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด(4-8) เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับ autoimmune, autocytotoxic, biochemical, oxidant-antioxidant, neural และ viral mechanisms ที่ทำลาย epidermal melanocyte ดังนี้

1. Genetics of vitiligo พบว่าประมาณอย่างน้อยร้อยละ 20 ของผู้ป่วย vitiligo มี first degree relative กับ vitiligo และ relative risk ใน first degree relative นั้นสูงถึง 7-10 เท่า การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของ vitiligo นั้นถูกควบคุมโดย gene ที่ควบคุมการสร้าง melanin ซึ่งตอบสนองต่อภาวะ oxidative stress และการควบคุมของ autoimmunity นอกจากนั้นยังมีการศึกษาพบว่า HLA-A2, DR 4, DR 7, Cw 6 และอีกหลาย type ที่สัมพันธ์กับผู้ป่วย vitiligo (9-13) และมีการถ่ายทอดแบบ polygenic (14)
2. Autoimmune theory(15;16) จากการศึกษาโดย Naughton และคณะ(17-19) พบว่า vitiligo มี antibodies ต่อ melanocyte surface antigens และการเกิด depigmentation ที่เพิ่มมากขึ้นนั้น สัมพันธ์กับระดับของ antibodies ที่พบ การศึกษาต่อมาพบว่า ร้อยละ 80 ของผู้ป่วย vitiligo มี antibodies ต่อ common-tissue antigens และ pigment cell-specific antigen (20;21) ส่วนในผู้ป่วยด่างขาวชนิด focal และ generalized พบว่ามี antityrosinase antibodies (22;23) นอกจากนี้ ยังพบว่า HLA-A2 restricted melanocyte-specific CLA+ CD8+ T lymphocytes สัมพันธ์กับ disease activity ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ทำให้เชื่อว่า autoimmune theory เกี่ยวข้องกับการทำลาย melanocyte
3. Autocytotoxic theory เชื่อว่าเกิดจากมีการยับยั้ง thioredoxin reductase ซึ่งเป็น free-radical scavenger บนผิวของ melanocyte (24) thioredoxin reductase ถูกยับยั้งโดย calcium ที่ผิวของ melanocyte ซึ่งความเข้มข้นของ calcium จะสูงกว่าปกติในผู้ป่วย vitiligo ปริมาณ

extracellular calcium ที่สูงขึ้นทำให้เพิ่ม superoxide radicals นำไปสู่การยับยั้ง tyrosinase โดยการรบกวนสมดุลระหว่าง oxidization and reduction ของ thioredoxin ใน epidermis นำไปสู่การตายของ melanocyte (25) ต่อมาพบว่า ระดับของ catalase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการรีดิวซ์ซุปเปอร์ออกไซด์เป็นน้ำ มีปริมาณลดลงในผู้ป่วย vitiligo ทั้งบริเวณที่มีรอยโรคและบริเวณที่ไม่มีรอยโรคทำให้เกิดการตายของ melanocyte (26)

4. Disturbance of the Oxidant-Antioxidant System ภาวะ oxidative stress มีบทบาทในการเกิดโรคโดยมีการศึกษามีการสะสมของ free radicals ทำให้เกิดการทำลายของ melanocyte และเพิ่มขึ้นของระดับ nitric oxide และส่งผลทำลาย melanocyte (27-29)
5. Neural theory(30;31) พบว่าความเครียดและความกระทบกระเทือนจิตใจอย่างรุนแรง ทำให้เกิดหรือกระตุ้นด่างขาว พบการเชื่อมต่อโดยตรงระหว่างปลายประสาทและ melanocyte บริเวณรอยโรคด่างขาว ได้มีการค้นพบสารสื่อประสาทหลายชนิดในผิวหนัง ที่ไปควบคุมการทำงานของ melanocyte ซึ่งช่วยสนับสนุนทฤษฎีนี้
6. Other theories มีทฤษฎีอื่นๆที่พยายามอธิบายการเกิดด่างขาว ได้แก่ ความผิดปกติของโครงสร้างและการทำงานของ rough endoplasmic reticulum ใน melanocyte บริเวณรอยโรคด่างขาว (32) การขาด melanocyte growth factor(33) การติดเชื้อไวรัสบางชนิด (34;35) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยบางอย่างที่มีผลกระตุ้นให้เริ่มเป็นด่างขาว ได้แก่ การเจ็บป่วย ความกระทบกระเทือนจิตใจอย่างรุนแรง การกระทบกระแทก (Koebnerization)

อาการแสดงทางคลินิกของโรคด่างขาว

อาการแสดงทางผิวหนังในโรคนี้จะมาด้วยผื่นราบสีขาว ขอบเขตชัดเจน ซึ่งแบ่งได้ดังนี้คือ

1. Focal vitiligo เป็นรอยโรคด่างขาวที่อยู่เฉพาะที่ มักมีขนาดเล็ก และจำนวนไม่มาก ส่วนใหญ่พบที่บริเวณใบหน้า คอ และลำตัว
2. Segmental vitiligo เป็นรอยโรคด่างขาวที่อยู่ข้างใดข้างหนึ่งของร่างกาย เรียงตัวในลักษณะ dermatomal distribution เป็นด่างขาวที่มีลักษณะพิเศษกว่าด่างขาวชนิดอื่น ซึ่งมีการดำเนินโรคที่ค่อนข้างคงที่ และไม่สัมพันธ์กับโรคที่มีความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ หรือโรคที่สัมพันธ์กับด่างขาวชนิดอื่นๆ โรคด่างขาวชนิดนี้มักเริ่มเป็นตั้งแต่อายุน้อย มีการดำเนินโรคที่ค่อนข้างคงที่ (stable) และไม่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ สาเหตุการเกิดโรคเชื่อว่ามาจากความผิดปกติของ neural peptides และผู้ป่วยเกือบครึ่งหนึ่งมักพบมีผมขาวร่วมด้วย(poliosis)
3. Acrofacial เป็นผื่นด่างขาวบริเวณรอบเล็บและบริเวณริมฝีปาก

4. Generalized vitiligo เป็นรอยโรคด่างขาวชนิดที่พบบ่อยที่สุด มีรอยโรคกระจายหลายตำแหน่ง มักจะสมมาตรกันทั้ง 2 ข้างของร่างกายและมักเป็นบริเวณ extensor surface ของร่างกายได้แก่ ข้อนิ้วมือ ข้อนิ้วเท้า ข้อศอก เข่า แต่บริเวณอื่นของร่างกายก็สามารถพบรอยโรคได้เช่นกัน การเกิด Koebnerization พบได้บ่อย มักพบบริเวณที่ถูกกระทบกระแทกหรือเป็นแผล บริเวณที่มีการไหม้แดด บริเวณที่ถูกกดรัด เช่น ขอบกางเกง หรือบริเวณที่เป็นปุ่มกระดูกนูน (bony prominences)
5. Universal vitiligo (Vitiligo universalis) เป็นด่างขาวชนิดที่มีรอยโรคกระจายทั่วตัวเป็นบริเวณกว้าง โดยเหลือผิวหนังที่มีสีผิวปกติอยู่น้อยมาก ซึ่งด่างขาวชนิดนี้มักสัมพันธ์กับกลุ่มอาการที่เรียกว่า Multiple endocrinopathy syndrome
6. Mucosal vitiligo พบรอยโรคเฉพาะบริเวณเยื่อบุเท่านั้น

ความผิดปกติทางผิวหนังอื่นที่อาจพบร่วมกับด่างขาว ได้แก่ ผมขาว ผมหงอกก่อนวัย ผมร่วงเป็นหย่อม ไฝชนิด Halo nevus ซึ่งผมขาวนั้นมีรายงานว่าพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 9 ถึงร้อยละ 45 ในผู้ป่วยที่เป็นด่างขาว และผมขาวที่บริเวณหนังศีรษะ อาจจะพบรอยโรคด่างขาวอยู่ในตำแหน่งเดียวกัน หรืออาจไม่พบรอยโรคด่างขาวอยู่บริเวณดังกล่าวก็ได้ ผมขาวที่พบเป็นบริเวณกว้างถือเป็นลักษณะเฉพาะที่บอกว่า มีโอกาสที่จะเกิด repigmentation ได้น้อย (poor prognosis) สำหรับการเกิดผมหงอกก่อนวัยพบได้มากถึงร้อยละ 37 ในผู้ป่วยด่างขาว ส่วนไฝชนิด Halo nevus นั้นพบได้ค่อนข้างบ่อย อาจพบเพียงตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่งก็ได้ ส่วนโรคผมร่วงเป็นหย่อมสามารถพบได้มากถึงร้อยละ 16

ความผิดปกติทางตาที่สามารถพบร่วมได้กับผื่นด่างขาว ได้แก่ ความผิดปกติของเม็ดสีที่บริเวณม่านตาและจอประสาทตา อาจจะพบม่านตาอักเสบ (Iritis) ได้ร้อยละ 5 ของผู้ป่วยด่างขาว แต่การมองเห็นของผู้ป่วยจะปกติ

Systemic diseases ที่อาจพบร่วมกับด่างขาวได้แก่ โรคที่ต่อมธัยรอยด์ทำงานมากผิดปกติ หรือ ทำงานน้อยผิดปกติ, โรคเบาหวาน, Addison's disease, pernicious anemia, lymphoma, leukemia และการติดเชื้อไวรัส HIV ในคนไข้ที่เป็น autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) ซึ่งมีความผิดปกติของ AIRE (autoimmune regulator) gene ก็พบว่ามีรอยโรคด่างขาวร่วมด้วยได้ถึงร้อยละ 13 ซึ่งมักจะเป็นด่างขาวชนิด universal โรคเบาหวานชนิดที่เริ่มเป็นในเด็กและชนิดที่เริ่มเป็นในผู้ใหญ่พบได้ร้อยละ 1 ถึง ร้อยละ 7.1 ในผู้ป่วยที่เป็นด่างขาว แต่ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมาก่อนแล้ว พบว่ามีรอยโรคด่างขาวเกิดขึ้นได้ร้อยละ 4.8

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยโรคด่างขาวนั้นดูจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นสำคัญ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเพื่อประเมินภาวะโรคอื่นที่สัมพันธ์กับโรคด่างขาวสามารถทำได้เช่น thyroid stimulating hormone level, antinuclear antibody, complete blood count ส่วนการตรวจพิเศษอย่างอื่นนั้นก็ขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษา

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ

พบว่าจำนวน melanocyte ลดลงมาก แต่ไม่หายไปหมดและอาจพบเซลล์เม็ดเลือดขาว (superficial perivascular lymphocytic infiltration)บริเวณขอบของรอยโรคหรือรอยโรคที่เป็นเริ่มแรก ในปี ค.ศ. 2008 Kim และคณะ(36) พบว่าผื่นด่างขาวมี basal hypopigmentation ร้อยละ 78 dermal melanophage ร้อยละ 11 และ dermal inflammation ร้อยละ 41 นอกจากนี้ยังพบว่าความหนาแน่นของ Langerhans' cell ในรอยโรคด่างขาวมีการเปลี่ยนแปลงได้หลายแบบ โดยอาจพบจำนวนลดลง ปกติ(37;38)หรือเพิ่มขึ้นได้ (39;40) และพบว่าการทำงานของ Langerhans' cell ก็ผิดปกติเช่นกัน ซึ่งทำให้เชื่อว่า Langerhans' cell อาจเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดด่างขาว

พยากรณ์โรค

โรคด่างขาวมีพยากรณ์โรคไม่แน่นอน ไม่สามารถคาดเดาได้ ในเริ่มแรกที่มีรอยโรคเล็กน้อยแต่ต่อไปอาจเกิดผื่นทั่วทั้งตัวก็เป็นได้

การรักษา

โรคนี้ใช้ระยะเวลานานในการรักษาและต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยเป็นอย่างมาก สิ่งที่สำคัญที่สุดในการรักษาผู้ป่วยด่างขาวคือ การอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจเกี่ยวกับโรคว่าเกิดจากอะไร การดำเนินโรคเป็นอย่างไร มีปัจจัยอะไรที่จะกระตุ้นให้รอยโรคเป็นมากขึ้น ควรจะปฏิบัติตัวอย่างไร มีวิธีการรักษาอย่างไรบ้างและการให้กำลังใจแก่ผู้ป่วย ปัจจุบันมีวิธีการรักษาโรคด่างขาวหลายวิธี ได้แก่

1. repigmentation โดยใช้ ยาทา topical glucocorticoids (41-46), topical immunomodurator (47-53), vit D3 analogues การฉายแสง ได้แก่ narrowband UVB phototherapy (54-58), PUVA (59-61), excimer laser (62-67)รวมทั้งการผ่าตัด ได้แก่ skin grafting (68;69)
2. depigmentation โดยใช้ 20% MBEH (monobenzylether of hydroquinone) cream, Q-switched alexandrite 755 nm laser (70)

3. การใช้ครีมกันแดดที่ SPF มากกว่า 30 เพื่อป้องกันผิวหนังไหม้จากแดดและลดผลข้างเคียงจากการทำลายผิวซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะ Koebner phenomenon ครีมกันแดดยังช่วยสามารถลดภาวะผิวคล้ำของผิวหนังบริเวณที่ใกล้เคียงด่างขาวไม่ให้ผื่นด่างขาวเห็นชัดเจนมากขึ้น
4. cosmetics เช่น การใช้ makeups, dyes (71-73) ผู้ป่วยหลายคนที่มีด่างขาวเฉพาะที่การใช้เครื่องสำอางแบบปกปิดเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโดยเฉพาะตำแหน่งหน้า คอ มือ ซึ่งเป็นส่วนที่อยู่นอกเสื้อผ้าปกคลุม
5. reassurance เน้นให้ผู้ป่วยเข้าใจในตัวโรค การดำเนินโรค การรักษา พยากรณ์โรค และเป็นกำลังใจให้ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยคลายความกังวลใจ (74-77)

Topical corticosteroids

มีการใช้ยาทาเฉพาะบริเวณที่เป็นรอยโรค ส่วนที่ได้ผลดีที่สุดคือ บริเวณใบหน้าตามด้วยคอและแขนขา ซึ่งยังไม่รู้สาเหตุว่าเพราะเหตุใดบริเวณใบหน้าจึงได้ดีที่สุด คาดว่าเกิดจากการที่สามารถดูดซึมยาได้ดีและมีจำนวนเซลล์เม็ดสีที่เหลืออยู่ปริมาณมาก (residual melanocytes)ในผิวปกติและรูขุมขน(hair follicle) หรือแม้แต่การที่เซลล์เม็ดสี (melanocytes)ที่มีการถูกทำลายสามารถกลับมาทำงานได้ง่ายขึ้น ซึ่งรอยโรคด่างขาวที่หน้ามักจะมีการ repigmentation แบบ dot-like follicular รอยโรคด่างขาวเฉพาะที่ในบางครั้งสามารถรักษาโดย high- potency fluorinated corticosteroid ประมาณ 1-2 เดือนหลังจากนั้นจึงลดลงเป็น lower-potency corticosteroid ในเด็กหรือผู้ป่วยที่มีรอยโรคในบริเวณกว้างจะใช้ medium-potency non-fluorinated corticosteroid ควรระวังในการใช้ topical steroids รอบเปลือกตา ซึ่งจะทำให้มีความดันลูกตาสูงขึ้นเกิดต้อหิน (glaucoma)ได้

การใช้ Wood's lamp ในการตรวจสามารถบอกการตอบสนองของการรักษา ถ้าไม่ตอบสนองภายในระยะเวลา 3 เดือนควรเปลี่ยนการรักษา ผลข้างเคียงของการใช้ corticosteroid คือ skin atrophy, telangiectases, striae, contact dermatitis ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อประเมินผลข้างเคียงดังกล่าว

Topical immunomodulators

ในปี ค.ศ. 2003 Lepe และคณะ (78) พบว่า topical tacrolimus สามารถใช้รักษาโรคด่างขาวได้ผลใกล้เคียงกับ clobetasol ต่อมาจากการศึกษาพบว่า ยา tacrolimus จัดอยู่ในกลุ่ม macrolide immunomodulator โดยกลไกการออกฤทธิ์ คือ ยับยั้งการทำงานของ calcineurin ซึ่งเป็น cofactor ในการเกิด dephosphorylation ที่ nuclear factor ของ activated T cells (NF-AT)

โดย NF-AT เป็นตัวทำให้เกิด gene transcription ของ cytokines หลายชนิด interleukin (IL) 2, 3, 4, 5, TNF –α , IFN –γ และ GM-CSF ในปี ค.ศ.2005 Lan และคณะศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยา tacrolimus เพิ่มเติมพบว่า tacrolimus ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ melanocyte growth and migration ซึ่งสอดคล้องกับ Kang และ Choi ในปี ค.ศ. 2006(79;80) ดังนั้นยา tacrolimus จึงสามารถใช้ในการรักษาโรคด่างขาว(81) โดยมีการตอบสนองที่ได้ผลดีที่สุดที่บริเวณหน้าและคอ ผลข้างเคียงพบได้ในช่วงแรกคืออาการแสบร้อนในบริเวณที่ทายา ปัจจุบันยังไม่พบความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งแต่แนะนำให้ใช้ครีมกันแดดระหว่างที่ทำการรักษาด้วย(82;83)

Topical calcipotriol

ในปี ค.ศ. 2008 Amano และคณะ (84)ได้รายงานผู้ป่วย vitiligo ด้วยการทา 0.0002 % tacalcitol ointment ตามด้วยการตากแดดตอนเช้าพบว่ามี repigmentation เกิดขึ้น ในขณะที่การทา 0.0002 % tacalcitol ointment อย่างเดียวไม่เกิด repigmentation เลย ต่อมา Leone และคณะ (85)ทำการศึกษาพบว่า การใช้การทา tacalcitol cream ร่วมกับการฉายแสง narrowband UVB สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการฉายแสง narrowband UVB อย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lu-yan และคณะ (86) อีกทั้งยังพบว่าการใช้ 0.005% topical calcipotriol ได้ผลการเกิด repigmentation ในบางคน บางครั้งใช้ร่วมกับ corticosteroid ทำให้ onset of repigment เร็วขึ้นได้

Pseudocatalase catalase

เป็น enzyme ที่เจอได้ในผิวหนังปกติและลดลงเมื่อถูกทำลายในสภาวะ free radical และมีรายงานว่าลดลงในผิวหนังของผู้ป่วย vitiligo จึงมีการทดแทนโดยใช้การทาครีมที่มีส่วนผสมของ pseudocatalase ร่วมกับการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบี (87;88)พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเม็ดสีเพิ่มขึ้นที่ตำแหน่ง หน้า คอ ลำตัว แขนขา แต่ในส่วนมือและเท้าไม่ตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้ยังมีการใช้สาร antioxidant ร่วมกับการฉายแสง (89-91) ในการรักษาผู้ป่วยด่างขาวอีก ซึ่งพบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยบางราย ส่วนบางรายทำให้มีรอยโรคมากขึ้น

ยารักษาในปัจจุบัน ได้มีวิธีการรักษาใหม่เช่น การทา prostaglandin E (PGE2)(92) โดยการศึกษาพบว่าการทาเจลที่มีส่วนผสมของ PGE2 ในผื่นด่างขาววันละครั้ง เป็นเวลานาน 6 เดือน มีผู้ป่วยหายเป็นปกติ 15 ราย ผู้ป่วยมีเม็ดสีเพิ่มขึ้นบางส่วน 3 ราย และผู้ป่วยไม่มีเม็ดสีเกิดขึ้นเลย 6 ราย

Systemic immunosuppressive drugs

ยาในกลุ่ม immunosuppressive drugs มีผลข้างเคียงค่อนข้างมากและปรับยาค่อนข้างยากในการรักษาโรคด่างขาว อย่างไรก็ตามก็มีการนำ corticosteroid มาใช้แบบ pulse therapy เพื่อป้องกันการลามของรอยโรคในระยะลุกลาม

การรักษาด่างขาว(vitiligo)ต้องใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกันจึงจะมีประสิทธิภาพและการที่จะประสบผลสำเร็จยังขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างคือ ชนิดและความรุนแรง ตำแหน่งของรอยโรค ระยะเวลาการเกิดโรค ชนิดของสีผิว ความร่วมมือเอาใจใส่ในการรักษาของผู้ป่วยเองอีกด้วย ปัจจุบันการรักษาโดยวิธีการฉายแสง (phototherapy) มาใช้ในการรักษาอย่างกว้างขวางโดยได้มีการใช้ร่วมกับการทายาหลายอย่างเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการเกิด repigmentation

Narrowband UVB phototherapy

มีกลไกการรักษาคือ เป็น immunosuppressive properties ยับยั้งการ induction และ secretion ของ cytokines IL- 1,- 6, PGE- 2, TNF- α , endothelin-1, IL-1 α, tyrosinase ทำให้เกิด T cell apoptosis และยังทำให้ inactive melanocyte ที่อยู่ใน outer root sheath ของ hair follicles เกิด proliferation and migration ไปที่ผื่น vitiligo ดังนั้น narrowband UVB phototherapy ถือเป็น treatment of choice ของผู้ป่วย vitiligo เนื่องจากให้ประสิทธิภาพสูงในการรักษา ค่าใช้จ่ายต่ำ และมีผลข้างเคียงน้อย ต่อมาพบว่าการฉายแสง narrowband UVB มีฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกันมากกว่าการฉายแสง broadband UVB ดังนั้นการฉายแสง narrowband UVB จึงใช้เป็นวิธีแรกในการรักษาผู้ป่วยด่างขาวชนิดที่เป็นทั่วตัว

Psoralen and ultraviolet A therapy

การใช้ methoxypsoralen ร่วมกับการฉายแสงอัลตราไวโอเลตเอ (UVA) มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยและต้องฉายแสงบ่อยและนานหลายเดือน มีกลไกในการรักษาคือ เมื่อฉายแสง UVA psoralen จะทำพันธะกับ DNA และยับยั้งการเกิด cell replication แล้วจึงทำให้เกิดการสร้างเม็ดสี (repigmentation) โดยยังไม่ทราบกลไกแน่นอน เชื่อว่า PUVA กระตุ้นการทำงานของ tyrosinase activity ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้างเม็ดสี (melanin) และเพิ่มการสร้างเซลล์เม็ดสี (melanogenesis) อีกทั้งยังลดการ expression ของ vitiligo associated melanocyte antigen

อีกทั้งในรอยโรคด่างขาว melanocyte ที่อยู่ใน bulb และ infundibulum ของ hair follicle ถูกทำลาย แต่ในส่วน lower middle portion ของ hair follicle นั้น PUVA จะกระตุ้นเซลล์เม็ดสี (melanocyte)ที่อยู่ในเส้นผมให้เคลื่อนมายัง epidermis มาอยู่รอบๆรอยโรคด่างขาว

Topical PUVA ใช้ในผู้ป่วยด่างขาวที่มีรอยโรคน้อยกว่าร้อยละ 20 ผลข้างเคียงนอกจากทำให้รอยโรคที่ทายามีสีผิวคล้ำขึ้น(hyperpigmentation)แล้ว ยังทำให้มีอาการคันมาก เกิด phototoxic การรับประทาน psoralen จะใช้เมื่อไม่ตอบสนองต่อการทา psoralen ส่วนผลการรักษานั้นพบว่าเกิด repigmentation ถึงร้อยละ70 ถึงร้อยละ 80 พบว่าที่หน้า ลำตัว แขนขา จะตอบสนองดีแต่ในบริเวณแขนขาส่วนปลายจะตอบสนองไม่ดี

Depigmentation

20% MBEH (monobenzylether of hydroquinone) cream ใช้ในอเมริกาและยุโรป โดยนำมาทำการฟอกสีผิวที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยที่เป็นด่างขาวทั้งตัวหรือผู้ป่วยที่มีรอยโรคปริมาณมาก monobenzone เป็น phenolic toxin จะทำลายเซลล์เม็ดสี(melanocyte) ใช้ในความเข้มข้นร้อยละ 20 ถึง 40 ซึ่งต้องหลีกเลี่ยงการสัมผัสโดยตรงกับผิวหนังบริเวณอื่น 1 ชั่งโมงหลังทายา ไม่เช่นนั้นอาจเกิดรอยโรคด่างขาวบริเวณอื่นได้ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น คือ ระคายเคืองผิวหนังและทำให้เกิด allergic sensitization

Skin grafting

มีหลายรูปแบบคือ

Autologous thin thiersch grafting

คือ thin split thickness skin graft จะนำผิวปกติที่เป็น donor site โดย วิธี scalpel หรือการนำ dermatome ไปแทนที่บริเวณรอยโรคด่างขาวที่เป็น recipient site ซึ่งเตรียมไว้โดยวิธี dermabrasion แต่ปัจจุบันมีการทำประยุกต์ใช้ mechanical dermatome ได้ผลดีเช่นกัน และใช้ได้ดีที่บริเวณริมฝีปาก ข้อดีคือ สำหรับรอยโรคขนาดใหญ่และใช้ระยะเวลาทำหัตถการในเวลาอันสั้น อย่างไรก็ตามการทำหัตถการนั้นจำเป็นต้องดมยาสลบ(general anesthesia)และมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลเป็นนูนทั้งผิวหนัง donor site และ recipient site

Suction blister grafts

การแยกผิวหนังชั้น epidermis กับ dermis โดยใช้วิธีดูด (suction blisters) ซึ่งมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 2 ถึง 2.5 เซนติเมตร เสร็จแล้วนำ graft มาวางบริเวณรอยโรคด่างขาว

(recipient site) ซึ่งทำให้เกิดแผลโดยพ่นไนโตรเจนเหลว repigmentation จะเกิดขึ้นประมาณ 3 ถึง 6 เดือน หลังทำ ข้อดีคือวิธีนี้ทำให้เกิดแผลเป็นนูนน้อยมาก

Autologous mini-punch grafts

การใช้ punch ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.20 ถึง 1.25 มิลลิเมตร จาก donor site ทำเป็น full thickness punch grafts นำมาวางในรอยโรคด่างขาว (recipient site) ขนาด 4 ถึง 5 มิลลิเมตร ตามความเหมาะสม จึงทำให้มีลักษณะเหมือน cobblestoning (trap door)

Transplantation of cultured autologous melanocytes

วิธีนี้ใช้การเพาะเลี้ยงเซลล์เม็ดสี (melanocyte) จากผิวหนังปกติบริเวณเล็กน้อยมาเลี้ยงให้ได้หลายเซลล์เพื่อใช้ในรอยโรคบริเวณกว้าง ข้อเสียคือ มีความซับซ้อนและต้องมีระบบเพาะเลี้ยงซึ่งมีราคาสูง ส่วนมากมีเฉพาะโรงพยาบาลใหญ่ๆ หรือโรงเรียนแพทย์

ตารางที่ 2 แสดงหลักการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว

Treatments for Vitiligo				
	Topical	Physical	Systemic	Surgical
First line	●Corticosteroid ●Calcineurin inhibitors	●Ultraviolet B (narrowband) ●Systemic psoralen and ultraviolet A light		
Second line	●Calcipotriol	●Topical psoralen and ultraviolet A light Excimer laser	●Corticosteroid (pulse therapy)	●Grafting melanocyte transplant

การป้องกัน

ไม่มีการป้องกันการเกิดผื่นด่างขาว แต่มีการใช้ systemic steroid หรือแม้แต่ topical pseudocatalase ในการชะลอการเกิดผื่นในขณะที่อาการของโรคกำเริบ

ในปี ค.ศ. 1997ในการศึกษาของ Westerhof และ Nieuweboer-Krobotova (93) พบว่า ร้อยละ 67 ของผู้ป่วยด่างขาวที่รักษาด้วย narrowband UVB phototherapy มี repigmentation เมื่อเทียบกับ ร้อยละ 46 ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย topical PUVA ที่มี repigmentation ซึ่งทั้งสองกลุ่มนี้ใช้เวลารักษา 4 เดือนเท่าๆกัน ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การรักษาโดย narrowband UVB phototherapy นั้น ผู้ป่วยมี repigmentation เร็วกว่าและไม่ต้องเสี่ยงกับผลข้างเคียงจาก PUVA อีกด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Bhatnagar และคณะในปี 2007 (94)

ต่อมาในปี ค.ศ. 2000 Njoo และคณะ ได้มีการศึกษาในเด็กพบว่า narrowband UVB phototherapy มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นด่างขาว (95) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kanwar และคณะในปี ค.ศ.2005 (96) และมีการวิจัยอื่นๆที่สนับสนุนว่า narrowband UVB phototherapy มีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยด่างขาวและโรคผิวหนังชนิดอื่นๆ(97-99) และยังปลอดภัยในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์อีกด้วย(100;101)

ในปี ค.ศ. 1998 ได้มีการทำ Meta-analysis ในผู้ป่วยที่เป็น generalized Vitiligo พบว่า narrowband UVB phototherapy ให้ผลการรักษาดีที่สุดเมื่อเทียบกับ nonsurgical therapies อื่นๆ (102) ดังนั้น narrowband UVB phototherapy จึงถือเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุดในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น generalized vitiligo(103)

จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย narrowband UVB phototherapy ตั้งแต่ช่วงแรกที่เป็นโรคด่างขาวจะมี repigmentation ดีกว่าผู้ป่วยที่เป็นด่างขาวมานานแล้ว(104) แต่ในบางการวิจัยพบว่าผลก็ไม่เป็นไปตามนั้นในผู้ป่วยทุกราย (105) นอกจากนี้แต่ละบริเวณก็ตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน โดยพบว่าที่บริเวณหน้าและคอ ตอบสนองต่อการรักษาดีที่สุด รองลงมาคือที่ ลำตัว ต้นแขน ต้นขา ส่วนบริเวณที่มี hair follicle น้อย (มือ เท้า ปุ่มนูนกระดูก) ตอบสนองต่อการรักษาน้อยที่สุด ซึ่งผลการวิจัยสอดคล้องกันทั้งในการวิจัยที่ใช้การรักษาโดย PUVA(106), broadband UVB(107), และ narrowband UVB phototherapy(1,2,4) นอกจากนั้นการตอบสนองต่อการฉายแสงนั้นยังขึ้นอยู่กับตำแหน่ง skin type อายุ เพศ ระยะเวลาของการเป็นด่างขาว การตอบสนองต่อการฉายแสงที่ผ่านมา(65;108-114)

Targeted phototherapy คือการฉายแสงเฉพาะที่บริเวณรอยโรคด่างขาวเท่านั้น ใช้ในคนไข้ที่มีรอยโรคเฉพาะบางบริเวณโดยผู้ป่วยจะได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าการฉายรังสีโดยเข้าตู้ฉายทั้งตัวจึงมีผลข้างเคียงน้อยกว่าแบบฉายทั้งตัว ในปี ค.ศ.1999 Lotti และคณะ (115)พบว่าการใช้ UVB microphototherapy มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคด่างขาวชนิด segmental vitiligo อีกทั้งในปี ค.ศ.2003 จากการศึกษาของ Menchini และคณะ(116) พบว่าการใช้ narrowband UVB microphototherapy มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคด่างขาวโดยไม่มีผลข้างเคียง เหมาะสำหรับ

ผู้ป่วยที่มีรอยโรคด่างขาวน้อยกว่าร้อยละ 30 ต่อมาในปี ค.ศ. 2008 Asawanonda และคณะได้ศึกษาพบว่าการใช้ targeted broadband UVB phototherapy นั้นมีให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับ targeted narrowband UVB phototherapy ในผู้ป่วย non- segmental vitiligo โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มมี repigmentation ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4

สำหรับ monochromatic 308 nm excimer laser เป็นการฉายแสงเฉพาะที่คล้ายกับการฉายแสง narrowband UVB ได้นำมาใช้ในการรักษาด่างขาว โดยจากการศึกษาของ Spencer และคณะ(117) พบว่าการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาวโดย targeted phototherapy with 308 nm excimer laser มี onset of repigmentation เร็วกว่าและลดจำนวนครั้งของการรักษาอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับ narrowband UVB phototherapy ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Casacci และคณะ(118) และ Hong และคณะ(119)

ต่อมา Esposito และคณะ(120) ได้ศึกษาในผู้ป่วย 24 คนระยะเวลา 9 เดือนโดยใช้ excimer laser รักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว 2 ครั้งต่อสัปดาห์พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 7 คนที่มี repigmentation มากกว่าร้อยละ 75 ผู้ป่วย 6 คนมี repigmentation อยู่ระหว่างร้อยละ 25 ถึงร้อยละ 75 ผู้ป่วยจำนวน 6 คนมี repigmentation น้อยกว่าร้อยละ 25 และจำนวน 5 คนที่ไม่มี repigmentation เลย เป็นที่น่าสังเกตว่าบริเวณที่มี repigmentation มากที่สุดคือ หน้า คอ หน้าอก บริเวณที่มี repigmentation ค่อนข้างช้าคือ ท้อง หลัง แขนขา และไม่มี repigmentation เลยคือ มือและนิ้ว นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยที่สำคัญต่อการเกิด repigmentation คือ ชนิดและความรุนแรงของโรคด่างขาว ระยะเวลาการเกิดรอยโรค จำนวนครั้งของการรักษา ชนิดของสีผิว (skin phototype) การมาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอและตำแหน่งของด่างขาว เป็นปัจจัยที่สำคัญมากที่สุดซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Asawanonda และคณะในปี ค.ศ.2006(121)

ในด้านยาทานั้น ในปี ค.ศ. 2003 Lepe และคณะ (122)ได้ทำการศึกษา การใช้ 0.1% tacrolimus ointment เปรียบเทียบกับ 0.05% clobetasol cream ในการรักษาผู้ป่วย vitiligo ในเด็ก 20 คน พบว่าการใช้ 0.1% tacrolimus ointment มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ 0.05% clobetasol cream แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ดังนั้นการใช้ยาทา tacrolimus จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา vitiligo ในเด็ก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Silverberg และคณะในปี ค.ศ.2004 (123)ต่อมา Choi และคณะ (124)ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย vitiligo ทั้งหมด 79 คน พบว่าการใช้ topical immunomodulators มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ topical steroids แต่ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย topical immunomodulators มี onset of repigmentation เร็วกว่า topical steroids อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี ค.ศ.2008 Hartmann และคณะ (125;126)พบว่า การใช้ tacrolimus แบบ occlusion polyurethane film และ hydrocolloid film ในรอยโรคเป็นด่างขาวบริเวณหน้าแข้งให้ผลในการเกิด repigmentation ดีกว่าการทา tacrolimus แบบปกติถึง 2 เท่า และพบว่าการใช้ hydrocolloid film มีประสิทธิภาพมากกว่า polyurethane film อีกทั้งพบว่าการใช้ยาทาทาโครลิมัสวันละสองครั้งเช้าเย็นที่บริเวณหน้าและคอ มีการตอบสนองดีที่สุด และยังมีรายงานการใช้ร่วมกับอัลตราไวโอเลตบีจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาด่างขาวในเด็กซึ่งปลอดภัยกว่าการใช้ corticosteroids

ในปี ค.ศ. 2003 Castanedo-Cazares และคณะ(127)ได้มีการใช้ narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ topical tacrolimus ผลการรักษาพบว่า มี repigmentation ถึงร้อยละ 95 ภายหลังการรักษา 3 เดือนในผู้ป่วยที่เป็น chronic vitiligo ต่อมาในปี ค.ศ. 2006 Mehrabi และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 9 คนที่เป็น generalized vitiligo ภายในเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบการใช้ narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ topical tacrolimus พบว่ามีประสิทธิภาพสูงกว่าการรักษาด้วย narrowband UVB monotherapy แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Fai และคณะในปี ค.ศ.2006(128-130)

การศึกษาของ Passeron และคณะ (131) ในปี ค.ศ. 2004 เปรียบเทียบ การใช้ 308 nm excimer laser ร่วมกับการทา tacrolimus และ 308 nm excimer laser อย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยด่างขาว พบว่าการรักษาโดยใช้ 308 nm excimer laser ร่วมกับการทา tacrolimus ให้ผลในการเกิด repigmentation ดีกว่า 308 nm excimer laser อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 14 คนในระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยผื่นด่างขาวทั้งหมดมี 43 ผื่น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี Skin phototype II และ III มีการฉายแสงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทั้งหมด 24 ครั้ง พบว่าเกิด repigmentation มากกว่าร้อยละ 75 ถึงร้อยละ 70 ในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser ร่วมกับการทา tacrolimus เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser อย่างเดียว คือ ร้อยละ 20 ศึกษาในบริเวณตำแหน่ง UV-sensitive areas (หน้า คอ ลำตัว แขนขาส่วนที่ไม่ใช่ปุ่มนูนกระดูก)และ UV-resistant areas(แขนขาในส่วนปุ่มนูนกระดูกเช่น ข้อเข่า ข้อศอก ข้อมือ) ผู้ป่วยเริ่มมี repigmentation หลังการรักษาเพียง 10 ครั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser ร่วมกับการทา tacrolimus และ12 ครั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser อย่างเดียว

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Kawalek และคณะ (132)ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2004 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคด่างขาวจำนวน 6 คน ในระยะเวลา 10 สัปดาห์โดยทำการรักษา 24 ครั้ง มีรอยโรคด่างขาวที่ทำการศึกษาทั้งหมด 20 รอยโรค อยู่คนละข้างของร่างกาย โดยผู้ป่วยทั้งหมดมี skin phototype I ถึง V รักษาโดยใช้ 308 nm excimer laser ร่วมกับ topical tacrolimus ซึ่งผลที่

ได้พบว่า ได้ผลดีกว่าการรักษาโดย 308 nm excimer laser ร่วมกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยรอยโรคทั้งหมดมีตำแหน่งอยู่ในบริเวณ หน้า คอ แขนขาบริเวณข้อมือ ข้อศอกและข้อเข่า ผู้ป่วยเริ่มมี repigmentation หลังการรักษาเพียง 13 ครั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser ร่วมกับ topical tacrolimus และ 16 ครั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser ร่วมกับยาหลอก ซึ่งผลก็สอดคล้องกับการศึกษาของ Passeron และคณะ (133)

ในปีค.ศ. 2008 Lotti และคณะ (134) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคด่างขาวทั้งหมด 458 คน ระยะเวลา 6 เดือน โดยได้เปรียบเทียบการใช้ combination treatment ของการรักษาด้วย 311 nm narrowband microphototherapy ร่วมกับการทายาหลายๆชนิดคือ 0.1% tacrolimus ointment , 1% pimecrolimus cream , 0.05% betamethasone dipropionate cream , calcipotriol ointment และ 10% l-phenylalanine cream พบว่า การใช้การรักษาแบบ combination ได้ผลดีกว่าการใช้การรักษาด้วยการฉายแสง 311 nm narrowband microphototherapy อย่างเดียว และพบว่าการใช้การรักษาโดย 311 nm narrowband microphototherapy ร่วมกับการทายา 0.05% betamethasone dipropionate cream ให้ผลการรักษาดีที่สุด และเริ่มมี repigmentation หลังการรักษาประมาณ 2 เดือน

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยรังสี UVB

1. ผลข้างเคียงเฉียบพลัน (Acute adverse effects)

ผลข้างเคียงเฉียบพลันของการรักษาด้วยรังสี UVB ที่สำคัญ ได้แก่ อาการแดงเล็กน้อย ผิวแห้งบริเวณที่ฉายแสง อาการคัน การเกิดอาการแสบจากผิวหนังไหม้แดด (sunburn reaction) และการเกิด Koebnerization จากผิวหนังไหม้แดด โดยทั่วไปมักจะใช้รังสี UVB ในขนาดที่ทำให้เกิดอาการแดงเล็กน้อย (erythemogenic dose) ในการรักษาผู้ป่วยแต่ต้องพยายามไม่ให้เกิดอาการไหม้ อย่างไรก็ตามอาการแสบไหม้จากการฉายแสงย่อมเกิดได้ ซึ่งอาการดังกล่าวสามารถหายได้เองหลังจากมีการปรับลดขนาดแสงหรือให้ทาครีมบำรุงผิวร่วมด้วย หรืออาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม non steroid anti-inflammatory drugs หรือ corticosteroid ในรายที่มีอาการมาก สำหรับผลข้างเคียงต่อตานั้น รังสี UVB อาจทำให้เกิด เยื่อบุตาอักเสบ และ กระจกตาอักเสบ(135) ดังนั้นจึงต้องให้ผู้ป่วยสวมแว่นตาป้องกันรังสี UVB ทุกครั้งที่ฉายแสง

2. ผลข้างเคียงเรื้อรัง (Chronic adverse effects)

ผลข้างเคียงเรื้อรังที่เกิดจากรังสี UVB ได้แก่ ผิวหนังชราจากแสงแดดและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้น อาการทางคลินิกของผิวหนังเสื่อมจากแสง (photoaging) ได้แก่ ผิวหนังหยาบเหี่ยวย่น หย่อนยาน ถลอกง่าย ผิวบาง มีการเปลี่ยนแปลงของสีผิวกระดำกระด่าง และเส้นเลือดฝอยขยายตัว(telangiectases)(136) ซึ่งทั้งรังสี UVB และ UVA มีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดอาการดังกล่าว

สำหรับการเกิดมะเร็งในผิวหนังยังไม่มีรายงานการเกิดมะเร็งผิวหนังในผู้ป่วยโรคด่างขาวที่รักษาด้วย narrowband UVB phototherapy นอกจากนี้ narrowband UVB นั้น ได้มีการใช้ในทวีปยุโรปและอเมริกามานานกว่า10 ปีแต่ยังไม่มีรายงานของการเกิดมะเร็งผิวหนังในคน(137) มีรายงานการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma ในผู้ป่วยด่างขาวที่รักษาด้วย PUVA (138-140)มีการศึกษาพบว่า การใช้ narrowband UVB และ broadband UVB มีโอกาสเกิดเป็นมะเร็งผิวหนังน้อยกว่าการรักษาโดย PUVA มาก(141)

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยทาโครลิมัส

โดยส่วนใหญ่จะพบอาการข้างเคียงเฉพาะบริเวณที่ทายาคือแสบร้อน (burning sensation) พบได้ ร้อยละ 47 อาการคัน ร้อยละ24 แดง ร้อยละ 12 (142) ซึ่งจะเกิดขึ้นในช่วงแรกที่ทายา และหายได้เองภายใน 1 สัปดาห์ ส่วนอาการข้างเคียงในระยะยาวนั้นในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาทาทาโครลิมัสกับมะเร็งผิวหนัง(143;144)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental research) เป็น prospective randomized evaluator blind study โดยผู้ป่วยเองทราบว่ารอยโรคตำแหน่งใดรักษาด้วยวิธีใดเนื่องจากผู้ป่วยต้องเป็นผู้ทายาเองในตำแหน่งที่ทำการศึกษา สำหรับผู้ประเมิน degree of repigmentation จะเป็นคนละบุคคลกับผู้วิจัย โดยที่ผู้วิจัยจะเขียนรหัสตัวอักษรแทนการรักษาทั้ง 2 กลุ่มบริเวณรอยโรคที่ทำการศึกษา ลงในฟอร์มการบันทึกผล ซึ่งผู้ประเมินจะไม่ทราบการรักษาของแต่ละรหัสอักษรที่แสดง

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

1. ประชากรเป้าหมาย (target population) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคด่างขาว
2. ประชากรตัวอย่าง (sample population) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคด่างขาว ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น stable vitiligo ที่มีรอยโรคที่มีขนาดใกล้เคียงกันบริเวณเดียวกันอย่างน้อย 2 รอยโรค และมีขนาดอย่างน้อย 2x2 เซ็นติเมตร
3. หยุดการรักษาด้วยวิธีอื่นอย่างน้อย 1 เดือน
4. ผู้ป่วยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา immunosuppressive drugs , photosensitive drugs
2. ผู้ที่มีประวัติ hypertrophic scar, melanoma
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น lupus erythematosus, solar urticaria, polymorphous light eruption, chronic actinic dermatitis, xeroderma pigmentosum
4. ผู้ป่วยที่มี spontaneous repigmentation หรือ depigmentationในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา
5. แพ้ยา tacrolimus

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกระหว่างการศึกษา

1. ผู้ป่วยสามารถออกจากการศึกษาได้โดยสมัครใจ
2. ผู้ป่วยขาดการนัดฉายแสงมากกว่า 6 ครั้ง
3. ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาอย่างรุนแรงได้แก่ ผิวหนังไหม้ แดงพุพองอย่างมาก

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่เป็นโรคด่างขาวทุกรายที่มาทำการรักษาที่แผนกผิวหนังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เข้าได้กับเกณฑ์การศึกษา จากนั้นเลือกรอยโรคที่อยู่บริเวณเดียวกัน ข้างเดียวกัน ที่มีขนาดใกล้เคียงกัน 2 รอยโรค สุ่มเลือกรอยโรคหนึ่งทำการรักษาโดยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับทา tacrolimus อีกรอยโรคหนึ่งรักษาโดยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมโดยวิธี simple randomization โดยการโยนเหรียญ

เนื่องจากเคยมีการวิจัยที่เคยทำการเปรียบเทียบระหว่าง 308 nm excimer laser ซึ่งเป็น targeted phototherapy ร่วมกับ topical tacrolimus และ 308 nm excimer laser monotherapy ในการรักษาผู้ป่วย vitiligo คือ การวิจัยของ Passeron และคณะ จึงได้นำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการคำนวณ sample size โดยใช้สูตร

$$n \text{ pair} = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2}{d^2} \quad \text{แทนค่า} \quad n \text{ pair} = \frac{(1.64+1.28)^2(1.11)}{(0.85)^2} = 13.09$$

โดยกำหนด $\alpha = 0.05$ $Z_\alpha = 1.64$ (one tailed), Power = 90% $Z_\beta = 1.28$

กำหนดให้ σ^2 = variant of difference = $SD_d^2 = 1.11$

d^2 = mean of difference (ผลต่างที่เราต้องการ) = 0.85

n pair คือ 13 คู่ คำนวณ N* (drop out rate = 20%) 15 คู่ ดังนั้นในการวิจัยนี้ จะเก็บ Sample size ทั้งหมด 15 คู่หรือมากกว่าโดยเมื่อสิ้นสุดการ วิจัยแล้วต้องมี sample size อย่างน้อย 13 คู่

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

เก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล และการถ่ายภาพผู้ป่วยทั้งก่อนทำการรักษาและหลังทำการรักษา (โดยถ่ายภาพทุก 4 สัปดาห์) แล้วนำมาประเมินร้อยละของ repigmentation โดยแบ่งเป็น 9 ระดับ คือ

ระดับ -4 มี depigmentation 76-100 %
ระดับ -3 มี depigmentation 51-75%
ระดับ -2 มี depigmentation 26-50 %
ระดับ -1 มี depigmentation 1-25 %
ระดับ 0 มี repigmentation 0%
ระดับ 1 มี repigmentation 1-25%
ระดับ 2 มี repigmentation 26-50%
ระดับ 3 มี repigmentation 51-75%
ระดับ 4 มี repigmentation 76-100%

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ผู้วิจัยชี้แจงถึงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย และประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับโดยผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการวิจัย จะต้องสามารถมาฉายแสงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ต่อเนื่องกันได้ (compliance)
2. ผู้วิจัยทำการซักประวัติ บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล ตรวจร่างกายอย่างละเอียด เพื่อดูว่ารอยโรคเข้าได้กับ inclusion criteria และไม่มี exclusion criteria แล้วให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย โดยผู้ป่วยสามารถถอนตัวออกจากการวิจัยเมื่อใดก็ได้
3. ถ่ายรูปรอยโรคด่างขาวบริเวณที่เลือกทำการศึกษา ก่อนทำการวิจัย และทุก 4 สัปดาห์เพื่อนำมาใช้ในการประเมิน degree of repigmentation
4. ให้ผู้ป่วยหยุดทายาทุกอย่างบริเวณรอยโรคที่จะทำการวิจัยเป็นเวลา 1 เดือนก่อนทำการวิจัยเพื่อป้องกันการเกิด co-intervention
5. สุ่มเลือกรอยโรคที่จะทำการวิจัยโดยวิธี simple randomization โดยแบ่งรอยโรคออกเป็นสองกลุ่มคือกลุ่ม A จะรักษาโดยใช้ targeted narrowband UVB phototherapyร่วมกับการทายา 0.1 % topical tacrolimus ointment และกลุ่ม B จะรักษาโดยใช้ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว

6. ให้ผู้ป่วยทายา 0.1 % topical tacrolimus ointment วันละ 2 ครั้งในรอยโรคกลุ่ม A ส่วนกลุ่ม B ไม่ต้องทายา จนครบ 12 สัปดาห์ โดยในการมาฉายแสงแต่ละครั้งผู้วิจัยมีการซักถามว่าผู้ป่วยทายาบริเวณรอยโรคใดเพื่อประเมิน compliance ของผู้ป่วย
7. นัดผู้ป่วยเพื่อมาฉายแสง targeted narrowband UVB phototherapyสัปดาห์ละ 2 ครั้ง จนครบ 12 สัปดาห์ สำหรับการฉายแสงนั้น ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้ฉายแสงคนเดียว จึงไม่มีการสับสนในเรื่องการฉายแสงสลับตำแหน่ง นอกจากนี้ก่อนทำการฉายแสงทุกครั้ง ผู้ทำการวิจัยจะทำการ calibrate เครื่องฉายแสงเพื่อป้องกันการเกิด exposure ที่มากหรือน้อยเกินไป (minimize bias in exposure) และปริมาณแสงที่ได้รับมีความแน่นอนและถูกต้อง (reliability and precision)
8. นัดผู้ป่วยมาติดตามผลเพื่อประเมิน degree of repigmentation โดยการถ่ายภาพทุก 4 สัปดาห์ และสอบถามอาการข้างเคียงของการรักษา
9. ประเมินผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการวิจัย โดยแพทย์ผิวหนัง 1 ท่าน ซึ่งจากการศึกษาคล้ายกันก่อนหน้านี้มีการประเมิน degree of repigmentation และหาค่า interobservor ของแพทย์ 3 ท่าน พบว่าสอดคล้องกันดี จึงได้ให้แพทย์ 1 ใน 3 ท่านนั้นมาประเมินผลการรักษาในการศึกษานี้ โดยแพทย์ท่านนั้นไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธีใด (blind assessment)เพื่อป้องกัน bias ที่เกิดขึ้น และประเมิน degree of repigmentation โดยแบ่งเป็น 9 ระดับดังกล่าวข้างต้น แล้วนำมาคำนวณความแตกต่างของการเกิด repigmentation โดยใช้สถิติ Wilcoxon signed-rank test

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยจะทำการรวบรวมและบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยได้แก่ ชื่อ นามสกุล อายุ เพศ ประวัติการแพ้ยา ประวัติการแพ้แสง ยาที่ใช้ประจำ โรคประจำตัว ประวัติโรคด่างขาวในครอบครัว ประวัติสัมผัสสารเคมีก่อนมีผื่นด่างขาว ระยะเวลาที่เป็นโรคด่างขาว skin phototype ชนิดของด่างขาว ตำแหน่งของด่างขาว การมีขนสีขาว ร้อยละของพื้นที่รอยโรคทั้งหมด ประวัติการรักษาในอดีต โรคที่พบร่วมด้วย และพิจารณาว่าผู้ป่วยทุกคนเข้าได้กับเกณฑ์ของ inclusion criteria และไม่มี exclusion criteria ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับการถ่ายรูปบริเวณรอยโรคที่ทำการวิจัย ก่อนทำการวิจัยและ ทุก 4 สัปดาห์ จนครบ 12 สัปดาห์ นอกจากนี้ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับการรักษา ผู้ดำเนินการวิจัยจะบันทึกข้อมูลของปริมาณแสงที่ผู้ป่วยได้รับ ผลการตอบสนองต่อการรักษา และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นลงในใบบันทึกข้อมูล จากนั้นจึงเก็บรวบรวมข้อมูลลงในโปรแกรม Microsoft Excel และ SPSS for Windows version 16.0

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. ข้อมูลเชิงคุณภาพ
   1.1. เพศ ประวัติการแพ้ยา ประวัติการแพ้แสง ยาที่ใช้ประจำ โรคประจำตัว ประวัติโรคด่างขาวในครอบครัว ประวัติสัมผัสสารเคมีก่อนมีผื่นด่างขาว skin phototype ชนิดของด่างขาว ตำแหน่งของด่างขาว ประวัติการรักษาในอดีต การมีขนสีขาว โรคที่พบร่วมด้วย โดยนำเสนอข้อมูลเป็นตาราง
2. ข้อมูลเชิงปริมาณ
   2.1. อายุ อายุที่เริ่มเป็นด่างขาว โดยสรุปข้อมูลในรูปค่าเฉลี่ย (mean), ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และนำเสนอข้อมูลเป็นตาราง
   2.2. ระยะเวลาที่เป็นโรคด่างขาว ร้อยละของพื้นที่รอยโรคทั้งหมด ค่าปริมาณแสงที่ฉายทั้งหมด นำเสนอข้อมูลในรูปตาราง
   2.3. degree of repigmentation จากการประเมินนำเสนอข้อมูลในรูปตารางและแผนภูมิแท่ง ระยะเวลาที่สีผิวกลับคืนมานำเสนอเป็นแผนภูมิแท่ง
   2.4. จำนวนผู้ป่วยแยกตาม degree of repigmentation และปริมาณแสงสะสมนำเสนอข้อมูลเป็นตาราง
   2.5. ระยะเวลาที่สีผิวกลับคืนมา นำเสนอเป็นแผนภูมิแท่ง
3. การทดสอบสมมติฐาน
   3.1. การทดสอบว่า การรักษาด้วย targeted narrowband UVB ร่วมกับยา tacrolimus มีการเกิด repigmentation ดีกว่าการรักษาด้วย targeted narrowband UVB อย่างเดียวหรือไม่ โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติคือ P values < 0.05 คำนวณวิธี Wilcoxon signed-rank test ที่เวลา 4 , 8 และ 12 สัปดาห์ โดยการนำเสนอข้อมูลเป็นตาราง และ แผนภูมิแท่ง
   3.2. การทดสอบผลการรักษาว่ามีความแตกต่างกันระหว่างก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ โดยใช้สถิติ Friedman test
4. การทดสอบความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆต่อการเกิด repigmentation ตัวแปรที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้สถิติ Spearman correlation test ตัวแปรที่มีข้อมูล 2 กลุ่มใช้สถิติ Mann-Whitney U test ถ้าตัวแปรที่มีข้อมูลมากกว่า 2 กลุ่มใช้สถิติ Kruskal- Wallis test

บทที่ 4

ผลการวิจัย

เมื่อเริ่มทำการศึกษาผู้วิจัยได้ทำการรวบรวมผู้ป่วยไว้ทั้งหมด 15 คน และผู้ป่วยทั้ง 15 คนมารับการรักษาและตรวจติดตามจนสิ้นสุดการศึกษา รายละเอียดของข้อมูลได้แสดงไว้แล้วดังนี้

ตารางที่ 3 แสดงคุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน	ร้อยละ
1. เพศ		
เพศชาย	6	40
เพศหญิง	9	60
2. อายุ		
20-40 ปี	7	46.7
41-60 ปี	7	46.7
มากกว่า 60 ปี	1	6.7
Mean (SD) = 41.67(11.65) ปี		
3. อายุที่เริ่มเป็นด่างขาว		
0-20 ปี	4	26.7
21-40 ปี	6	40.0
41-60 ปี	4	26.7
มากกว่า 60 ปี	1	6.7
Mean (SD) = 32.27(14.35) ปี		
4.ระยะเวลาที่เป็นด่างขาว		
0-5 ปี	7	46.7
6-10 ปี	3	20
มากกว่า 10 ปี	5	33.3
Mean (SD) = 9.27 (8.45) ปี		

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 (ต่อ) แสดงคุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน	ร้อยละ
5. Skin Phototype		
Type III	8	53.3
Type IV	5	33.3
Type V	2	13.3
6. ชนิดของโรคด่างขาว		
generalized	7	46.7
focal	8	53.3
7.ประวัติด่างขาวในครอบครัว		
ไม่มี	13	86.7
มี	2	13.3
8. ประวัติสัมผัสสารเคมีก่อนมีรอยโรค		
ไม่มี	14	93.3
มี	1	6.7
9. ตำแหน่งที่ทำการศึกษา		
หน้าและคอ	5	33.3
ลำตัว	8	53.3
แขนขา	2	13.3
10.การมีขนสีขาวบริเวณรอยโรค		
ไม่มี	12	80
มี	3	20

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นด่างขาวทั้งชนิด generalized และ focal ส่วน skin phototype มีตั้งแต่ skin type III ถึง skin type V ข้อมูลแสดงรายละเอียดของ Skin phototype ชนิดของด่างขาว ตำแหน่งของด่างขาว และร้อยละของพื้นที่รอยโรคด่างขาวทั้งหมด การมีขนสีขาว แสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้ง 15 คน

ลำดับผู้ป่วย	ประวัติสัมผัสสารเคมี	Skin phototype	ชนิดของโรคด่างขาว	พื้นที่รอยโรคด่างขาวทั้งหมด (ร้อยละ)	การมีขนสีขาว
1	-	V	generalized	10	มี
2	-	IV	focal	8	-
3	-	III	focal	1	-
4	-	IV	focal	1	-
5	roll on	IV	generalized	8	-
6	-	III	generalized	10	-
7	-	III	focal	2	-
8	-	III	generalized	10	-
9	-	III	focal	1	มี
10	-	III	generalized	1	-
11	-	III	focal	1	-
12	-	IV	focal	1	มี
13	-	III	generalized	5	-
14	-	V	generalized	3	-
15	-	IV	focal	2	-

จากตารางที่ 5 จะเห็นว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เคยได้รับการรักษามาก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา มีผู้ป่วย 3 รายเคยได้รับการฉายแสงมาก่อน ผู้ป่วย 4 รายเคยได้รับการรักษาโดยการทา tacrolimus โดยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาดีแต่ไม่ได้รักษาต่อเนื่องจึงไม่หายขาด ส่วนผู้ป่วยรายที่ 8, 10, 15 ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

ตารางที่ 5 แสดงตำแหน่งของรอยโรคที่ทำการศึกษา โรคประจำตัว ประวัติการรักษา และผลข้างเคียงของการรักษา

ลำดับผู้ป่วย	ตำแหน่งของรอยโรคที่ทำการศึกษา	โรคประจำตัว	ประวัติการรักษา	ผลข้างเคียงหลังทำการศึกษา
1	Forearm	-	NB-UVB, topical steroid	-
2	Lower leg	-	Methoxypsoralen(Meladinin)	-
3	Chest	Thyrotoxicosis	Topical tacrolimus	Erythema
4	Neck	Allergic rhinitis	Topical tacrolimus	Erythema
5	Axilla	-	Topical tacrolimus	Erythema, hyperpigment
6	Chest	-	PUVA, excimer laser	Erythema, burning sensation
7	Neck	Allergic rhinitis	IPL+ bipolar RF(Aurora)	Itching
8	Abdomen	-	-	Erythema, itching, hyperpigment
9	Glabella	Allergic rhinitis	Topical tacrolimus	-
10	Trunk	-	-	-
11	Neck	-	Methoxypsoralen(Meladinin)	Erythema, itching
12	Face	-	Methoxypsoralen(Meladinin)	Eythema
13	Trunk	Urticaria	Topical steroid, PUVA, skin grafting	Erythema, itching
14	Axilla	Peptic ulcer	Topical steroid	-
15	neck	-	-	Burning sensation

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สิ่งที่สำคัญมากสิ่งหนึ่งในการศึกษานี้คือ การประเมินผลการเกิด repigmentation ของผู้ป่วย โดยแพทย์ 1 ท่าน ซึ่งคือแพทย์หนึ่งในสามท่าน ที่เคยหาค่า interobserver ในการศึกษาที่คล้ายกันก่อนหน้านี้ ที่พบว่ามีความสอดคล้องกันดี อีกทั้งเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังที่มีประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยด่างขาวจำนวนมาก จึงถือว่าผลการประเมินที่ได้น่าเชื่อถือมากที่สุด และเนื่องจากผู้วิจัยไม่ต้องการให้เกิดอคติ(bias) จากการประเมินผล จึงมีการจัดทำตัวอักษรขึ้นสำหรับเปรียบเทียบภาพถ่ายทั้งสองกลุ่ม ก่อนและหลังทำวิจัยที่ 4 , 8 และ 12 สัปดาห์ โดยที่ผู้ประเมินไม่ทราบว่าตัวอักษรใดหมายถึงกลุ่มใด(blind assessment) ทำการดูภาพเปรียบเทียบและเขียนตัวเลข degree of repigmentation ทั้ง 9 ระดับลงในตารางที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ ในส่วนของการถ่ายภาพนั้นผู้วิจัยได้กำหนดให้มีผู้ถ่ายภาพเพียงคนเดียว จากกล้องตัวเดียวตลอดการศึกษา ซึ่งจะสามารถกำหนดความเข้มของแสงและระยะโฟกัสให้คงที่ตลอดการถ่ายภาพ ทำให้สามารถลดข้อผิดพลาดในส่วนของเครื่องมือประเมินผลได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

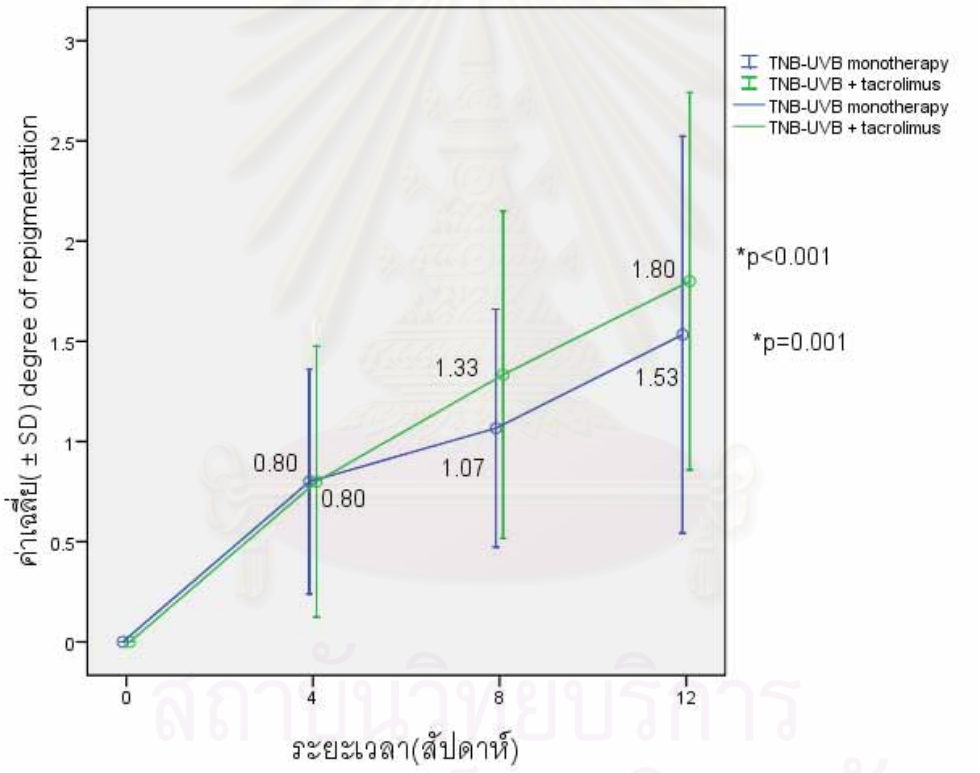
ระดับของการเกิด repigmentation ในตำแหน่งที่ทำการศึกษาด้วยการรักษาทั้ง 2 ชนิด แบ่งตามระยะเวลาที่ประเมินผลโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางผิวหนังในผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดง degree of repigmentation ของผู้ป่วย 15 ราย

ผู้ป่วย	degree of repigmentation					
	targeted narrowband UVB monotherapy			targeted narrowband UVB + tacrolimus		
	4 weeks	8 weeks	12 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
1	1	1	1	1	1	1
2	0	0	0	0	0	1
3	0	1	1	0	1	1
4	1	1	2	1	2	3
5	1	1	1	1	1	1
6	0	0	1	0	0	1
7	1	2	3	1	2	3
8	2	2	4	1	1	3
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	2	0	1	1
11	1	1	1	1	1	2
12	1	1	1	2	3	3
13	1	1	2	2	2	2
14	0	2	1	0	2	1
15	1	1	2	1	2	3

หากวิเคราะห์ผลของการรักษาทั้ง 2 วิธีในรายบุคคล โดยพิจารณาเปรียบเทียบจากการเกิด repigmentation ที่เวลา 4 , 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษาจะพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 15 รายตอบสนองต่อการรักษาในทางที่ดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว มี degree of repigmentation เพิ่มขึ้นจาก 0 เป็น 1.53 (p=0.001) และกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับ tacrolimus มี degree of repigmentation เพิ่มขึ้นจาก 0 เป็น 1.80 (p <0.001) ดังแสดงจากแผนภูมิที่ 1

<u>แผนภูมิที่ 1</u> แสดงการเปลี่ยนแปลงของ repigmentation โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ ในทั้งสองกลุ่ม



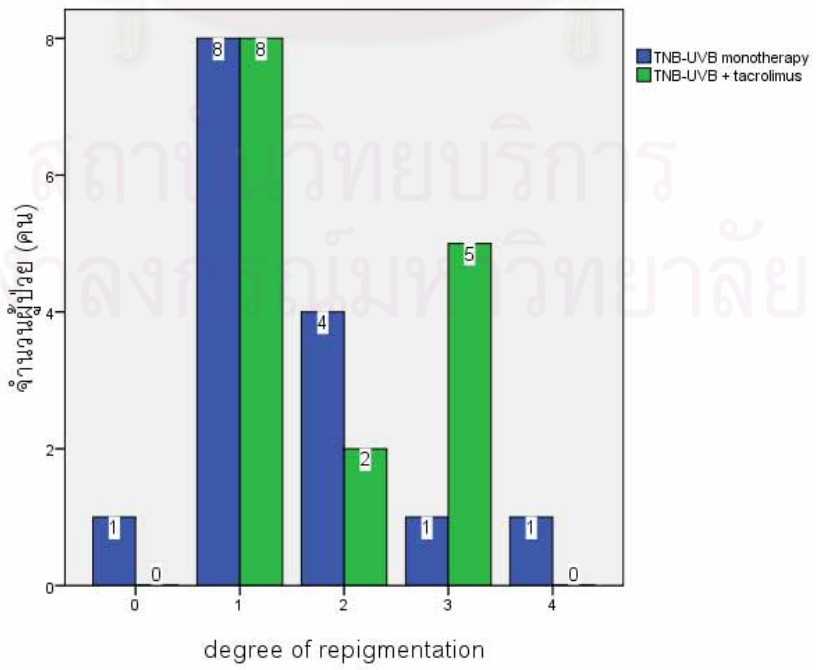
* = ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p< 0.05)

เมื่อประเมินผลการรักษาโดยการแบ่ง degree of repigmentation ที่ 12 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยที่ทำการรักษาทั้งสองวิธีมีอัตราการเกิด repigmentation โดยส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับร้อยละ 1-25 คือกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียวมี 8 ราย และกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus มี 8 ราย อีกทั้งพบว่าในกลุ่มนี้มี ผู้ป่วยที่มี degree of repigmentation ที่ระดับร้อยละ 51-75 5 ราย ดังแสดงในตารางที่ 7 และแผนภูมิที่ 2

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตาม degree of repigmentation ที่ 12 สัปดาห์ในแต่ละกลุ่ม

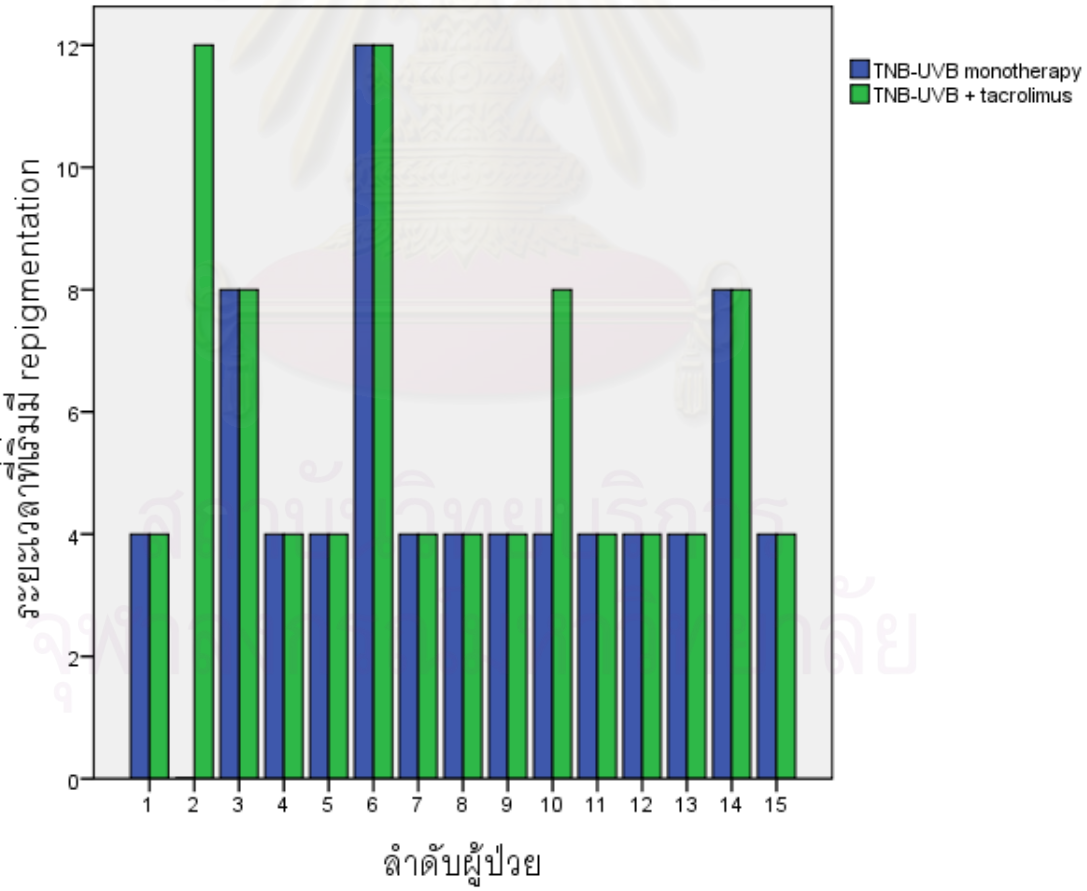
degree of repigmentation ที่ 12 สัปดาห์ (%)	จำนวนผู้ป่วย คน(ร้อยละ)	
	targeted narrowband UVB monotherapy	targeted narrowband UVB + tacrolimus
0	1 (6.7)	0 (0)
1 (1-25 %)	8 (53.3)	8 (53.3)
2 (26-50%)	4 (26.7)	2 (13.3)
3 (51-75%)	1 (6.7)	5 (33.3)
4(76-100 %)	1 (6.7)	0 (0)
รวม	15 (100)	15 (100)

แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตาม degree of repigmentation ที่ 12 สัปดาห์ในแต่ละกลุ่ม



จากการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่เริ่มมี repigmentation ของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ที่ 4 สัปดาห์ คือมี 11 ราย ที่ 8 สัปดาห์มี 2 รายและที่ 12 สัปดาห์ มี 1 รายโดยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในผู้ป่วยรายที่ 10 พบว่า กลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับ tacrolimus ระยะเวลาที่เริ่มมี repigmentation เร็วกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว และในผู้ป่วยรายที่ 2 ในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว ที่ไม่เกิด repigmentation ภายในระยะเวลา 12 สัปดาห์ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3

แผนภูมิที่ 3 แสดงระยะเวลาที่เริ่มมี repigmentation ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

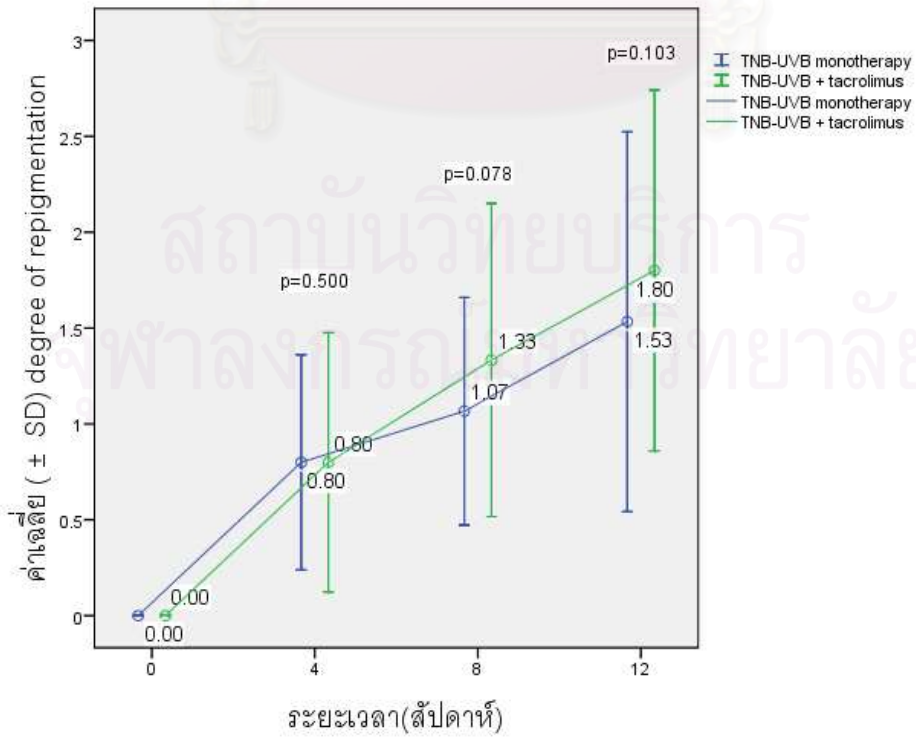


จากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติชนิด Wilcoxon signed-rank test พบว่าการรักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับ tacrolimus ให้ผลการเกิด repigmentation ดีกว่าการรักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว แต่ความแตกต่างนั้นยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระยะเวลา 4, 8 และ 12 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าในสัปดาห์ที่ 8 นั้นพบว่าค่าระดับนัยสำคัญเข้าใกล้ระดับนัยสำคัญทางสถิติคือเท่ากับ 0.078 ดังนั้นหากมีการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในการวิจัยอาจทำให้ความแตกต่างนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติได้ ดังแสดงในตารางที่ 8 และแผนภูมิที่ 4

ตารางที่ 8 ตารางแสดงการคำนวณทางสถิติเปรียบเทียบผลการรักษาที่ 4, 8, 12 สัปดาห์

ผลการรักษา สัปดาห์ที่	ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation (SD)		Wilcoxon signed rank test : significance (1-tailed)
	targeted narrowband UVB monotherapy	targeted narrowband UVB + tacrolimus	
4	0.80(0.56)	0.80(0.67)	0.500
8	1.07(0.59)	1.33(0.81)	0.078
12	1.53(0.99)	1.80(0.94)	0.103

แผนภูมิที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของ repigmentation ของทั้งสองกลุ่มตามระยะเวลา



นอกจากนี้ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับการเกิด repigmentation คือ เพศ อายุ อายุที่เริ่มเป็นด่างขาว ระยะเวลาที่เป็นด่างขาว skin phototype ชนิดของด่างขาว ตำแหน่งของด่างขาว พบว่า เพศ อายุที่เริ่มเป็นด่างขาว skin phototype ชนิดของด่างขาว ตำแหน่งของด่างขาว ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด repigmentation ในทั้งสองกลุ่ม แต่ในปัจจัยด้าน อายุ พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด repigmentation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับยา tacrolimus คือค่าความสัมพันธ์เท่ากับ -0.575 (p=0.025) และปัจจัยด้าน ระยะเวลาที่เป็นด่างขาว พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด repigmentation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียวคือ ค่าความสัมพันธ์เท่ากับ -0.609 (p=0.016) ดังแสดงในตารางที่ 9 และแผนภูมิที่ 5 ถึงแผนภูมิที่ 8

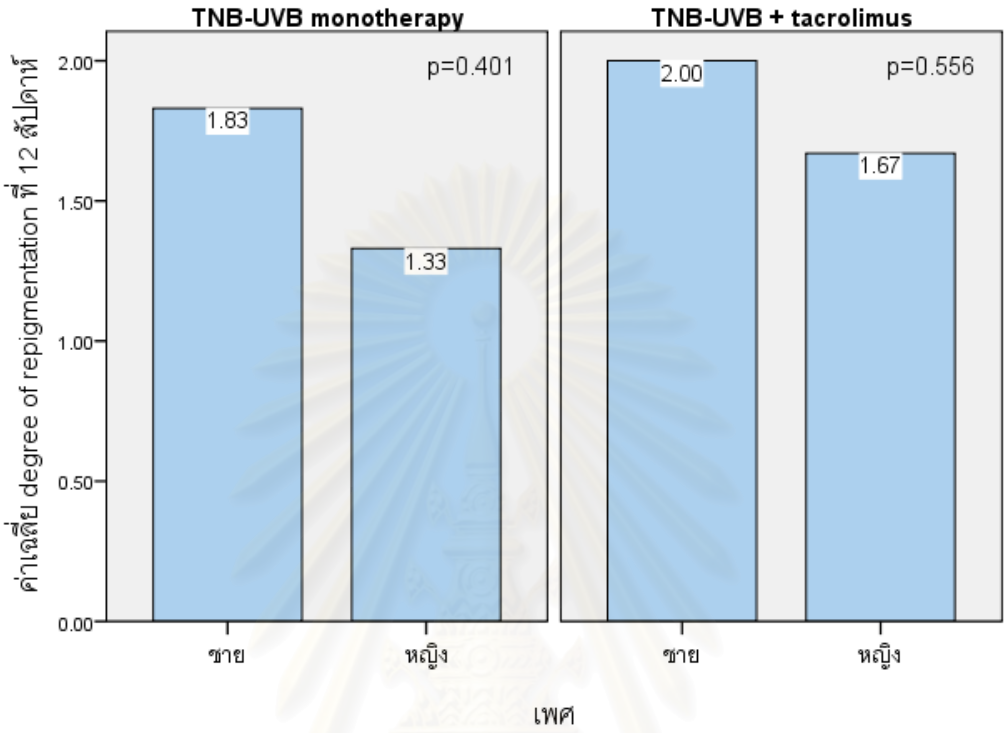
ตารางที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับการเกิด repigmentation

ปัจจัย	ผลการทดสอบความสัมพันธ์ significance (2-tailed)	
	targeted narrowband UVB monotherapy	targeted narrowband UVB + tacrolimus
เพศ	0.401	0.556
อายุ	0.249	*0.025(r= -0.575)
อายุที่เริ่มเป็นด่างขาว	0.953	0.481
ระยะเวลาที่เป็นด่างขาว	*0.016(r= -0.609)	0.139
Skin phototype	0.406	0.316
ชนิดของด่างขาว	0.612	0.158
ตำแหน่งของด่างขาว	0.177	0.316

* = สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p< 0.05)

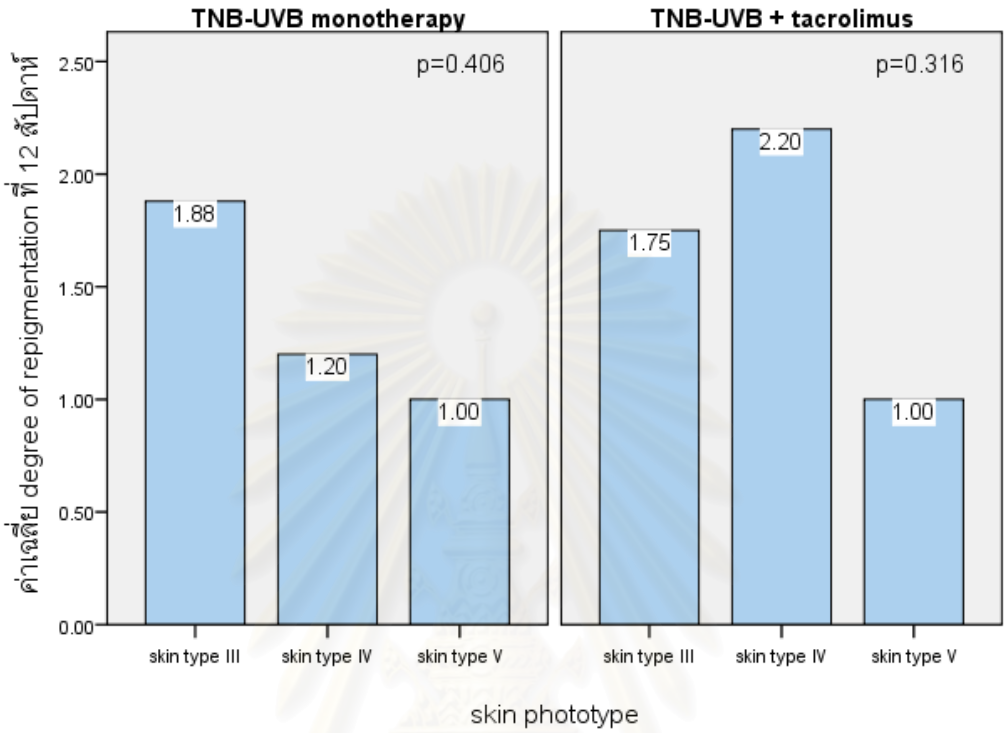
ดังนั้นการรักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับยา tacrolimus มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด repigmentation คือ อายุ โดยเมื่ออายุมากขึ้นการเกิด repigmentation จะน้อยลง ส่วนการรักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียวมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด repigmentation คือ ระยะเวลาที่เป็นด่างขาว โดยเมื่อระยะเวลาที่เป็นด่างขาวนานขึ้นการเกิด repigmentation จะน้อยลง

แผนภูมิที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง เพศ กับ การเกิด repigmentation



จากแผนภูมิแสดงให้เห็นว่าเพศชายมีการเกิด repigmentation มากกว่าเพศหญิงในทั้งสองกลุ่ม แต่ความแตกต่างนั้นยังไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อทดสอบด้วยวิธี Mann Whitney U test โดยในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation ในเพศชายและเพศหญิงคือ 1.83 และ 1.33 (p=0.401) ส่วนในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับ tacrolimus ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation ในเพศชายและเพศหญิงคือ 2.00 และ 1.67 (p=0.556)

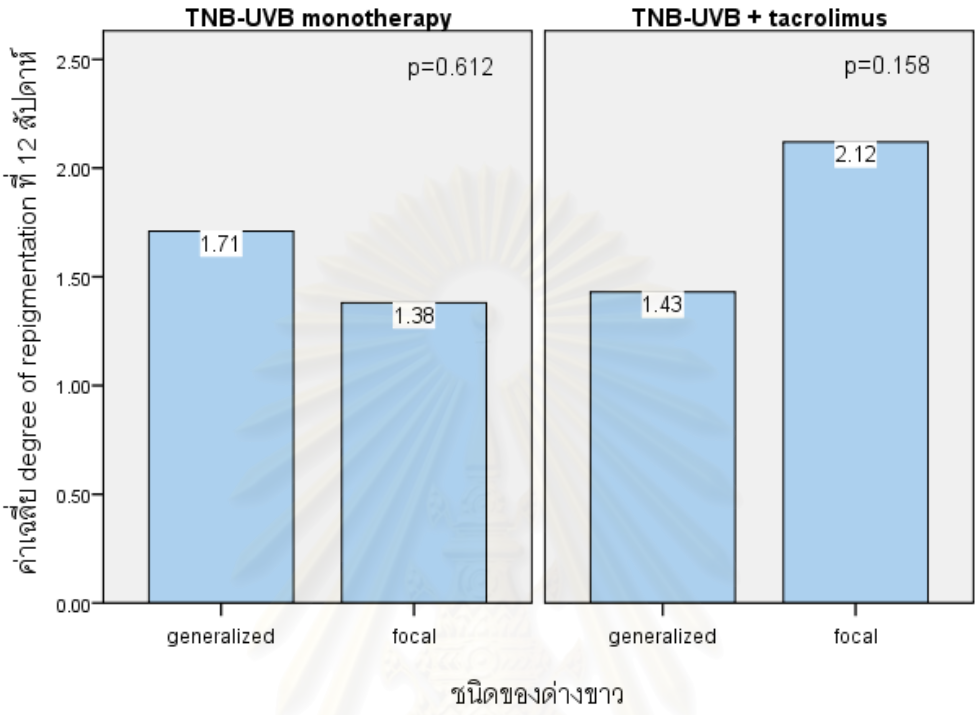
แผนภูมิที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง skin phototype กับการเกิด repigmentation



จากแผนภูมิแสดงให้เห็นว่า skin type V มีการเกิด repigmentation น้อยกว่า skin type IV และ skin type III อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีรอยโรคอยู่บริเวณแขนขา ซึ่งจะตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่ารอยโรคบริเวณอื่น เมื่อทดสอบด้วยวิธี Kruskal- Wallis test พบว่า skin phototype ทั้ง 3 ชนิดคือ skin type III , skin type IV , skin type V มีการเกิด repigmentation ต่างกัน แต่ความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

โดยในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation ใน skin type III , skin type IV , skin type V คือ 1.88, 1.20 และ 1.00 ตามลำดับ (p=0.406) ส่วนกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับ tacrolimus ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation ใน skin type III , skin type IV , skin type V คือ 1.75, 2.20 และ 1.00 ตามลำดับ (p=0.316)

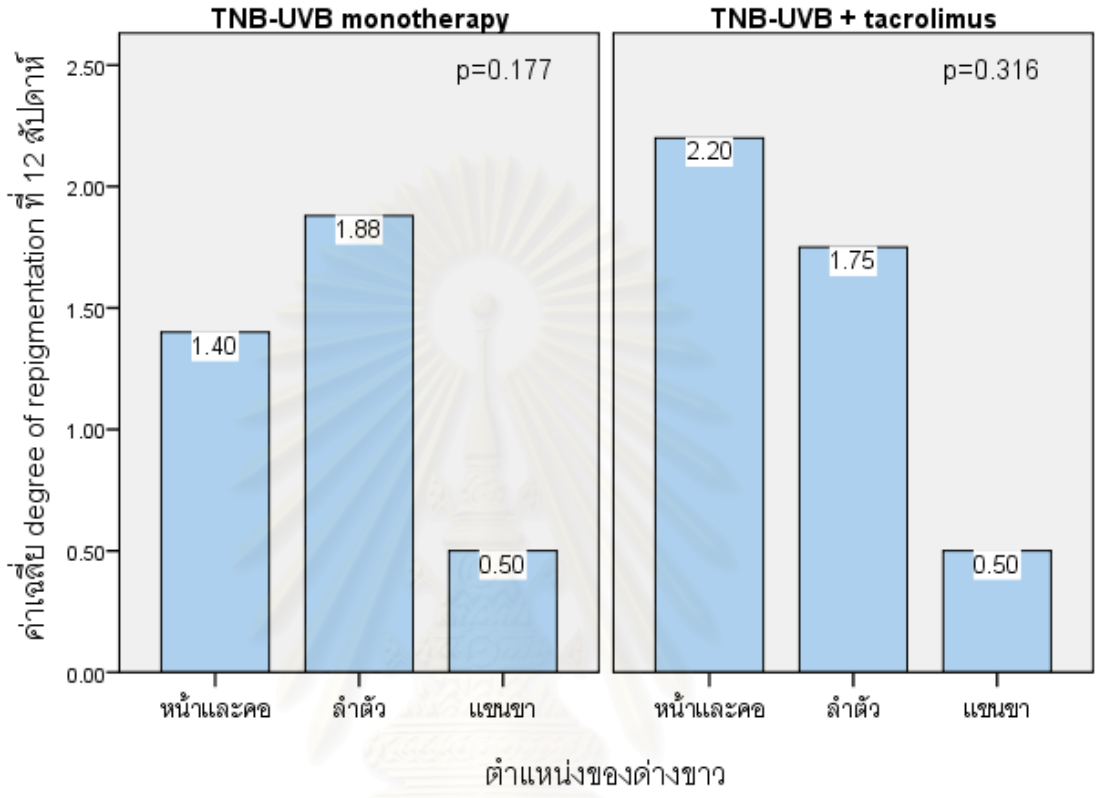
แผนภูมิที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของด่างขาวกับการเกิด repigmentation



จากแผนภูมิแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยด่างขาวทั้งชนิด generalized และ focal มีการเกิด repigmentation ต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่ความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อทดสอบด้วยวิธี Mann Whitney U test

โดยในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation ในด่างขาวชนิด generalized และ focal คือ 1.71 และ 1.38 (p=0.612) ส่วนในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับ tacrolimus ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation ในด่างขาวชนิด generalized และ focal คือ 1.43 และ 2.12 (p=0.158)

<u>แผนภูมิที่ 8</u> แสดงความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของด่างขาวกับการเกิด repigmentation



จากแผนภูมิแสดงให้เห็นว่า หน้า คอ และ ลำตัว มีการเกิด repigmentation มากกว่า แขนขาแต่ความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อทดสอบโดยวิธี Kruskal- Wallis test

โดยในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation ในบริเวณหน้าและคอ ลำตัว แขนขา คือ 1.40, 1.88 และ 0.50 ตามลำดับ (p=0.177) ส่วนในกลุ่มที่รักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับ tacrolimus ค่าเฉลี่ย degree of repigmentation ในบริเวณหน้าและคอ ลำตัว แขนขา คือ 2.20, 1.75 และ 0.50 ตามลำดับ (p=0.316)

ตารางที่ 10 แสดงปริมาณแสงรวมที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับตลอดช่วงการศึกษา 12 สัปดาห์

ลำดับผู้ป่วย	cumulative UVB dose (mJ/cm^2)	
	targeted narrowband UVB monotherapy	targeted narrowband UVB + tacrolimus
1	14950	14950
2	23950	23950
3	7650	7650
4	4950	4950
5	9250	9250
6	3600	3600
7	9000	9000
8	10100	10100
9	12450	12450
10	13100	13100
11	12820	12820
12	13550	13550
13	11400	11400
14	14450	14450
15	14800	14800

จากตารางจะเห็นว่าปริมาณแสงที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงการศึกษา 12 สัปดาห์ ในกลุ่มที่รักษาด้วย targeted narrowband UVB อย่างเดียว และ targeted narrowband UVB ร่วมกับ tacrolimus อย่างเดียวนั้นปริมาณแสงรวมเท่ากัน เนื่องจากรอยโรคทั้งสองกลุ่มอยู่ในบริเวณเดียวกัน อีกทั้งผู้วิจัยพยายามควบคุมปริมาณแสงให้ได้เท่ากัน เพื่อลดตัวแปรกวน ซึ่งทำให้การเปรียบเทียบความแตกต่างการรักษาของทั้ง 2 วิธีชัดเจนยิ่งขึ้น ผู้ป่วยรายที่ 6 พบว่ามีปริมาณแสงรวมน้อยที่สุด คือ 3600 mJ/cm^2 เนื่องจากในการเพิ่มแสงในแต่ละครั้งผู้ป่วยจะมีอาการแดง แสบ การเพิ่มปริมาณแสงจึงทำได้ยาก ซึ่งทำให้พลังงานไม่สูงพอที่จะทำให้เกิด repigmentation ผู้ป่วยจึงมี degree of repigmentation น้อย

ผลข้างเคียงที่พบได้จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่มีอาการแดง (asymptomatic erythema) อาการคัน ซึ่งเกิดขึ้นบริเวณที่ได้รับรักษาทั้งสองวิธี ส่วนอาการแสบร้อน เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธี targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับการทา tacrolimus เท่านั้น อาการต่างๆนี้พบได้ในช่วงแรกที่มีการทายาหรือปรับพลังงานแสง สุดท้ายแล้วผู้ป่วยทุกรายก็หายเป็นปกติดี โดยการให้ทา moisturizer ร่วมกับการปรับลดแสงที่ฉายตามความเหมาะสม ผลข้างเคียงที่พบได้อีกชนิดหนึ่งคือ hyperpigmentation บริเวณที่ฉายแสง ซึ่งหลังหยุดฉายแสงบริเวณที่เกิดอาการข้างเคียงนี้ก็ค่อยๆจางลงได้เอง ในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการตุ่มน้ำพุพอง จนทำให้ต้องหยุดการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แสดงผลข้างเคียงในระหว่างการรักษาและหลังการรักษา

ผลข้างเคียง	จำนวนผู้ป่วย(คน)	
	targeted narrowband UVB monotherapy	targeted narrowband UVB + tacrolimus
แดง (asymptomatic erythema)	8	8
คัน	4	4
แสบร้อน	0	2
ผิวหนังคล้ำขึ้น (hyperpigmentation)	2	2
ตุ่มน้ำ	0	0

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการศึกษาครบ 12 สัปดาห์แล้ว ยังได้รับการดูแลรักษาต่อเนื่องและเฝ้าติดตามการเปลี่ยนแปลงของการเกิด repigmentation ต่อไป พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ทำการรักษาต่อเนื่องโดยวิธี targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับการทายา tacrolimus มี repigmentation เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 4 ได้หยุดการรักษาไปเนื่องจากไม่สามารถมารักษาตามกำหนดได้ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนวิธีการรักษาเป็นการทายา tacrolimus แทน ส่วนผู้ป่วยรายที่ 6 ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาได้ประมาณ 24 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยได้หยุดการรักษาไปเนื่องจากมีภารกิจครอบครัวต้องดูแลกิจการ จึงได้เปลี่ยนการรักษาเป็นการทายา tacrolimus เช่นเดียวกัน และผู้ป่วยรายที่ 9 เมื่อทำการรักษาโดยการฉายแสงต่อเนื่องพบว่า repigmentation ไม่เพิ่มขึ้นจึงได้พิจารณาทำวิธี skin grafting

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

วัตถุประสงค์หลักในการศึกษานี้ คือ เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ topical tacrolimus ว่ามีอัตราการเกิด repigmentation ดีกว่าการรักษาโดยใช้ targeted narrowband UVB monotherapy ในการรักษาผู้ป่วย Vitiligo หรือไม่ซึ่งพบว่า targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับยา tacrolimus ให้ผลการเกิด repigmentation ดีกว่าการรักษาโดย targeted narrowband UVB monotherapy ถึงแม้ความแตกต่างนี้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 4 , 8 และ 12 สัปดาห์ ผลที่ได้จากการศึกษาชิ้นนี้ก็สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้กับโรงพยาบาลหลายๆแห่งในประเทศไทย ที่ต้องรักษาผู้ป่วยด่างขาวที่มีอยู่ทั่วทุกภูมิภาค โดยปกติแล้วโรคด่างขาวจะรักษายากและใช้เวลานานทำให้เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเป็นจำนวนมาก ถ้าพบว่าการใช้การฉายแสง targeted narrowband UVB เพียงอย่างเดียวก็สามารถรักษาผู้ป่วยด่างขาวได้ผลดีเช่นเดียวกันกับการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับการทายา tacrolimus แล้ว การตัดสินใจเลือกวิธีในการรักษาผู้ป่วยโดยวิธีการฉายแสง targeted narrowband UVB เพียงอย่างเดียวก็จะทำให้ทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาได้มาก

การศึกษาของ Passeron และคณะ ในปี ค.ศ. 2004 เคยเปรียบเทียบ การใช้ 308 nm excimer laser ร่วมกับการทา tacrolimus และ 308 nm excimer laser อย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยด่างขาว พบว่าการรักษาโดยใช้ 308 nm excimer laser ร่วมกับการทา tacrolimus ให้ผลในการเกิด repigmentation ดีกว่า 308 nm excimer laser อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 14 คนในระยะเวลา 12 สัปดาห์ รอยโรคด่างขาวทั้งหมดมี 43 รอยโรค ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี skin phototype II และ III การเลือกสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเข้ามาทำการศึกษานั้น ผู้ป่วย 1 คนจะมีรอยโรคที่เข้าร่วมการวิจัย 4-10 รอยโรคหรือหลาย n pair ซึ่งถือว่าเป็นการเลือกตัวอย่างแบบซ้ำซ้อน เนื่องจากตัวอย่างที่ดีในแต่ละ n pair ควรเป็นผู้ป่วยคนละคนกันจึงจะทำให้การวิจัยนั้นน่าเชื่อถือมากขึ้น อีกทั้งการเลือกรอยโรคในการเปรียบเทียบในแต่ละคู่เป็นรอยโรคที่มาจากคนละข้างของร่างกาย ซึ่งปัจจัยรบกวนยังมีอยู่โดยเฉพาะในส่วนที่เป็น sun exposed skin ซึ่งอาจทำให้ผลที่ได้แตกต่างกันโดยมีปัจจัยรบกวนก็เป็นได้ การศึกษาของ Passeron และคณะ นั้นมีการฉายแสงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทั้งหมด 24 ครั้ง พบว่าเกิด repigmentation มากกว่าร้อยละ 75 ถึงร้อยละ 70 ในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser ร่วมกับการทา tacrolimus เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser อย่างเดียวคือ ร้อยละ 20 ทำการศึกษาในบริเวณตำแหน่ง UV-

sensitive areas (หน้า คอ ลำตัว แขนขาส่วนที่ไม่ใช่ปุ่มนูนกระดูก)และ UV-resistant areas(แขนขาในส่วนปุ่มนูนกระดูกเช่น ข้อเข่า ข้อศอก ข้อมือ) ผู้ป่วยเริ่มมี repigmentation หลังการรักษาเพียง 10 ครั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser ร่วมกับการทา tacrolimus และ12 ครั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser อย่างเดียว

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Kawalek และคณะที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2004 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคด่างขาวจำนวน 6 คน ในระยะเวลา 10 สัปดาห์โดยทำการรักษา 24 ครั้ง มีรอยโรคด่างขาวที่ทำการศึกษาทั้งหมด 20 รอยโรค อยู่คนละข้างของร่างกาย ผู้ป่วยทั้งหมดมี skin phototype I ถึง V รักษาโดยใช้ 308 nm excimer laser ร่วมกับ topical tacrolimus ซึ่งผลที่ได้พบว่า ได้ผลดีกว่าการรักษาโดย 308 nm excimer laser ร่วมกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยรอยโรคทั้งหมดอยู่ในบริเวณ หน้า คอ แขนขาบริเวณข้อมือ ข้อศอกและข้อเข่า ผู้ป่วยเริ่มมี repigmentation หลังการรักษาเพียง 13 ครั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser ร่วมกับ topical tacrolimus และ 16 ครั้งในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser ร่วมกับยาหลอก ซึ่งผลก็สอดคล้องกับการศึกษาของ Passeron และคณะ

ในปีค.ศ. 2008 Lotti และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคด่างขาวทั้งหมด 458 คน ระยะเวลา 6 เดือน โดยได้เปรียบเทียบการใช้ combination treatment ของการรักษาด้วย 311 nm narrowband microphototherapy ร่วมกับการทายาหลายๆชนิดคือ 0.1% tacrolimus ointment , 1% pimecrolimus cream , 0.05% betamethasone dipropionate cream , calcipotriol ointment และ 10% l-phenylalanine cream พบว่า การใช้การรักษาแบบ combination ได้ผลดีกว่าการใช้การรักษาด้วยการฉายแสง 311 nm narrowband microphototherapy อย่างเดียว และพบว่าการใช้การรักษาโดย 311 nm narrowband microphototherapy ร่วมกับการทายา 0.05% betamethasone dipropionate cream ให้ผลการรักษาดีที่สุด และผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มมี repigmentation หลังการรักษาประมาณ 2 เดือน แต่ในการศึกษาของ Lotti และคณะ นั้นทำการศึกษาโดยผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวนแตกต่างกันค่อนข้างมากและไม่ใช่คนเดียวกัน จึงทำให้มีปัจจัยรบกวนอยู่ค่อนข้างมาก

สำหรับการศึกษาของผู้วิจัยนั้น เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคด่างขาวจำนวน 15 คน ในระยะเวลา 12 สัปดาห์โดยทำการรักษา 24 ครั้ง มีรอยโรคด่างขาวที่ทำการศึกษาทั้งหมด 30 รอยโรค โดยเปรียบเทียบการรักษา 2 วิธีในผู้ป่วยคนเดียวกัน บริเวณเดียวกัน ข้างเดียวกัน ในตำแหน่งที่น่าจะได้รับปัจจัยกระทบต่างๆที่เหมือนกัน ซึ่งไม่น่าจะมีผลต่อการวิเคราะห์ความแตกต่างของการเกิด repigmentation จากการรักษาทั้ง 2 วิธี โดยผู้ป่วยทั้งหมดมี skin phototype III ถึง V โดยรอย

โรคทั้งหมดอยู่ในบริเวณ หน้า คอ แขนขา ผู้ป่วยเริ่มมี repigmentation หลังการรักษาเพียง 8 ครั้งในการรักษาทั้งสองวิธี ซึ่งผลก็สอดคล้องกับการศึกษาของ Passeron และคณะ

สำหรับผลการศึกษาของผู้วิจัยนั้นพบว่าการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับยา tacrolimus ให้ผลการเกิด repigmentation ดีกว่าการรักษาด้วยวิธี targeted narrowband UVB อย่างเดียว ดังจะเห็นได้ในตารางที่ 7 มีผู้ป่วย 5 รายที่รักษาด้วยวิธี targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับยา tacrolimus พบ degree of repigmentation ที่ระดับร้อยละ 51-75 เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธี targeted narrowband UVB อย่างเดียว มีผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตามเมื่อคำนวณทางสถิติแล้วยังไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญ ซึ่งต่างกับการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น ที่พบว่าการรักษาด้วย targeted phototherapy ร่วมกับยา tacrolimus ดีกว่าการรักษาด้วยวิธี targeted phototherapy อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าเกิดจากสาเหตุจากหลายประการคือ

<u>ประการแรก</u> ระยะเวลาในการศึกษา ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นคือผู้วิจัยได้ทำการศึกษาในระยะเวลา 12 สัปดาห์ หรือ 3 เดือน ส่วนการศึกษาของ Lotti และคณะ นั้นใช้ระยะเวลานานกว่าคือ 6 เดือนซึ่งผลการรักษาจะเปรียบเทียบกันลำบากเนื่องจากการเกิด repigmentation นั้นถ้าเวลาการรักษานานขึ้นก็จะพบว่าเกิด repigmentation มากขึ้น แต่ในส่วนของการศึกษา Passeron และคณะ และการศึกษาของ Kawalek และคณะ มีระยะเวลาในการศึกษาทั้งหมด 24 ครั้ง ไม่ต่างกับผู้วิจัย

<u>ประการที่สอง</u> ตำแหน่งที่เลือกทำการศึกษา ในการศึกษาของผู้วิจัยมีการเลือกรอยโรคบริเวณหน้า คอ ลำตัวและแขนขา ซึ่งเป็นรอยโรคบริเวณ UV-sensitive areas ไม่ได้เลือกบริเวณ UV-resistant areas(ข้อศอก ข้อเข่า ข้อมือ)เลย แตกต่างกับ Passeron และคณะที่เลือกรอยโรคทั้งบริเวณ UV-sensitive areas 20 รอยโรคและ UV-resistant areas 23 รอยโรค รวมทั้งการศึกษาของ Kawalek และคณะ นั้นเลือก รอยโรค UV-sensitive areas 8 รอยโรคและ UV-resistant areas 12 รอยโรค การศึกษาของผู้วิจัย นั้นพบว่า การทายาไม่ได้ช่วยทำให้มี repigmentation เพิ่มขึ้นได้เนื่องจากตำแหน่งที่ผู้วิจัยเลือกล้วนแล้วแต่เป็นบริเวณ UV-sensitive areas ซึ่งจะตอบสนองต่อการฉายแสงได้ดีมากอยู่แล้วการทายาจึงไม่ได้ทำให้มี repigmentation เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากผลการศึกษาของ Passeron และคณะ ในบริเวณที่แยกวิเคราะห์ผลเฉพาะบริเวณ UV-sensitive areas นั้นพบว่าการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับการทายาก็ไม่ได้ดีขึ้นกว่าการฉายแสงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของผู้วิจัย ดังนั้นจะเห็นว่าถ้าอยู่บริเวณที่เป็น UV-resistant areas การทายาร่วมกับการฉายแสงจะมี repigmentation เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาของ Lotti และคณะ ไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดเรื่องการเลือกตำแหน่งของรอยโรคที่ศึกษา

<u>ประการที่สาม</u> เครื่องฉายแสง ในการศึกษาของผู้วิจัยใช้เครื่องฉายแสงแบบเฉพาะที่ 311 nm targeted narrowband UVB phototherapy (Dualight) แต่ในการศึกษาของ Passeron และคณะ และ Kawalek และคณะ นั้นใช้ 308 nm excimer laser ความแตกต่างของ degree of repigmentation นั้นอาจเกิดจากความแตกต่างกันของเครื่องฉายแสงดังจะเห็นได้ว่าในการศึกษาของผู้วิจัยมี degree of repigmentation ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 1 (ร้อยละ1-25)แตกต่างกับการศึกษาของ Passeron และคณะ ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 4 (มากกว่าร้อยละ75)และการศึกษาของ Kawalek และคณะ ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 2-3 (ร้อยละ 25-75) ความแตกต่างของ degree of repigmentation นั้นอาจเกิดจากความแตกต่างกันของเครื่องฉายแสงซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการเกิด repigmentation ระหว่าง 308 nm excimer laser กับ targeted narrowband UVB phototherapy(Dualight)

อย่างไรก็ตามการศึกษาของผู้วิจัย ถ้ารักษาด่างขาวด้วยการฉายแสงอย่างเดียว คือ targeted narrowband UVB monotherapy เมื่อเปรียบเทียบร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีการเกิด repigmentation เทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด พบว่ามีการเกิด repigmentation ได้ดีคือ มีการเกิด repigmentation ถึงร้อยละ 93 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (14 ใน 15 คน) สอดคล้องกับการศึกษาของ Passeron และคณะซึ่งเกิด repigmentation ร้อยละ 85 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่รักษาโดยการฉายแสงอย่างเดียว ส่วนของ Kawalek และคณะ เกิด repigmentation ร้อยละ 90 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่รักษาโดยการฉายแสงร่วมกับทายาหลอก ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของผู้วิจัยแล้วร้อยละของการเกิด repigmentation ของผู้วิจัยสูงกว่าเล็กน้อย ดังแสดงสรุปตามตารางที่ 12 ดังนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 สรุปความแตกต่างของการศึกษาของผู้วิจัยเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

การศึกษา	ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีการเกิด repigmentation เทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด		ระยะเวลาที่เริ่มมี repigmentation	ระยะเวลาในการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	จำนวนรอยโรคที่ศึกษา	ตำแหน่งของรอยโรคที่ทำการศึกษา
	การฉายแสงอย่างเดียว	การฉายแสง + tacrolimus					
ผู้วิจัย	93	100	8 ครั้ง	24 ครั้ง 12 สัปดาห์	15	30	UV sensitive areas
Passeron และคณะ	85	100	10 ครั้ง	24 ครั้ง 12 สัปดาห์	14	43	UV sensitive+ UV resistant areas
Kawalek และคณะ	90	90	13 ครั้ง	24 ครั้ง 10 สัปดาห์	6	20	UV sensitive+ UV resistant areas
Lotti และคณะ	100	100	2 เดือน	6 เดือน	458	-	-

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิด repigmentation ในการศึกษานี้กับการศึกษาของ Passeron และคณะ จะพบว่า การรักษาโดยใช้ 308 nm excimer laser ร่วมกับ topical tacrolimus นั้นเริ่มสังเกตเห็นการเกิด repigmentation ในการฉายแสงในครั้งที่ 10 และในกลุ่มที่รักษาด้วย 308 nm excimer laser อย่างเดียวเริ่มสังเกตเห็นการเกิด repigmentation ในการรักษาในครั้งที่ 12 สำหรับการศึกษาของผู้วิจัยนั้นพบว่าการรักษาทั้งสองวิธีเริ่มสังเกตเห็นการเกิด repigmentation ในการรักษาในครั้งที่ 8 หรือสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งก็ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Passeron และคณะ แต่เนื่องจากการศึกษานี้วัดผลการเกิด repigmentation ทุก 4 สัปดาห์ หากเกิด repigmentation ก่อน 4 สัปดาห์ก็ไม่สามารถบอกได้ ซึ่งก็ถือเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่งของการศึกษาชิ้นนี้

นอกจากนี้การเกิด repigmentation เร็วหรือช้าก็ขึ้นอยู่กับปัจจัยของผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย ในการศึกษาของผู้วิจัยพบว่า อายุ ระยะเวลาที่เป็นโรคด่างขาวสัมพันธ์กับการเกิด repigmentation โดยถ้าอายุมากขึ้น ระยะเวลาที่เป็นโรคด่างขาวนานขึ้น จะเกิด repigmentation น้อยลง แต่ในปัจจัยทางด้าน เพศ อายุที่เริ่มเป็นด่างขาว skin phototype ชนิดของด่างขาว และตำแหน่งที่ทำการศึกษา ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด repigmentation ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Passeron และคณะ ที่พบความสัมพันธ์ของ ตำแหน่งของด่างขาวกับการเกิด repigmentation แต่ปัจจัยด้านอื่นไม่พบความสัมพันธ์ ซึ่งความแตกต่างนี้อาจเกิดจากการศึกษาของผู้วิจัยนั้นได้เลือกรอยโรคที่บริเวณ UV-sensitive areas อย่างเดียวแต่การศึกษาของ Passeron และคณะเลือกรอยโรคบริเวณ UV-sensitive areas และ UV-resistant areas ผู้วิจัยจึงไม่พบความสัมพันธ์ของตำแหน่งของด่างขาวกับการเกิด repigmentation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการที่ Passeron และคณะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง อายุ ระยะเวลาที่เป็นด่างขาวกับการเกิด repigmentation นั้นอาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยน้อย คือผู้ป่วย 1 คนมีหลาย n pair ทำให้การจำแนกรายละเอียดเกี่ยวกับอายุ และ ระยะเวลาที่เป็นด่างขาวของผู้ป่วยซ้ำกันจึงไม่สามารถเปรียบเทียบให้เห็นความสัมพันธ์ได้

หากพิจารณาในแง่ตำแหน่งของรอยโรคด่างขาวจะพบว่าผู้ป่วยรายแรกที่มีรอยโรคบริเวณแขน จะพบการเปลี่ยนแปลง repigmentation น้อย คือเพียงร้อยละ 0-25 จากการรักษาทั้งสองวิธี ผู้ป่วยรายที่สอง มีรอยโรคบริเวณ ขา ก็พบการเปลี่ยนแปลง repigmentation น้อย คือเพียงร้อยละ 0-25 จากการรักษาโดยวิธีฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับการทายา tacrolimus และไม่ตอบสนองเลยต่อการรักษาด้วย targeted narrowband UVB อย่างเดียว ซึ่งผลที่ได้ก็สอดคล้องกับการวิจัยก่อนหน้านี้ที่ระบุว่าด่างขาวบริเวณมือและเท้าจะตอบสนองต่อการฉายแสงน้อยกว่าด่างขาวบริเวณอื่น (145-148) ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็นด่างขาวที่มีรอยโรคบริเวณหน้า คอ และลำตัวตอบสนองต่อการรักษาได้ดี ดังเช่นผู้ป่วยรายที่ 3 ถึงรายที่ 15 ซึ่งก็สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า ด่างขาวบริเวณหน้า คอ และลำตัวตอบสนองต่อการฉายแสงได้ดี ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 6 นั้นไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาทั้งสองวิธี ทั้งๆที่เป็นด่างขาวที่บริเวณลำตัว ซึ่งควรจะตอบสนองต่อการรักษาได้ดีแต่เนื่องจากในช่วงดำเนินการรักษาผู้ป่วยเองมีอาการแสบแดงบริเวณที่ฉายแสงเมื่อมีการเพิ่มพลังงานแสงในแต่ละครั้ง ทำให้พลังงานไม่เพียงพอต่อการทำให้เกิด repigmentation ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยยังมี repigmentation ร้อยละ 0-25 ในระยะเวลา 12 สัปดาห์

ปริมาณของแสง (dose) ที่ใช้ในการศึกษานี้ พยายามเน้นการใช้ปริมาณแสงน้อยที่สุดที่เพียงพอให้ผู้ป่วยมี repigmentation ได้เพื่อลดปริมาณของ cumulative UVB dose ที่ผู้ป่วยจะได้รับ ซึ่งจะลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังในระยะยาวของผู้ป่วย โดยถ้าผู้ป่วยมี repigmentation

แล้ว ผู้วิจัยก็จะคงปริมาณแสงไว้ที่ระดับนั้น ซึ่งผลที่ได้อาจจะแตกต่างกันในแต่ละคน แต่หากเพิ่มปริมาณแสงขึ้นเรื่อยๆ โดยไม่คำนึงถึงการเกิด repigmentation ผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยจะได้รับก็น่าจะเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย

ผู้ป่วยที่มีขนขาวอยู่บริเวณรอยโรคด่างขาว ซึ่งแสดงว่าจะตอบสนองต่อการรักษาจะไม่ดีนัก (149;150) ดังในการวิจัยนี้คือ ผู้ป่วยรายที่ 1 รายที่ 9 และรายที่ 12 ซึ่งทุกรายตอบสนองต่อการรักษาได้พอสมควรคืออย่างน้อยเกิด repigmentation ร้อยละ 0-25 อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยรายที่ 9 นั้นเมื่อติดตามการรักษาต่อไปพบว่าไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับการทายาจึงได้เปลี่ยนวิธีไปใช้แบบ skin grafting แทน

ปัจจัยอื่นๆที่อาจมีผลต่อการเกิด repigmentation ในผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ associated disease การเจ็บป่วย การถูกกระทบกระแทกหรือเป็นแผล (Koebner phenomenon) ภาวะเครียด การเกิด active depigmentation ขึ้นมาขณะทำการรักษา การเข้ารับการรักษาอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งผลเหล่านี้อาจมีผลต่อการเกิด repigmentation ได้ แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ 2 วิธีในผู้ป่วยคนเดียวกัน ในตำแหน่งที่น่าจะได้รับปัจจัยกระทบต่างๆที่เหมือนกัน จึงไม่น่าจะมีผลต่อการวิเคราะห์ความแตกต่างของการเกิด repigmentation จากการรักษาทั้งสองวิธี

ประวัติการสัมผัสสารเคมีก่อนมีรอยโรคด่างขาวนั้น ผู้วิจัยคิดว่าเป็นสิ่งที่สำคัญเนื่องจากผู้ป่วยบางรายที่สัมผัสสารเคมีบางชนิด เช่น hydroquinone มาก่อน สามารถเกิดรอยโรคที่มีลักษณะคล้ายโรคด่างขาว(contact leukoderma) ซึ่งอาจจะมีผลต่อการนำมาประเมินผลการรักษาได้ ในการศึกษานี้ผู้ป่วย 1 รายมีประวัติสัมผัสสารเคมีคือลูกกลิ้งดับกลิ่นสำหรับรักแร้ มาก่อนมีรอยโรคด่างขาวแต่ผู้ป่วยเองก็มีอาการของโรคด่างขาวทั้งตัว ไม่เฉพาะเพียงส่วนที่ใช้สารเคมีเท่านั้น ดังนั้นจึงไม่ใช่ contact leukoderma เพราะฉะนั้นการสัมผัสสารเคมีในผู้ป่วยรายนี้จึงไม่ใช่ตัวแปรกวนสำหรับการศึกษานี้อย่างแน่นอน

สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งของการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเป็นด่างขาวทั้งชนิด generalized และ focal ผลที่ได้จากการศึกษานี้จึงอ้างอิงไปถึงผู้ป่วยด่างขาวชนิด generalized และ focal ในคนไทยได้โดยตรง

จากผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว มีผู้ป่วย 1 รายมี repigmentation มากกว่าร้อยละ 75 มีผู้ป่วย 1 รายที่มี repigmentation ร้อยละ 51-75 และผู้ป่วยอีก 1 รายไม่มี repigmentation เลยและพบว่าผู้ป่วยที่รักษาโดยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับยา tacrolimus ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มี repigmentation มากกว่าร้อยละ 75 ผู้ป่วย 5 รายที่มี repigmentation ร้อยละ 51-75 และไม่มี

ผู้ป่วยรายใดเลยที่ไม่มี repigmentation แต่เนื่องจากการวิจัยนี้ติดตามดูการเปลี่ยนแปลง 12 สัปดาห์หรือ 24 ครั้งซึ่งอาจยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนมาก หากติดตามดูการรักษานานขึ้น เช่น 6 เดือน 12 เดือน หรือ 24 เดือน และ ศึกษาผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นก็อาจจะพบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนมากขึ้นได้หรือให้ผลแตกต่างออกไปจากการวิจัยนี้ได้ เหตุที่ผู้วิจัยเลือกที่จะทำการศึกษา 12 สัปดาห์หรือ 24 ครั้งนั้นเกิดจากหลายประการคือ

ประการแรก สันนิษฐานว่าการศึกษาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์หรือ 24 ครั้ง นั้นควรจะพบความแตกต่างในแง่การตอบสนองต่อการรักษาทั้ง 2 วิธีแล้ว เนื่องจากมีการวิจัยก่อนหน้านี้คือ Passeron และคณะพบว่า ผู้ป่วยเริ่มมี repigmentation หลังจากการรักษาโดยในระยะเวลาเพียงครั้งที่ 10 และ 12 เท่านั้น ซึ่งในการวิจัยนี้ก็พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มเห็นผลการรักษาตั้งแต่ในครั้งที่ 8 (สัปดาห์ที่ 4)

ประการที่สอง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการวิจัยน่าจะสามารถติดตามการรักษาได้ครบตามเกณฑ์ที่ตั้งไว้ คือ 12 สัปดาห์หรือ 24 ครั้ง เนื่องจากผู้ป่วยบางรายต้องลางานเพื่อมาฉายแสงสัปดาห์ละ 2 ครั้งทุกสัปดาห์ หากต้องทำการศึกษาเป็นระยะเวลานานกว่า 12 สัปดาห์ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่สามารถเข้าร่วมการศึกษานี้จนครบได้

ผลข้างเคียงแบบเฉียบพลันที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้คืออาการแดงบริเวณที่ฉายแสงและทายา (asymptomatic erythema), itching, burning และ hyperpigmentation ซึ่งโดยปกติจะหายได้เองในเวลาต่อมา สำหรับผลข้างเคียงแบบเรื้อรัง เช่น photoaging และ carcinogenesis จะมีโอกาสเกิดเมื่อทำการรักษาด้วยแสงเป็นระยะเวลานานติดต่อกันหลายปี แต่เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาระยะสั้น (12 สัปดาห์) จึงไม่เกิดผลข้างเคียงดังกล่าว ในด้านของยา tacrolimus ซึ่งออกฤทธิ์เป็น immunosuppression นั้น มีการศึกษาพบว่าการใช้ topical immunomodulator ในบริเวณที่มีการฉายแสง UVB อาจมีส่วนทำให้มีการยับยั้ง DNA repair และ apoptosis จึงมีความกังวลว่าอาจทำให้มีโอกาสในการเกิดมะเร็งผิวหนังเพิ่มขึ้น (151) แต่ในปี 2005 Tran และคณะ (152) ได้ทำการศึกษาในพบว่าการทายาในหนูด้วย topical calcineurin inhibitors นั้นช่วยป้องกัน DNA photodamage ได้ และในขณะนี้ก็ยังไม่มีรายงานการเกิดมะเร็งผิวหนังในผู้ป่วยด่างขาวจากการรักษาด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตบีและการทายา tacrolimus ซึ่งผู้ดำเนินการวิจัยคิดว่า อาจจะต้องติดตามดูผลการรักษาต่อไปในระยะยาวว่าจะมีรายงานการเกิดมะเร็งผิวหนังจากการรักษาด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตบีร่วมกับการทายา tacrolimusในผู้ป่วยด่างขาวหรือไม่

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษารอยโรคด่างขาวด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับยา tacrolimus และ targeted narrowband UVB อย่างเดียวโดยประเมินจากร้อยละของการเกิด repigmentation ในระยะเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง ซึ่งไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยวิธีใด (blind assessment) พบว่า การรักษาด้วยการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับยา tacrolimus ดีกว่าการรักษาโดย targeted narrowband UVB อย่างเดียวแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทดสอบด้วย Wilcoxon signed-rank test ที่ 4 สัปดาห์ ($p = 0.500$), 8 สัปดาห์ ($p = 0.078$) และ 12 สัปดาห์ ($p = 0.103$)

จากข้อมูลทั้งหมดที่กล่าวมา ชี้ให้เห็นว่าการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบแบบเฉพาะที่ร่วมกับการทายาทาโครลิมัส ให้ผลในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาวได้ไม่ดีกว่าการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบแบบเฉพาะที่เพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะในรอยโรคบริเวณที่ไวต่อการรักษาด้วยการฉายแสง จึงน่าจะนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาวได้มากขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาในลักษณะเดียวกัน โดยรวบรวมจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยให้มากขึ้น ข้อมูลที่ได้น่าจะถูกต้องแม่นยำมากขึ้น รวมทั้งน่าจะพบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ได้มากขึ้น
2. ควรทำการศึกษาในลักษณะเดียวกัน โดยติดตามการรักษาเป็นระยะเวลาที่นานขึ้น เพื่อที่จะได้เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนขึ้น
3. ควรมีการศึกษาการตอบสนองต่อการฉายแสงชนิด targeted narrowband UVB ร่วมกับการทายา tacrolimus เปรียบเทียบกับ การฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเฉพาะบริเวณ ข้อศอก ข้อเข่า ข้อมือ ซึ่งคาดว่าการตอบสนองต่อการรักษาน่าจะดีมากขึ้นในรอยโรคที่มีการฉายแสงร่วมกับการทายา
4. ควรมีการศึกษาถึงการตอบสนองต่อการรักษาในระยะยาว และผลข้างเคียงในระยะยาว ของการฉายแสง targeted narrowband UVB ร่วมกับการทา tacrolimus เปรียบเทียบกับการฉายแสง targeted narrowband UVB อย่างเดียว ว่ามีผลข้างเคียงมากน้อยแตกต่างกันอย่างไร เพื่อจะได้นำมาพิจารณาเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยโรคด่างขาวต่อไปในอนาคต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

(1) Lerner AB, Nordlund JJ. Vitiligo. What is it? Is it important? JAMA 1978; 239(12):1183-1187.

(2) Klaus S, Lerner AB. Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1984; 11(5 Pt 2):997-1000.

(3) Sun X, Xu A, Wei X, Ouyang J, Lu L, Chen M et al. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families from south China. Int J Dermatol 2006; 45(10):1176-1181.

(4) Kovacs SO. Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38(5 Pt 1):647-666.

(5) Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Elassiuty YE, Kemp EH et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? Exp Dermatol 2008; 17(2):139-140.

(6) Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. J Autoimmun 2005; 25 Suppl:63-68.

(7) Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. Clin Dermatol 1997; 15(6):845-851.

(8) Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. Exp Dermatol 1993; 2(4):145-153.

(9) Buc M, Busova B, Hegyi E, Kolibasova K. Vitiligo is associated with HLA-A2 and HLA-Dw7 in the Slovak populations. Folia Biol (Praha) 1996; 42(1-2):23-25.

(10) Dunston GM, Halder RM. Vitiligo is associated with HLA-DR4 in black patients. A preliminary report. Arch Dermatol 1990; 126(1):56-60.

(11) Foley LM, Lowe NJ, Misheloff E, Tiwari JL. Association of HLA-DR4 with vitiligo. J Am Acad Dermatol 1983; 8(1):39-40.

(12) Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J et al. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(7):2559-2563.

(13) Liu JB, Li M, Chen H, Zhong SQ, Yang S, Du WD et al. Association of vitiligo with HLA-A2: a meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(2):205-213.

(14) Lacour JP, Ortonne JP. [Genetics of vitiligo]. Ann Dermatol Venereol 1995; 122(4):167-171.

(15) Le Poole IC, Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. Curr Dir Autoimmun 2008; 10:227-243.

(16) Sreekumar GP, Smyth JR, Jr., Ambady S, Ponce de Leon FA. Analysis of the effect of endogenous viral genes in the Smyth line chicken model for autoimmune vitiligo. Am J Pathol 2000; 156(3):1099-1107.

(17) Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. J Am Acad Dermatol 1986; 15 (5 Pt 1):978-981.

(18) Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. J Invest Dermatol 1983; 81(6):540-542.

(19) Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. J Exp Med 1983; 158(1):246-251.

(20) Naughton GK, Lipkin G, Bystryn JC. Expression of vitiligo antigen on a revertant line of hamster melanoma cells. J Invest Dermatol 1984; 83(5):317-319.

(21) Park YK, Kim NS, Hann SK, Im S. Identification of autoantibody to melanocytes and characterization of vitiligo antigen in vitiligo patients. J Dermatol Sci 1996; 11(2):111-120.

(22) Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yecheskel G et al. Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. Clin Exp Immunol 1996; 105(1):84-88.

(23) Merimsky O, Shoenfeld Y, Baharav E, Zigelman R, Fishman P. Reactivity to tyrosinase: expression in cancer (melanoma) and autoimmunity (vitiligo). Hum Antibodies Hybridomas 1996; 7(4):151-156.

(24) Schallreuter KU, Pittelkow MP. Defective calcium uptake in keratinocyte cell cultures from vitiliginous skin. Arch Dermatol Res 1988; 280(3):137-139.

(25) Schallreuter KU, Pittelkow MR, Wood JM. Free radical reduction by thioredoxin reductase at the surface of normal and vitiliginous human keratinocytes. J Invest Dermatol 1986; 87(6):728-732.

(26) Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. J Invest Dermatol 1991; 97(6):1081-1085.

(27) Ines D, Sonia B, Riadh BM, Amel eG, Slaheddine M, Hamida T et al. A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. Arch Dermatol Res 2006; 298(4):147-152.

(28) Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC, Gurel A. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. Clin Exp Dermatol 2004; 29(4):406-409.

(29) Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Can M. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18(6):683-686.

(30) Namazi MR. Neurogenic dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: can they be interconnected? Pigment Cell Res 2007; 20(5):360-363.

(31) Bose SK. Probable mechanisms of loss of Merkel cells in completely depigmented skin of stable vitiligo. J Dermatol 1994; 21(10):725-728.

(32) Boissy RE, Liu YY, Medrano EE, Nordlund JJ. Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. J Invest Dermatol 1991; 97(3):395-404.

(33) Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: where do we stand? Pigment Cell Res 1993; 6(2):61-72.

(34) McGowan JW, Long JB, Johnson CA, Lynn A. Disseminated vitiligo associated with AIDS. Cutis 2006; 77(3):169-173.

(35) Arican O, Sasmaz S, Kokoglu OF. Role of hepatitis B and C viruses in the etiopathogenesis of vitiligo. J Dermatol 2004; 31(6):506-507.

(36) Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. Am J Dermatopathol 2008; 30(2):112-116.

(37) Brown J, Winklemann RK, Wolff K. Langerhans cells in vitiligo: a qualitative study. J Invest Dermatol 1967; 49(4):386-390.

(38) Claudy AL, Rouchouse B. Langerhans' cell and vitiligo: quantitative study of T6 and HLA-DR antigen-expressing cells. Acta Derm Venereol 1984; 64(4):334-336.

(39) Riley PA. A study of the distribution of epidermal dendritic cells in pigmented and unpigmented skin. J Invest Dermatol 1967; 48(1):28-38.

(40) Zelickson AS, Mottaz JH. Epidermal dendritic cells. A quantitative study. Arch Dermatol 1968; 98(6):652-659.

(41) Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. N Engl J Med 2009; 360(2):160-169.

(42) Fenton JS, Bergstrom KG. Vitiligo: nonsurgical treatment options and the evidence behind their use. J Drugs Dermatol 2008; 7(7):705-711.

(43) Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH. An update on new and emerging options for the treatment of vitiligo. Skin Therapy Lett 2008; 13(2):1-6.

(44) Lee KJ, Choi YL, Kim JA, Kim MG, Lee JH, Yang JM et al. Combination therapy of epidermal graft and systemic corticosteroid for vitiligo. Dermatol Surg 2007; 33(8):1002-1003.

(45) Lee Y, Seo YJ, Lee JH, Park JK. High-dose prednisolone and psoralen ultraviolet A combination therapy in 36 patients with vitiligo. Clin Exp Dermatol 2007; 32(5):499-501.

(46) Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. Eur J Dermatol 2005; 15(2):88-91.

(47) Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. J Am Acad Dermatol 2004; 51(1):52-61.

(48) Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: immunomodulating treatment for an autoimmune disease. Arch Dermatol 2003; 139(5):651-654.

(49) Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol 2003; 139(5):581-585.

(50) Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. Arch Dermatol 2003; 139(5):571-574.

(51) Tanghetti EA. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patient series. Cutis 2003; 71(2):158-162.

(52) Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. J Am Acad Dermatol 2002; 47(5):789-791.

(53) Smith DA, Tofte SJ, Hanifin JM. Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. Dermatology 2002; 205(3):301-303.

(54) Percivalle S, Piccino R, Caccialanza M, Forti S. Narrowband UVB phototherapy in vitiligo: evaluation of results in 53 patients. G Ital Dermatol Venereol 2008; 143(1):9-14.

(55) Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro VA, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(7):956-963.

(56) Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. J Am Acad Dermatol 2007; 56(2):274-278.

(57) Gambichler T, Breuckmann F, Boms S, Altmeyer P, Kreuter A. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. J Am Acad Dermatol 2005; 52(4):660-670.

(58) Tjioe M, Otero ME, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ. Quality of life in vitiligo patients after treatment with long-term narrowband ultraviolet B phototherapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19(1):56-60.

(59) Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(10):1381-1385.

(60) Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. Arch Dermatol 2007; 143(5):578-584.

(61) Vussuki E, Ziv M, Rosenman D, David M. [Long-term effects of PUVA therapy on Israeli patients with vitiligo]. Harefuah 2006; 145(7):483-5, 552, 551.

(62) Rivard J, Lim HW. The use of 308-nm excimer laser for dermatoses: experience with 34 patients. J Drugs Dermatol 2006; 5(6):550-554.

(63) Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. The efficacy of excimer laser (308 nm) for vitiligo at different body sites. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20(5):558-564.

(64) Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. Clin Dermatol 2006; 24(1):33-42.

(65) Ostovari N, Passeron T, Zakaria W, Fontas E, Larouy JC, Blot JF et al. Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response. Lasers Surg Med 2004; 35(2):152-156.

(66) Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. Int J Dermatol 2003; 42(8):658-662.

(67) Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. J Am Acad Dermatol 2002; 46(5):727-731.

(68) Rusfianti M, Wirohadidjodjo YW. Dermatosurgical techniques for repigmentation of vitiligo. Int J Dermatol 2006; 45(4):411-417.

(69) Agrawal K, Agrawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. Dermatol Surg 1995; 21(4):295-300.

(70) Rao J, Fitzpatrick RE. Use of the Q-switched 755-nm alexandrite laser to treat recalcitrant pigment after depigmentation therapy for vitiligo. Dermatol Surg 2004; 30(7):1043-1045.

(71) Hsu S. Camouflaging vitiligo with dihydroxyacetone. Dermatol Online J 2008; 14(8):23.

(72) Tanioka M, Miyachi Y. Camouflaging vitiligo of the fingers. Arch Dermatol 2008; 144(6):809-810.

(73) Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. Int J Dermatol 2008; 47(4):402-406.

(74) Belhadjali H, Amri M, Mecheri A, Doarika A, Khorchani H, Youssef M et al. [Vitiligo and quality of life: a case-control study]. Ann Dermatol Venereol 2007; 134(3 Pt 1):233-236.

(75) Ongenae K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20(1):1-8.

(76) Shaffrali F, Gawkrodger D. Management of vitiligo. Clin Exp Dermatol 2000; 25(8):575-579.

(77) Porter JR, Beuf AH, Lerner AB, Nordlund JJ. The effect of vitiligo on sexual relationships. J Am Acad Dermatol 1990; 22(2 Pt 1):221-222.

(78) Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol 2003; 139(5):581-585.

(79) Kang HY, Choi YM. FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. Br J Dermatol 2006; 155(5):1037-1040.

(80) Lan CC, Chen GS, Chiou MH, Wu CS, Chang CH, Yu HS. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. Br J Dermatol 2005; 153(3):498-505.

(81) Xu AE, Zhang DM, Wei XD, Huang B, Lu LJ. Efficacy and safety of tarcrolimus cream 0.1% in the treatment of vitiligo. Int J Dermatol 2009; 48(1):86-90.

(82) Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. Arch Dermatol 2003; 139(5):571-574.

(83) Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: immunomodulating treatment for an autoimmune disease. Arch Dermatol 2003; 139(5):651-654.

(84) Amano H, Abe M, Ishikawa O. First case report of topical tacalcitol for vitiligo repigmentation. Pediatr Dermatol 2008; 25(2):262-264.

(85) Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Paro VA, Picardo M. Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. Clin Exp Dermatol 2006; 31(2):200-205.

(86) Lu-yan T, Wen-wen F, Lei-hong X, Yi J, Zhi-zhong Z. Topical tacalcitol and 308-nm monochromatic excimer light: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006; 22(6):310-314.

(87) Schallreuter KU, Kruger C, Wurfel BA, Panske A, Wood JM. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. Int J Dermatol 2008; 47(7):743-753.

(88) Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. Dermatology 1995; 190(3):223-229.

(89) Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. Clin Exp Dermatol 2007; 32(6):631-636.

(90) Rojas-Urdaneta JE, Poleo-Romero AG. [Evaluation of an antioxidant and mitochondria-stimulating cream formula on the skin of patients with stable common vitiligo]. Invest Clin 2007; 48(1):21-31.

(91) Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. Clin Exp Dermatol 2003; 28(3):285-287.

(92) Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo--a preliminary study. Int J Dermatol 2002; 41(12):942-945.

(93) Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. Arch Dermatol 1997; 133(12):1525-1528.

(94) Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(5):638-642.

(95) Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. J Am Acad Dermatol 2000; 42(2 Pt 1):245-253.

(96) Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. Clin Exp Dermatol 2005; 30(4):332-336.

(97) Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357(9273):2012-2016.

(98) Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol 2001; 44(6):999-1003.

(99) Alora MB, Taylor CR. Narrow-band (311 nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1997; 13(3):82-84.

(100) Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol 1998; 134(12):1532-1540.

(101) Tauscher AE, Fleischer AB, Jr., Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. J Cutan Med Surg 2002; 6(6):561-570.

(102) Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol 1998; 134(12):1532-1540.

(103) Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermopatico dell'Immacolata-Istituto di Recovero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. Arch Dermatol 1999; 135(12):1514-1521.

(104) Alora MB, Taylor CR. Narrow-band (311 nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1997; 13(3):82-84.

(105) Samson YS, Gielczyk R, Scherschun L, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003; 19(4):164-168.

(106) Pathak MA, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Safety and therapeutic effectiveness of 8-methoxypsoralen, 4,5',8-trimethylpsoralen, and psoralen in vitiligo. Natl Cancer Inst Monogr 1984; 66:165-173.

(107) Koster W, Wiskemann A. [Phototherapy with UV-B in vitiligo]. Z Hautkr 1990; 65(11):1022-4, 1029.

(108) Esposito M, Soda R, Costanzo A, Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. Clin Exp Dermatol 2004; 29(2):133-137.

(109) Hong SB, Park HH, Lee MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. J Korean Med Sci 2005; 20(2):273-278.

(110) Menchini G, Tsoureli-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(2):171-177.

(111) Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol 2004; 140(9):1065-1069.

(112) Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. J Am Acad Dermatol 2002; 46(5):727-731.

(113) Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. Int J Dermatol 2003; 42(8):658-662.

(114) Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Barbagallo T, De Silvestri A, Borroni G. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(10):1369-1374.

(115) Lotti TM, Menchini G, Andreassi L. UV-B radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999; 13(2):102-108.

(116) Menchini G, Tsoureli-Nikita E, Hercogova J. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(2):171-177.

(117) Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. J Am Acad Dermatol 2002; 46(5):727-731.

(118) Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro VA, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(7):956-963.

(119) Hong SB, Park HH, Lee MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. J Korean Med Sci 2005; 20(2):273-278.

(120) Esposito M, Soda R, Costanzo A, Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. Clin Exp Dermatol 2004; 29(2):133-137.

(121) Asawanonda P, Charoenlap M, Korkij W. Treatment of localized vitiligo with targeted broadband UVB phototherapy: a pilot study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006; 22(3):133-136.

(122) Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol 2003; 139(5):581-585.

(123) Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. J Am Acad Dermatol 2004; 51(5):760-766.

(124) Choi CW, Chang SE, Bak H, Choi JH, Park HS, Huh CH et al. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo. J Dermatol 2008; 35(8):503-507.

(125) Hartmann A, Brocker EB, Hamm H. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12-month prospective study. Acta Derm Venereol 2008; 88(5):474-479.

(126) Hartmann A, Brocker EB, Hamm H. Repigmentation of pretibial vitiligo with calcineurin inhibitors under occlusion. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6(5):383-385.

(127) Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B. Repigmentation of chronic vitiligo lesions by following tacrolimus plus ultraviolet-B-narrow-band. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003; 19(1):35-36.

(128) Ostovari N, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. Arch Dermatol 2006; 142(2):252-253.

(129) Mehrabi D, Pandya AG. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial comparing narrowband UV-B Plus 0.1% tacrolimus ointment with narrowband UV-B plus placebo in the treatment of generalized vitiligo. Arch Dermatol 2006; 142(7):927-929.

(130) Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(7):916-920.

(131) Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol 2004; 140(9):1065-1069.

(132) Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. Dermatol Surg 2004; 30(2 Pt 1):130-135.

(133) Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol 2004; 140(9):1065-1069.

(134) Lotti T, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, De G, V et al. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. Dermatol Ther 2008; 21 Suppl 1:S20-S26.

(135) Komericki P, Fellner P, El Shabrawi Y, Ardjomand N. Keratopathy after ultraviolet B phototherapy. Wien Klin Wochenschr 2005; 117(7-8):300-302.

(136) Kligman LH. Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. Dermatol Clin 1986; 4(3):517-528.

(137) Samson YS, Gielczyk R, Scherschun L, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003; 19(4):164-168.

(138) Park HS, Lee YS, Chun DK. Squamous cell carcinoma in vitiligo lesion after long-term PUVA therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(5):578-580.

(139) Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. Br J Dermatol 1999; 141(1):108-112.

(140) Lever LR, Farr PM. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high-dose PUVA patients. Br J Dermatol 1994; 131(2):215-219.

(141) Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. Cancer 1994; 73(11):2759-2764.

(142) Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol 2000; 136(8):999-1006.

(143) Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatology 2007; 214(4):289-295.

(144) Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2007; 127(4):808-816.

(145) Koster W, Wiskemann A. [Phototherapy with UV-B in vitiligo]. Z Hautkr 1990; 65(11):1022-4, 1029.

(146) Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. J Am Acad Dermatol 2000; 42(2 Pt 1):245-253.

(147) Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol 2001; 44(6):999-1003.

(148) Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. Arch Dermatol 1997; 133(12):1525-1528.

(149) Kim CY, Yoon TJ, Kim TH. Epidermal grafting after chemical epilation in the treatment of vitiligo. Dermatol Surg 2001; 27(10):855-856.

(150) Agrawal K, Agrawal A. Vitiligo: surgical repigmentation of leukotrichia. Dermatol Surg 1995; 21(8):711-715.

(151) Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. J Invest Dermatol 2005; 125(5):1020-1025.

(152) Tran C, Lubbe J, Sorg O, Doelker L, Carraux P, Antille C et al. Topical calcineurin inhibitors decrease the production of UVB-induced thymine dimers from hairless mouse epidermis. Dermatology 2005; 211(4):341-347.

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ชื่อโครงการวิจัย

การศึกษาผลของการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบร่วมกับการทายาทาโครลิมัสและการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว

1.คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ท่านได้รับการวินิจฉัยและที่มาของการศึกษาวิจัย

โรคด่างขาว (vitiligo) เป็นโรคที่ผิวหนังเปลี่ยนแปลงเป็นผื่นขาว ขอบเขตชัดเจน ซึ่งเป็นผลมาจากการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี พบได้ประมาณ 1-2 % ในประชากรทั่วไป สาเหตุการเกิดขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม และสาเหตุกระตุ้นอื่นๆ

วิธีการรักษามีหลายวิธี ได้แก่ ยาทา การฉายแสง การผ่าตัดปลูกถ่ายผิวหนัง การใช้เครื่องสำอางปกปิด การทาครีมกันแดด ส่วนวิธีการฉายแสงนั้นถือว่าเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดในปัจจุบัน และเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้มีมากขึ้นผู้ดำเนินการวิจัยจึงได้ศึกษาการรักษาโรคด่างขาว ด้วยการฉายแสงร่วมกับการทายาทาโครลิมัส ทั้งได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของโรคด่างขาว ซึ่งมีผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย และต้องการให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ดีที่สุด จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปประยุกต์ใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาวที่เหมาะสมต่อไป

2.คำชี้แจง ขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียงและการปฏิบัติตัวขณะเข้าร่วมวิจัย

1. แพทย์ผู้ดูแลชี้แจงถึงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย และประโยชน์ที่ท่านจะได้รับ
2. แพทย์ผู้ดูแลจะซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตามแบบบันทึกข้อมูล
3. แพทย์จะทำการถ่ายรูปผิวหนังบริเวณที่เป็นด่างขาวก่อนทำการวิจัย และทุก 4 สัปดาห์ โดยภาพถ่ายของผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับและไม่ระบุตัว และทำแถบที่คาดตาถ้ามีภาพบริเวณใบหน้า และถ้าสิ้นสุดการวิจัยจะมีการทำลายข้อมูลภาพถ่ายทั้งหมด
4. แพทย์จะทำการสุ่มเลือกรอยโรคที่จะทำการวิจัยทั้งหมด 2 ผื่น โดยการสุ่มจากการโยนเหรียญหัวก้อยเพื่อสุ่มเลือกผื่นหนึ่งทำการรักษาทั้งสองแบบคือการฉายแสงร่วมกับการทายาทาโครลิมัส อีกผื่นหนึ่งรักษาโดยการฉายแสงอย่างเดียว
5. ให้ท่านหยุดทายาทุกอย่างบริเวณรอยโรคที่จะทำการวิจัยเป็นเวลา 1 เดือนก่อนทำการวิจัย
6. ท่านจะต้องมาฉายแสง targeted narrowband UVB สัปดาห์ละ 2 ครั้ง จนครบ 12 สัปดาห์

7. ท่านจะต้องทายาทาโครลิมัส บริเวณผื่นที่แพทย์กำหนดวันละสองครั้งจนครบ 12 สัปดาห์
8. ประเมินผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดการวิจัยโดยแพทย์ผิวหนัง
9. ผลข้างเคียงจากการฉายแสงได้แก่ แดง คัน หรือเป็นรอยดำบริเวณที่ทำการฉายแสง ซึ่งสามารถหายได้เอง สำหรับผลข้างเคียงของยาทาโครลิมัส มีเพียงอาการแสบร้อน คันและแดงบริเวณที่ทายา ดังนั้นระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่าน กรุณาแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้นหรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยท่านได้รับการดูแลรักษาโดยแพทย์ผู้วิจัยรับผิดชอบดูแลค่าใช้จ่ายทั้งหมด

3.ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับ

1. ท่านที่ได้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการซักถามประวัติ ตรวจร่างกาย และเข้ารับการฉายแสงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และทายาทาโครลิมัส โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ตลอดช่วงเวลาที่ทำการวิจัย
2. ท่านจะยังคงได้รับการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่องแม้ว่าการวิจัยจะสิ้นสุดแล้วโดยรับผิดชอบค่าใช้จ่ายด้วยตัวเอง
3. เมื่อการวิจัยสิ้นสุด แพทย์ผู้ดูแลการวิจัยสามารถนำข้อมูลดังกล่าวไปพัฒนาแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาวต่อไปในอนาคต

4.คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมการวิจัย

1. ท่านสามารถออกจากการวิจัยได้ตลอดเวลาที่ทำการวิจัย
2. ท่านที่ออกจากการวิจัยและท่านที่ไม่ได้เข้าร่วมการวิจัยยังคงได้รับการดูแลตามมาตรฐานที่เหมาะสมในการรักษา
3. ผลของการวิจัยครั้งนี้จะใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น ข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมครจะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่มีการเปิดเผยชื่อและไม่มีการเผยแพร่สู่สาธารณชน ภาพถ่ายของผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับและไม่ระบุตัว และทำแถบที่คาดตาถ้ามีภาพบริเวณใบหน้าและถ้าสิ้นสุดการวิจัยจะมีการทำลายข้อมูลภาพถ่ายทั้งหมด
4. หากท่านมีข้อสงสัยอื่นๆ ประการใด สามารถติดต่อได้ที่ แพทย์หญิงศิริอร กล้าหาญ หน่วยตจวิทยา ตึกจิรประวัติ ชั้น 2 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ติดต่อ 02-256-4253, 086-0005253
5. หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับปัญหาทางจริยธรรมการวิจัย ตึกอานันทมหิดล ชั้น 3 ที่เบอร์ 02-2564455 ต่อ 14,15

5.คำยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

วันให้คำยินยอม วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว..... ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของบริเวณที่ทำการรักษาในระยะเวลา 12 สัปดาห์ หากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และจะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป หลังจบการวิจัย ข้าพเจ้ามีสิทธิบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยโดยไม่ต้องรอให้สิ้นสุดการวิจัย ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้า ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่เปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ วิเคราะห์และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์และการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคต เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้น และประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....แพทย์หญิง ศิริอร กล้าหาญ.....) ชื่อผู้ทำวิจัย

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูล

เรื่อง การศึกษาผลของการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบร่วมกับการทายาทาโครลิมัสและการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคด่างขาว

เลขที่.....

1. 1.อายุ.....ปี
2. เพศ ☐ 1) ชาย ☐ 2) หญิง
3. สถานภาพการสมรส ☐ 1) โสด ☐ 2) สมรส ☐ 3) หม้าย ☐ 4) หย่า
4. ภูมิลำเนา (ระบุจังหวัด).....
5. ที่อยู่ปัจจุบัน (ระบุจังหวัด).....
6. ประวัติการแพ้ยา ☐ 1) ไม่มี ☐ 2) มี (ระบุ).....
7. ประวัติการแพ้แสง ☐ 1) ไม่มี ☐ 2) มี
8. ยาที่ใช้ประจำ ☐ 1) ไม่มี ☐ 2) มี (ระบุ).....
9. ประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย ☐ 1) ไม่มี ☐ 2) มี (ระบุ).....
10. ประวัติโรคด่าวขาวในครอบครัว ☐ 1) ไม่มี ☐ 2) มี (ระบุ).....
11. มีประวัติสัมผัสสารเคมีก่อนมีผื่นด่างขาว ☐ 1) ไม่มี ☐ 2) มี (ระบุ).....
12. ระยะเวลาที่เป็นโรคด่างขาว.....ปี
13. skin phototype.....
14. ชนิดของ vitiligo ☐ 1) Focal ☐ 2) Segmental ☐ 3) Generalized ☐ 4) Universal
15. ตำแหน่งของ lesion ☐ 1) Face& neck ☐ 2) Trunk ☐ 3) Back ☐ 4) Extremities ☐ 5) Genitalia ☐ 6) etc.....

16. Total body surface area of involvement.....% (Rule of nines)
17. Treated area..... .....% (Rule of nines)
18. Previous treatment.....
19. Associated disease.....
20. Start treatment 0.1 % topical tacrolimus ointment.....
21. Start treatment Targeted narrow band UVB .....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

แผ่นพับโรคด่างขาวแก่ผู้ป่วย

โรคด่างขาว

เกิดจากความผิดปกติของการสร้างสีผิว จะเห็นเป็นผื่นสีขาวเหมือนน้ำนมหรืองาช้าง ขนาดรูปร่างต่างๆกัน ผื่นจะขยายกว้างออกช้าๆตามระยะเวลาที่เป็นและทำให้เส้นผมบริเวณผื่นขาวเป็นสีขาวได้ด้วย สาเหตุการเกิดยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าอาจเกิดจากภูมิต้านทานของร่างกายผิดปกติจึงมีการทำลายเซลล์สร้างสีผิว

ปัญหาของโรคนี้อยู่ที่ความไม่สวยงาม ความวิตกกังวลกลัวเป็นที่รังเกียจของสังคมทั้งๆที่เป็นโรคที่ไม่อันตรายต่อสุขภาพและไม่เป็นโรคติดต่อ

ลักษณะของโรค

ผื่นขาวค่อยๆขยายออกไปรอบๆอย่างช้าๆอาจพบขอบสีคล้ำขึ้น ไม่มีลักษณะผิดปกติอย่างอื่นนอกจากการเปลี่ยนสีผิว ผื่นพบได้ทุกส่วนของร่างกาย แต่พบบ่อยบริเวณเหนือปุ่มกระดูก บริเวณที่เสียดสีหรือบาดเจ็บง่าย บริเวณริมฝีปากปลายมือปลายเท้า และพบว่าขนที่บริเวณรอยโรคจะค่อยๆเปลี่ยนเป็นสีขาวในระยะต่อมา

การดำเนินและพยากรณ์โรค

การดำเนินโรคค่อนข้างช้า เริ่มจากสีจางก่อนแล้วขาวขึ้นจนเห็นชัด อาจลามกว้างขึ้นหรือลามไปหลายแห่ง โรคนี้มักดื้อต่อการรักษาและต้องใช้เวลานาน การตอบสนองต่อการรักษาไม่แน่นอน แต่มีข้อสังเกตุว่ารอยโรคที่ยังมีขนสีดำมีโอกาสหายมากกว่ารอยโรคที่มีขนสีขาว หรือบริเวณที่ไม่มีรุขุมขน เช่นปลายนิ้วมือ นิ้วเท้า และริมฝีปาก ส่วนผื่นตามตัวและใบหน้ามีโอกาสหายได้ง่ายกว่า

การรักษา

มีหลายวิธีแต่ต้องใช้เวลานานในการรักษาอาจเป็นยาทา พวกคอร์ติโคสเตียร์รอยด์ หรือยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้เซลผิวหนังสร้างสี ยาโพรโทพิค ออยเมนต์ และยา อีลีเดลครีม หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยไปตากแดดหรือฉายแสงอุลตร้าไวโอเลตบี ต้องใช้เวลาในการรักษานาน 6 – 18 เดือน และผลข้างเคียงที่พบได้คือ ผิวหนังไหม้พอง ถ้าตากแดดนานเกินไป การปลูกถ่ายผิวหนังจะใช้กรณีที่รักษาด้วยการใช้ยาทาหรือฉายแสงไม่ได้ผล

การป้องกัน ไม่มีการป้องกันโรคนี้โดยตรง ควรใช้ยากันแดดทาบริเวณที่เป็นโรคด่างขาวเพื่อลดภาวะแสบไหม้เมื่อถูกแสงแดด

ภาคผนวก ง

ตารางการฉายแสง

วันที่เริ่มทายา.....

วันที่เริ่มฉายแสง.....

targeted narrowband UVB phototherapy

Group A ตำแหน่ง..... ค่า เริ่มต้น .....mJ/cm^2

Group B ตำแหน่ง..... ค่า เริ่มต้น.....mJ/cm^2

โดยเริ่มต้นที่ 100 mJ/cm^2 เพิ่มขึ้นครั้งละ 50 mJ/cm^2 จนคงที่เมื่อมีรอยแดง erythema หรือ repigmentation

วันที่	Group A (mJ/cm^2)	Group B (mJ/cm^2)	ถ่ายภาพ Group A	ถ่ายภาพ Group B	ผลข้างเคียง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ

แบบประเมินผลการวิจัยเรื่อง

Targeted Narrowband UVB Phototherapy plus Topical Tacrolimus and Targeted Narrowband UVB Monotherapy for the Treatment of Vitiligo

Repigmentation โดยแบ่งเป็น 9 ระดับ คือ

ระดับ	-4	มี depigmentation	76-100 %
ระดับ	-3	มี depigmentation	51-75%
ระดับ	-2	มี depigmentation	26-50 %
ระดับ	-1	มี depigmentation	1-25 %
ระดับ	0	มี repigmentation	0%
ระดับ	1	มี repigmentation	1-25%
ระดับ	2	มี repigmentation	26-50%
ระดับ	3	มี repigmentation	51-75%
ระดับ	4	มี repigmentation	76-100%

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางประเมิน degree of repigmentation

ผู้ป่วย	degree of repigmentation					
	targeted narrowband UVB monotherapy			targeted narrowband UVB + tacrolimus		
	4 weeks	8 weeks	12 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

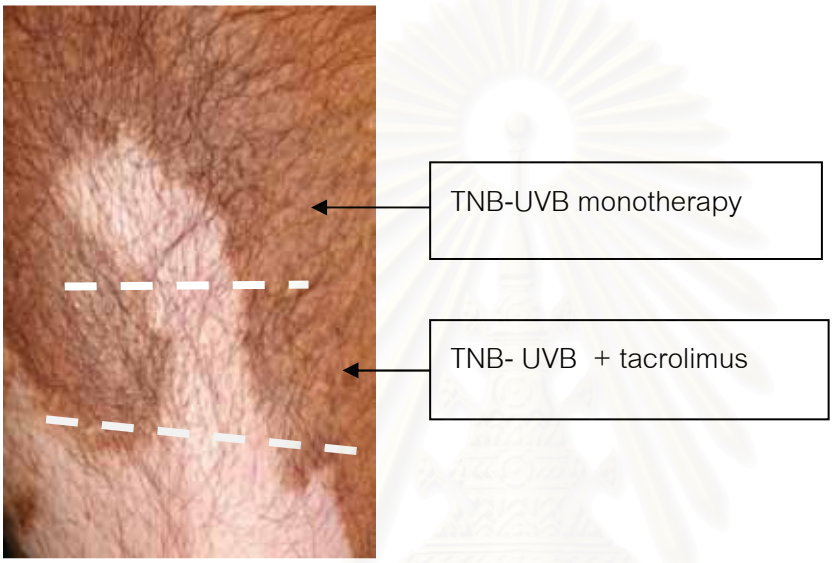
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ฉ

ภาพถ่ายแสดงการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคระหว่างการรักษา

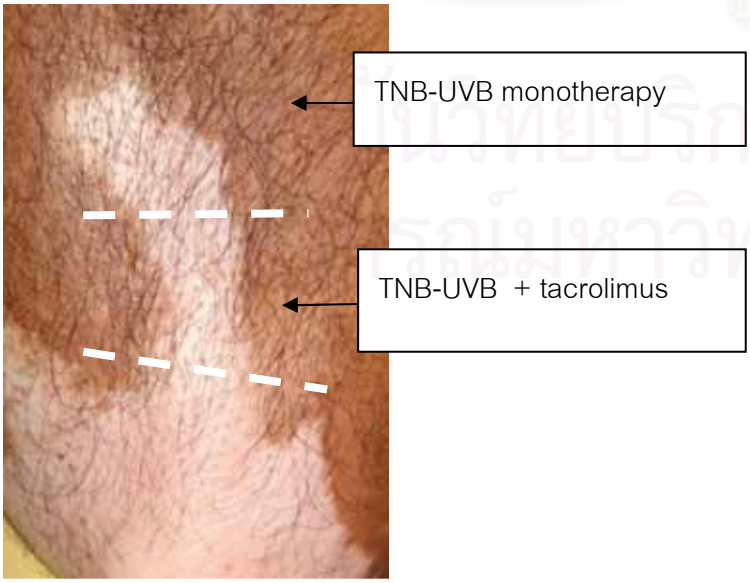
รูปที่ 1 (ผู้ป่วยรายที่ 1)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



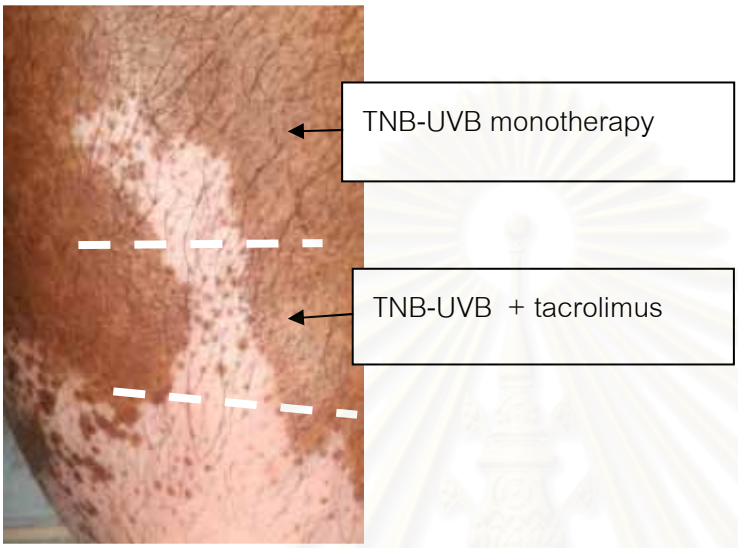
รูปที่ 2 (ผู้ป่วยรายที่ 1)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียวที่ 4 สัปดาห์



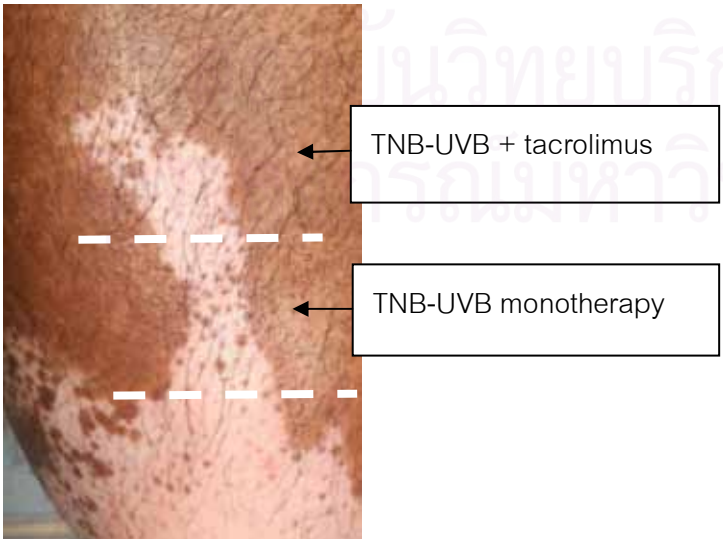
รูปที่ 3 (ผู้ป่วยรายที่ 1)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียวที่ 8 สัปดาห์



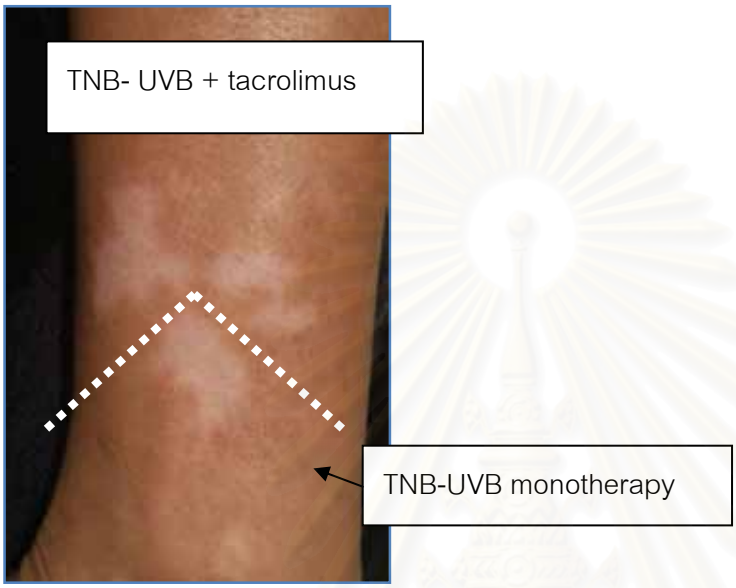
รูปที่ 4 (ผู้ป่วยรายที่ 1)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



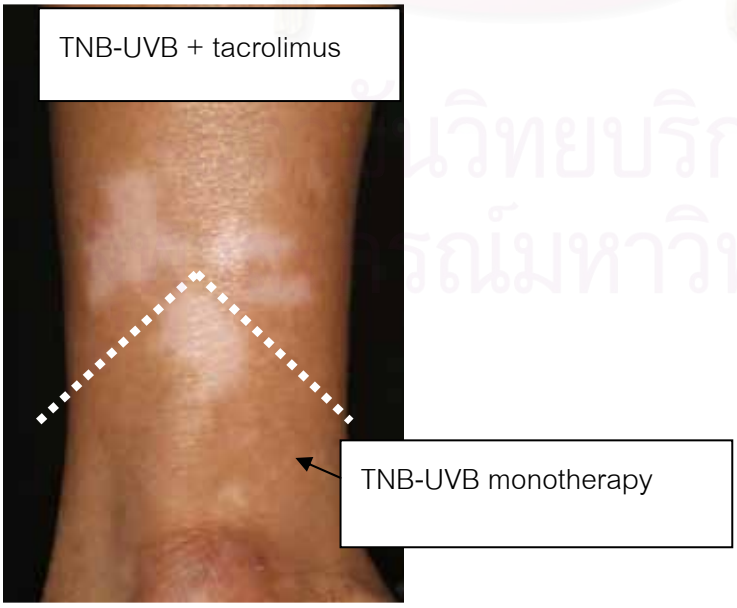
รูปที่ 5 (ผู้ป่วยรายที่ 2)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



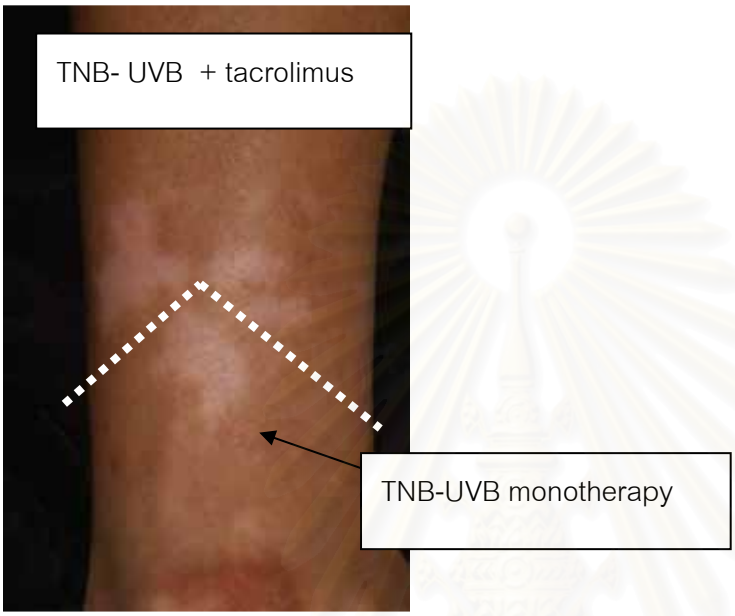
รูปที่ 6 (ผู้ป่วยรายที่ 2)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



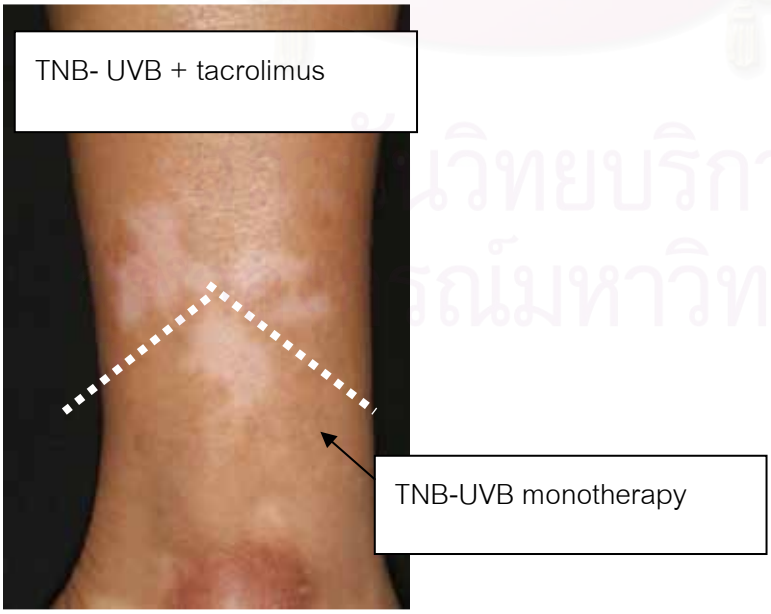
รูปที่ 7 (ผู้ป่วยรายที่ 2)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



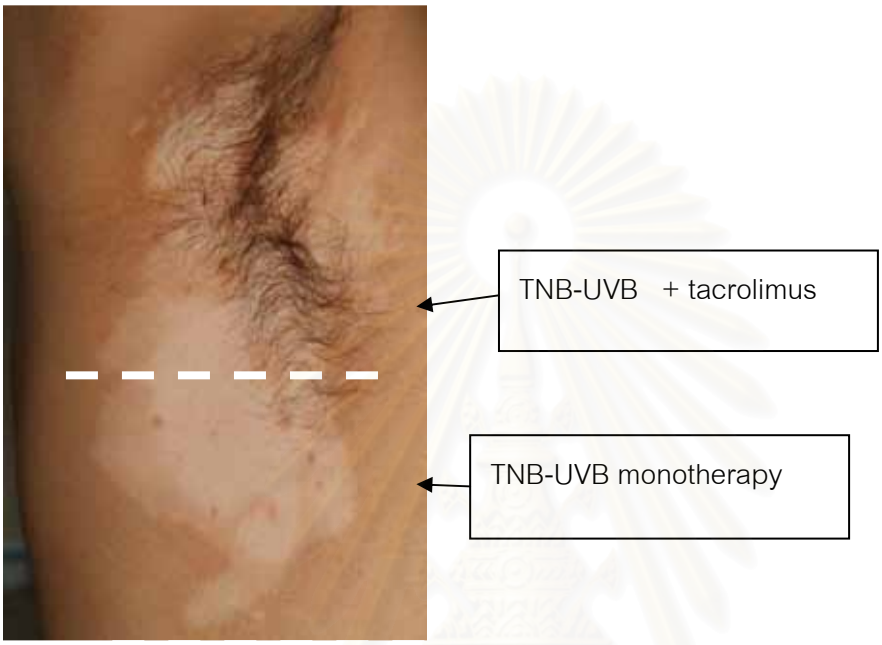
รูปที่ 8 (ผู้ป่วยรายที่ 2)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



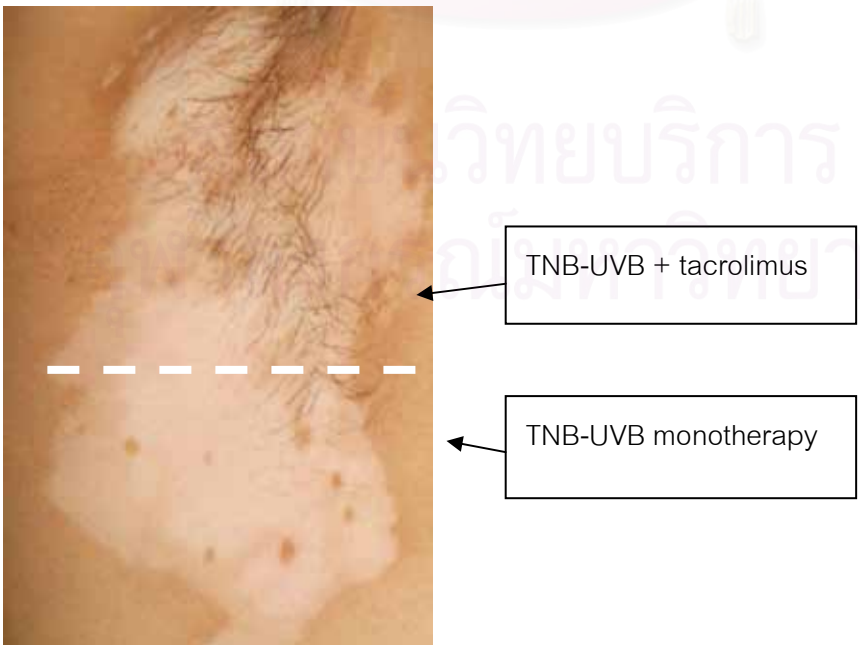
รูปที่ 9 (ผู้ป่วยรายที่ 3)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



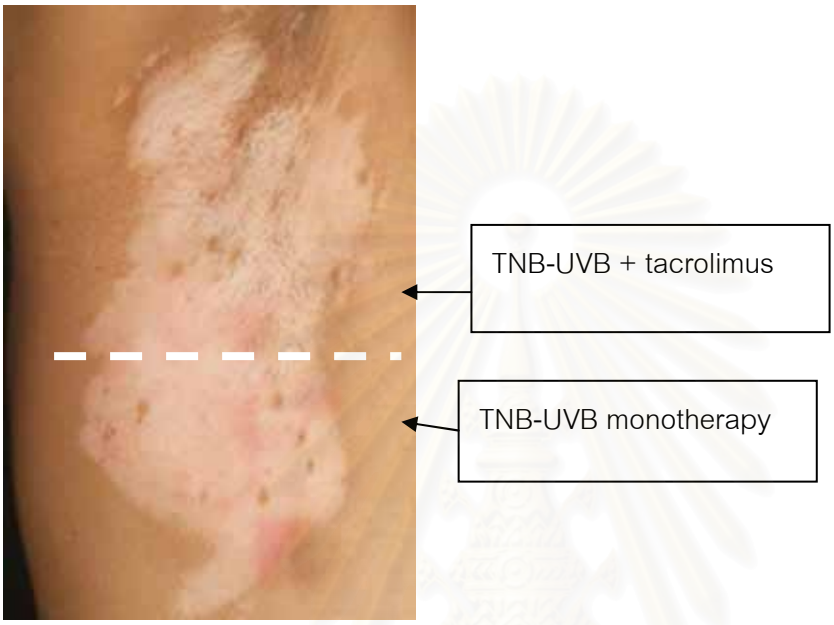
รูปที่ 10 (ผู้ป่วยรายที่ 3)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



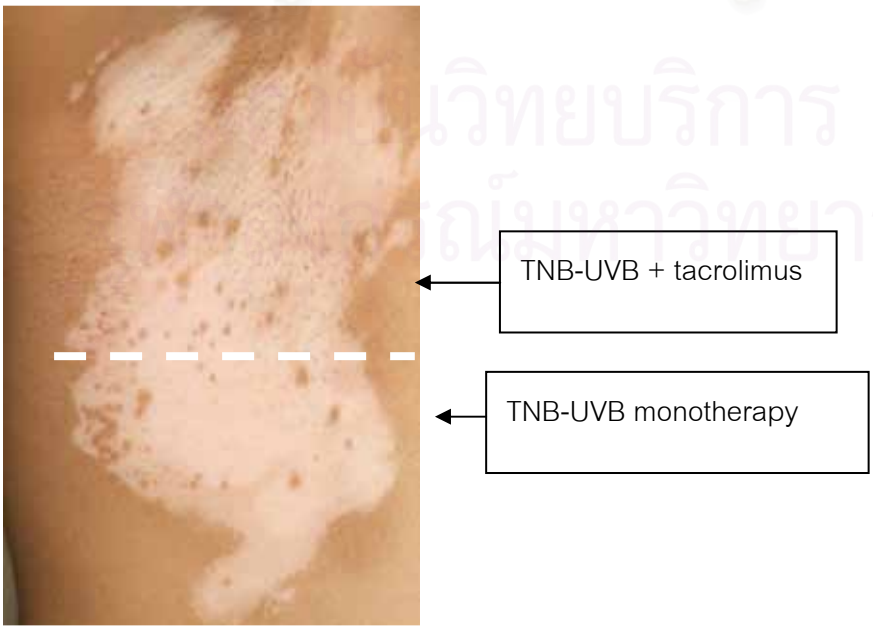
รูปที่ 11 (ผู้ป่วยรายที่ 3)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับยา tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



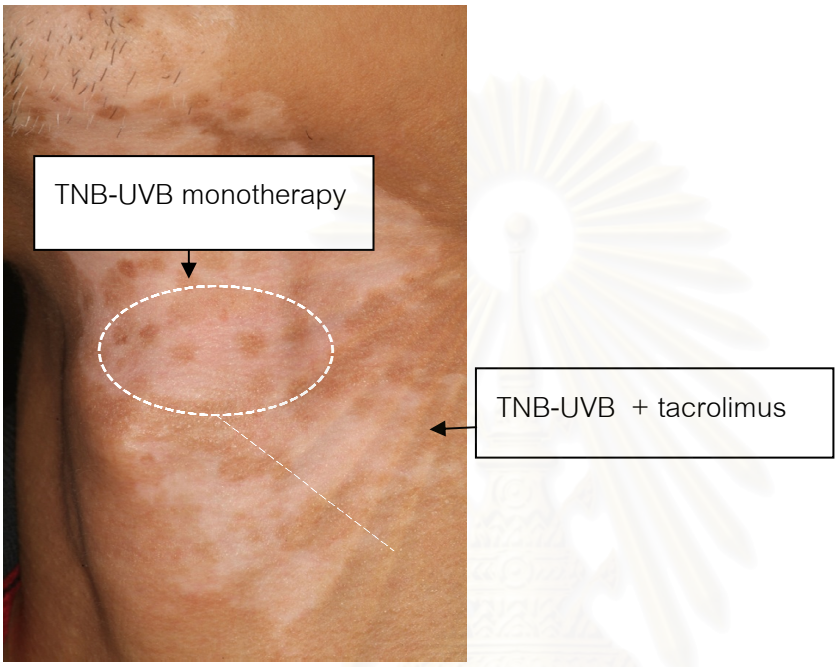
รูปที่ 12 (ผู้ป่วยรายที่ 3)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับยา tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



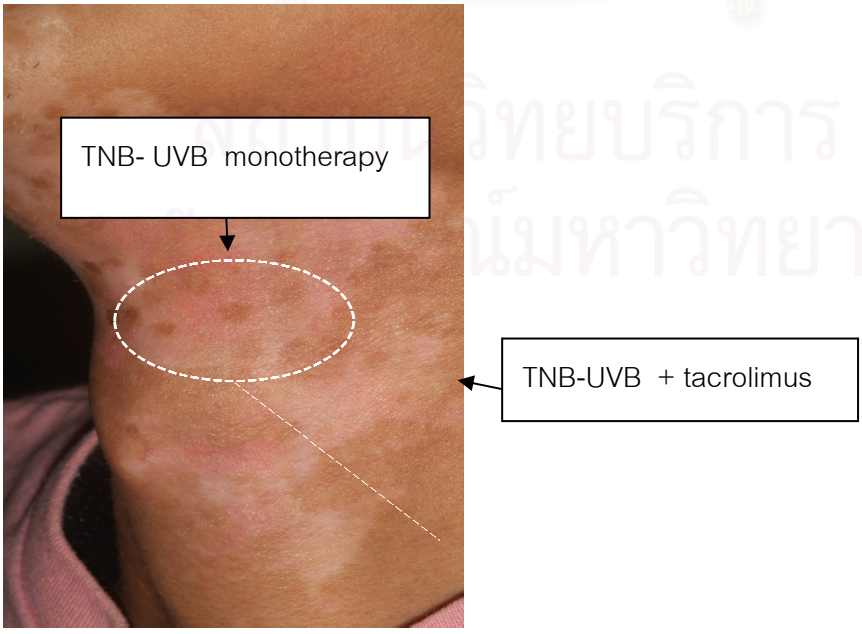
รูปที่ 13 (ผู้ป่วยรายที่ 4)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



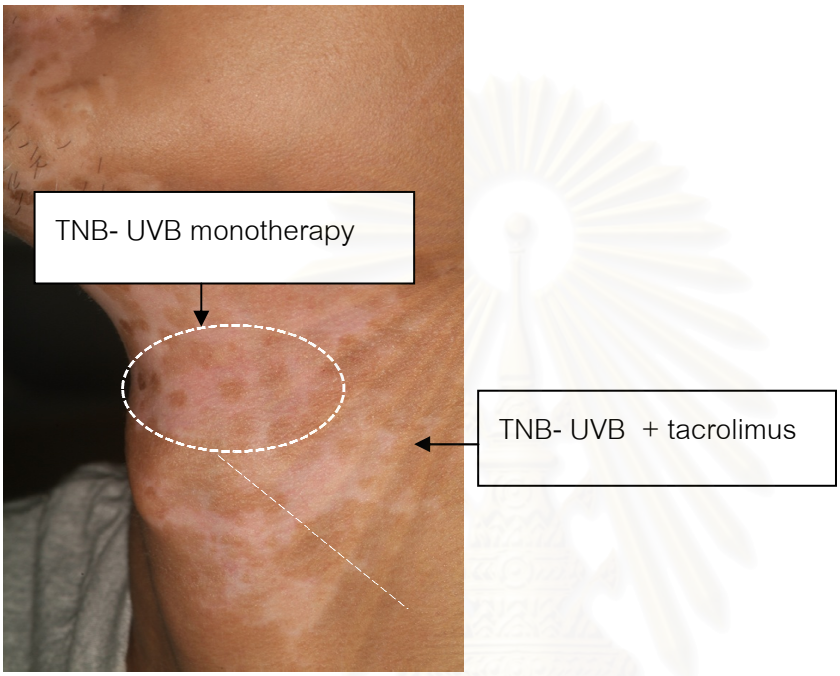
รูปที่ 14 (ผู้ป่วยรายที่ 4)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



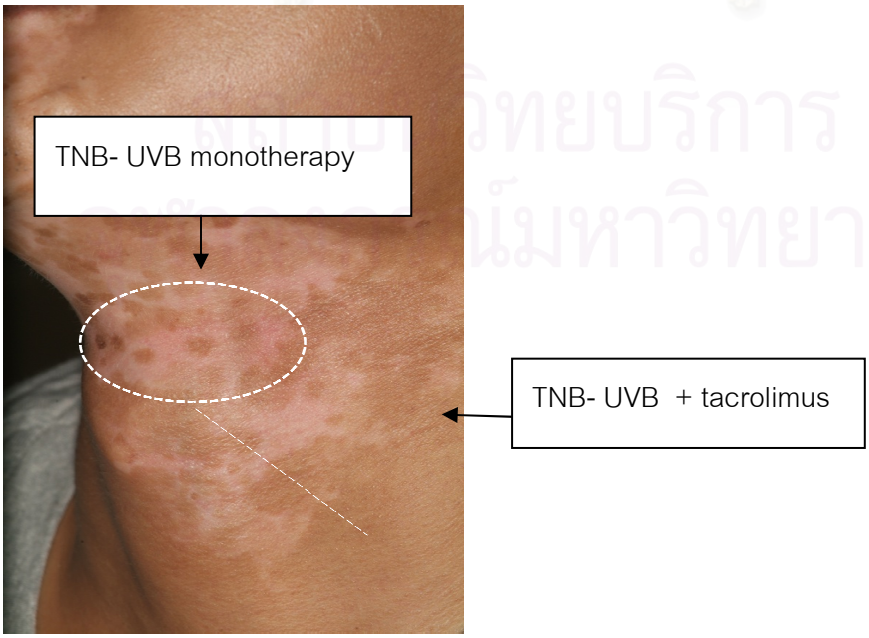
รูปที่ 15 (ผู้ป่วยรายที่ 4)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



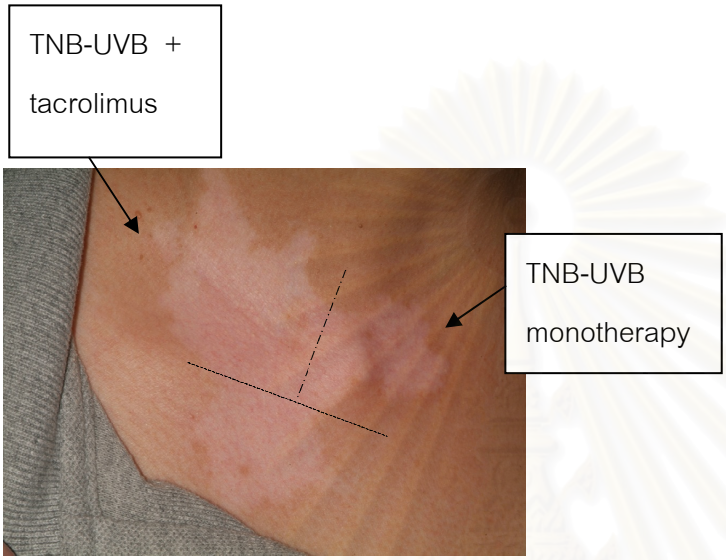
รูปที่ 16 (ผู้ป่วยรายที่ 4)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



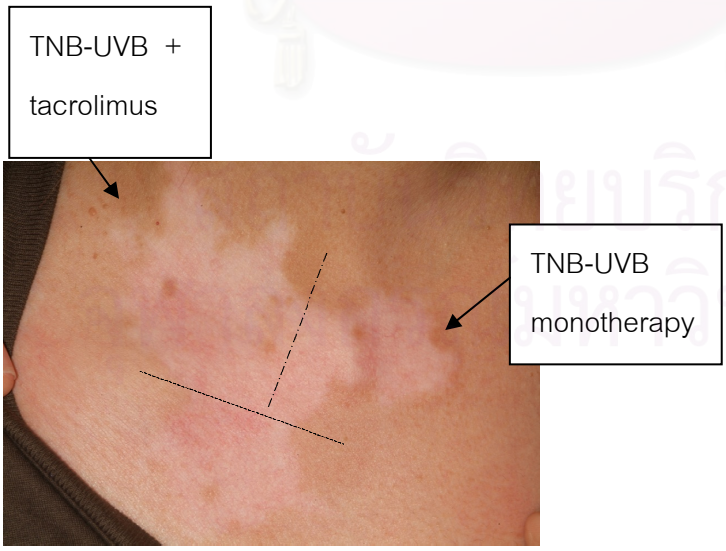
รูปที่ 17 (ผู้ป่วยรายที่ 5)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



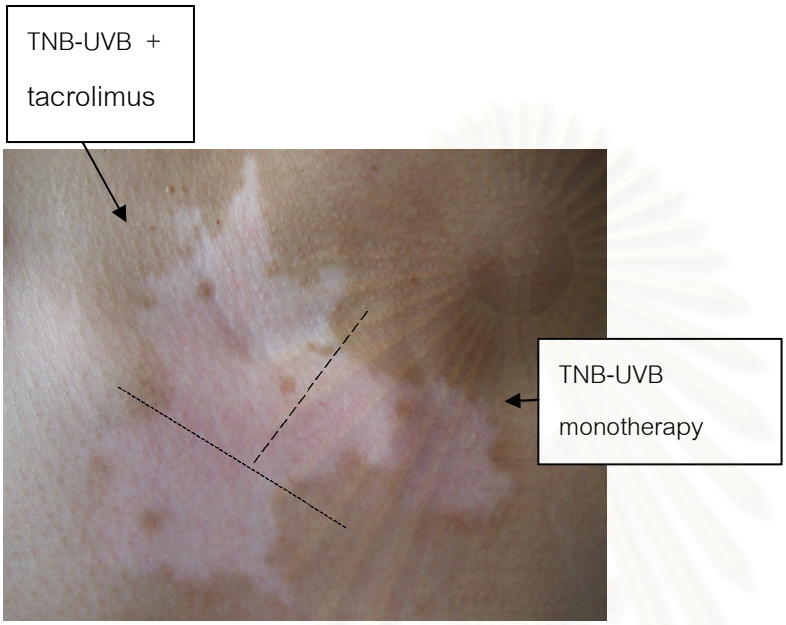
รูปที่ 18 (ผู้ป่วยรายที่ 5)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



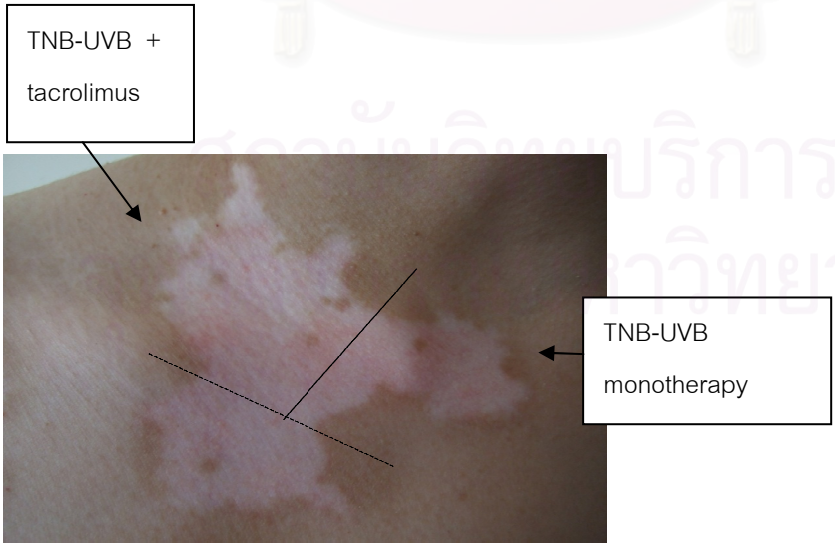
รูปที่ 19 (ผู้ป่วยรายที่ 5)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



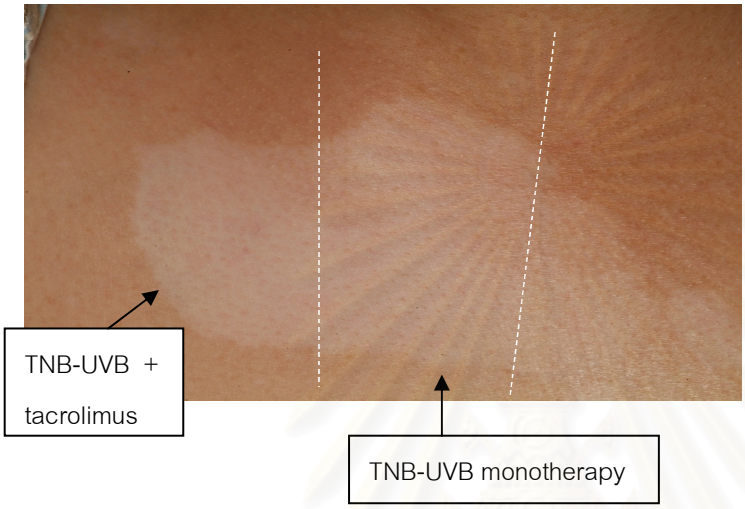
รูปที่ 20 (ผู้ป่วยรายที่ 5)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



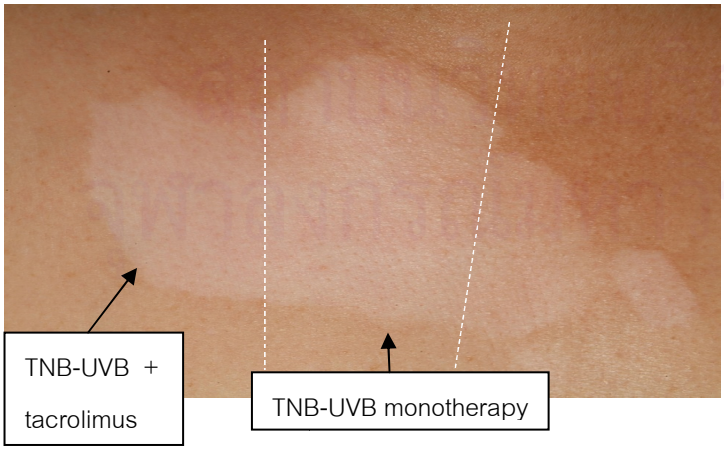
รูปที่ 21 (ผู้ป่วยรายที่ 6)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



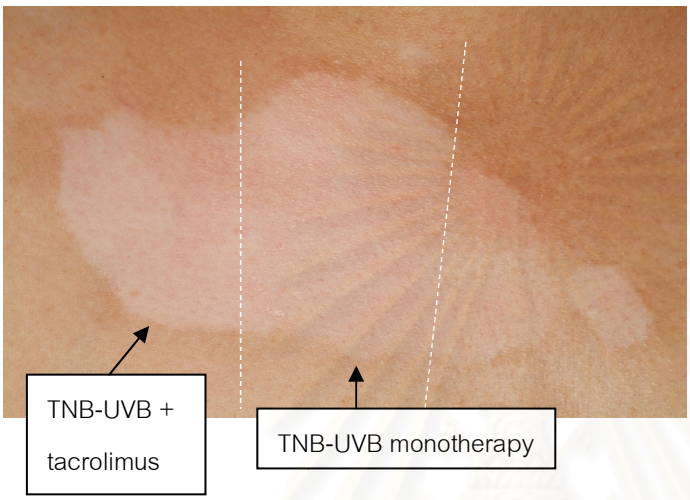
รูปที่ 22 (ผู้ป่วยรายที่ 6)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



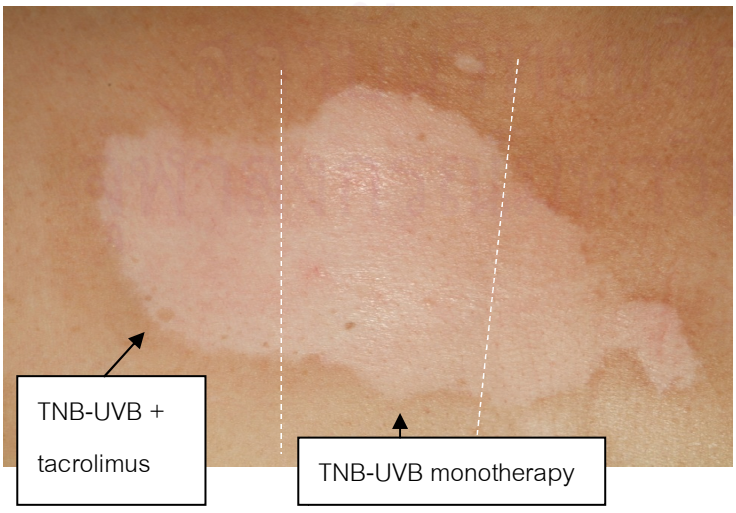
รูปที่ 23 (ผู้ป่วยรายที่ 6)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



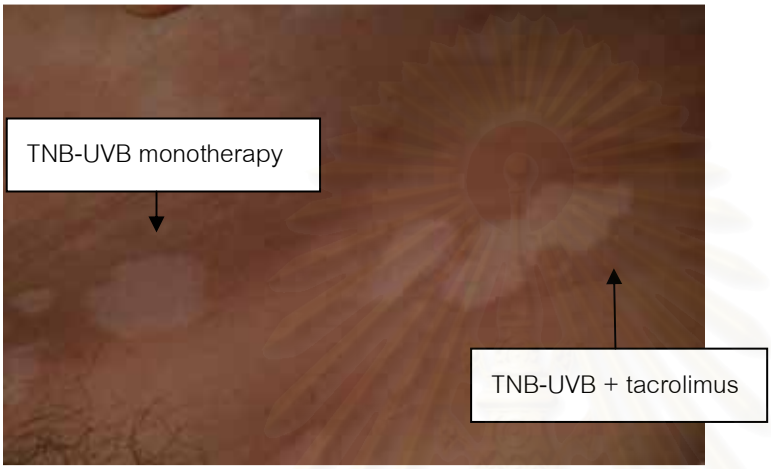
รูปที่ 24 (ผู้ป่วยรายที่ 6)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



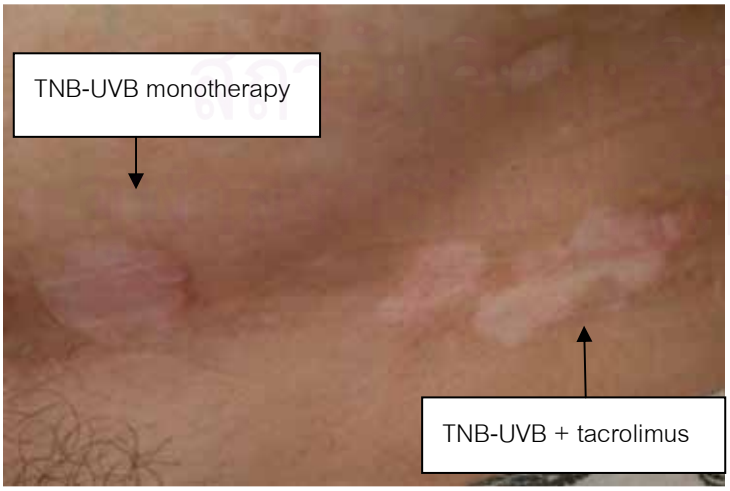
รูปที่ 25 (ผู้ป่วยรายที่ 7)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



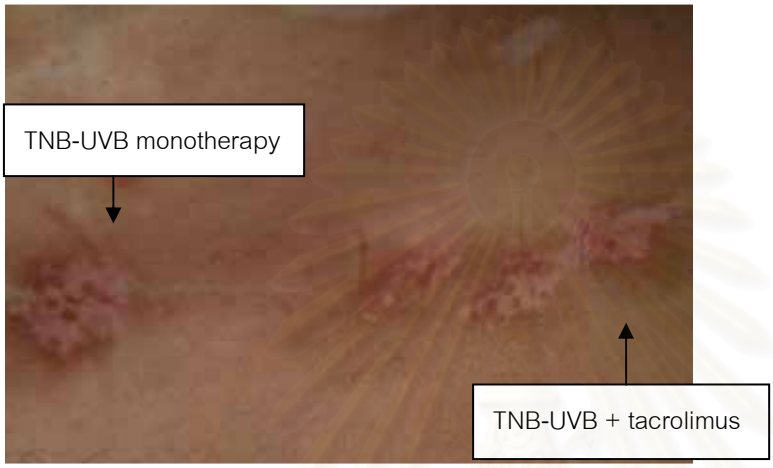
รูปที่ 26 (ผู้ป่วยรายที่ 7)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



รูปที่ 27 (ผู้ป่วยรายที่ 7)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์

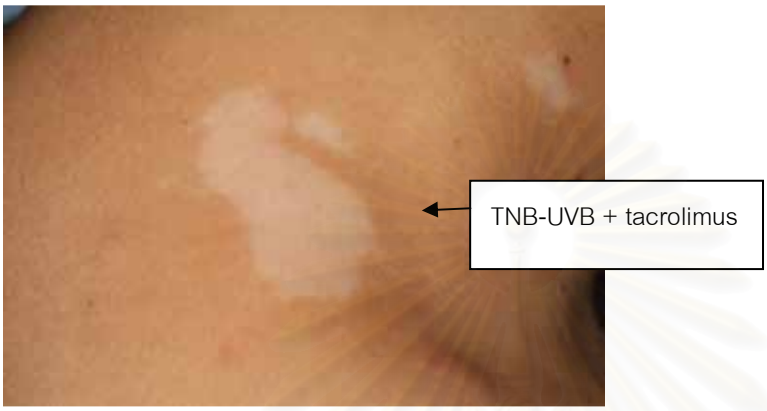


รูปที่ 28 (ผู้ป่วยรายที่ 7)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์

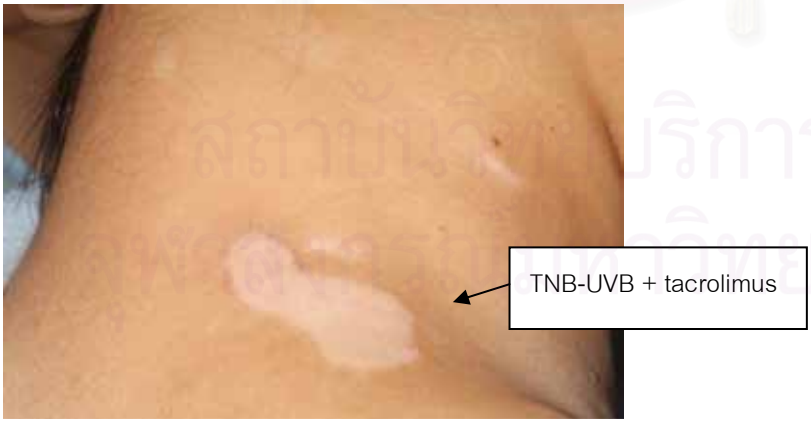
รูปที่ 29 (ผู้ป่วยรายที่ 8)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus

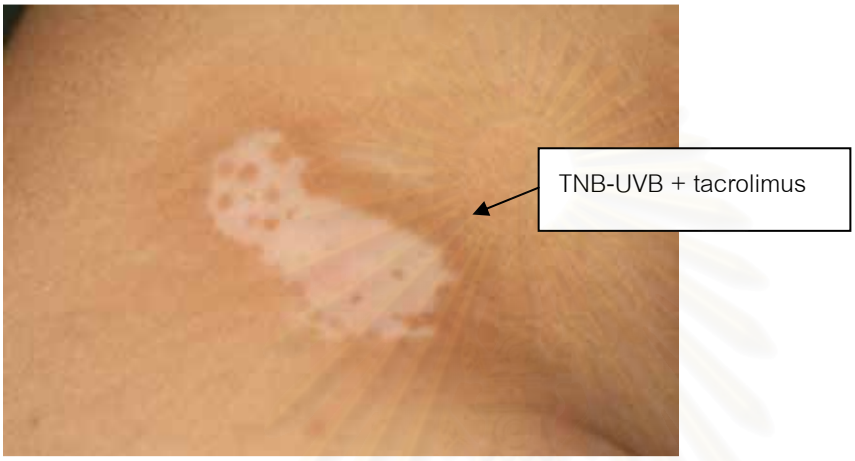


รูปที่ 30 (ผู้ป่วยรายที่ 8)

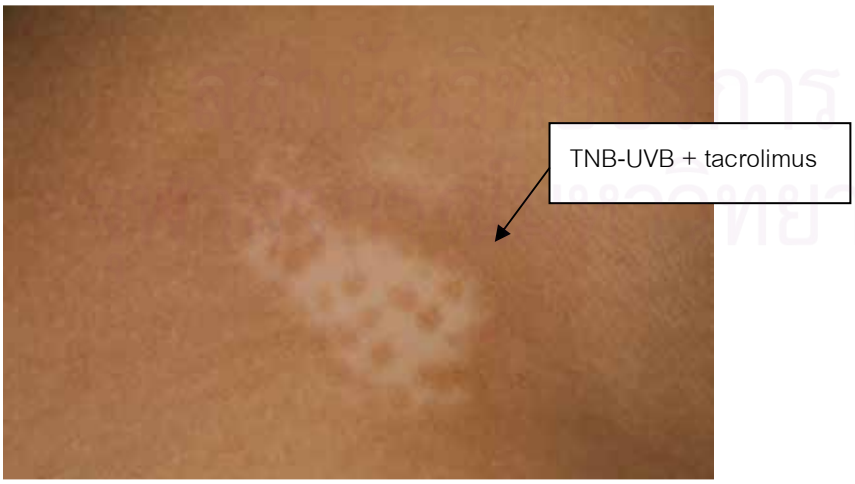
รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับtacrolimus ที่ 4 สัปดาห์



รูปที่ 31 (ผู้ป่วยรายที่ 8)
รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapyร่วมกับ tacrolimus ที่ 8 สัปดาห์

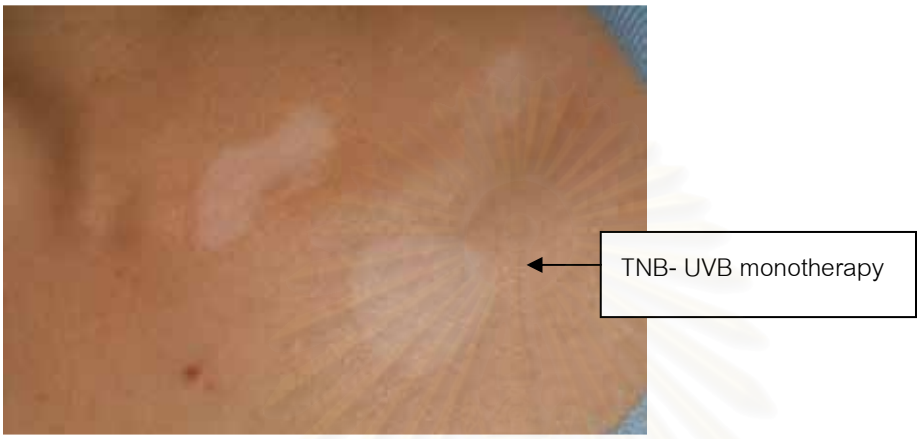


รูปที่ 32 (ผู้ป่วยรายที่ 8)
รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus ที่ 12 สัปดาห์



รูปที่ 33 (ผู้ป่วยรายที่ 8)

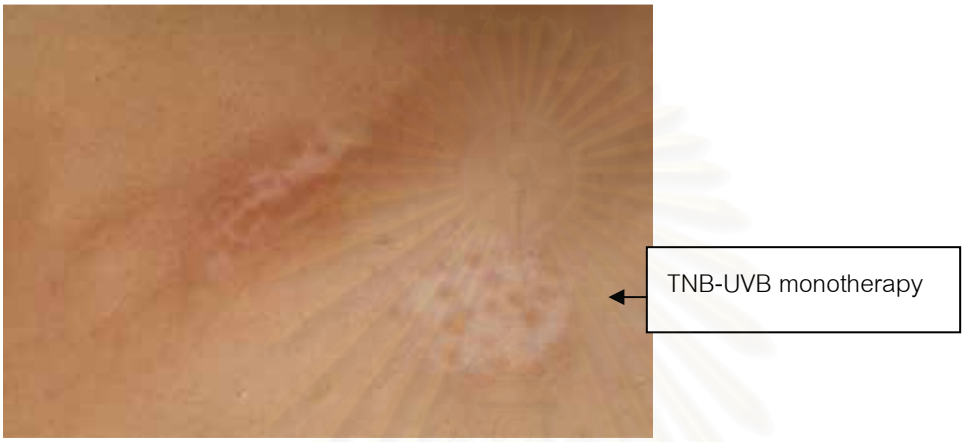
รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



รูปที่ 34 (ผู้ป่วยรายที่ 8)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียวที่ 4 สัปดาห์

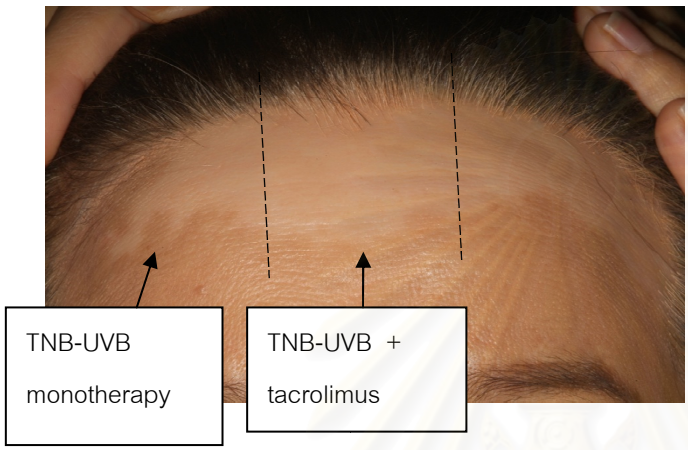
รูปที่ 35 (ผู้ป่วยรายที่ 8)
รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



รูปที่ 36 (ผู้ป่วยรายที่ 8)
รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียวที่ 12 สัปดาห์

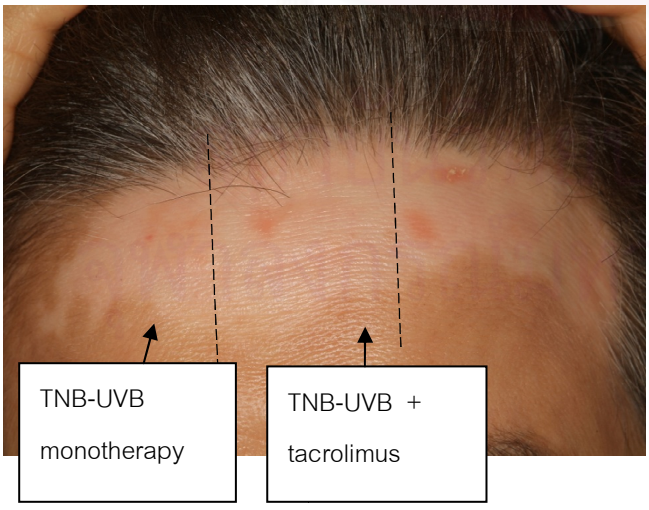
รูปที่ 37 (ผู้ป่วยรายที่ 9)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



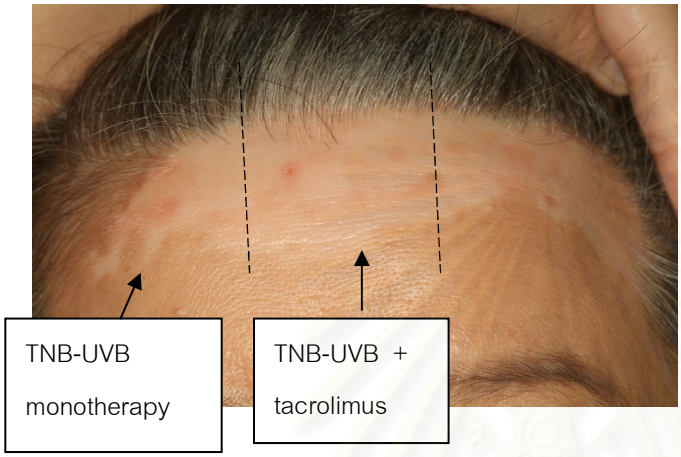
รูปที่ 38 (ผู้ป่วยรายที่ 9)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



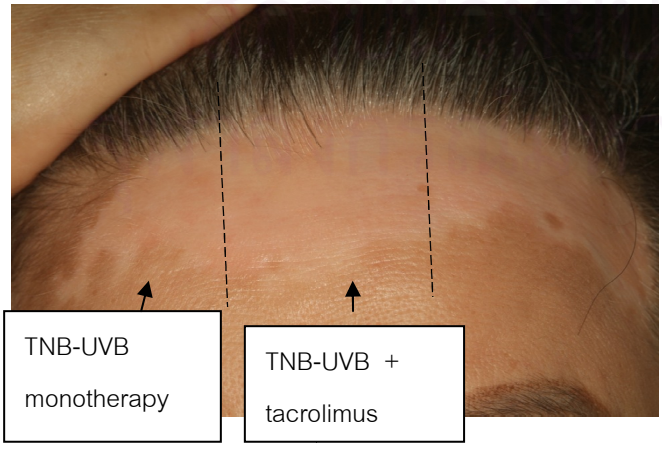
รูปที่ 39 (ผู้ป่วยรายที่ 9)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



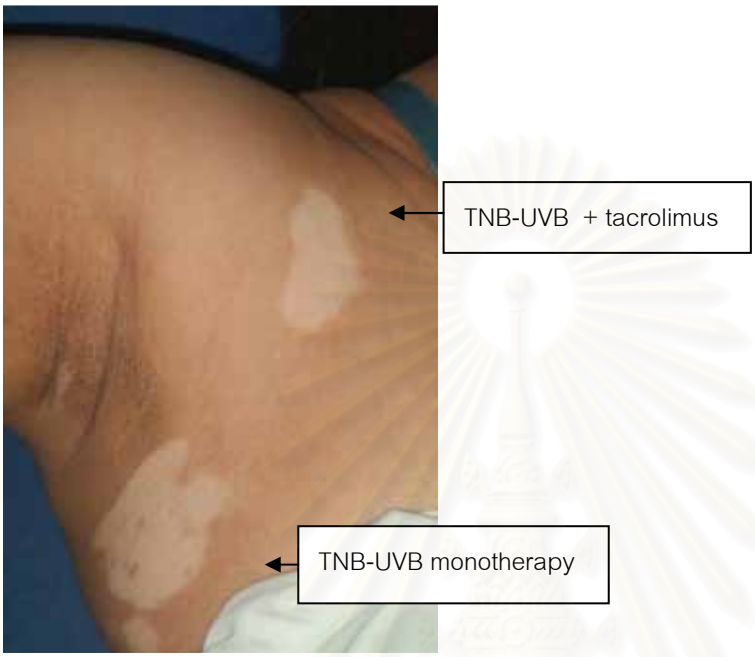
รูปที่ 40 (ผู้ป่วยรายที่ 9)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



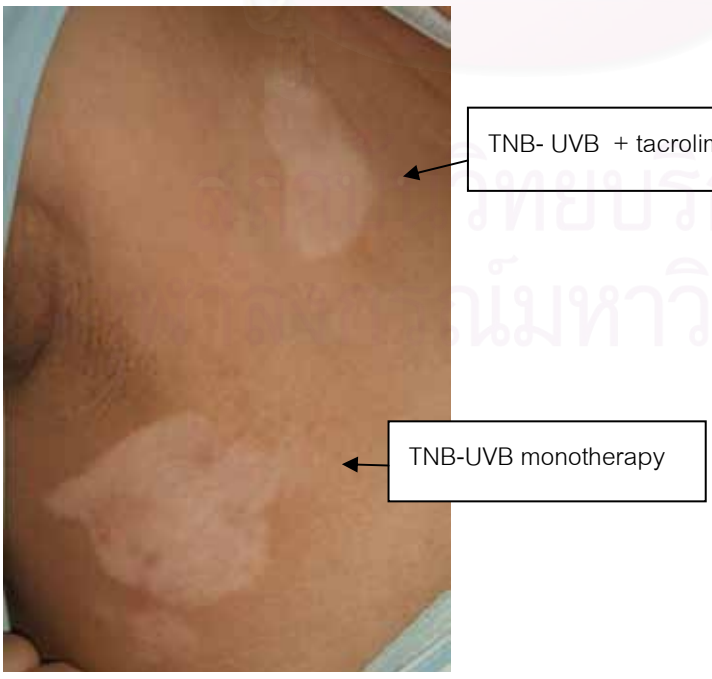
รูปที่ 41 (ผู้ป่วยรายที่ 10)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



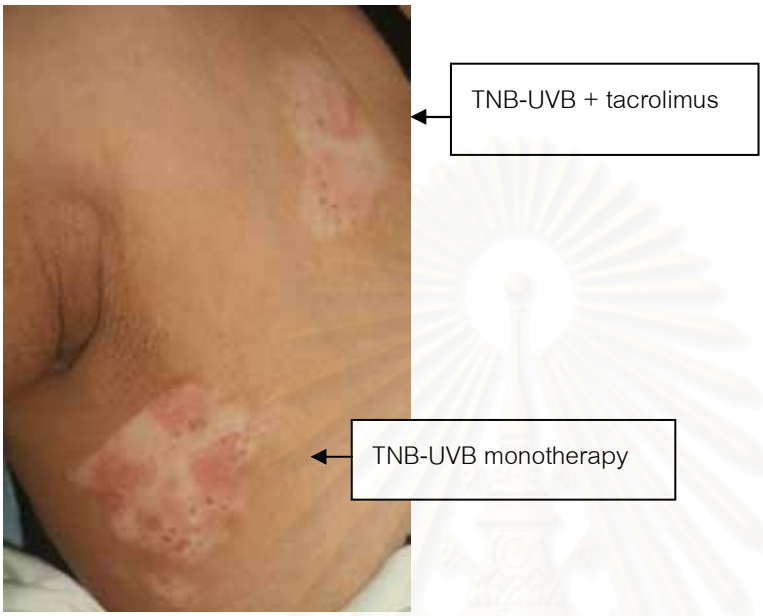
รูปที่ 42 (ผู้ป่วยรายที่ 10)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



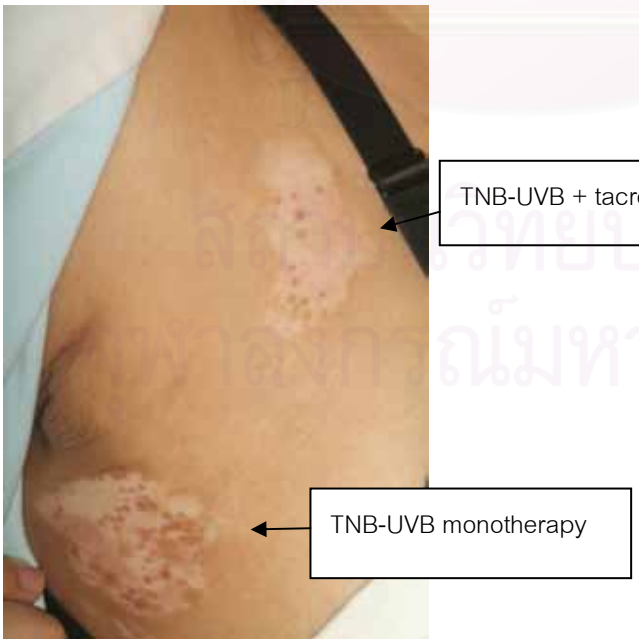
รูปที่ 43 (ผู้ป่วยรายที่ 10)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



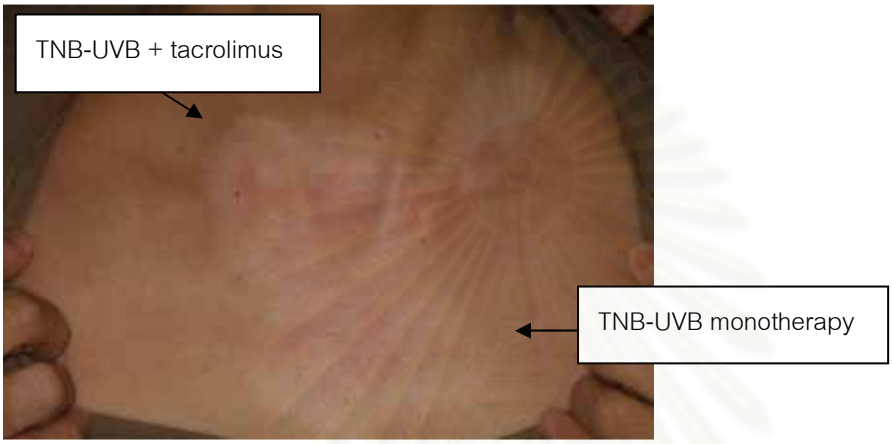
รูปที่ 44 (ผู้ป่วยรายที่ 10)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



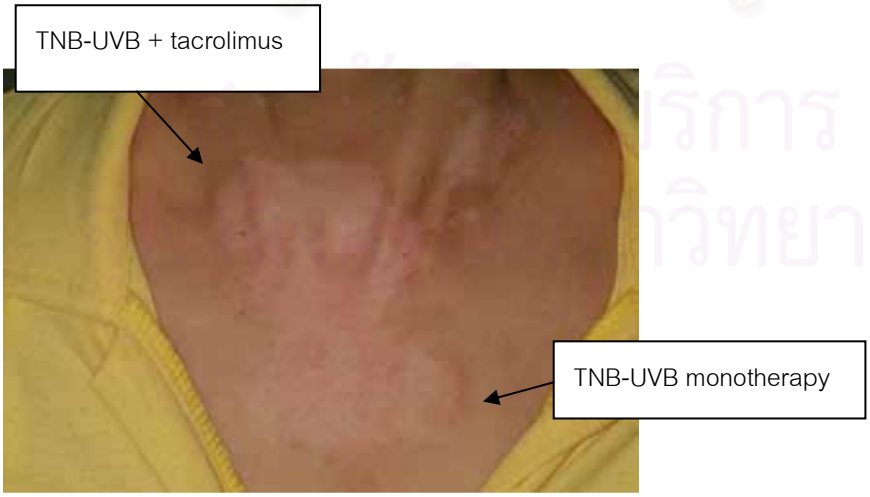
รูปที่ 45 (ผู้ป่วยรายที่ 11)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



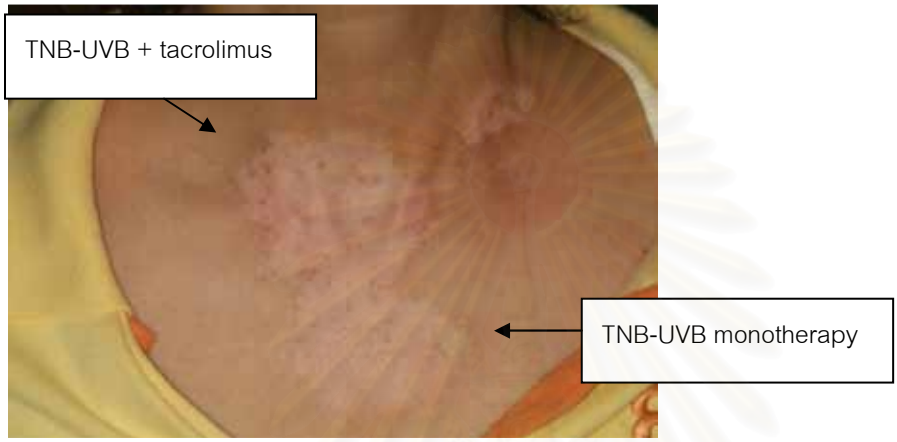
รูปที่ 46 (ผู้ป่วยรายที่ 11)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



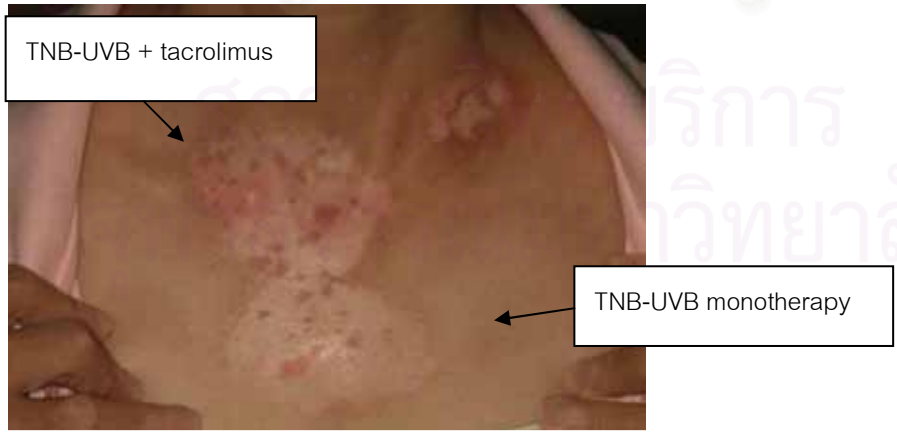
รูปที่ 47 (ผู้ป่วยรายที่ 11)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



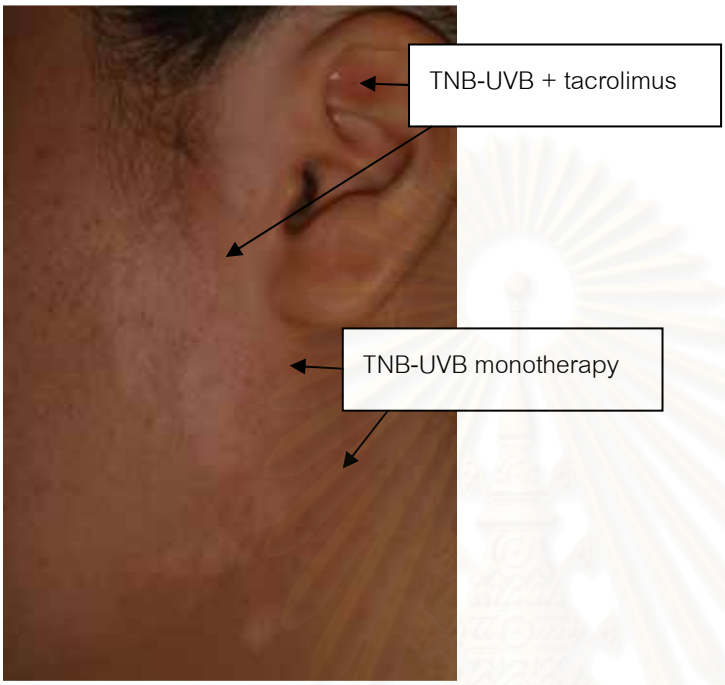
รูปที่ 48 (ผู้ป่วยรายที่ 11)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



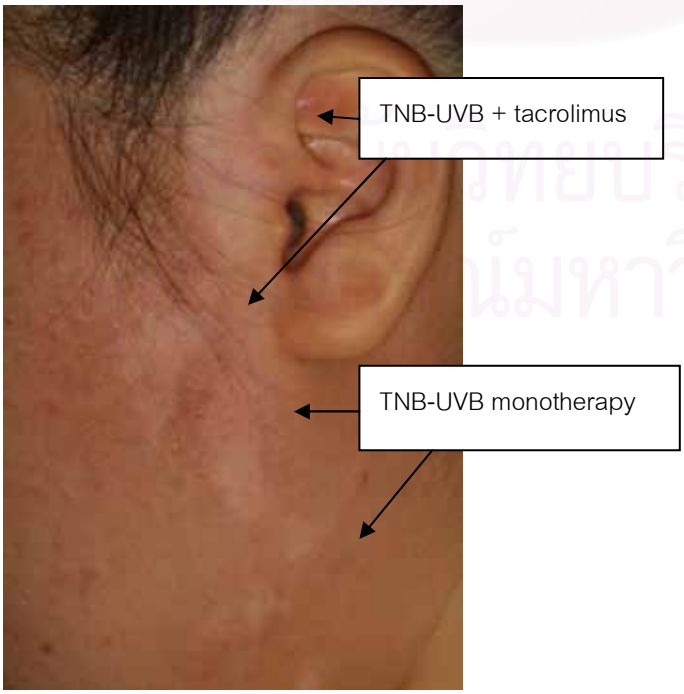
รูปที่ 49 (ผู้ป่วยรายที่ 12)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



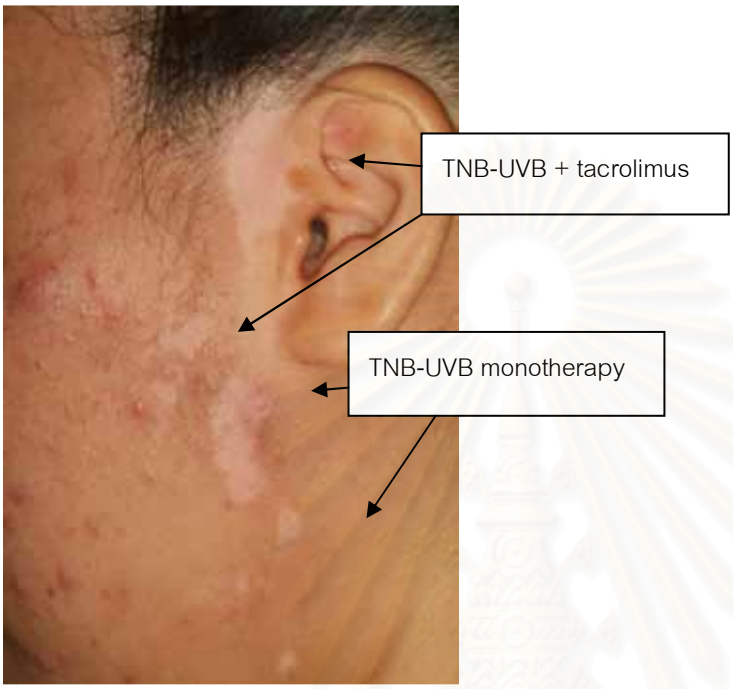
รูปที่ 50 (ผู้ป่วยรายที่ 12)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



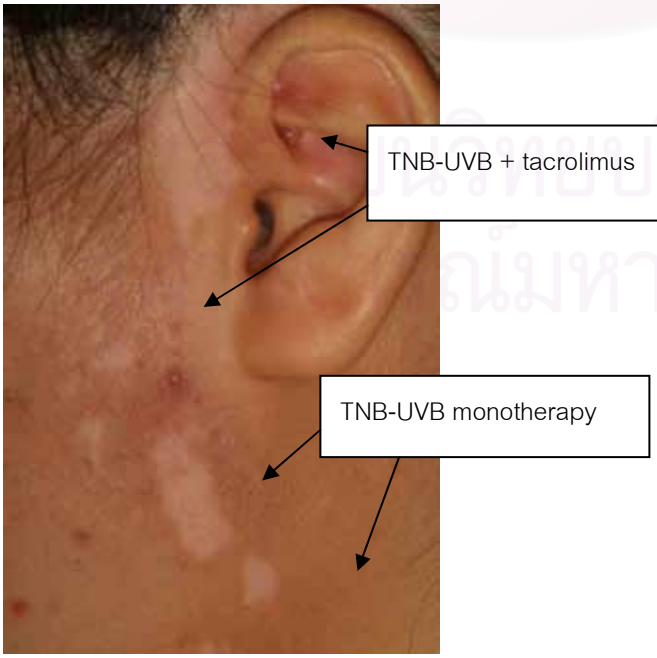
รูปที่ 51 (ผู้ป่วยรายที่ 12)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



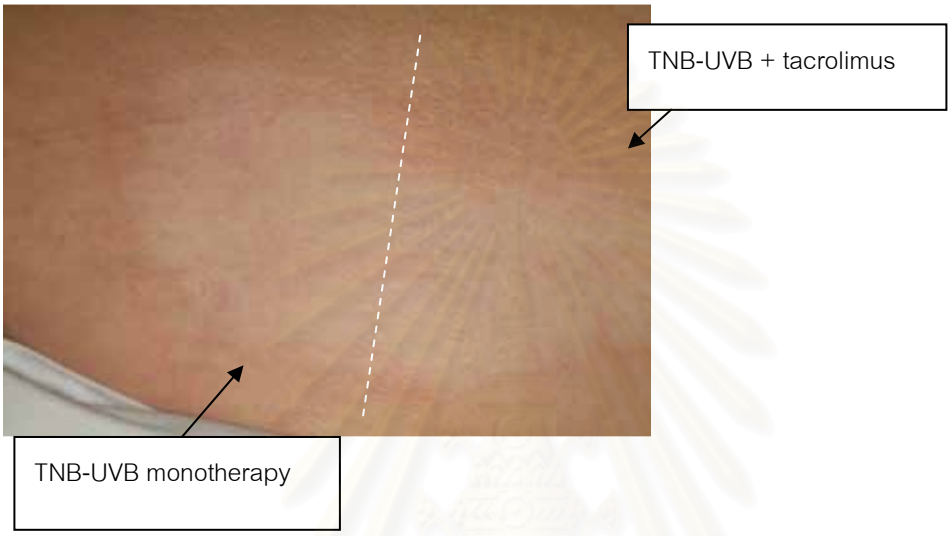
รูปที่ 52 (ผู้ป่วยรายที่ 12)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



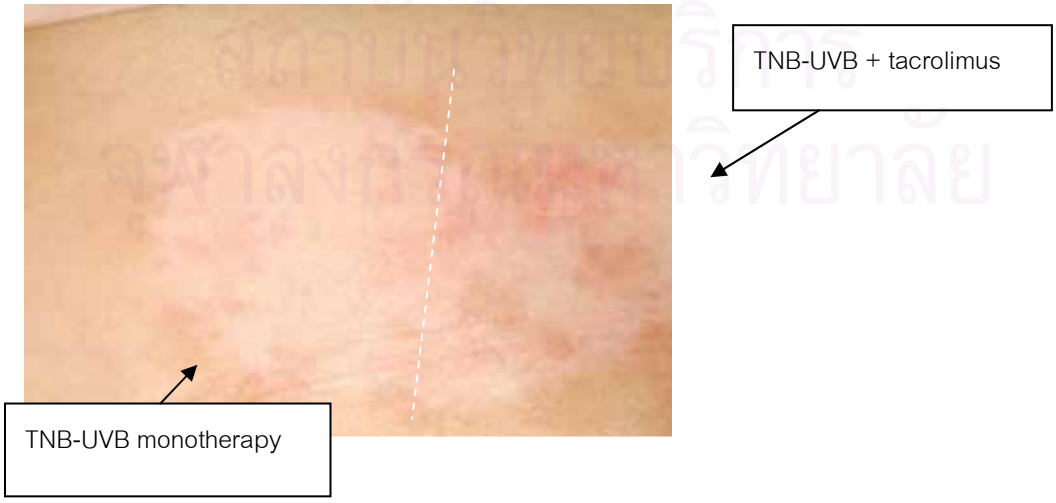
รูปที่ 53 (ผู้ป่วยรายที่ 13)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



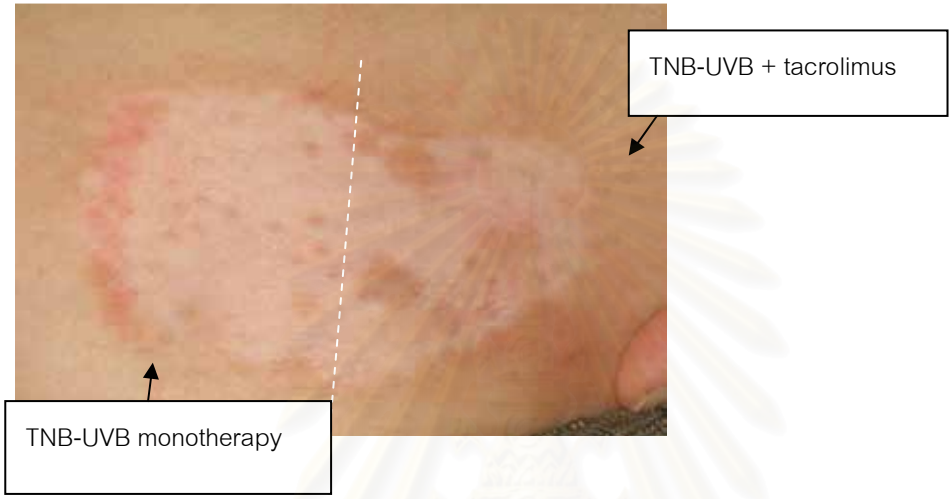
รูปที่ 54 (ผู้ป่วยรายที่ 13)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



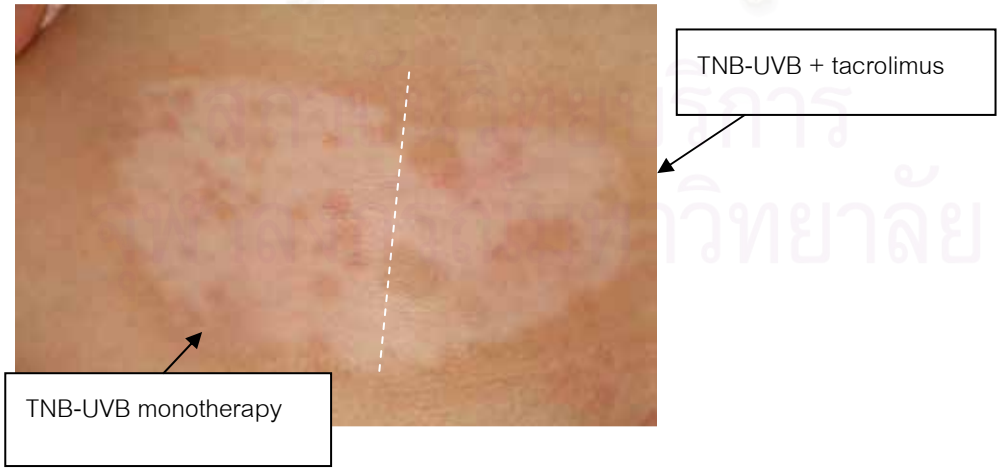
รูปที่ 55 (ผู้ป่วยรายที่ 13)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



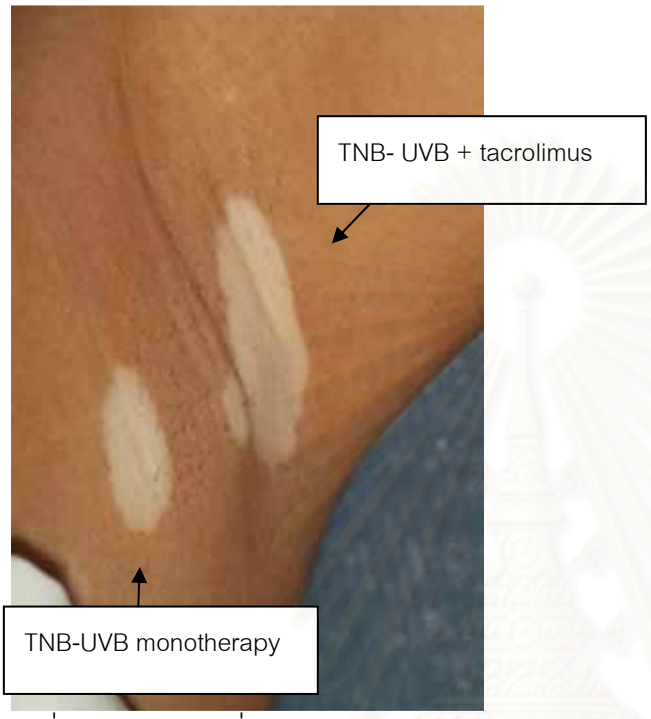
รูปที่ 56 (ผู้ป่วยรายที่ 13)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



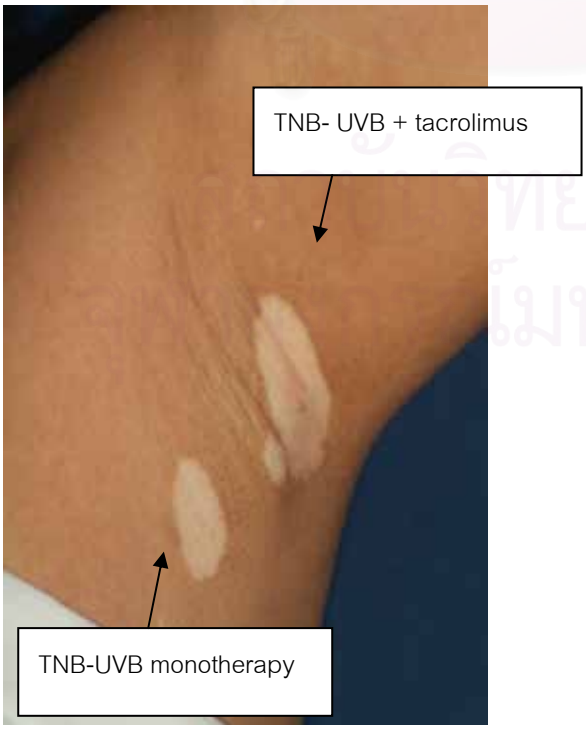
รูปที่ 57 (ผู้ป่วยรายที่ 14)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



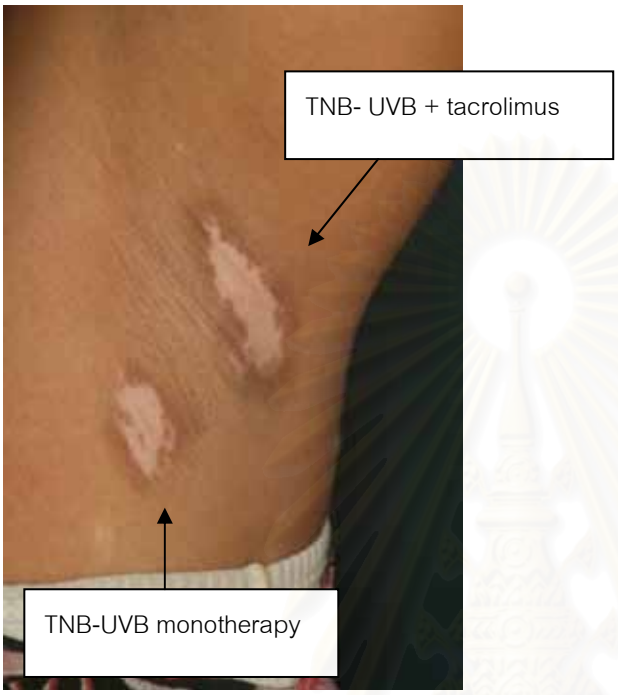
รูปที่ 58 (ผู้ป่วยรายที่ 14)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



รูปที่ 59 (ผู้ป่วยรายที่ 14)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์

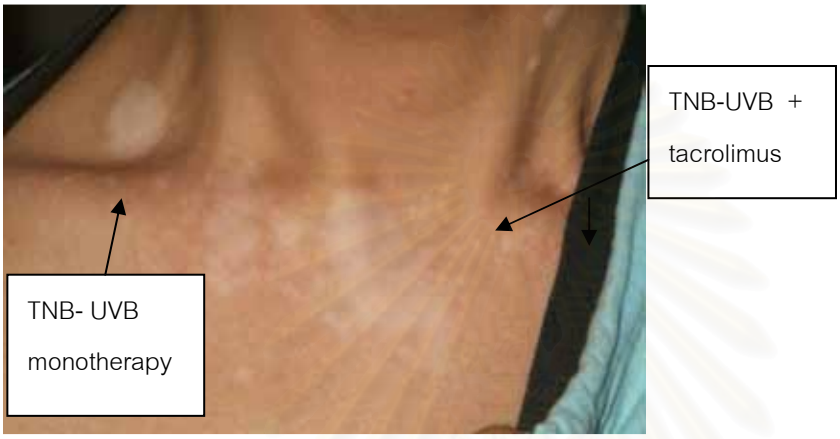


รูปที่ 60 (ผู้ป่วยรายที่ 14)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์

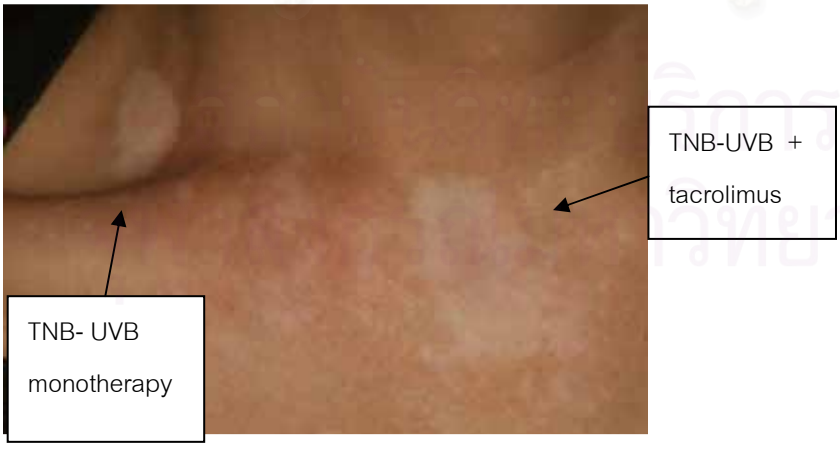
รูปที่ 61 (ผู้ป่วยรายที่ 15)

รอยโรคก่อนได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว



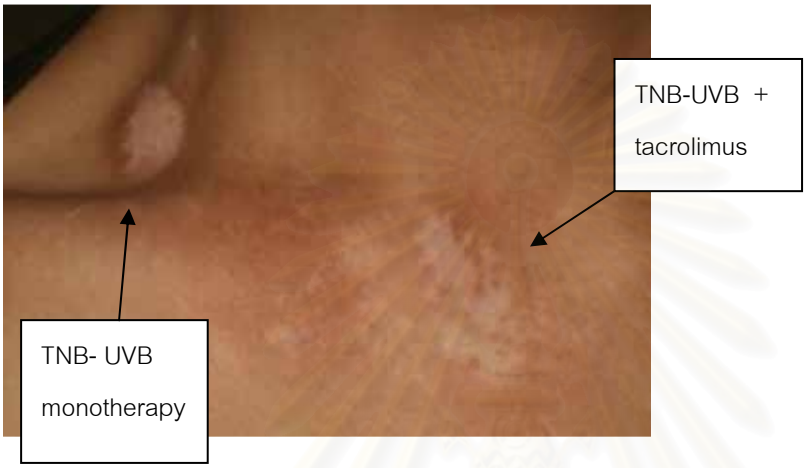
รูปที่ 62 (ผู้ป่วยรายที่ 15)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 4 สัปดาห์



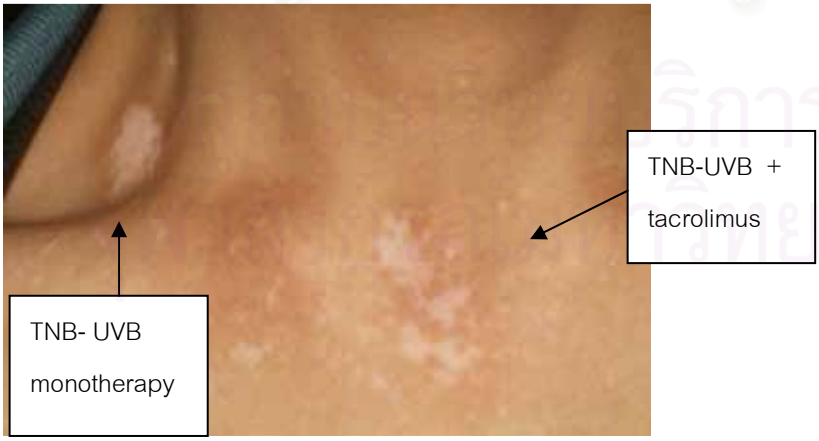
รูปที่ 63 (ผู้ป่วยรายที่ 15)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 8 สัปดาห์



รูปที่ 64 (ผู้ป่วยรายที่ 15)

รอยโรคหลังได้รับการรักษาด้วย targeted narrowband UVB phototherapy ร่วมกับ tacrolimus และ targeted narrowband UVB phototherapy อย่างเดียว ที่ 12 สัปดาห์



รูปที่ 65 แสดงเครื่องฉายแสง targeted narrowband UVB (DuaLight)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นาง ศิริอร กล้าหาญ เกิดวันที่ 12 พฤษภาคม พ.ศ. 2521 ที่จังหวัดมุกดาหาร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ปีการศึกษา 2544 จากนั้นได้เข้าทำงานเป็นแพทย์ใช้ทุนที่โรงพยาบาลมุกดาหาร เมื่อวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2545 และเป็นแพทย์ใช้ทุนที่โรงพยาบาลประจำอำเภอหว้านใหญ่ในปีพ.ศ. 2546 และ ย้ายไปเป็นแพทย์ใช้ทุนที่โรงพยาบาลดงหลวงในปี พ.ศ. 2547 และย้ายที่ทำงานไปที่ศูนย์บริการสาธารณสุข 10 สุขุมวิท สำนักอนามัยกรุงเทพมหานคร ในปี พ.ศ. 2548 หลังจากนั้นได้มาศึกษาต่อปริญญาโทสาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2550

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย