

b1b. 55061

86227

9.2

การศึกษาประสิทธิผลของยาทาโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 0.1
ในรูปซีฟิ่งกับโรคต่างขาในเด็ก

ปริญญานิพนธ์

ของ

แพทย์หญิง รุ่งทิวา ศิริวัฒนเกตุ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาจิตวิทยา

เมษายน 2550

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

h309018

22 พค 2550

การศึกษาประสิทธิภาพของยาทาโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 0.1
ในรูปขี้ผึ้งกับโรคต่างขาในเด็ก

บทคัดย่อ
ของ
แพทย์หญิงรุ่งทิพา ศิริวัฒนเกตุ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาดุษฎีวิทยา
เมษายน 2550

แพทย์หญิงรุ่งทิพา ศิริวัฒนเกตุ (2550). การศึกษาประสิทธิภาพของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปซีฟี่งกับโรคต่างขาวในเด็ก. ปริญญาโท พท.ม. (ดุษฎีบัณฑิต) กรุงเทพมหานคร: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, คณะกรรมการควบคุม: ศาสตราจารย์ นายแพทย์ปิติ พลังวชิรา, รองศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล.

ภูมิหลัง : การรักษาโรคต่างขาวในเด็กยังคงเป็นปัญหาสืบเนื่องจากกลไกในการเกิดโรคนั้นยังไม่สามารถเป็นที่เข้าใจอย่างแท้จริงรวมถึงแนวทางต่างๆในการรักษา ยังคงไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ การรักษามาตรฐานเดิมด้วยยาทาในกลุ่มสเตียรอยด์มีปัญหาในการใช้ยาเป็นเวลานานๆและผู้ป่วยเด็กที่มีการกระจายของรอยโรคมาก การรักษาบางอย่างเช่นการรักษาโดยการฉายแสง พบมีการจำกัดในกลุ่มอายุโดยคำนึงถึงผลข้างเคียงในการรักษาที่เกิดขึ้น การรักษาด้วยยาทาโครลิมุสซึ่งเป็นยาในกลุ่มอิมมูโนโมดูเลเตอร์นั้นเป็นแนวทางเลือกหนึ่งในการรักษาต่างขาวในผู้ป่วยเด็กแต่มีการศึกษาน้อยโดยเฉพาะในเด็กไทย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปซีฟี่ง ในการนำมาใช้รักษาโรคต่างขาวในผู้ป่วยเด็กไทย

ผู้ป่วยและวิธีการ : การศึกษาการใช้ยาทาโครลิมุสในรูปซีฟี่งความเข้มข้นร้อยละ 0.1% ในผู้ป่วยเด็กไทยอายุ 5-18 ปี ที่มีรอยโรคต่างขาวโดยใช้ระยะเวลาการทายาติดต่อกันนาน 24 สัปดาห์ ทำการถ่ายภาพและวัดขนาดรอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) เพื่อนำมาประเมินผลร้อยละของการสร้างสีบนรอยโรคต่างขาวโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการวิจัย ทำการบันทึกผลข้างเคียงและประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยในการติดตามนัด

ผลการทดลอง : ผู้ป่วยเด็กที่ร่วมในการศึกษาจำนวน 20 คน หลังสิ้นสุดการรักษา พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีถึง 95% (19 คน) และ ผู้ป่วยที่ได้ผลดีมาก (เกณฑ์ 75-100%) และมีรอยโรคต่างขาวบริเวณศีรษะ และลำคอ พบร้อยละ 31.3 อาการรู้สึกแสบร้อน และตุ่มน้ำ พบเป็นผลข้างเคียงที่เกิดเพียงเล็กน้อย (15%) และไม่รุนแรงโดยมิได้ส่งผลต่อการหยุดรักษา

อภิปรายผล : ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปซีฟี่งจัดว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาต่างขาวในเด็ก อยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงดีมาก และเหมาะที่จะใช้กับรอยโรคที่เกิดขึ้นบริเวณศีรษะกับลำคอโดยเฉพาะถ้าเป็นต่างขาวชนิดโฟโฟโคลจะตอบสนองได้ดีที่สุด มีผลข้างเคียงเล็กน้อยและไม่รุนแรง จัดเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาต่างขาวในเด็ก

EFFECTIVENESS OF 0.1% TACROLIMUS OINTMENT
IN CHILDHOOD VITILIGO

AN ABSTRACT
BY
RUNGTHIWA SIRIWATTANAGATE

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science in Dermatology
at Srinakharinwirot University
April 2007
Copyright 2007 by Srinakharinwirot University

Rungthiwa Siri wattanagata. (2007). *Effectiveness of 0.1% Tacrolimus Ointment in Childhood Vitiligo*. Master Thesis, M.S. (Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Prof. Piti Palungwachira, Assoc. Prof. Montree Udompataikul.

Background : Vitiligo is an acquired depigmentary disorder characterized by a chronic and progressive loss of melanocytes from the epidermis. The etiopathogenesis of the disease is still not fully understood, and different therapeutic modalities are remain unmet therapeutic needs. Some of the modalities are age specific and limited by side effects. Topical tacrolimus is one of an alternative treatment for childhood vitiligo, but few reports of this topical immunomodulator in Thailand.

Objectives : To assess the effectiveness of 0.1% tacrolimus ointment in the treatment of childhood vitiligo.

Patients and Methods : A prospective study of 20 childhood patients with vitiligo. The 5-18 year patients were devoid of any topical or systemic therapy for 1 month prior to inclusion. Intervention treated with 0.1% tacrolimus ointment for 24 weeks period. Evaluation scores: 1. Photographs before and after the study were subjected to analyzed blindly by 3 unrelated dermatologists who then provide the improvement scores in percentages for further description. 2. Actual sizes of each vitiligo involvement were measured by Vitiligo area measurement (VAM) in the same way. Side effects were recorded at clinical visits.

Results : At 24 weeks, nineteen (95%) of 20 patients achieved some repigmentation. 31.3% had excellent result (score at 75-100% of repigmentation) on head and/or neck area. Minimal side effects of burning, stinging and vesicles were only found in three patients (15%) with no one stopped the treatment.

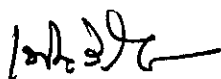
Conclusion : 0.1% Tacrolimus ointment can be considered as an effective alternative therapy for childhood vitiligo particularly involving in head and neck area with few transient side effects.

ปริญญานิพนธ์
เรื่อง

การศึกษาประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ0.1ในรูปขี้ผึ้ง
กับการรักษาโรคต่างขาในเด็ก

ของ
แพทย์หญิง รุ่งทิวา ศิริวัฒนเกตุ

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ



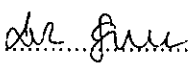
..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

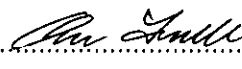
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญศิริ จีระเดชากุล)

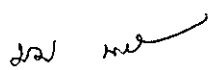
วันที่ ..12... เดือน เมษายน พ.ศ. 2550

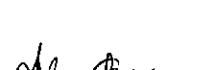
คณะกรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์

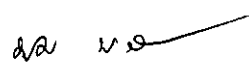
คณะกรรมการสอบปากเปล่า

..........ประธาน
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล)

..........ประธาน
(รองศาสตราจารย์ ดร.โกสุม จันทศิริ)

..........กรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ ปิติ พลังวชิรา)

..........กรรมการ
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล)

..........กรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ ปิติ พลังวชิรา)

.......... กรรมการ
(อาจารย์นายแพทย์ ไพศาล รมณีโยธร)

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือและการให้คำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ปิติ พลังวชิรา กรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆ ที่มีประโยชน์ต่อการวิจัยด้วยดีตลอดมา

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์นายแพทย์สุธีร์ รัตนมงคลกุล และอาจารย์นายแพทย์จักรชัย เอกปัญญาสกุลที่ได้สอนและให้ข้อมูลความรู้ในเรื่องการวิจัยและสถิติ ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.โกสุม จันทศิริ และอาจารย์นายแพทย์ไพศาล รมณีย์ธรที่กรุณาร่วมเป็นกรรมการสอบเค้าโครงและสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์ ตลอดจนให้คำแนะนำต่างๆ ในทุกขั้นตอนของการวิจัยและการเขียนปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านที่ได้ให้ความรู้แก่ผู้วิจัยในการเป็นแพทย์ที่ดีตลอดจนได้ศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา ตลอดระยะเวลา 2 ปีที่ผ่านมา ให้กลายเป็นการเรียนรู้ที่สืบเนื่องต่อไปอย่างไม่สิ้นสุด และจะต้องนำเอาความรู้นั้นไปยังประโยชน์ให้แก่ผู้ป่วยต่อไป

นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์ผิวหนัง เพื่อนๆ พี่ๆ น้องๆ นิสิตหลักสูตรตจวิทยาทุกท่าน เพื่อนร่วมงานและเจ้าหน้าที่ ณ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ ที่ทำการส่งต่อผู้ป่วยให้ผู้วิจัยทำการศึกษา รวมทั้งให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจมาโดยตลอด

ท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ซึ่งให้การสนับสนุนผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

แพทย์หญิง รุ่งทิวา ศิริวัฒนเกตุ

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย.....	3
ความสำคัญของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
โรคต่างขา.....	4
ลักษณะทางคลินิก	4
สาเหตุของการเกิดโรค.....	5
ลักษณะทางจุลพยาธิ.....	6
การรักษา.....	6
แคลซินูริน อินฮิบิเตอร์.....	15
ไซโคลสปอริน.....	16
กลไกการออกฤทธิ์.....	17
เภสัชจลนศาสตร์.....	17
ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง.....	18
อาการข้างเคียง.....	19
การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง.....	21
ทาโครลิมุส.....	22
กลไกการออกฤทธิ์.....	23
เภสัชจลนศาสตร์	23
ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง	24
อาการข้างเคียง	24
การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง	25
ไพมีโครลิมุส	26
กลไกการออกฤทธิ์	27
เภสัชจลนศาสตร์	27
ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง	27
อาการข้างเคียง	27

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
2 (ต่อ)	
การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง	27
ความสัมพันธ์ระหว่างยาทาโครลิมูสในการกระตุ้นการเกิดสีในโรคต่างขา	29
3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	32
การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	32
อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	33
ขั้นตอนการวิจัย	33
การประเมินผล	34
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	35
4 ผลการวิจัย.....	36
ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	36
ผลการทดลอง	44
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	62
อภิปรายผล.....	62
สรุป.....	71
ข้อเสนอแนะ.....	72
บรรณานุกรม.....	73
ภาคผนวก.....	80
ภาคผนวก ก. ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	81
ภาคผนวก ข. ตัวอย่างแบบบันทึกข้อมูลการวิจัย.....	82
ภาคผนวก ค. ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยและใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	83
ภาคผนวก ง. ตัวอย่างตารางบันทึกการทายาของผู้ป่วย	85
ภาคผนวก จ. การวัดความสอดคล้องในการประเมินผล.....	87
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	88

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงการรวบรวมวิธีการในการรักษาโรคต่างขา	7
2 แสดงเกณฑ์การประเมินการสร้างสี	34
3 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย	36
4 แสดงชนิดของสีผิวตาม Fitzpatrick skin type	38
5 แสดงประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างขา	38
6 แสดงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดต่างขา	38
7 แสดงประวัติการรักษาโรคต่างขา	39
8 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทุกคนที่มาเข้าร่วมการวิจัยตามชนิดของต่างขา	40
9 แสดงชนิดของต่างขาจำแนกตามอายุที่เริ่มเป็นโรค	41
10 แสดงชนิดของต่างขาจำแนกตามระยะเวลาการเกิดโรค	42
11 แสดงชนิดของต่างขาจำแนกตามประวัติการรักษาต่างขาที่เคยได้รับมาก่อน	43
12 แสดงจำนวนรอยโรคแบ่งกลุ่มตามเกณฑ์การประเมินการสร้างสีเมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 24 สัปดาห์	44
13 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามตำแหน่งรอยโรคต่างขา	45
14 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามชนิดรอยโรคต่างขา	46
15 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามชนิดรอยโรคต่างขาและตำแหน่งรอยโรคต่างขาจำแนกตามเกณฑ์	47
16 แสดงจำนวนรอยโรคแบ่งกลุ่มตามเกณฑ์การประเมินการสร้างสี เมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขา	50
17 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามตำแหน่งรอยโรคต่างขา ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขา	51
18 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามชนิดต่างขา ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขา	52
19 แสดงการประเมินผลร้อยละตามเกณฑ์ของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามชนิดและตำแหน่งรอยโรคต่างขา ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขา	53
20 แสดงรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค	56
21 แสดงรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรคจำแนกตามชนิดและตำแหน่งรอยโรค	57

บัญชีตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
22 แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากที่ไชยาทาโครลิมูส.....	60
23 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการวิจัยนี้กับที่มีรายงานในต่างประเทศ..	68

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์.....	16
2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไซโคลสปอริน.....	17
3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของทาโครลิมูส.....	23
4 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไฟมีโครลิมูส.....	26
5 ภาพแสดงวิธีการวัดพื้นที่ขนาดรอยโรคต่างขาบนกระดาดาราง.....	33
6 ตัวอย่างภาพผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยยาทาโครลิมูสก่อนการรักษาและหลัง รักษาจนครบ 24 สัปดาห์ และตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมาก.....	61

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

โรคต่างขาวในเด็ก (Vitiligo) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของสีผิวโดยพบว่าเป็นโรคที่เกิดขึ้นมาในภายหลัง⁽¹⁾ อาการทางคลินิกของรอยโรคต่างขาวนั้นสัมพันธ์กับการที่ไม่พบเซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte) จึงทำให้รอยโรคพบเป็นผื่นสีขาวนํ้ามขอบเขตชัด อาการของโรคมักเริ่มเป็นในช่วงวัยเด็กหรือวัยรุ่นประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีอาการได้ก่อนอายุ 20 ปี⁽²⁾ พบอุบัติการณ์ของโรคในเด็กแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุโดยมีอุบัติการณ์เฉลี่ยประมาณร้อยละ 1⁽³⁾ อัตราส่วนของเด็กเพศหญิงที่เป็นโรคต่างขาวพบมากกว่าในเด็กเพศชาย ซึ่งแตกต่างจากในกลุ่มผู้ใหญ่และสามารถพบได้ในทุกเชื้อชาติ เนื่องจากในปัจจุบันพบว่าสัมพันธ์กับโรคทางอโตอิมมูน (Autoimmune)^(4,5) แต่ผู้ป่วยพบว่ามีสุขภาพปกติเป็นส่วนใหญ่ เพียงแต่จะมีผลต่อความสวยงามและจิตใจของผู้ป่วยมากกว่าผลทางสุขภาพ โดยเฉพาะหากเกิดตั้งแต่ในวัยเด็ก⁽⁶⁾ การรักษาในปัจจุบันมีด้วยกันหลายวิธี ซึ่งให้ผลการรักษาที่แตกต่างกัน

โรคต่างขาวมีอาการทางคลินิกจำแนกตามลักษณะการกระจายของผื่น⁽⁷⁾ ได้แก่ต่างขาวชนิดโฟคอล (Vitiligo Focalis) พบมีรอยโรคต่างขาวอยู่ในบริเวณจำกัดของผิวหนัง, ต่างขาวชนิดเซกเมนตอล (Vitiligo Segmentalis) ผื่นจะกระจายตามแนวของเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงผิวหนังบริเวณรอยโรค (Dermatome) ซึ่งเป็นต่างขาวชนิดที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก, ต่างขาวชนิดวัลการิส (Vitiligo Vulgaris) เป็นลักษณะอาการทางคลินิกที่พบได้บ่อยที่สุด โดยรอยโรคจะมีการกระจายที่สมมาตรตามบริเวณของผิวหนังที่รับแรงกดทับ เช่น ข้อศอก หัวเข่า หรือข้อนิ้วมือ นอกจากนี้ยังเกิดการกระจายของผื่นบริเวณรอบตา รอบปาก รอบทวารหนัก รอบปากช่องคลอด และบริเวณซอกข้อพับของร่างกาย และท้ายสุดคือต่างขาวชนิดยูนิเวอร์ซอล (Vitiligo Universalis) พบมีการกระจายของผื่นเกือบทั้งหมดของร่างกาย

มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรค⁽⁸⁾ ได้แก่

1. ทฤษฎีอโตอิมมูน (Autoimmune Theory) เนื่องจากพบว่าโรคต่างขาวมีความสัมพันธ์กับโรคอโตอิมมูน และพบแอนติเมลาโนไซต์อโตแอนติบอดี (Antimelanocyte Autoantibodies) ในผู้ป่วยบางราย^(9,10)

2. ทฤษฎีประสาท (Neural Theory) เนื่องจากพบว่าบริเวณปลายประสาทในชั้นหนังแท้ มีการหลั่งสารซึ่งทำอันตรายต่อเซลล์เมลาโนไซต์⁽¹¹⁾

3. ทฤษฎีทำลายตัวเอง (Self-destruct Theory) อธิบายการที่เซลล์เมลาโนไซต์มีการสูญเสียกลไกในการป้องกันตัวเองตามธรรมชาติ⁽¹²⁾

4. ทฤษฎีผสม (Composite Theory) ซึ่งเชื่อว่าการเกิดโรคต่างชาวยธิบายโดยหลายทฤษฎีดังกล่าวข้างต้นรวมกัน

การรักษาโรคต่างชาวยธิในเด็ก นับว่ามีความสำคัญเนื่องจากลักษณะของโรคที่เกิดขึ้นอาจมีการลุกลามเพิ่มขึ้นและการรักษาให้หายขาดนั้นทำได้ยาก จึงทำให้ส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของเด็กตลอดจนผลกระทบทางด้านจิตใจในการเติบโตเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ถึงแม้จะมีบางส่วนที่หายเองได้ แต่ก็สามารถกลับเป็นซ้ำได้ด้วย ดังนั้นการรักษาจึงมีความสำคัญมากในเรื่องที่ต้องคำนึงถึงประสิทธิผลที่ดีและมีความปลอดภัยสูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก

นอกจากนั้นปัญหาในเรื่องสาเหตุที่แท้จริงในการเกิดโรคเพื่อที่จะนำมาพัฒนาวิธีการรักษาโรคต่างชาวยธิให้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันพบว่ายังคงไม่สามารถทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แน่นอน แม้ว่ามีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรค ซึ่งเป็นที่มาของการพัฒนาใหม่ ๆ ที่นำมาใช้ในการรักษาโรคต่างชาวยธิ (New etiology-based treatments) ⁽¹³⁾ ดังเช่นการรักษาด้วยการใช้ยาทาโครลิมุส (Tacrolimus), ไพเมโครลิมุส (Pimecrolimus), แคลซิโพไตรออล (Calcipotriol) และคาทาเลส (Catalase) ซึ่งเป็นที่มาของการเลือกใช้ยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างชาวยธิในการศึกษาครั้งนี้

ปัจจุบันการรักษาโรคต่างชาวยธิในผู้ป่วยเด็กยังคงมีปัญหาในการที่ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยวิธีการต่างๆ แม้จะให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีแต่โอกาสในการเกิดผลข้างเคียงย่อมเกิดได้มากกว่าในผู้ใหญ่ การรักษาในขณะนี้มีทั้งทางศัลยกรรมและไม่ใช้ศัลยกรรม ซึ่งในทางศัลยกรรมสามารถทำได้ในกรณีเด็กมีอายุมากกว่า 12 ปีเท่านั้น ส่วนวิธีการอื่นที่ให้ผลดีในขณะนี้และพบว่ามีความปลอดภัยในเด็ก คือการใช้แสงอัลตราไวโอเล็ตบีช่วงคลื่นแคบ (Narrow band UVB) ซึ่งยังคงมีที่ใช้ในสถานพยาบาลไม่กี่แห่งและคงไม่สะดวกกับผู้ป่วยเด็กในการได้รับการฉายแสง วิธีที่สะดวกและได้ผลในการรักษาในการเลือกใช้เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยเด็ก คือการรักษาโดยการใช้อียาทาโครลิมุส ซึ่งมีการใช้มาเป็นเวลานานแต่การใช้ในผู้ป่วยเด็กย่อมก่อให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่า โดยเฉพาะในเด็กเล็กที่ผิวหนังบางจะมีการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดได้มากกว่าเด็กโตหรือในผู้ใหญ่ ทั้งยังจำเป็นต้องใช้เป็นระยะเวลาที่ยาวนานส่งผลข้างเคียง เช่น ผิวหนังบาง (skin atrophy), เส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia), ขนดก (hypertrichosis), เกิดสิว (steroid acne) นอกจากนี้การทายาทาโครลิมุสบริเวณเปลือกตาในเด็กอาจเพิ่มความดันในลูกตาจนทำให้เกิดต้อหินได้ ⁽¹⁴⁾

ดังนั้นงานวิจัยนี้ จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อจะพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคต่างชาวยธิ และปลอดภัยในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งในต่างประเทศได้มีการใช้อียาในกลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin Inhibitor) โดยมีผลสัมพันธ์กับทฤษฎีการเกิดโรคต่างชาวยธิ คือ ทฤษฎีออโตอิมมูนและทฤษฎีทำลายตัวเองนั่นเอง และพบว่ายาทาโครลิมุส (Tacrolimus) ในรูปขี้ผึ้งนั้นสามารถใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยเด็ก และไม่พบผลข้างเคียงดังที่เกิดกับการใช้อียาทาโครลิมุส จึงทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาการใช้อียาทาโครลิมุส (Tacrolimus) ในรูปขี้ผึ้งนี้ในผู้ป่วยเด็กไทย

ความมุ่งหมายของงานวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ตั้งความมุ่งหมายไว้ดังนี้

1. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง (0.1% Tacrolimus Ointment) ที่จะนำมาใช้รักษาโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็กไทย
2. เพื่อศึกษาถึงผลข้างเคียงของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง (0.1% Tacrolimus Ointment) ที่จะนำมาใช้รักษาโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็กไทย

ความสำคัญของงานวิจัย

การรักษาโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็ก มีความสำคัญในเรื่องการเลือกยาที่ได้ประสิทธิผลในการรักษาโรคต่างขาดีพอ และพบมีผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยาน้อยที่สุด ดังนั้นการเลือกยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 (0.1% Tacrolimus ointment) ในรูปขี้ผึ้งในผู้ป่วยเด็กจึงต้องมีการศึกษาถึงประสิทธิผลของยารวมถึงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น เพื่อลดการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงซึ่งพบว่ามีผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยานี้มากกว่า

ขอบเขตของงานวิจัย

เป็นการศึกษาผลของยาทาากลุ่มแคลซินูลินอินฮิบิเตอร์ คือ ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาต่างขาในเด็ก ที่มารับบริการ ณ ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จำนวน 20 คน โดยการทำให้รอยโรคต่างขามีสีเข้มขึ้นจากการสังเคราะห์เม็ดสีที่เพิ่มขึ้น

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. โรคต่างขาวในเด็ก (Childhood Vitiligo)
2. แคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin Inhibitor)

1. โรคต่างขาวในเด็ก (Childhood Vitiligo) ^(1,3,15)

โรคต่างขาวในเด็กพบมีลักษณะคล้ายคลึงกับโรคต่างขาวในผู้ใหญ่เป็นส่วนใหญ่โดยพบมีรอยโรคเป็นผื่นขาวขอบเขตชัดเจนและเส้นขนบริเวณผื่นอาจเปลี่ยนแปลงเป็นขาวร่วมด้วยได้ การให้การวินิจฉัยนั้นตรงไปตรงมาตามลักษณะที่พบทางคลินิกซึ่งโดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องอาศัยการทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจในการวินิจฉัยโรค

1.1 ระบาดวิทยา (Epidemiology)

โรคต่างขาวจัดเป็นโรคที่เกิดในช่วงแรกในชีวิตและพบอุบัติการณ์ของโรคประมาณร้อยละ 1 ในประชากร⁽²⁾ โดยพบว่าการเริ่มเป็นของโรคสามารถพบได้ก่อนอายุ 20 ปีแต่ในช่วงวัยเด็กอ่อน (Pediatric) พบว่าการเริ่มเป็นของโรคต่างขาวอยู่ระหว่าง 4.6-4.8 ปี และมีอัตราส่วนของเด็กเพศหญิงที่เป็นโรคต่างขาวมากกว่าในเด็กเพศชายซึ่งแตกต่างจากในกลุ่มโรคต่างขาวในผู้ใหญ่

1.2 ลักษณะทางคลินิก (Clinical presentation)

รอยโรคจะเริ่มเป็นจุดสีขาวคล้ายสีชอล์กหรือน้ำนม แล้วค่อยๆ ขยายออก มีขนาดตั้งแต่หลายมิลลิเมตรถึงหลายเซนติเมตร ขอบชัด รูปกลมหรือรี ผิวหนังบริเวณผื่นไม่มีการเปลี่ยนแปลง ความรู้สึกบริเวณผื่นปกติ บางครั้งอาจเห็นขอบของผื่นมีสีเข้มได้ เส้นขนบริเวณผื่นอาจมีสีขาวด้วย พบว่ารอยโรคต่างขาวเกิดขึ้นได้ในบริเวณที่มีการกระตุ้นจากการขีดข่วน ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า ปรากฏการณ์เคิพเนอร์ (Koebner Phenomenon) จึงทำให้รอยโรคสามารถพบบ่อยในตำแหน่งที่ถูกกระทบกระทั่งได้ง่ายอันได้แก่ บริเวณด้านนอกของศอก เข่า ปาก หลัง นิ้ว หน้าแข้ง รอบตา กัน ข้อมือด้านใน หลังด้านล่าง นอกจากนี้อาจมีรอยโรคบริเวณริมฝีปาก ห้วน และอวัยวะเพศได้ อาการโดยทั่วไปในผู้ป่วยมีร่างกายแข็งแรงปกติ

1.2.1 โรคต่างขาวแบ่งตามลักษณะการกระจายตัวของรอยโรค ดังนี้⁽¹⁶⁾

1.2.1.1 รอยโรคต่างขาวที่เกิดเฉพาะที่ (Localized)

1.2.1.1.1 โฟคอล (Focal) มีรอยโรคจำนวนหนึ่งวงหรือมากกว่าเล็กน้อย ในบริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกาย

1.2.1.1.2 เซกเมนตอล (Segmental) รอยโรคเกิดเรียงในแนวเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงผิวหนังบริเวณรอยโรค (Dermatome)

1.2.1.2 รอยโรคต่างขาที่เกิดกระจายทั่วตัว (Generalized)

1.2.1.2.1 อะโครเฟเชียล (Acrofacial) รอยโรคเกิดบริเวณหน้า และปลายแขนขา

1.2.1.2.2 วัลการิส (Vulgaris) รอยโรคกระจายสองข้างของร่างกาย อาจสมมาตร (Symmetry) กันหรือไม่ก็ได้

1.2.1.2.3 ยูนิเวอร์ซอล (Universal) ผื่นกระจายมากเกือบทั่วตัว

1.2.1.3 รอยโรคต่างขาชนิดผสม (Mixed) คือ รอยโรคที่มีลักษณะผสมของอะโครเฟเชียลและวัลการิส หรือ ผสมระหว่างเซกเมนตอลและอะโครเฟเชียล และ/หรือวัลการิส

โดยพบว่าโรคต่างขาชนิดเซกเมนตอล (Segmental) มีอุบัติการณ์การเกิดโรคในเด็กถึงร้อยละ 19 ซึ่งแตกต่างจากในผู้ใหญ่ที่มีเพียงร้อยละ 5

1.3 สาเหตุของการเกิดโรค ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงการเกิดโรค ได้แก่

1.3.1 ทฤษฎีออโตอิมมูน (Autoimmune Theory) สันนิษฐานว่าโรคนี้อาจเกิดจากภาวะออโตอิมมูน คือ มีการสร้างแอนติบอดีของแอนติเจนในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสี มีหลักฐานคือ การพบแอนติเมลาโนไซต์ออโตแอนติบอดีในผู้ป่วยบางราย⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมีแอนติบอดีต่อเนื้อเยื่อธัยรอยด์, เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร และเนื้อเยื่อของต่อมหมวกไต และยังพบความสัมพันธ์กับโรคออโตอิมมูนต่างๆ เช่น

1.3.1.1 โรคของต่อมธัยรอยด์ พบรอยโรคต่างขาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยธัยรอยด์ (Hyperthyroidism), โรคเกรฟ (Graves' disease), ธัยรอยด์เป็นพิษ (Toxic Goiter), ธัยรอยด์อักเสบ (Thyroiditis), และธัยโปธัยรอยด์ (Hypothyroidism)

1.3.1.2 โรคเบาหวาน ผู้ป่วยโรคต่างขาอาจมีโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินได้มากกว่าคนทั่วไป⁽¹⁸⁾ บางรายงานพบว่ามีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 7

1.3.1.3 โรคแอดดิสัน (Addison's disease) พบรอยโรคต่างขาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคนี้ร้อยละ 2⁽¹⁹⁾

1.3.1.4 โลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 (Pernicious Anemia) พบรอยโรคต่างขาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคนี้⁽²⁰⁾ อับัติการณ์อาจสูงถึงร้อยละ 10

1.1.1.5 ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม (Alopecia Areata; AA) มีรายงานพบรอยโรคผมร่วงเป็นหย่อมประมาณร้อยละ 16 ของผู้ป่วยโรคต่างขา⁽²¹⁾

ในการเกิดโรคต่างขาในเด็กพบว่าสาเหตุของการเกิดโรคมีความสัมพันธ์กับทฤษฎีออโตอิมมูน (Autoimmune Theory) มากกว่าสาเหตุอื่น เนื่องจากพบมีการสร้างแอนติบอดีต่อตัวเอง (Autoantibody) สูงกว่าทั้งในกลุ่มเด็กทั่วไปและในกลุ่มผู้ใหญ่ที่เป็นโรคต่างขา

1.3.2 ทฤษฎีประสาท (Neural Theory) สันนิษฐานว่ามีการกระตุ้นปลายประสาททำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาท (Neurochemical Mediator) ที่ทำลายเซลล์เมลานोไซต์หรือยับยั้งการสร้างเมลานิน โดยมีข้อสนับสนุนคือการพบต่างชาวนิตเชกเมนดอล และระดับนิวโรเปปไทด์ที่เพิ่มขึ้น (Neuropeptide Y; NPY) ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เมลานोไซต์

1.3.3 ทฤษฎีทำลายตัวเอง (Self-destruct Theory) สันนิษฐานว่าในกระบวนการสร้างเม็ดสีอาจมีการสะสมของเมตาบอไลต์บางอย่าง ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเซลล์เมลานอไซต์ได้

1.3.4 ทฤษฎีผสม (Composite Theory) ซึ่งเชื่อว่าการเกิดโรคต่างชาวยธิบายโดยหลายทฤษฎีดังกล่าวข้างต้นรวมกัน

1.4 ลักษณะทางจุลพยาธิ

บริเวณรอยโรคจะไม่พบเซลล์เมลานอไซต์ แต่ในรอยโรคระยะแรกอาจพบเซลล์เมลานอไซต์หรือเม็ดสีเมลานินจำนวนเล็กน้อยได้⁽²²⁾ บริเวณขอบของรอยโรคอาจพบมีเซลล์เมลานอไซต์ขนาดใหญ่ที่มีแขนงเดนไดรท์ยื่นยาวออกมา ในชั้นของหนังแท้อาจพบมีเซลล์ลิมโฟไซต์ (Lymphocyte) และฮิสติโอไซต์ (Histiocyte) แทรกตัวอยู่

1.5 การรักษา

วิธีการรักษาโรคต่างขาวในเด็กและผู้ใหญ่โดยส่วนใหญ่แล้วนั้นมีการรักษาไม่แตกต่างกันมาก แม้จะมีแง่มุมที่ต้องใส่ใจมากขึ้นในเด็ก ทั้งในด้านการเลือกวิธีการรักษาและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นแล้ว แพทย์ผู้รักษาต้องทำความเข้าใจกับญาติและผู้ปกครองของเด็ก ในการให้ความร่วมมือในการรักษาร่วมถึงปัญหาทางด้านจิตใจที่เกิดขึ้นกับตัวเด็กที่มีปัญหาโรคต่างขาว

รวมแนวทางการรักษาโรคต่างขาวได้ ดังตาราง 1

ตาราง 1 แสดงการรวบรวมวิธีการในการรักษาโรคต่างขา⁽³⁾

การใช้ยา การรักษาทางเลือก	การผ่าตัด	การรักษารวม /
Repigmentation		
Oral PUVA	Autologous Punch Grafts	Broad-spectrum
Topical PUVA	Autologous Suction Blister Grafts	Sunscreens
Corticosteroids	Pure Melanocyte Cultures	Cosmetic camouflage
Khellin	Thiersch Grafts	Dermablend
Tar Emulsions	Micropigmentation (Tattooing)	Lydia O'Leary
Melagenina	Dermabrasion / 5-Fluorouracil	Clinique
Anapsos		Fashion Fair
Clofazimine		Stains
Cyclophosphamide		Vitadye
Cyclosporine		Chromelin
Isoprinosine		Self-tanning Lotions
Copper		Psychological
UVB Phototherapy		Counseling
Vitamin E and PUVA		
Minoxidil and PUVA		
Vitamin D Analogues		
Phenylalanine+UVA		
Pseudocatalase		
Levamisole		
Suplatast tosilate		
Depigmentation		
Monobenzyl Ether of Hydroquinone		

ที่มา: Grimes PE. Vitiligo; an Overview of Therapeutic Approaches. Dermatol Clin 1993;11(2):325-38

1.5.1 การรักษาโดยการให้ยา (Medical Therapies)

1.5.1.1 ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroids)

เป็นวิธีการรักษาที่ใช้กันแพร่หลายที่สุดวิธีหนึ่งและจัดเป็นยาที่เลือกใช้เป็นตัวแรกในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาต่างขา เพราะมีราคาไม่แพงและสามารถนำกลับใช้ได้สะดวก โดยมีรายงานการใช้ทั้งในรูปยาทา ยารับประทาน และยาฉีด⁽²³⁾ ผลการรักษาในแต่ละรายต่างกันมาก โดยมีรายงานว่ายาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ให้ผลการรักษาตั้งแต่ร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 92 ซึ่งผลการรักษาที่ต่างกันมากนี้อาจขึ้นกับหลายปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่ ความแรง (Potency) และ ส่วนประกอบ (Preparation) ของสเตียรอยด์ที่ใช้ และบริเวณที่เป็น

การเลือกใช้นี้ในผู้ป่วยเด็กมีข้อจำกัดการใช้ โดยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ความแรงสูง (High-potency fluorinated steroid) ในหลายรายงานไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก แต่แนะนำให้ใช้กลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ระดับปานกลางมากกว่า

ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ผิวหนังฝ่อ ผิวหนังแตกลาย และเส้นเลือดฝอยขยาย⁽²⁴⁾ ซึ่งสามารถทำให้ลดลงได้โดยหลีกเลี่ยงการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีความแรงสูงๆ ติดต่อกันเป็นเวลานาน โดยอาจหยุดยา 1-2 สัปดาห์ หลังจากใช้ยาดูติดต่อกันนาน 1-2 เดือน หรือลดความแรงของยาลงเมื่อใช้ไปได้ระยะหนึ่ง นอกจากนี้การทายาคอร์ติโคสเตียรอยด์บริเวณใกล้ดวงตาจำเป็นต้องวัดระดับความดันลูกนัยน์ตาเป็นระยะๆ ด้วย

1.5.1.2 Vitamin D Analogues

มีรายงานการศึกษาพบว่าที่บริเวณรอยโรคต่างขา มีการเสียสมดุลของแคลเซียมในเซลล์เมลานोไซต์ เนื่องจากการเสียการดึงแคลเซียมเข้าเซลล์เมลานोไซต์และเซลล์เคอราติโนไซต์ การที่ความเข้มข้นของแคลเซียมลดลงทำให้มีการเพิ่มขึ้นของรีดิวซ์ไธโอรีดอกซิน (Reduced Thioredoxin) ซึ่งทำหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสและการสร้างเมลานิน นอกจากนี้ยังพบว่าที่เซลล์เมลานोไซต์มีตัวรับสำหรับ 1,25-Dihydroxyvitamin D₃⁽²⁵⁾ ซึ่งมีรายงานสนับสนุนว่าอาจเกี่ยวข้องกับการควบคุมการสร้างเมลานิน

มีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าวิตามินดี 3 สามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส⁽²⁵⁾ และพบว่าในผู้ป่วยสะเก็ดเงินซึ่งทาแคลซิโปไทรอล (Calcipotriol) จะเพิ่มตัวรับของวิตามินดี 3 นอกจากนี้วิตามินดี 3 ยังมีผลต่อภาวะสมดุลของภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory Effect) จึงอาจเป็นกลไกในการออกฤทธิ์ที่สำคัญเนื่องจากโรคต่างขาเกี่ยวข้องกับการมีภาวะสมดุลของเซลล์ที่ผิดปกติ (Autoimmune T-Cell Mediated Disease)

มีการศึกษาแบบไม่ควบคุมที่พบว่าการทาแคลซิโปไทรอลอย่างเดี่ยวหรือร่วมกับการให้การรักษาโดยการฉายรังสี อาจเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคต่างขา⁽²⁶⁾

1.5.1.3 Melagenina

เป็นสารที่สกัดได้จากกรกของมนุษย์ เชื่อว่ากลไกการรักษา คือ การกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลานोไซต์⁽²⁷⁾ แต่ก็ยังไม่มีการศึกษายืนยันที่แน่นอน

1.5.1.4 Immune Modulators

Gupta และคณะรายงานการใช้ไฮโดรคลอไรด์ ขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 3 เดือน รักษาผู้ป่วยโรคต่างขา 6 ราย พบว่าดีขึ้นแต่ไม่มากนัก 2 ราย และไม่ได้ผล 4 ราย⁽²⁸⁾ การที่ผลการรักษาไม่ดีขึ้นอาจเป็นจากเซลล์เมลานोไซตส์ได้ถูกทำลายอย่างถาวรไปแล้ว ระยะเวลาในการรักษาสั้นไป หรือบริเวณที่มีรอยโรคต่างขาไม่มีเซลล์ที่ตอบสนองต่อการอักเสบ (Inflammatory T Cell) ซึ่งเป็นตัวสร้างลิมโฟไคน์ (Lymphokines) อยู่เลย ผู้ป่วยโรคต่างขาอาจตอบสนองดีต่อการให้ขนาดของยาที่สูงขึ้น แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่รุนแรง จึงไม่นำมาใช้ในทางปฏิบัติ

มีรายงานการใช้ Anapsos (*Polypodium leucotomos*) รักษาผู้ป่วยโรคต่างขา ในประเทศสเปน พบว่าได้ผลร้อยละ 100⁽²⁹⁾ และขณะนี้กำลังมีการทดลองใช้ยานี้ในชื่อการค้า Difur ในหลายประเทศอยู่ พบว่าได้ผลดีมากเช่นกัน

Grimes และคณะทดลองใช้ Isoprinosine ในผู้ป่วย 12 ราย พบว่าหลังจากให้ยาไป 6 เดือน มีการสร้างสีเกิดขึ้นในผู้ป่วย 6 ราย⁽³⁾

1.5.1.5 Psoralen Photochemotherapy (PUVA)

การรักษาโรคต่างขาด้วยแสงแดดร่วมกับสารจากพืชนั้นมีมาตั้งแต่ 1,400 ปีก่อนคริสตกาล และในปี 1948 El Mofty ได้รายงานการใช้สาร 8-เมทอริกซีซอราเลน (8-Methoxypsoralen) ซึ่งสกัดจากพืช *Ammi majus* ร่วมกับแสงแดดหรือหลอดกำเนิดแสงอัลตราไวโอเลต ต่อมาในปี 1974 เมื่อได้มีการผลิตตู้ฉายแสงอัลตราไวโอเลต (Ultraviolet Phototherapy Unit; 320-400 นาโนเมตร) ขึ้น แพทย์จึงได้ใช้แสงในช่วงคลื่นอัลตราไวโอเลตเอเป็นแสงในการรักษาโรคต่างขา⁽³⁰⁾

กลไกในการรักษาที่ PUVA ทำให้มีการสร้างสี (Repigmentation) ได้ยังไม่มีเป็นที่ทราบแน่นอน ทราบแต่เพียงว่าเซลล์เมลานอไซตส์ที่อยู่ในปลอกรากขนด้านนอก (Outer Root Sheath) ของต่อมขนถูกกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโต (Proliferation) และการเคลื่อนย้าย (Migration) มายังชั้นหนังกำพร้า (Epidermis)⁽³¹⁾ ผู้ศึกษาบางกลุ่มเชื่อว่าการที่ PUVA ทำให้มีการสร้างสีได้นั้น เกี่ยวข้องกับการลดจำนวนของ Vitiligo-Associated Melanocyte Antigens (VAMA) การลดจำนวนของเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans Cells) และเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของมัน⁽³²⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส และเชื่อว่า PUVA กระตุ้นการหลั่ง Melanocyte Growth Stimulatory Factors (MGSF) ซึ่งอาจเป็นสารในกลุ่มพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandins; PGD₂, PGE₂)

1.5.1.6 Topical PUVA

เป็นวิธีการรักษาที่เลือกใช้กับผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยที่มีรอยโรคต่างขาเฉพาะที่ (น้อยกว่าร้อยละ 20 ของพื้นผิวกาย) โดยทั่วไปการรักษาด้วย Topical PUVA ผู้ป่วยจะได้รับปริมาณพลังงานสะสมของอัลตราไวโอเลตเอต่ำกว่า Systemic PUVA และยังทำให้หลีกเลี่ยงผลข้างเคียงหลายๆประการของ Systemic PUVA ได้ด้วย

การรักษาด้วย Topical PUVA ควรใช้แสงจากเครื่องกำเนิดแสงอัลตราไวโอเลตเอ มากกว่าแสงจากธรรมชาติ เพราะสามารถควบคุมบริเวณแสงได้ดีกว่า ทำให้เกิดพิษจากแสง (Phototoxicity) น้อยกว่า⁽³³⁾ ปริมาณของแสงที่พอเหมาะในผู้ป่วยแต่ละคนอาจไม่เท่ากัน ปัจจุบันถือว่าปริมาณแสงที่ทำให้เกิดระดับความแดงของผิวหนังปานกลางเป็นปริมาณแสงที่พอเหมาะ ซึ่งอาจใช้แสงขนาดเท่า นั้นฉายไปเรื่อยๆโดยไม่ต้องเพิ่มแสงก็ได้

ความถี่ของการฉายแสงอาจให้ได้ตั้งแต่ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ จนถึง 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และห้ามฉายแสง 2 วันติดต่อกัน ยกเว้นจะใช้ซอราเลนที่มีความเข้มข้นต่ำมากๆ ปัญหาสำคัญของการใช้ Topical PUVA เมื่อเทียบกับ Systemic PUVA คือการเกิดอันตรายจากแสง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดตุ่มพอง) และสีผิวรอบรอยโรคเข้มข้น หากเกิดตุ่มพองขึ้นให้หยุดฉายแสงจนกว่าตุ่มพองจะยุบลง แล้วเริ่มใหม่ในปริมาณแสงเพียงครึ่งหนึ่ง⁽³⁴⁾ ส่วนสีผิวรอบรอยโรคที่เข้มข้นนั้น มักเป็นอยู่ชั่วคราวและอาจป้องกันได้โดยการใช้ซอราเลนในรูปครีมแทนน้ำยา

1.5.1.7 Oral Photochemotherapy (Oral PUVA)

ซอราเลนในรูปของยารับประทานที่ใช้ในการรักษาโรคต่างขามี 3 รูปแบบ คือ 8-เมทริกซ์ซอราเลน (8-MOP, Methoxalen), 5-เมทริกซ์ซอราเลน (5-MOP, Bergapten) และ ไตร-เมทิลซอราเลน (Trimethylpsoralen; TMP) พบว่า 8-เมทริกซ์ซอราเลน ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด แต่ก็มีพิษจากแสงสูงที่สุดด้วย ส่วน TMP มีพิษจากแสงต่ำมาก จึงใช้สำหรับรักษาในที่ที่มีแสงแดดจัดได้⁽³³⁾

Oral PUVA ควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคมากกว่าร้อยละ 20 ของพื้นผิวร่างกายและไม่นิยมใช้ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี เนื่องจากมีโอกาสเกิดพิษต่อเรตินา (Retinal Toxicity) ได้

การสร้างสีมักเริ่มปรากฏให้เห็นภายใน 1-4 เดือนหลังเริ่มการรักษา หรือฉายรังสีแล้วประมาณ 20-40 ครั้ง และการสร้างสีโดยสมบูรณ์นั้นมักเกิดขึ้นหลังการรักษา 100-300 ครั้ง⁽³³⁾ พบว่าตำแหน่งที่มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีที่สุด คือ ศีรษะและลำตัว รองลงมา คือ ลำตัวและแขนขา ส่วนบริเวณปลายมือ ปลายเท้า และริมฝีปากมักไม่ตอบสนองต่อการรักษา

เมื่อเปรียบเทียบกับ Topical PUVA พบว่าข้อดีของ Systemic PUVA คือสามารถหยุดการกระจายของโรคได้ดีกว่า โอกาสเกิดพิษจากแสงต่ำ และสามารถกระตุ้นการสร้างสีในผู้ป่วยที่มีสีผิวชนิดที่ 1 และ 2 ได้ดีกว่า

1.5.1.8 Khellin and UVA (KUVA)

Khellin เป็นสารสกัดที่ได้จากเมล็ดของพืช *Ammi visnagi* ในระยะแรกใช้เป็นยาขยายหลอดเลือดหัวใจ (Coronary Vasodilator) และรักษาโรคหอบหืด ส่วนโรคต่างขามีการใช้ Khellin ทั้งในรูปยารับประทาน (ขนาด 50-100 มิลลิกรัม) และยาทา (ความเข้มข้นร้อยละ 2) เมื่อเปรียบเทียบกับ PUVA พบว่า KUVA ทำให้เกิดพิษจากแสงน้อยกว่า และไม่มีผลต่อสารพันธุกรรม (Genotoxicity) ยังไม่ทำให้เกิดสีผิวรอบรอยโรคเข้มข้นด้วย ส่วนผลการรักษาใกล้เคียงกับ PUVA แต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือระดับเอนไซม์ทรานซามิเนส (Transaminase) ในเลือดสูงขึ้น⁽²⁾

1.5.1.9 L-Phenylalanine และ PVA (Phe UVA)

Antonio และคณะ⁽³⁵⁾ ทดลองใช้ยารับประทานฟีนิลอะลานีน (Oral Phenylalanine) ร่วมกับยาทาฟีนิลอะลานีน (Topical Phenylalanine) ในผู้ป่วยโรคต่างขา โดยฉายแสงอัลตราไวโอเลตเอหลังให้ยา 30-40 นาที⁽³⁶⁾ พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมีการสร้างสีเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 หลังรับการรักษา 6 เดือน

กลไกการรักษาที่แน่นอนยังไม่ทราบ แต่เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ที่ชั้นหนังกำพร้าและอาจมีการยับยั้งการสร้างแอนติบอดีที่ทำให้เกิดการทำลายเซลล์เมลานोไซต์

1.5.1.10 Narrow band UVB (NUVB)

มีรายงานการศึกษาการใช้แสงอัลตราไวโอเลตบีช่วงคลื่นแคบ (NUVB; 311 นาโนเมตร) ในการรักษาโรคต่างขาเปรียบเทียบกับให้ Topical PUVA ในผู้ป่วยโรคต่างขาที่เกิดกระจายทั่วตัว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแสงอัลตราไวโอเลตบีช่วงคลื่นแคบ มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 67 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Topical PUVA ซึ่งตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 4 และพบว่าการให้แสงอัลตราไวโอเลตบีช่วงคลื่นแคบ เกิดผื่นแดงน้อยกว่า และในระยะยาวไม่พบมีเซลล์เคอราติโนไซต์หนาตัวผิดปกติ (Hyperkeratosis) กลไกการออกฤทธิ์เชื่อว่าเกิดจากไซโตไคน์ (Cytokines) และ Inflammatory Mediators กระตุ้นให้มีการเคลื่อนย้ายและการเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลานอไซต์

1.5.1.11 Pseudocatalase

มีการศึกษาแบบเปิดโดยให้ยาทาซูโดคะตะเลส (Topical Pseudocatalase) ร่วมกับการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตบี และ Topical Calcium Preparation⁽³⁷⁾ พบว่ามีการสร้างสีโดยสมบูรณ์ร้อยละ 90 แต่ยังไม่มีการศึกษาในแบบควบคุม

1.5.1.12 Levamisole

มีรายงานการศึกษาซึ่งได้ผลค่อนข้างดีในผู้ป่วยที่มีรอยโรคน้อย และอยู่ในระยะที่โรคลุกลามอย่างช้าๆ⁽³⁸⁾ พบว่าการให้ลิวาไมโซล (Levamisole) ร่วมกับยาทาฟลูโอซิโนโลน (Topical Fluocinolone) และการให้ลิวาไมโซลร่วมกับยาทาโคลเบทาซอล (Topical Clobetasol) ทำให้เกิดการสร้างสีในผู้ป่วยร้อยละ 64 และร้อยละ 100 ตามลำดับ

1.5.1.13 Suplatast tosilate

เป็นสารต้านภูมิแพ้ ทำหน้าที่ในการยับยั้งการถอดรหัส (Transcription) ของ T-Cell, IL-4 และ mRNA ซึ่งพบว่า IL-4 ที่หลั่งจาก Th2 เป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้างแอนติบอดีโดย B Cell มีรายงานการศึกษาโดยให้ผู้ป่วยโรคต่างขาได้รับประทานยาสับลาทาสต์ ทอซิลเลท (Suplatast tosilate)⁽³⁹⁾ ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วย 6 คน พบว่า 3 คน มีการสร้างสี ส่วนอีก 3 คนไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่ไม่มีการลุกลามของโรค ด้วยยาสับลาทาสต์ ทอซิลเลทเองไม่มีผลต่อการเพิ่มจำนวนของเมลานินและการสร้างเมลานิน ดังนั้นการให้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลกระตุ้นเซลล์เมลานอไซต์จึงอาจทำให้ได้ผลการรักษาดีขึ้น

1.5.1.14 Depigmentation

มักใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคมากกว่าร้อยละ 50 ของพื้นผิวร่างกาย⁽⁴⁰⁾ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย PUVA สารที่ใช้กัดสีผิว (Depigment) กันแพร่หลายที่สุด คือ โมโนเบนซิลอีเธอร์ออฟไฮโดรควิโนน (Monobenzyl Ether of Hydroquinone; MBEH) ซึ่งจะทำให้เกิดการทำลายเซลล์เมลานोไซต์อย่างถาวร ทั้งในบริเวณที่ทายาและในบริเวณอื่นๆด้วย⁽³⁾ มักเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงของการกัดสีตั้งแต่ 1-3 เดือน และจะสมบูรณ์ใน 6-24 เดือน⁽³⁾ แต่จะมีความไวต่อแสงไปตลอดชีวิต ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรหลีกเลี่ยงแสงแดด ใส่เสื้อผ้าป้องกันแสง และใช้ครีมทากันแดดผลข้างเคียงที่อาจพบ ได้แก่ อาการคัน ผื่นแพ้สัมผัส และ Conjunctival Melanosis⁽⁴⁰⁾

1.5.2 รักษาโดยการผ่าตัด (Surgical Therapies)

แนะนำทำในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 12 ปี และมีความจำเป็นตามข้อบ่งชี้ คือ

1. รอยโรคคงที่มาประมาณ 1-2 ปี^(41,42) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา
2. ไม่มีปรากฏการณ์เคิพเนอร์ (Koebner Phenomenon)
3. ไม่มีประวัติเกิดแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์
4. ผิวหนังบริเวณที่จะทำการรักษาไม่ควรมีไลเคนนิฟิเคชัน (Lichenification)

1.5.2.1 Autologous Suction Blister Grafting

ผู้คิดค้นวิธี Suction Blister เพื่อแยกชั้นผิวหนังกำพร้าออกจากชั้นผิวหนังแท้เป็นครั้งแรกคือ Kiistala และ Mustakellio⁽⁴³⁾ แต่ทำเพื่อการศึกษาทางวิทยาศาสตร์มูลฐาน ต่อมาได้มีผู้ศึกษาอีกหลายกลุ่ม⁽⁴⁴⁾ วิธีการโดยสังเขป คือ ใช้เครื่องดูด (Suction) ซึ่งมีมานอมิเตอร์ (Manometer) ต่อเข้ากับหัวดูด (Suction Cups) โดยผ่านสายยางนิ่มไปวางที่ Donor Site นิยมใช้ด้านในของต้นแขน ต้นขาหรือบริเวณสะโพก ใช้แรงดูดขนาด (Negative Pressure) 200-300 มิลลิเมตรปรอท นานประมาณ 2-3 ชั่วโมง ก็จะได้ตุ่มพองซึ่งมีผิวหนังบนเป็นชั้นหนังกำพร้าแยกออกมา

ส่วนการเตรียม Recipient Site นั้นอาจใช้เครื่องดูดเช่นเดียวกัน หรือจะใช้ไนโตรเจนเหลว หรือ Topical PUVA ก็ได้ แต่เวลาที่ใช้ในการเกิดตุ่มพองต่างกัน คือ ถ้าใช้ไนโตรเจนเหลว จะเกิดตุ่มพองใน 48 ชั่วโมง และถ้าใช้ Topical PUVA จะเกิดตุ่มพอง ใน 48-72 ชั่วโมง⁽⁴⁵⁾ จากนั้นใช้กรรไกรไอริส (Iris Scissors) เลาะตุ่มพองบริเวณ Recipient ทัวไปแล้วเลาะเอาตุ่มพองจาก Donor Site มาแปะทับบน Denuded Area บริเวณ Recipient ปิดทับด้วยที่ปิดแผลนาน 1-2 สัปดาห์

ผลสำเร็จขึ้นกับ

ชนิดของต่างขา Koga รายงานผู้ป่วยต่างขาชนิดเซกเมนตอล 31 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ พบว่า 25 ราย (ร้อยละ 80.6) มีสีผิวเป็นปกติ ส่วนอีก 14 รายเป็นต่างขาชนิดอื่น (Nonsegmental) พบว่า 11 รายมีการสร้างสี แต่ก็มีการกลับเป็นซ้ำ (Recurrence) 3 ราย บริเวณที่ได้ผลน้อยได้แก่ หน้าผาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งชายผมด้านหน้า (Anterior Hair Line) ข้อเท้า และนิ้วมือด้านหลัง (Dorsal Fingers)

วิธีการทำให้เกิดตุ่มพอง ถ้าใช้เครื่องดูดเป็นวิธีทำให้เกิดตุ่มพองทั้งใน Donor และ Recipient Areas จะได้ผลดีมาก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการแยกชั้นของผิวหนังเกิดในระดับเดียวกันพอดี

1.5.2.2 Autologous Minigrafting

เป็นวิธีการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อที่ทำได้ง่ายและเร็วกว่า Suction Blister โดยการใช้ Punch ขนาด 1.2-2 มิลลิเมตร ย้ายผิวหนังจาก Donor Sites ไปยังตำแหน่งของรอยโรค โดยวางให้ห่างกัน 3-5 มิลลิเมตร ปิดทับด้วยที่ปิดแผลนาน 2 สัปดาห์

Falabella รายงานว่าในผู้ป่วย 13 ราย จาก 15 รายที่เป็นชนิดเซกเมนตอลหรือต่างขาเฉพาะที่และได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ มีการสร้างสีร้อยละ 90-100⁽⁴⁶⁾ จากการคำนวณพบว่าการกระจายเม็ดสี (Pigment Spread) จากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อจะมีขนาด 25 เท่าของเนื้อเยื่อต้นแบบและผลการรักษาจะดียิ่งขึ้นหากให้ PUVA ร่วมด้วย^(47,48)

ข้อด้อยของการรักษาวิธีนี้ คือ บางครั้งเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายจะไม่เสมอกับผิวหนังเดิม (Cobblestone Appearance) ในระยะแรก ซึ่งอาจหายได้เองใน 6 เดือนและอาจเกิดปรากฏการณ์เคปเนอร์ และการติดเชื้อได้แต่ไม่บ่อยนัก

วิธีการรักษา 2 วิธีข้างต้น เป็นการนำผิวหนังไปปลูกถ่ายให้กับบริเวณรอยโรคโดยมิได้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์เมลานोไซต์ ในปัจจุบันได้มีผู้ศึกษาหลายกลุ่มที่สามารถเพาะเลี้ยงเซลล์เมลานोไซต์ในหลอดทดลองแล้วปลูกถ่ายกลับไปยังคนไข้ได้ ดังจะกล่าวถึงต่อไป

1.5.2.3 Mixed Epidermal Transplantation

มีผู้ศึกษาการเพาะเลี้ยงเซลล์ผิวหนังชั้นกำพวด ซึ่งมีเซลล์เมลานोไซต์อยู่ด้วยหลายคน ซึ่งก็มีเทคนิคต่าง ๆ กัน Falabella และคณะ⁽⁴⁹⁾ ได้พัฒนาเทคนิคการเพาะเลี้ยงโดยไม่ต้องอาศัยสารเร่งการเจริญเติบโต (Growth Enhancer), การให้อาหาร (Feeder Layer) หรือฮอร์โมน และสามารถเพิ่มจำนวนเซลล์ผิวหนังชั้นกำพวดได้ถึง 10 เท่าในการเพาะเลี้ยงครั้งแรกต่อมาจึงได้รักษาผู้ป่วย 9 ราย โดยทำให้เกิดตุ่มพองในรอยโรคต่างขาด้วยไนโตรเจนเหลว แล้วนำเนื้อเยื่อที่เพาะเลี้ยงได้จากผู้ป่วยเองไปปลูก พบว่า 3 รายมีการสร้างสีโดยสมบูรณ์ และอีก 5 รายมีการสร้างสีเพียงบางส่วน

1.5.2.4 Autologous Melanocyte Transplantation

วิธีการนี้มีข้อดีเหนือวิธีการปลูกถ่ายเนื้อเยื่ออื่นๆ คือ

1.5.2.4.1 สามารถเพิ่มจำนวนเซลล์เมลานोไซต์ในหลอดทดลองได้มาก ทำให้รอยโรคต่างขาสามารถสร้างสีได้มากกว่าวิธีการปลูกถ่ายเนื้อเยื่ออื่นๆ ซึ่งเป็น One-on-One Repigmentation⁽⁵⁰⁾ Lontz และคณะ สามารถเพาะเลี้ยงเซลล์เมลานोไซต์ จากการตัดชิ้นเนื้อเพียงครั้งเดียว (Single Shave Biopsy) ได้เพียงพอที่จะใช้รักษารอยโรคต่างขาได้ถึง 180 ตารางเซนติเมตร⁽⁵¹⁾

1.5.2.4.2 สีของเซลล์ผิวหนังที่นำไปปลูกมักจะเสมอกับสีผิวปกติรอบรอยโรคดีกว่าการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ ถึงแม้ ณ ช่วงเวลาแรกอาจมีสีผิวเข้มขึ้นบ้างก็ตาม

Lontz และคณะพบว่าเมื่อใช้วิธีการลอกผิว (Dermabrasion) เป็นวิธีเตรียม Recipient Area จะทำให้รอยโรคต่างขาสร้างสีได้กว้างกว่าวิธีอื่นๆที่เคยใช้กันมา เช่น Suction Blister, Freezing⁽⁵¹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าระยะของโรคไม่ใช่อุปสรรคในการที่รอยโรคต่างขาจะสามารถสร้างสีดังที่เคยหวั่นเกรงกันด้วย⁽⁵²⁾ ปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดผลสำเร็จ คือ บริเวณที่เป็น และวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์เมลานोไซต์ ซึ่งในปัจจุบันนี้ทำได้เฉพาะในศูนย์การแพทย์ใหญ่ๆเท่านั้น

1.5.2.5 5-Fluorouracil (5-FU) และ Dermabrasion

โดยการลอกผิวบริเวณรอยโรคต่างขา หลังจากนั้นทาครีม 5-FU ความเข้มข้นร้อยละ 5 และปิดทับไว้เป็นเวลา 7-10 วัน Tsuji และ Hamada⁽⁵³⁾ รายงานว่าวิธีนี้ทำให้ผู้ป่วย 18 รายจากทั้งหมด 28 รายมีสีผิวกลับเป็นปกติ และพบว่าการลอกผิวหรือการทาครีม 5-FU อย่างใดอย่างหนึ่งไม่ได้ผล

1.5.2.6 Micropigmentation (Tattooing)

Halder และคณะ รายงานการใช้เม็ดสีไอรอนออกไซด์ (Iron Oxide pigment) ปลูกถ่ายลงไปในพื้นที่ชั้นหนังแท้ ทำให้มีการสร้างสีเกิดขึ้นโดยทันที ซึ่งวิธีการนี้จะใช้ได้ดีกับรอยโรคต่างขาในบางบริเวณ เช่น ริมฝีปาก รักแร้ แต่ข้อเสีย คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเม็ดสีหายไป (Pigment Loss) ภายใน 1-6 สัปดาห์ และสีที่เกิดขึ้นก็มักจะไม่ใช่สีเดียวกับสีเดิมของผู้ป่วย

1.5.3 การรักษารวมและการรักษาทางเลือก (Adjunctive and Alternative Therapies)

1.5.3.1 Sunscreen Use

ควรแนะนำในผู้ป่วยโรคต่างขาทุกรายเพื่อป้องกันอันตรายจากแสงแดดบริเวณรอยโรค และลดการเกิดสีผิวเข้มขึ้นบริเวณรอบรอยโรค ทำให้ความแตกต่างของสีเกิดขึ้นไม่มากนัก

1.5.3.2 Cosmetic Camouflage

พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่นอกร่มผ้า (Exposed Areas) แต่ต้องไม่ลืมล้างออกก่อนให้การรักษาด้วยโฟโตคีโมเทอราปี (Photochemotherapy)

1.5.3.3 Systemic Coloring Agents

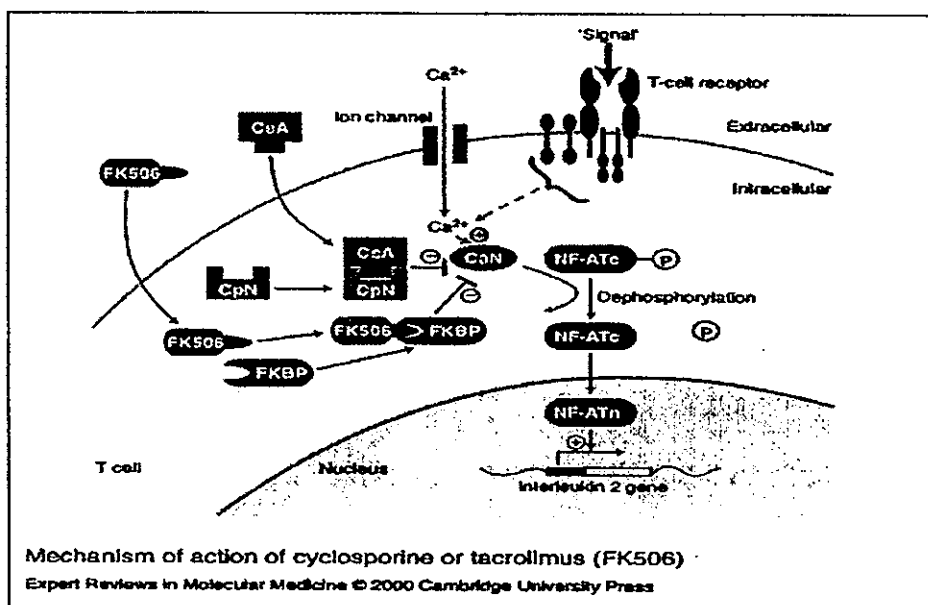
ยารับประทานแคนธาแซนทิน (Canthaxanthin) และเบต้าแคโรทีน (β -Carotene) ทำให้มีสีผิวออกเหลืองอมน้ำตาล แต่ผลในเรื่องของความสวยงามต่ำ

2. แคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin Inhibitor)^(54,55,56)

ในการรักษาโรคผิวหนังหลายโรคโดยเฉพาะในกลุ่มผื่นผิวหนังอักเสบ (Inflammatory Dermatoses) นั้นพบว่าแพทย์ผิวหนังส่วนใหญ่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นยาหลักในการรักษา เป็นเวลานานมากกว่า 50 ปีมาแล้ว จึงเป็นที่ทราบถึงการมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเหล่านี้ได้เป็นอย่างดี แต่เนื่องจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก จึงมีข้อจำกัดในการใช้ยาในกลุ่มนี้ ดังนั้นในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการนำยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนังมากขึ้น รวมทั้งยาในกลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์

การเกิดโรคผิวหนังหลายโรคเกิดจาก CD4 T cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่ตอบสนองเมื่อร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอม โดยแอนติเจนจะจับกับ Major Histocompatibility Complex (MHC) ที่อยู่บนเซลล์แอนติเจนพรีเซนติ่ง (Antigen Presenting Cell; APC) และถูกนำเสนอต่อตัวรับของเซลล์ที (T cell) ที่อยู่บนผิวของที ลิมโฟไซด์ การเกี่ยวพันของตัวรับดังกล่าว จะกระตุ้นเอนไซม์ไทโรซิเนสไคเนส (Tyrosinase kinase; p56, p59, ZAP-70) เกิดปฏิกิริยาฟอสโฟริเลชัน (Phosphorylation) และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส ซี (Phospholipase C) และเพิ่มระดับแคลเซียมภายในเซลล์ให้สูงขึ้น แคลเซียมจะไปจับกับแคลโมดูลิน (Calmodulin) และกระตุ้นแคลซินูรินซึ่งเป็นเซอรีน/ทรีโอนีน โปรตีเอส (Serine/Threonine protease)⁽⁵⁷⁾

ในส่วนแคลซินูรินประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย คือ แคลซินูริน เอ (Calcineurin A) และแคลซินูริน บี (Calcineurin B) แคลซินูรินจะควบคุม Transcription Factor ของ NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) ซึ่งเป็นตัวควบคุมยีนที่ใช้ควบคุมไซโตไคน์ รวมทั้งยีนที่ควบคุมการสร้างอินเตอร์ลิวคิน 2 (Interleukin-2; IL-2) พบว่า NFAT เป็น Heterodimer Complex ประกอบด้วย 2 โมเลกุล คือ ส่วนที่อยู่ในนิวเคลียส (NFATn) และส่วนที่อยู่ในไซโตพลาสซึม (NFATc) แคลซินูรินจะทำให้ฟอสเฟตที่จับกับหน่วยย่อยของ NFATc หลุดออกไป (Dephosphorylation) ทำให้ NFATc สามารถผ่านเข้าไปในนิวเคลียสและจับกับ NFATn (ซึ่งเป็น Nuclear AP-1 Family Member) กลายเป็น NFAT Complex ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้างไซโตไคน์ได้หลายชนิด โดยเฉพาะอินเตอร์ลิวคิน 2 ซึ่งจัดเป็น Autocrine Growth Factor มีฤทธิ์ทำให้เซลล์ที (T cell) แบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้น นอกจากนี้ยังสร้าง IL-3, IL-4, IL-8, IL-10, Tumor Necrosis Factor α (TNF α), Interferon γ ⁽⁵⁷⁾ แคลซินูรินยังทำให้ Cytotoxic T Lymphocyte เกิด Apoptosis และ Degranulation อีกด้วย พบว่าการกระตุ้นเซลล์ที่จะสมบูรณ์ได้ต้องอาศัยสัญญาณกระตุ้นร่วม (Costimulatory Signals) ได้แก่ CD3 บน T Cell, CD28 บน T Cell ซึ่งจับกับ B7 บน APC และ CD2 บน T Cell ซึ่งจะจับกับ LFA-3 บน APC เป็นต้น ดังภาพประกอบ 1



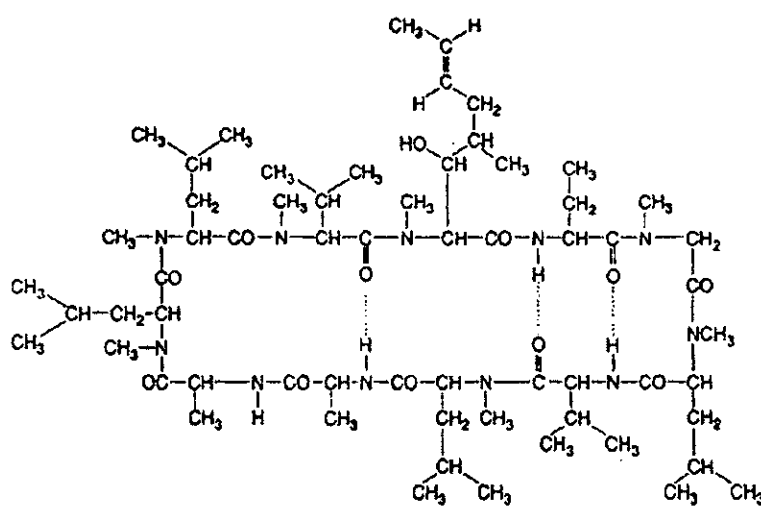
ภาพประกอบ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์

ที่มา: Tharp M. Calcineurin Inhibitors. Dermatologic Therapy 2003;15:325-332.

ยาแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์เป็น Immunomodulator ซึ่งอยู่ในกลุ่มของแมโครไลด์ (Macrolide) สกัดได้จากเชื้อราในดิน ยาซึ่งใช้ในปัจจุบันประกอบด้วยไซโคลสปอริน (Cyclosporine), ทาโครลิมุส (Tacrolimus) และ ไพเมโครลิมุส (Pimecrolimus) ยากลุ่มนี้จะเสริมฤทธิ์ในการรักษากับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นเมื่อให้ร่วมกัน ยาออกฤทธิ์โดยยับยั้งการตอบสนองของเซลล์ที (T cell) อย่างจำเพาะเจาะจง ผ่านการยับยั้งกลไกการส่งสัญญาณ ซึ่งต้องอาศัยแคลเซียมภายในเซลล์

2.1 ไซโคลสปอริน (Cyclosporine ; CsA)^(55,56)

ไซโคลสปอรินเป็น Cyclic Polypeptide ประกอบด้วยกรดอะมิโน 11 ตัว ต่อกันเป็นวงแหวน น้ำหนักโมเลกุล 1,203 ดาลตัน เป็นเมตาบอไลต์ที่สกัดได้จากเชื้อราบนพื้นดิน คือ *Tolypocladium inflatum gams* และ *Cyclindrocarpon lucidum* ถูกค้นพบโดยบังเอิญขณะนักวิทยาศาสตร์ชาวนอร์เวย์ทำการวิจัยหาฆ่าเชื้อรา ยาไซโคลสปอรินเป็นสารที่ละลายได้ดีในไขมัน ไม่ละลายในน้ำ ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ไซโคลสปอรินได้ โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังภาพประกอบ 2



ภาพประกอบ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไซโคลสปอริน

2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

ไซโคลสปอรินออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับ คือ 17 กิโลดาลตัน อิมมูโนฟิลิน (17 kDa Immunophilin) เรียกว่า ไซโคลฟิลิน เอ (Cyclophilin A) รวมเป็นสารประกอบเชิงซ้อน Cyclosporine-Immunophilin ซึ่งจะไปปิดกั้นไม่ให้แคลโมดูลินและแคลซินูรินเคลื่อนย้ายฟอสเฟตออกจาก NFATc ทำให้ NFATc ไม่สามารถซึมผ่านนิวเคลียสได้ จึงไม่มีการกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์จากเซลล์ที่ การทำงานของเซลล์ที่จึงลดลง

2.1.2 เกสัชจลนศาสตร์

ไซโคลสปอรินที่ผลิตจำหน่ายในครั้งแรก คือ Sandimmun เป็นยาละลายในน้ำมัน แต่พบว่าการดูดซึมของยาค่ำและไม่แน่นอน จำเป็นต้องตรวจระดับยาในเลือด และปรับระดับยาเพื่อให้ได้ระดับยาให้เหมาะสมบ่อยครั้ง ดังนั้นกลางปี 1990 ได้มีการพัฒนารูปแบบของไซโคลสปอรินให้เป็น Microemulsion-based Formulation (Neoral) เพื่อให้ยาดูดซึมได้ดีขึ้น ยาสูตรนี้ไม่ถูกรบกวนจากอาหารที่รับประทานสามารถใช้ได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร ไซโคลสปอรินสามารถให้ทางหลอดเลือดในขนาด 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

หลังจากไซโคลสปอรินถูกดูดซึมแล้วยาจะกระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อและสารน้ำภายในร่างกาย โดยยาส่วนใหญ่จะกระจายอยู่นอกกระแสเลือด และประมาณร้อยละ 90 ของไซโคลสปอรินในกระแสเลือดจะรวมอยู่กับโปรตีน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นไลโปโปรตีน และการกระจายตัวของยาในกระแสเลือดขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับเข้าไป โดยพบว่าไซโคลสปอรินที่อยู่ในกระแสเลือดร้อยละ 33-47 อยู่ในพลาสมา, ร้อยละ 4-9 อยู่ในลิพอไซต์, ร้อยละ 5-12 อยู่ในแกรนูโลไซต์ (Granulocyte) และร้อยละ 41-58 อยู่ในเม็ดเลือดแดง⁽⁵⁶⁾

ไซโคลสปอรินในรูปของยาทาจะไม่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากไซโคลสปอรินมีโมเลกุลขนาดใหญ่จึงไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ ถึงแม้ว่าไซโคลสปอรินในรูปแบบน้ำสามารถซึมผ่านเยื่อบุผิวได้บ้าง พบว่าการฉีดไซโคลสปอรินเข้าไปในผื่นของสะเก็ดเงินได้ผลดีเล็กน้อย

ไซโคลสปอรินมีปริมาณการกระจายยาร้อยละ 25-35 โดยมีระดับยาสูงสุดในเลือด หลังจากรับประทานยา 1.3-4 ชั่วโมง ไซโคลสปอรินจะถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ เป็นสารเมตาบอไลต์มากกว่า 30 ชนิด โดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ (Cytochrome P450 3A) ที่ตับ โดยเชื่อว่าสารเมตาบอไลต์เหล่านี้ยังคงมีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีพิษอยู่บ้าง⁽⁵⁷⁾

ยารับประทานร่วมซึ่งแย่งจับกับเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ จะเพิ่มระดับของไซโคลสปอริน ส่วนยาที่เร่งเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ จะเร่งการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ และลดระดับของไซโคลสปอรินในเลือด⁽⁵⁸⁾ ยามีค่าครึ่งชีวิต 6-12 ชั่วโมง และยาส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 ถูกขับออกทางน้ำดี ร้อยละ 6 ถูกขับออกทางปัสสาวะ ยาผ่านรกและผ่านเข้าน้ำนมแม่ได้⁽⁵⁶⁾

2.1.3 ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง⁽⁵⁷⁾

ในโรคผิวหนังขนาดยารับประทานมักจะไม่เกิน 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และไม่มี การให้ยาขนาดสูงนำในครั้งแรก ซึ่งต่างจากการให้ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ การเพิ่มขนาดยาไม่ควรเพิ่มเกิน 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยมีระยะห่างที่ 2-4 สัปดาห์ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ สามารถให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยขนาดยานี้ควรเป็น 1 ใน 3 ของขนาดยารับประทาน คือ ประมาณ 2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ยาสำหรับฉีดควรเจือจางลงด้วย น้ำเกลือหรือสารละลายกลูโคสความเข้มข้นร้อยละ 5 และหยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆประมาณ 2-6 ชั่วโมง

ควรตรวจหาระดับไซโคลสปอรินในเลือดอย่างสม่ำเสมอ โดยใช้ Whole Blood เพราะ ยาสะสมอยู่ในเม็ดเลือดแดงและใช้ EDTA เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด การตรวจระดับยาควรเจาะเลือดก่อนให้ยามื้อถัดไป เพราะจะเป็นระดับยาที่ต่ำที่สุดในเลือด วิธีการตรวจระดับยาไซโคลสปอรินในเลือดสามารถวัดด้วยวิธี Radioimmunoassay (RIA) โดยใช้หลักการ Monoclonal Antibody หรือวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ผลที่ได้จะทำให้ทราบระดับยาในเลือดของแต่ละราย โดยระดับยาดำสุดที่เหมาะสมคือ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แต่ควรระลึกว่าระดับยาในเลือดไม่จำเป็นจะต้องสัมพันธ์โดยตรงกับพิษหรือประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยแต่ละราย และเป็นเพียงปัจจัยหนึ่งที่แสดงถึงสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย ผลของการตรวจวัดดังกล่าวจึงควรนำมาเป็นแนวทางหนึ่งของการจัดขนาดยาร่วมกับเครื่องชี้วัดอื่นๆที่ได้จากการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรซักประวัติยาที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วย และโรคประจำตัวของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีปฏิกิริยากับยาอื่นทำให้เกิดพิษของไซโคลสปอริน ควรตรวจร่างกาย และตรวจวัดความดันเลือดอย่างสม่ำเสมอ การตรวจทางห้องปฏิบัติการควรตรวจวัดระดับเม็ดเลือด (Complete Blood Count) ระดับ

ครีเอตินีน (Creatinine) ระดับยูเรียไนโตรเจน (Urea Nitrogen) ระดับกรดยูริก ระดับเอนไซม์ในตับ ระดับเกลือแร่ (Electrolyte) ระดับแมกนีเซียม (เนื่องจากไซโคลสปอรินทำให้ระดับแมกนีเซียมต่ำลง

ได้) และควรตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับไฮโดรคลอโรไธาลิดมากกว่า 6 เดือน ระดับครีเอตินินในเลือดอาจจะไม่สัมพันธ์กับหน้าที่การทำงานของไต

การใช้ยาในเด็ก พบว่าเด็กมีปริมาณการกระจายยาในรูปแบบรับประทานเท่าเทียมกับผู้ใหญ่ แต่มีการกำจัดยาออกทางไตในอัตราที่สูงกว่าผู้ใหญ่ (11.8 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อกิโลกรัม และ 5.7 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่) ซึ่งสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตของยาที่ต่ำกว่าในเด็ก (7.3 ชั่วโมง และ 10.7 ชั่วโมงในผู้ใหญ่) ดังนั้นเด็กจึงต้องการขนาดยาที่สูงกว่าและการบริหารยาที่บ่อยกว่าในผู้ใหญ่

2.1.4 อาการข้างเคียง⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

2.1.4.1 ระบบไต ไฮโดรคลอโรไธาลิดทำให้เกิดพิษต่อไตได้ 3 แบบ

2.1.4.1.1 การเกิดขึ้นทันทีทันใดหลังปลูกถ่ายไต จะเกิดขึ้นในไตซึ่งได้รับบาดเจ็บมาก่อนแล้ว จากการขาดเลือดมาหล่อเลี้ยง พิษต่อไตแบบนี้ไม่ได้เกิดในผู้ป่วยโรคผิวหนัง

2.1.4.1.2 การเกิดขึ้นในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ และมักจะสัมพันธ์กับระดับไฮโดรคลอโรไธาลิดสูงในเลือด การเกิดพิษต่อไตแบบนี้จะมีการลดลงของอัตราการกรองของไต (Glomerular Filtration Rate; GFR) อย่างค่อยเป็นค่อยไป ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิต และการทำหน้าที่บกพร่องของท่อไต (Renal Tubular Acidosis ทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง และการขับโซเดียมออกลดลง) การเปลี่ยนแปลงนี้อาจกลับคืนสู่ปกติได้เมื่อลดขนาดยาลง ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไต จะต้องแยกออกจากอาการที่เกิดเนื่องจากร่างกายไม่รับไตใหม่ พิษต่อไตแบบนี้สามารถเกิดได้ในผู้ป่วยโรคผิวหนัง โดยเกิดขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์หลังเริ่มให้การรักษา

2.1.4.1.3 พิษต่อไตแบบเรื้อรัง อาจเกิดขึ้นโดยไม่พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินหรือความดันโลหิต ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบการเกิดพังผืดในเนื้อไต (Interstitial Fibrosis) การฝ่อของท่อไต (Tubular Atrophy) และความผิดปกติของหลอดเลือด แม้ว่าการทำงานของไตอาจจะดีขึ้นหลังจากหยุดยาแต่พิษต่อไตแบบนี้โดยทั่วไปมักไม่กลับคืนสู่ปกติ ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังพบพิษต่อไตแบบนี้ได้บ่อยที่สุด กลไกสำคัญในการเกิดพิษต่อไตเกิดจากการไม่สามารถควบคุมการหดตัวของหลอดเลือดในไตที่หดตัวมากเกินไป สาเหตุเป็นจากการเพิ่มขึ้นของเอ็นโดธีลิน 1 (Endothelin-1; ET-1) ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและการลดลงของพรอสตาแกลนดิน ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด สารเอ็นโดธีลิน 1 จะไปลดอัตราการกรองของไต เพิ่มความต่อต้านของหลอดเลือด ดังนั้นการยับยั้งเอ็นโดธีลิน 1 โดยยาดีลทียาเซม (Diltiazem) ช่วยปกป้องไตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยไฮโดรคลอโรไธาลิด และพิษต่อไตจะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตรวมด้วย

ความดันโลหิตสูงเป็นอีกหนึ่งอาการที่พบได้บ่อยมาก ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยไฮโดรคลอโรไธาลิด โดยพบประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยสะกดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยไฮโดรคลอโรไธาลิด ยาต้านการส่งผ่านแคลเซียม (Calcium Channel Antagonist) จะช่วยควบคุมความดันโลหิตสูงจากไฮโดรคลอโรไธาลิดได้ โดยไปยับยั้งเอ็นโดธีลิน 1 ส่วนยา Angiotensin Converting Enzyme

Inhibitor (ACEI) ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาความดันโลหิตสูงที่เกิดจากไฮโดรอสปอริน และการใช้ยาขับปัสสาวะควรใช้อย่างระมัดระวัง นอกจากนี้ยังมีรายงานไฮโดรอสปอรินทำให้ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำและระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง

2.1.4.2 ระบบทางเดินอาหาร

อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสียพบได้บ่อย นอกจากนี้ยังทำให้ระดับบิลิรูบินในเลือดและเอนไซม์ในตับสูงขึ้น หากระดับเอนไซม์ในตับสูงขึ้นจากระดับเดิมมากกว่า 1 เท่า ควรลดระดับยาไฮโดรอสปอรินลงร้อยละ 25 ต่อสัปดาห์ จนระดับเอนไซม์ในตับกลับคืนสู่ปกติ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีพิษต่อตับร่วมด้วย

2.1.4.3 ระบบประสาทส่วนกลาง

อาการปวดศีรษะพบได้บ่อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไมเกรนร่วมด้วย แต่มีแนวโน้มที่จะหายได้เองถึงแม้ว่าการรักษายังคงดำเนินต่อไป อาการชักที่เกิดขึ้นมักพบว่าสัมพันธ์กับระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในระดับสูงร่วมด้วย นอกจากนี้ ไฮโดรอสปอรินยังทำให้เกิดอาการเขื่องซึม สับสน ชา ลั่น อ่อนแรงครึ่งซีก และตาบอด (Cortical Blindness)

2.1.4.4 ระบบโลหิต

มีหลักฐานว่าไฮโดรอสปอรินทำให้การละลายลิ่มเลือดบกพร่องและนำไปสู่การแข็งตัวของหลอดเลือด และการทำลายโกลเมอรูลัส (Glomerulus) มีรายงานการลดค่าของเซลล์เม็ดโลหิตในเลือดแต่พบน้อยมาก

2.1.4.5 เมตาบอลิก (Metabolic)

ไฮโดรอสปอรินทำให้ระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงได้ โดยยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดได้ชัดเจน ควรระมัดระวังในการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับไฮโดรอสปอริน เนื่องจาก HMG-CoA Reductase Inhibitor ทำให้เกิด Rhabdomyolysis และ Bile Acid Binding Resin จะรบกวนการดูดซึมของไฮโดรอสปอริน

2.1.4.6 การเกิดมะเร็ง

พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ แต่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับไฮโดรอสปอรินเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น มีรายงานว่าพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's B Cell เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮโดรอสปอรินร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับไฮโดรอสปอรินจะมีพยากรณ์โรคดีกว่าที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น อุตบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยโรคผิวหนังที่ได้รับไฮโดรอสปอรินพบน้อยกว่าร้อยละ 0.2 โดยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's B Cell

2.1.4.7 ระบบผิวหนังและเยื่อ

ขนยาวผิดปกติพบในผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับไฮโดรอสปอรินเป็นระยะเวลานาน ส่วนใหญ่เกิดในคนผิวดำ โดยขนที่ยาวไม่ได้พบเฉพาะบริเวณที่ได้รับอิทธิพลจากฮอร์โมนแอนโดรเจน

และไม่ได้ขึ้นกับระดับฮอร์โมนเพศ อาการขนยาวผิดปกติจะเป็นมากขึ้นหากยังคงรักษาต่อ และไม่มีแนวโน้มจะหายเอง เหงือกบวมพบได้ร้อยละ 8-70 โดยจะพบเริ่มแรกที่เยื่อบุเหงือกด้านหน้า และส่วนใหญ่จะพบภายใน 6 เดือนแรกหลังเริ่มรักษา ภาวะเหงือกบวมพบในเด็ก และผู้ที่มีสุขภาพปากไม่ดีได้บ่อยกว่า

นอกจากนี้ยังพบสิวเห่อ (Acneiform Eruption), ขนคุด (Keratosis Pilaris), ต่อมไขมันโต (Sebaceous Hyperplasia), ซีสต์ของหนังกำพร้า (Epidermal Inclusion Cyst), หน้าแดง (Flushing), เนื้อเยื่อผิวหนังบวมจากปฏิกิริยาการแพ้ (Angioedema), ผื่นลมพิษ (Urticaria) และภาวะอะนาฟลาแลกซิก (Anaphylaxis)

2.1.4.8 ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

พบภาวะกระดูกพรุน ซึ่งเป็นผลจากยาออกฤทธิ์ต่อออสทีโอเบลาสต์ (Osteoblast) และออสทีโอคลาสต์ (Osteoclast) และเปลี่ยนแปลงการหลั่งของลิโมนโฟไดน์ ระดับกรดยูริกในเลือดสูง พบร้อยละ 15 โดยเป็นผลจากการขับยูเรตออกจากไต มีรายงานพบกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับไซโคลสปอรินขนาดสูง

2.1.4.9 ระบบสืบพันธุ์

ไม่พบว่าไซโคลสปอรินเป็นสาเหตุก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (Mutagen) หรือมีผลต่อทารกในครรภ์ (Teratogen) ถึงแม้ว่าจะพบอุบัติการณ์ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกเจริญเติบโตช้า แท้ง หรือความดันโลหิตสูงในมารดา ในบิดาที่ได้รับไซโคลสปอรินทารกที่เกิดมาไม่พบความผิดปกติ ยาไซโคลสปอรินสามารถผ่านทางรกและถูกขับออกทางน้ำนมได้ จึงควรแนะนำให้ผู้หญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์คุมกำเนิดอย่างถูกต้อง

2.1.4.10 ระบบภูมิคุ้มกัน

แนะนำให้เฝ้าระวังการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับไซโคลสปอริน ถึงแม้ว่าจะยังมีข้อถกเถียงว่าการให้ไซโคลสปอรินในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจะเพิ่มอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่รุนแรงหรือไม่

2.1.5 การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง⁽⁵⁷⁾

โรคที่ได้ผลดีมาก ได้แก่ สะเก็ดเงิน (Psoriasis), ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic Dermatitis), ไลเคนพลาเนียส (Lichen Planus), Pyoderma Gangrenosum, Graft Versus Host Disease (GVHD), Epidermolysis Bullosa Acquisita, Behcet's Disease และ Paraneoplastic Pemphigus

โรคที่ได้ผลน้อยกว่า ได้แก่ ภาวะผื่นวงเป็นหย่อม, Dermatomyositis, และการกลับเป็นซ้ำของแผลในช่องปาก (Recurrent Aphthous Stomatitis)

2.1.5.1 Psoriasis⁽⁵⁹⁻⁶²⁾

ไซโคลสปอรินมีข้อบ่งใช้แบบหมุนเวียนในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีอาการรุนแรง ขนาดยาเริ่มแรก คือ 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง การเพิ่มขนาดยาควรเพิ่มหลังจากรักษาไปแล้ว 4 อาทิตย์ การลดขนาดยาสามารถทำได้ตลอด ไม่ควรให้ขนาดยา

เกิน 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่การรักษาได้ผลดี โดย PASI score ลดลงมากกว่าร้อยละ 75 ควรลดขนาดยาลงทุก 4 อาทิตย์ โดยปกติจะเริ่มลดในสัปดาห์ที่ 16

ควรตรวจวัดระดับครีเอตินีนในเลือดอย่างสม่ำเสมอ ถ้าพบว่าระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 ของระดับปกติ ควรลดขนาดยาลง 1-2 สัปดาห์หากหลังจากนั้น ถ้าระดับครีเอตินีนลดลงต่ำกว่าร้อยละ 30 ของระดับที่เพิ่มขึ้น ให้คงระดับยาไว้ที่ต่ำสุด ในรายที่ระดับครีเอตินีนยังคงสูงมากกว่าร้อยละ 30 ควรหยุดใช้ยา

การใช้ไซโคลสปอรินในระยะยาว ทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างชัดเจน ถึงแม้จะพบการกลับเป็นซ้ำของโรคได้บ่อยถึงร้อยละ 50 หลังหยุดใช้ยา

2.1.5.2 Atopic Dermatitis

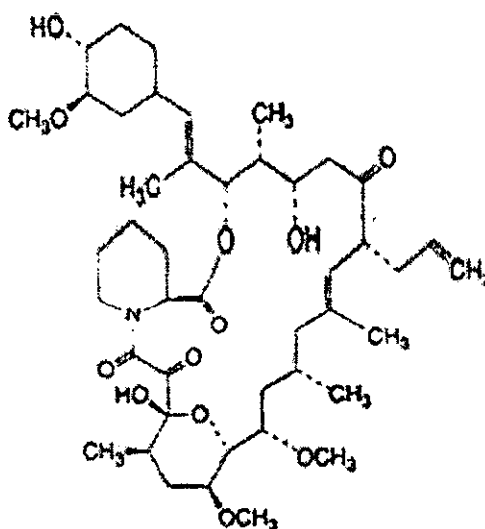
การใช้ยารักษาในระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่เป็นรุนแรงทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ขนาดยาแนะนำ คือ 3-5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักต่อกิโลกรัม การกลับเป็นซ้ำของโรคพบได้บ่อย หลังหยุดยา

2.1.5.3 Lichen Planus

มีข้อบ่งชี้ในรายที่เป็นรุนแรง และต้องการรักษา ขนาดยาที่ใช้คือ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยจะได้ผลใน 4 สัปดาห์ ไส้เคเนพลาเนสในช่องปากเป็นเพียงโรคเดียวที่สามารถใช้ไซโคลสปอรินในรูปแบบยาทารักษาได้ผลและปลอดภัย

2.2 ทาโครลิมุส (Tacrolimus ; FK 506)⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มแมโครไลด์ สกัดได้จากเชื้อราในดินชื่อ *Streptomyces tsukubaensis* คำว่า Tacrolimus ได้มาจาก Tsukuba macrolide immuno suppressive Tacrolimus เป็น Hydrophobic Macrolide Lactone มีน้ำหนักโมเลกุล 822 ดาลตัน โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังภาพประกอบ 3



ภาพประกอบ 3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของทาโครลิมุส

2.2.1 กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับจำพวกอิมมูโนโอฟิลินภายในเซลล์เรียกว่า FK-Binding Protein (FKBP) รวมเป็นสารประกอบเชิงซ้อน Tacrolimus-Immunophilin ซึ่งจะไปปิดกั้นไม่ให้ แคล-โมดูลินและแคลซินูรินเคลื่อนย้ายฟอสเฟตออกจาก NFATc ทำให้ NFATc ไม่สามารถผ่านเข้า นิวเคลียสได้ จึงไม่สามารถกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์ได้ พบว่าทาโครลิมัสมีผลยับยั้งการสร้าง IL-2, IL-3, IL-4, IL-12, TNF α และ interferon γ จากเซลล์ที และยับยั้งการสร้าง TNF α , IL-1, IL-8 จากเซลล์เคอร่าติโนไซต์ได้อีกด้วย

นอกจากนี้ทาโครลิมัสยังยับยั้งการหลั่งฮิสตามีนออกจากเซลล์มาสต์ (Mast Cell) ที่ ผิวหนังและมีผลต่อเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ ทำให้เกิด Down Regulated High Affinity ของตัวรับ ต่่อิมมูโนโกลบูลิน อี (IgE Receptor) ทาโครลิมัสสามารถยับยั้งการทำงานของแคลซินูรินได้ มากกว่าไซโคล-สปอริน 10-100 เท่าในหลอดทดลอง

2.2.2 เกสัชจลนศาสตร์

2.2.2.1 ยารับประทานและยาฉีด

การดูดซึมของทาโครลิมัสจากทางเดินอาหารต่ำและไม่แน่นอน โดยมีการดูดซึม ประมาณร้อยละ 6-56 เนื่องจากยาถูกละลายโดยกรดในกระเพาะอาหารได้ต่ำ จึงควรรับประทานยา ก่อนอาหารหรือตอนท้องว่าง ยามีระดับสูงสุดในเลือดที่ 1-4 ชั่วโมงหลังรับประทาน ยาถูก เปลี่ยนแปลงที่ตับเกือบทั้งหมดโดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ และเมตาบอไลต์ของยาถูกขับ ออกทางน้ำดี ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง ยามีปริมาณการกระจายตัวดีกว่าไซโคลสปอริน เล็กน้อย ในเด็กจะมีการกำจัดยาทาโครลิมัสได้เร็วกว่าผู้ใหญ่ จึงต้องการขนาดยาสูงกว่า

2.2.2.2 ยาทา

ยาถูกดูดซึมผ่านผิวหนังได้ดี ถ้าทายาทาโครลิมัสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 บน ผิวหนังปกติ ยาจะซึมผ่านเข้าผิวหนังได้ประมาณ 4.9 นาโนกรัมต่อตารางเซนติเมตร แต่ถ้าทายา บนผิวหนังอักเสบยาจะซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้นเป็น 7 เท่า เมื่อเทียบกับทาบนผิวหนังปกติ ดังนั้น ยาทาโครลิมัสถูกผลิตออกมาในรูปของขี้ผึ้งขนาดความเข้มข้นร้อยละ 0.03 และ 0.1 พบว่าหลัง ทายา 1 สัปดาห์ มักไม่พบระดับยาในเลือด ผู้ป่วยน้อยรายมากที่จะมีระดับยาในเลือดเกิน 2 นาโน กรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเทียบกับระดับยาสูง 5-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับประทาน ไม่มีรายงานการสะสมของยาทาโครลิมัสในระบบไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับ ยาทาโครลิมัสเป็นเวลานานถึง 1 ปี

2.2.3 ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง⁽⁵⁵⁾

ในรูปยารับประทานใช้ขนาด 150-200 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ และ 200-300 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในเด็ก ในรูปแบบยาฉีดใช้ขนาด 20-50 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ และ 50-100 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในเด็ก ในรูปยาทามีจำหน่ายในรูปขี้ผึ้ง ขนาดความเข้มข้นร้อยละ 0.03 และ 0.1 โดยปกติเด็กเล็กจะใช้ขนาดยาดำ คือ ความเข้มข้นร้อยละ 0.03 ผลการรักษาจะ ได้ผลดีในผื่นบริเวณผิวหนังบางๆ เช่น ใบหน้า คอ และอวัยวะเพศ บริเวณผิวหนังหนาๆ เช่น ฝ่ามือ

และผ่าเท้า มักได้ผลช้าและผื่นหายไม่หมด ควรทายาวันละ 2 ครั้ง เมื่ออาการดีขึ้นอาจลดเหลือทาวันละ 1 ครั้ง หรือทาวันเว้นวัน หลังหยุดทาผื่นอาจเกิดขึ้นอีกได้

วิธีการตรวจยาในเลือด สามารถวัดด้วยวิธี Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) และ HPLC-MS (Mass Spectrometry) วิธี ELISA จะวัดระดับเมตาบอลิต์ของยาได้ด้วยวิธีนี้จึงแม่นยำน้อยลง ถ้าผู้ป่วยที่มีเมตาบอลิซึมของยาผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยโรคตับ ระดับยาที่เหมาะสมในเลือด คือ 5-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับยาที่สูงกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ถือว่าเป็นพิษ

2.2.4 อาการข้างเคียง

ยารับประทานและยาฉีด⁽⁵⁵⁾ สัมพันธ์กับขนาดยาและความเข้มข้นของขนาดยาในเลือด

2.2.4.1 ระบบไต

ระดับครีเอตินีนและยูเรียไนโตรเจนในเลือดสูงขึ้น โดยสัมพันธ์กับขนาดยา

2.2.4.2 ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ความดันโลหิตสูง เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและหัวใจบวม เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และกล้ามเนื้อหัวใจพิการ (Cardiomyopathy) ในเด็ก

2.2.4.3 ระบบประสาทส่วนกลาง

ปวดศีรษะ สั่น นอนไม่หลับ วิดกกังวล ซึมเศร้า และความพิการทางสมอง (Encephalopathy)

2.2.4.4 ระบบทางเดินอาหาร

เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ดับอ่อนอักเสบ การทำงานของตับผิดปกติ และตับแข็ง

2.2.4.5 ระบบโลหิต

เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวต่ำ

2.2.4.6 เมตาบอลิก

ระดับน้ำตาลในเลือดสูง

2.2.4.7 การเกิดมะเร็ง

มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งผิวหนัง

2.2.4.8 ระบบผิวหนัง

ขนยาวเพิ่มขึ้น คัน ผื่นแดง และผื่นม่วง เมื่อเปรียบเทียบกับไซโคลสปอริน พบว่าทาโครลิมูสทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ หรือทำให้เบาหวานกำเริบได้มากกว่า นอกจากนี้ทาโครลิมูสยังทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทได้บ่อยกว่ายาทา⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ .

ภายหลังการทายาจะพบอาการแสบร้อนและคันร้อยละ 30-40 โดยเฉพาะเมื่อทายาบริเวณที่ผิวหนังอักเสบอยู่แล้ว อาการต่างๆนี้จะดีขึ้นภายใน 2-3 วัน แต่บางคนอาจมีอาการแสบ

ร้อนอยู่นาน โดยเฉพาะเมื่อผิวหนังถูกสัมผัสกับความร้อน ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยผู้ใหญ่จะมี หน้าแดงเมื่อสัมผัสเครื่องทำความร้อนที่มีแอลกอฮอล์

ไม่พบว่ายาทาทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อต่างๆง่ายขึ้น เช่น เริม หูด หูดข้าวสุก และยังไม่ มีหลักฐานหรือรายงานว่าทำให้เกิดมะเร็งผิวหนังหรือต่อมน้ำเหลืองมากขึ้นกว่าปกติ ยาไม่ทำให้เกิด ผื่นแพ้สัมผัส พืชจากแสง การแพ้แสง (Photosensitization) หรือสีผิวผิดปกติ (Depigmentation)

2.2.5 การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง⁽⁶³⁻⁶⁶⁾

โดยทั่วไปยารับประทานทาโครลิมุส สามารถใช้แทนไซโคลสปอรินในโรคผิวหนังทุก โรค

2.2.5.1 Psoriasis⁽⁵⁹⁻⁶³⁾

มีการศึกษา Double-blind, Placebo Controlled Study ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินชนิด ผื่นหนา (Plaque type Psoriasis) ที่เป็นรุนแรง 27 คน ขนาดยาเริ่มต้นที่ 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ต่อวัน เป็นเวลา 6-9 สัปดาห์พบว่า PASI score ดีขึ้น และพบผลข้างเคียงน้อย ได้แก่ ท้องเสีย นอน ไม่หลับ และอาการชา (Paresthesia) ส่วนยาทาให้ผลไม่ดีกว่ายาหลอก (Placebo) และมี ประสิทธิภาพต่ำกว่ายาทาแคลซิโปโตรอล (Topical Calcipotriol) อย่างมีนัยสำคัญ สาเหตุที่ทาโคร ลิมุสใช้ไม่ได้ผลดีในผื่นสะเก็ดเงิน อาจเนื่องจากผื่นมีสะเก็ดหนา ยาซึมผ่านได้ไม่มากนัก แต่ถ้า ทายารักษาผื่นที่หน้าและซอกพับ พบว่าได้ผลประมาณ ร้อยละ 81 มีรายงานว่าในผื่นขนาดเล็กๆ ถ้าแกะขูดออกก่อนแล้วทายาโครลิมุส และคลุมทับด้วยพลาสติก จะทำให้ผื่นดีขึ้นเมื่อเทียบกับ กลุ่มควบคุม

2.2.5.2 Atopic Dermatitis

มีการศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง 316 คน ซึ่งมีความรุนแรงของโรค ระดับปานกลางจนถึงรุนแรง ผู้ป่วยทายาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 วันละ 2 ครั้ง พบว่า ได้ผลดีถึงดีมากร้อยละ 54 ในสัปดาห์แรก ร้อยละ 81 ใน 6 เดือน และ ร้อยละ 86 ใน 1 ปี

ผลข้างเคียงที่พบ คือ อาการแสบร้อน (ร้อยละ 47) และอาการคัน (ร้อยละ 24) อาการทั้งสองเกิดขึ้นในระยะแรกของการรักษา

2.2.5.3 Alopecia Areata (AA)

มีการทดลองในสัตว์พบว่ายาโครลิมุสชนิดทาทำให้ผมขึ้นได้ แต่จากรายงาน ทางแพทย์พบว่าการรักษาผู้ป่วยภาวะผมร่วงเป็นหย่อมด้วยยาโครลิมุสนั้นไม่ได้ผล แต่ เนื่องจากรายงานยังน้อยจึงยังสรุปไม่ได้แน่นอนว่าได้ผลหรือไม่

2.2.5.4 Lichen Planus

มีการศึกษาถึงการใช้ยาโครลิมุส ขนาดความเข้มข้นร้อยละ 0.1 วันละ 2 ครั้ง รักษาผู้ป่วย 6 รายที่เป็น Erosive Mucosal Lichen Planus ที่ต้องการรักษา พบว่าผู้ป่วย 3 ราย รอยโรคหายหลังรักษา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วย 2 ราย อาการดีขึ้น ผู้ป่วย 1 ราย อาการดีขึ้นเล็กน้อย ผู้ป่วย 5 ใน 6 ราย มีการกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้นที่ 3-8 สัปดาห์หลังจากหยุดการรักษา ผู้ป่วย 1 ราย ไม่มีรอยผื่นใหม่นานกว่า 6 เดือน

2.2.5.5 Pyoderma Gangrenosum

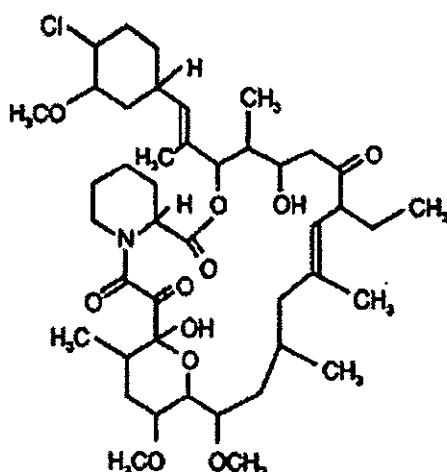
มีการศึกษาพบผู้ป่วย 3 ใน 4 ราย มีอาการทุเลาเมื่อทายาทาโครลิมุสขนาด 0.15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ส่วนการใช้ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 เพียงอย่างเดียวสามารถช่วยเร่งให้รอยโรคหายเร็วขึ้น และเมื่อใช้ร่วมกับยาขับประทานไซโคลสปอริน จะทำให้ลดขนาดของยาไซโคลสปอริน และลดระยะเวลาการรักษาได้

2.2.5.6 โรคอื่นๆ

มีรายงานว่ายาทาโครลิมุสชนิดทา ได้ผลดีในการรักษาต่างขา, ผิวหนังอักเสบของต่อมไขมัน (Seborrheic Dermatitis), Lichen Sclerosus et Atrophicus, โรคลูปัส (Cutaneous Lupus Erythematosus) และผิวหนังอักเสบจากการแพ้สัมผัส (Allergic Contact Dermatitis)

2.3 ไพมีโครลิมุส (Pimecrolimus ; ASM 981)⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

เป็นอนุพันธ์ของ Ascomycin มีสูตรโครงสร้างทางเคมี และกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับยาทาโครลิมุส ยานี้สร้างจากเชื้อ *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomyceticus* มีฤทธิ์ในการรักษาเชื้อราได้ มีน้ำหนักโมเลกุล 810 ดาลตัน โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังภาพประกอบ 4



ภาพประกอบ 4 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไพมีโครลิมุส

2.3.1 กลไกการออกฤทธิ์

คล้ายกับทาโครลิมุส คือเป็นตัวยับยั้งอย่างแรง (Potent Inhibitor) ของแคลซินูลิน โดยไพมีโครลิมุสจะไปจับกับอิมมูโนไฟลีน 12 จับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อน แล้วไปยับยั้งการทำงานของแคลซินูลิน ทำให้ T helper 1 และ 2 ไม่สร้างไซโตไคน์ เช่น IL-2, TNF α , IFN γ , IL-4, IL-10 ออกมา และยังมีผลต่อเบโซฟิลและเซลล์มาสต์ไม่ให้เกิด Mediator เช่น ฮิสตามีนออกมา

2.3.2 เกสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าอัตราการดูดซึมของยาทาไพมีโครลิมุสผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือดต่ำกว่ายาในกลุ่มอื่นๆ ระดับไพมีโครลิมุสในเลือดหลังทาผิวมีค่าต่ำมาก ดังนั้นจึงไม่สามารถตรวจหาเมตาบอไลต์ของไพมีโครลิมุสหลังใช้ยาทา

2.3.3 ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง⁽⁶³⁾

ยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอยู่ในรูปครีมความเข้มข้นร้อยละ 1 ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง เชื่อว่าโมเลกุลของยาไพมีโครลิมูสจับกับไขมันได้ดีกว่าทาโครลิมูส ทำให้ยาจับกับผิวหนังได้ดีขึ้นและไม่ค่อยถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด มีการศึกษาในทารกที่อายุนาน 3-23 เดือน พบว่าร้อยละ 98 ของทารกมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และร้อยละ 71 ของทารกมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 0.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดของยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ไม่ควรใช้ทาบริเวณผิวหนังที่กำลังมีการติดเชื้อ ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในทารกอายุต่ำกว่า 3 เดือน หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ดังนั้นการใช้ยาจึงต้องระมัดระวัง และเปรียบเทียบถึงข้อดีและข้อเสียของการใช้ยา

2.3.4 อาการข้างเคียง^(63,66,67)

ในการศึกษาทางคลินิก ไม่พบอาการข้างเคียงหลังรับประทานยา ไม่พบความผิดปกติของไต ความดันโลหิต และอาการข้างเคียงอื่นๆ อาการข้างเคียงที่ผิวหนังจากการทายาพบน้อยกว่าร้อยละ 2 ได้แก่ อาการแสบแดงและระคายเคือง ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสมากกว่าปกติ ไม่ทำให้เกิดพิษจากแสง การแพ้แสง (Photoallergy) ผิวหนังผ่อ เส้นเลือดฝอยขยายหรือผิวหนังสีจางลง เนื่องจากยามีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันน้อยกว่าไฮโดรลิสเปอร์นและทาโครลิมูสมาก จึงไม่มีปัญหาเรื่องการกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย และไม่ก่อให้เกิดมะเร็งผิวหนังหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วย

2.3.5 การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง

2.3.5.1 Atopic Dermatitis⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾

มีการศึกษาหลายรายงานพบประสิทธิภาพของไพมีโครลิมูสในการรักษาผื่นภูมิแพ้ผิวหนังทั้งในผู้ใหญ่ เด็ก รวมทั้งเด็กทารก

การศึกษาในผู้ใหญ่

การศึกษาในผู้ใหญ่จำนวน 34 ราย โดยให้ยาทาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 บริเวณแขนที่มีผื่นผิวหนังอักเสบวันละ 1-2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์⁽⁶⁸⁾ เมื่อจบการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาทาวันละ 2 ครั้ง ความรุนแรงของผื่นลดลงประมาณร้อยละ 10.3 พบว่าเริ่มเห็นผลของการรักษาภายในวันที่ 2 หลังได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยทายาวันละครั้งกับวันละ 2 ครั้ง พบว่าการให้ยาวันละ 2 ครั้ง จะมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่า

การศึกษา Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled, Multicenter ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จำนวน 260 ราย อายุระหว่าง 18-71 ปี ที่มีอาการผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในระดับความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมาก⁽⁶⁹⁾ พบว่าการใช้ยาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 0.2, 0.6 และ 1.0 ทาบริเวณที่มีผื่นผิวหนังอักเสบ ยกเว้นบริเวณหน้าและลำคอ วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (Vehicle) โดยประสิทธิภาพแปรผันโดยตรงกับขนาดความแรงของยา โดยพบว่าในขนาดความเข้มข้นร้อยละ 1 จะให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

การศึกษาในทารกและเด็ก

จากอุบัติการณ์ของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง พบว่าประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยเป็นเด็กเล็กที่มีอายุประมาณ 1 ปี ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่การรักษาทุกประเภทต้องมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในเด็กเล็ก

การศึกษาแบบ Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled ในเด็กทารกอายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 186 ราย ที่มีภาวะผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางเป็นเวลานาน 26 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์สามารถลดความรุนแรงของโรคลงได้อย่างต่อเนื่อง อาการทุกอย่างดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในเด็กอายุระหว่าง 2-17 ปี แบบ Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled, Multicenter จำนวน 403 ราย เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์⁽⁷¹⁾ พบว่าการใช้ยาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาวันละ 2 ครั้ง สามารถลดอาการของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ภายใน 6 สัปดาห์ ค่า EASI ลดลงโดยเฉลี่ยร้อยละ 59 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งลดลงเพียงร้อยละ 14 นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยไพมีโครลิมูสยังทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นด้วย

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Pimecrolimus-based Treatment Strategy ซึ่งใช้อิมมอลเลียนต์ (Emollients) เป็นประจำ ร่วมกับการใช้ยาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 เมื่อเริ่มมีอาการหรืออาการของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังปรากฏและใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เมื่อผื่นเห่อ กับการรักษาแบบดั้งเดิม (Conventional Therapy) ซึ่งใช้อิมมอลเลียนต์เป็นประจำและใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เมื่อผื่นเห่อ ในผู้ป่วยอายุระหว่าง 2-17 ปี จำนวน 713 ราย⁽⁷²⁾ เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม (Conventional Therapy) และกลุ่มที่ได้รับยาไพมีโครลิมูส (Pimecrolimus-based Therapy) โดยออกแบบการศึกษาเป็น 3 ระดับ คือ เริ่มแรกที่ผู้ป่วยผื่นเห่งผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับอิมมอลเลียนต์ เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการหรืออาการแสดงของผื่นภูมิแพ้ผิวหนังปรากฏ เช่น อาการคัน ผื่นแดง กลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาวันละ 2 ครั้ง เพื่อป้องกันการดำเนินของโรค หากโรคมีอาการของผื่นเห่อ ในทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยเลือกใช้เป็นตัวเลือกอันดับ 2 เมื่อมีอาการมากขึ้น ภายหลัง 6 เดือนแรกพบว่า ร้อยละ 61 ของกลุ่มที่ได้รับยาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 ไม่เกิดผื่นเห่อ ขณะที่กลุ่มควบคุมมีร้อยละ 34.2 ไม่เกิดผื่นเห่อ และเมื่อครบการศึกษาที่ 12 เดือน พบว่าร้อยละ 50.8 ของกลุ่มไพมีโครลิมูส และร้อยละ 28.3 ของกลุ่มควบคุมไม่เกิดผื่นเห่อ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับไพมีโครลิมูสมีความจำเป็นในการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาร่วมด้วยลดลง และระยะเวลาที่ผื่นเห่อขึ้นหลังควบคุมโรคได้ในครั้งแรกในกลุ่มที่ได้รับไพมีโครลิมูสนานกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในรูปแบบเดียวกันนี้ในทารกอายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 251 ราย ในระดับความรุนแรงน้อยจนถึงรุนแรง เป็นระยะเวลา 1 ปี⁽⁷³⁾ พบว่าให้ผลเช่นเดียวกัน กล่าวคือ ยาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นเห่อใน 6 เดือนแรก

ของการใช้ยา ขณะที่กลุ่มควบคุมที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ต้องใช้ระยะเวลาถึง 2 เท่าจึงจะเห็นผลทางการรักษาเช่นเดียวกัน

ทั้ง 2 รายงานเป็นการศึกษาระยะยาว ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และไม่มีความแตกต่างของผลข้างเคียงที่พบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าไพมีโครลิมุสสามารถชะลอหรือหยุดการดำเนินของโรคลงได้ และสามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ทั้งในเด็กเล็กและผู้ใหญ่โดยไม่มีผลข้างเคียงที่อันตราย

2.3.5.2 Psoriasis^(74,75)

พบผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่รับประทานยาไพมีโครลิมุสขนาด 20 มิลลิกรัม และ 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ได้ผลดีร้อยละ 60 และ 75 ตามลำดับ ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงหรือมีสิ่งผิดปกติจากการตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบว่ามีผลผิดปกติของไตหรือความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันด้านทานของร่างกาย ส่วนการทดลองใช้ยาไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาผื่นโรคสะเก็ดเงิน พร้อมปิดทับไว้นาน 2 สัปดาห์ พบว่าได้ผลในการรักษาดีเท่ากับยาทาโคลเบทาซอลความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (0.05% Clobetasol-17-propionate Ointment) โดยไม่พบผลข้างเคียง

ความสัมพันธ์ระหว่างยาทาโครลิมุสในการกระตุ้นการเกิดสีในโรคต่างชา

เริ่มต้นตั้งแต่ในปี ค.ศ. 2003 Veronica Lepe และคณะ⁽⁷⁶⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 กับยาโคลเบทาซอลความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (0.05% Clobetasol propionate Cream) ในการรักษาโรคต่างชาในผู้ป่วยเด็กจำนวน 20 ราย เป็นเวลา 2 เดือน พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยพบการตอบสนองโดยการสร้างสี โดยยาทาโครลิมุสมีประสิทธิภาพในการรักษาต่างชาอยู่ในเกณฑ์ที่ดีใกล้เคียงกับยาทาโคลเบทาซอล คือมีการสร้างสีเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 41.3 และ 49.3 ตามลำดับ แต่พบผลข้างเคียงของยาโคลเบทาซอลมากกว่า คือพบผิวหนังผ่อและเส้นเลือดฝอยขยายมากถึงร้อยละ 25 ขณะที่ยาทาโครลิมุสพบเพียงผิวหนังแสบร้อนร้อยละ 10 จึงมีความปลอดภัยกว่าที่จะนำมาใช้ในเด็กหรือผิวหนังบริเวณที่บอบบาง และยังมีการศึกษาการรักษาต่างชาในผู้ใหญ่ด้วยเช่นกัน โดย Tanghetti EA: (2003)⁽⁷⁷⁾ ได้รายงานการใช้ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในการรักษาต่างชาในผู้ใหญ่จำนวน 15 ราย เป็นระยะเวลา 45 วัน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 87 ที่มีการสร้างสีเกิดขึ้น โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี (Marked; การสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75) คิดเป็นร้อยละ 23, ปานกลาง (Moderate; การสร้างสีอยู่ระหว่างร้อยละ 50-75) คิดเป็นร้อยละ 7.7, และได้ผลไม่ดี (Poor; การสร้างสีอยู่ระหว่างร้อยละ 0-25) คิดเป็นร้อยละ 69.3 แต่ไม่มีรายงานผลข้างเคียงในงานวิจัยดังกล่าว

ในปีถัดมาได้มีการศึกษาเพื่อสนับสนุนการใช้ยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างชามากขึ้น 2 รายงานดังรายงานการวิจัยของ Silverberg NB. และคณะ⁽⁷⁸⁾ ที่ได้ใช้ยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างชาในเด็กจำนวน 57 ราย ที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 84 ที่ตอบสนองต่อยาโดยการสร้างสี (At least Partial Repigmentation) ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่มีรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอและตอบสนองโดยการสร้างสี

คิดเป็นร้อยละ 89 ขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่มีรอยโรคบริเวณลำตัวกับบริเวณขาพบการตอบสนองน้อยกว่าคิดเป็นร้อยละ 63 และพบ ว่ารอยโรคที่บริเวณใบหน้าของต่างชาวนิตเชกเมตตอบสนองโดยการสร้างสีได้ดีที่สุด ส่วนผลข้างเคียงพบเป็นจำนวนเล็กน้อย โดยพบเพียงผื่นผื่นแสบร้อนร้อยละ 3.5 และในปีเดียวกันนั้น Kanwar A.J. และคณะ⁽⁷⁹⁾ ยังได้รายงานถึงการให้ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.03 กับผู้ป่วยเด็กชาวอินเดียจำนวน 22 ราย เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยพบการสร้างสีเกิดขึ้นคิดเป็นร้อยละ 86.4 โดยจำนวนผู้ป่วยที่ได้ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี (Marked; การสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75) คิดเป็นร้อยละ 57.9, ปานกลาง (Moderate; การสร้างสีอยู่ระหว่างร้อยละ 50-75) คิดเป็นร้อยละ 26.3, และได้ผลพอใช้ (Mild; การสร้างสีน้อยกว่าร้อยละ 50) คิดเป็นร้อยละ 15.7 ขณะที่พบผลข้างเคียงเรื่องผื่นผื่นแสบร้อนและคันร้อยละ 13.7

อีก 2 ปีถัดมาได้มีการวิจัยเพื่อศึกษากลไกของยาในการกระตุ้นการสร้างสีในโรคต่างชาวดังเช่นผลงานในปี ค.ศ. 2004 ของ Grimes P.E. และคณะ⁽⁸⁰⁾ ได้อธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรคต่างชาวดังกล่าว เกิดจากการขาดความสมดุลของไซโตไคน์บริเวณรอยโรค โดยพบว่าที่บริเวณรอยโรคมีระดับของ TNF- α , IL-10 และ INF- γ สูงกว่าปกติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และภายหลังจากการทายาทาโครลิมุสที่บริเวณดังกล่าวไปแล้ว 24 สัปดาห์ พบว่าระดับของ TNF- α ลดจำนวนลงขณะที่ IL-10 และ INF- γ ไม่เปลี่ยนแปลง จึงอธิบายว่าระดับของ TNF- α ที่ลดจำนวนลงภายหลังจากการทายาทาโครลิมุสไปแล้ว มีผลต่อการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรค และได้รายงานการใช้ยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างชาวดังกล่าวในผู้ใหญ่จำนวน 19 ราย ในการวิจัยเดียวกันนี้ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาโดยมีการสร้างสีเกิดขึ้นบริเวณรอยโรคคิดเป็นร้อยละ 89 ซึ่งพบการสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75 ของรอยโรคที่บริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 68, บริเวณลำตัวคิดเป็นร้อยละ 13, และบริเวณแขนขาคิดเป็นร้อยละ 6 ทำให้เชื่อว่าการใช้ยาทาโครลิมุสเกี่ยวข้องกับกลไกของภูมิคุ้มกันของร่างกาย และพบว่าต่อมาในปี ค.ศ. 2005 Lan C.C.E. และคณะ⁽⁸¹⁾ ได้พยายามอธิบายถึงกลไกของการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรคต่างชาวดังกล่าว โดยได้เพาะเลี้ยงเซลล์เคอราติโนไซต์จากรอยโรคของผู้ป่วยต่างชาวดังกล่าวที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาโครลิมุสพบว่ายาทาโครลิมุสจะไปเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลาโนไซต์และเซลล์เมลาโน بلاสต์ ร่วมกับส่งผ่านเซลล์ดังกล่าวไปให้เซลล์เคอราติโนไซต์ที่อยู่ข้างเคียง จึงทำให้เกิดการสร้างสีขึ้น

และล่าสุดในปี ค.ศ. 2005 Soriano T. และคณะ⁽⁸²⁾ ได้รายงานเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพในการใช้ยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างชาวดังกล่าวของผู้ใหญ่ จำนวน 23 ราย ที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 79 ที่พบการสร้างสีเกิดขึ้น โดยจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 42 พบการสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25, จำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 26 พบการสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50, และร้อยละ 65 ของรอยโรคที่บริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอ พบการสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 ขณะที่พบผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย

แม้ว่ากลไกของยาทาโครลิมุสกับการรักษาดังกล่าวยังไม่มีโครงภาพแท้จริง แต่จากการที่ได้มีผู้พยายามอธิบายถึงกลไกการรักษาโรคดังกล่าว รวมถึงจากการพบมีการสร้างแอนติบอดีต่อตัวเอง (Autoantibody) ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นดังขาวสูงกว่าทั้งในกลุ่มเด็กทั่วไปและในกลุ่มผู้ใหญ่ที่เป็นโรคดังกล่าว จึงทำให้ทราบว่ายาทาโครลิมุสซึ่งมีผลในการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเซลล์ที โดยยาโครลิมุสจะจับกับ Cytoplasmic Immunophilin (FKBP12) อย่างเฉพาะเจาะจง มีผลยับยั้ง Calcineurin-dependent Signal Transduction Pathway ดังนั้นจึงสามารถป้องกันการคัดลอกและสังเคราะห์ IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 และไซโตไคน์อื่นๆ เช่น GM-CSF, TNF- α และ INF- γ ปัจจุบันจึงสรุปได้ว่าการกระตุ้นการสร้างสีของยาทาโครลิมุสน่าจะเกี่ยวข้องกับกลไกของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย, และการกระตุ้นเซลล์เมลานোসัยต์และเซลล์เคอราติโนไซต์ทั้งในบริเวณรอยโรคและบริเวณข้างเคียง

จากงานวิจัยทั้งหมดที่ได้ตีพิมพ์และรวบรวมได้ทั้ง 7 รายงานเป็นการทดลองในต่างประเทศทั้งสิ้น แต่เป็นการวิจัยในเด็ก 4 รายงาน โดยมีเพียง 3 รายงานที่ศึกษายาทาโครลิมุสระดับความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ซึ่งยังคงมีไม่มากนักโดยเฉพาะในแถบเอเชียใต้ ดังนั้นจึงได้เพื่อให้เกิดความเหมาะสมในการนำมาใช้อย่างแพร่หลายในประเทศ และลดปัญหาจากการใช้ยาเดิมและเพิ่มทางเลือกให้ผู้ป่วยมากขึ้น จึงได้มีการจัดทำการศึกษาวิจัยนี้ขึ้นในประเทศไทย และศึกษาโดยเฉพาะในเด็กเท่านั้น

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร (Population) และกลุ่มตัวอย่าง (Sample)

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคต่างขา จำนวนผู้ป่วย 20 คน ที่มารักษาที่ศูนย์
ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จำนวนผู้ป่วยคำนวณจาก

$$\begin{aligned}N \text{ pair} &= (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2 / d^2 \\Z_{\alpha/2} &= Z_{0.05/2} = 1.96 \\Z_{\beta} &= Z_{0.10} = 1.28 \\ \sigma^2 &= \text{Variance of difference} \\d^2 &= \text{Difference}\end{aligned}$$

จำนวนอาสาสมัครที่คำนวณได้ = 6 คน

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุตั้งแต่ 5-18 ปี ไม่จำกัดเพศ
2. ต้องมาตรวจติดตามผลการรักษาในระยะเวลา 6 เดือนได้
3. ไม่มีประวัติรับการรักษาด้วยวิธีใดๆ บนรอยโรคเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษร

ในใบยินยอมรับการรักษา (Inform consent)

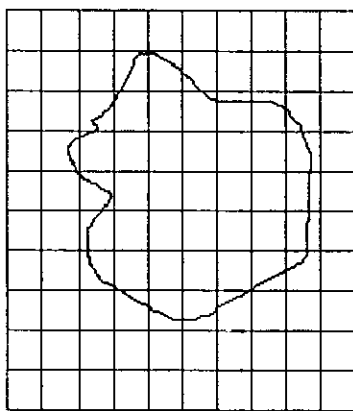
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรับจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาไวเกินต่อยาแอมคโคไลด์, ต่อทาโครลิมุส หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับยา
2. ผู้ป่วยเกิดภาวะอื่นที่ส่งผลกระทบในการแปลผลบนรอยโรคเดิม

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. กล้องดิจิทัล
2. แบบสอบถาม
3. แผ่นฟิล์มสำหรับวิธีวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว

หมายเหตุ : การวัดขนาดพื้นที่บนรอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement; VAM) นำมาใช้เนื่องจากการประเมินผลประสิทธิผลในการรักษาโรคต่างขาว ยังคงมีปัญหาในแง่ความถูกต้องแม่นยำ ผู้วิจัยจึงได้พยายามหาวิธีที่สะดวก เป็นอุปกรณ์ที่หาได้ง่าย สามารถนำไปใช้ได้เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ในการวิจัยนี้ ทำได้โดยการวาดขอบเขตรอยโรคต่างขาวลงบนแผ่นฟิล์มใสที่ทาบบนรอยโรคของผู้ป่วย จากนั้นนำไปทาบบนแผ่นวัดขนาดที่ได้มีการแบ่งตารางขนาด 2*2 มิลลิเมตร (Graph paper) เพื่อวัดขนาดเป็นจำนวนหน่วยตาราง โดยผลของการวัดแสดงเป็นร้อยละที่มีการเปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบกับขนาดรอยโรคครั้งแรก เพื่อใช้ในการติดตามผลการรักษาต่อไป ดังภาพประกอบ 5



ภาพประกอบ 5 ภาพแสดงวิธีการวัดพื้นที่ขนาดรอยโรคต่างขาวบนกระดาษตาราง

ขั้นตอนการวิจัย

1. คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการตามข้อกำหนดข้างต้น
2. ให้ข้อมูลและขั้นตอนในการปฏิบัติเพื่อทำความเข้าใจแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ
3. ผู้เข้าร่วมโครงการลงลายลักษณ์อักษรยินยอมเข้าร่วมโครงการ (inform consent)
4. บันทึกข้อมูลและประวัติผู้ป่วยในแบบบันทึกในภาคผนวก ข และทำการถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยกล้องดิจิทัล
5. ทำการเก็บขนาดรอยโรค เพื่อนำไปใช้วัดพื้นที่ โดยใช้แผ่นฟิล์มใสทาบบนเนื้อผิว แล้ววาดเส้นขอบเขตของรอยโรครวมทั้งกำหนดจุดอ้างอิง (Landmark) จากนั้นนำภาพเส้นขอบเขตที่ได้ มาวางลงบนเส้นตารางเพื่อบันทึกขนาดรอยโรคต่างขาว

- 6. ผู้วิจัยทำการจ่ายยาทาให้ผู้ป่วย คือ ยาทาโครลิมุส 0.1% ในรูปขี้ผึ้ง โดยทาวันละ 2 ครั้ง คือเช้าและก่อนนอน โดยผู้ป่วยจะได้รับพร้อมแบบบันทึกการรักษา รวมถึงผลข้างเคียงที่เกิดจากการทายาที่พบในแต่ละวัน ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยาและแบบบันทึกการทายาทุกหกสัปดาห์จนครบ 24 สัปดาห์
- 7. บันทึกผลจากการถ่ายภาพ และการวัดขนาดพื้นที่รอยโรค ที่สิ้นสุดการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 24
- 8. นำผลที่ได้มาประเมินเปรียบเทียบผลจากการถ่ายภาพ และการวัดขนาดพื้นที่รอยโรค ที่เริ่มทำการรักษาที่สัปดาห์ที่ 0
- 9. ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาทาโครลิมุส 0.1% ในรูปขี้ผึ้ง โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง ทันทีกที่เกิดผลข้างเคียงขึ้น เพื่อให้การรักษา

การประเมินผล

- 1.ประสิทธิผลในการรักษา (Effectiveness of Therapy) โดยวัดจาก
 - 1.1 ประเมินผลโดยรวมของการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนังของศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จำนวน 3 ท่าน พิจารณาดัดสินจากภาพถ่ายของกล้องดิจิทัลหลังจากใช้ยามาแล้วที่ 24 สัปดาห์โดยให้คะแนนเป็นร้อยละของการสร้างสีที่ดีขึ้นเปรียบเทียบกับภาพถ่ายรอยโรคก่อนการรักษาแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยร้อยละของการสร้างสี เพื่อนำมาประเมินการสร้างสีที่เกิดขึ้น โดยใช้เกณฑ์การตัดสินดังตารางที่ 2 ดังนี้

ตาราง 2 แสดงเกณฑ์การประเมินการสร้างสี⁽⁷⁶⁾

ร้อยละของการสร้างสี	การประเมินผล
มากกว่าร้อยละ 75	ดีมาก (Excellent)
ร้อยละ 50-74.9	ดี (Good)
ร้อยละ 25-49.9	ปานกลาง (Fair)
ร้อยละ 0.1-24.9	ไม่ดี (Poor)
ร้อยละ 0-0.09	ไม่ตอบสนอง (Nil or no Response)

- 1.2 ประเมินผลการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement; VAM) ที่บันทึกได้ที่สัปดาห์ที่ 0 และ 24 โดยผลของการวัดแสดงเป็นร้อยละที่มีการเปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบกับขนาดรอยโรคครั้งแรก แล้วมาประเมินการสร้างสีที่เกิดขึ้น โดยใช้เกณฑ์การตัดสินเดิม

2. ผลแทรกซ้อน (Complications) โดยดูจากผลข้างเคียงเฉพาะที่ คือ แสบร้อน (Burning), คัน (Itching), แดง (Erythema), ผิวหนังฝ่อ (Skin Atrophy), ผิวหนังสีจางลง (Hypopigmentation), ผิวหนังแตกลาย (Striae), เส้นเลือดฝอยขยาย (Telangiectasis) โดยผู้ป่วย และแพทย์ผู้วิจัย ทันทีก่อนที่ขึ้นและทุก 6 สัปดาห์

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ประสิทธิภาพในการรักษา (Effectiveness of Therapy)

1.1 ข้อมูลที่ได้จากการประเมินผลโดยรวมของการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนังของศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จำนวน 3 ท่าน วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การหาค่าความถี่และค่าร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้น

1.2 ข้อมูลที่ได้จากการประเมินการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขา วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การหาค่าความถี่และค่าร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้น

2. การประเมินผลแทรกซ้อนโดยแพทย์และผู้ป่วย ตลอดการรักษาโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา หาร้อยละของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากข้อมูลเบื้องต้นเดิมของผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 22 คน แต่มีผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามผลจนครบเป็นจำนวนทั้งสิ้น 20 คน ซึ่งผู้ป่วยที่ได้คัดเลือกออกจำนวน 2 คน เนื่องจากผู้ป่วยชายจำนวนหนึ่งคนเกิดผื่นผิวหนังอักเสบจากแมงกระพรุน (Jellyfish dermatitis) บนรอยโรคต่างขาเดิม และผู้ป่วยหญิงจำนวนหนึ่งคนไม่สามารถมาตรวจตามนัดได้ ซึ่งข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้ง 20 คนได้แสดงดังตาราง 3

ตาราง 3 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	6	30.0
หญิง	14	70.0
อายุ (ปี)		
อายุเฉลี่ย (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	10 (±4)	
ค่ามัธยฐาน (พิสัยอายุ)	10 (5-18)	
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)		
≤ 10 ปี	17	85.0
> 10 ปี	3	15.0
อายุเฉลี่ย (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	6.9 (±3.7)	
ค่ามัธยฐาน (พิสัยอายุ)	6 (2-15)	
ระยะเวลาการเกิดโรค (ปี)		
<1 ปี	9	45.0
1-3 ปี	4	20.0
> 3 ปี	7	30.0

ตาราง 3 (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ร้อยละ
ระยะเวลาการเกิดโรค (ปี) (ต่อ)		
ระยะเวลาเฉลี่ย (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.3 (±3.6)	
ค่ามัธยฐาน (พิสัยเวลา)	2 (0.5-15)	
ชนิดของต่างขา		
โฟคอล (Focal)	7	35
เซกเมนดอล (Segmental)	6	30
ผสม (Mixed)	3	15
อะโครเฟเชียล (Acrofacial)	2	10
วัลการิส (Vulgaris)	2	10

จากตาราง 3 พบผู้ป่วยเพศหญิงร้อยละ 70 ซึ่งมากกว่าเพศชายที่มีร้อยละ 30 โดยคิดเป็นอัตราส่วนเท่ากับ 2.3:1 อายุของผู้ป่วยมีตั้งแต่ 5-18 ปี และมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 10 ปี (± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 14 ปี) ส่วนอายุที่เริ่มเป็นโรค (Onset) มีตั้งแต่ 2-15 ปี และมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 6.9 ปี (± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 3.7 ปี) ยังพบได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 85 ที่มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคก่อนอายุ 10 ปี และระยะเวลาการเกิดโรค (Duration) มีตั้งแต่ 0.5-15 ปี โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 3.3 ปี (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 3.6 ปี) และพบว่ามีผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 45 มีระยะเวลาการเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปี รองลงมาพบผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการเกิดโรคมานานกว่า 3 ปี จำนวนร้อยละ 30 และระหว่าง 1-3 ปีจำนวนร้อยละ 20 ตามลำดับ

ในการวิจัยนี้พบผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีลักษณะของโรคต่างขาทั้งสิ้น 5 ชนิด และพบว่าชนิดโฟคอล (Focal Type) มีมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 35 รองลงมาคือชนิดเซกเมนดอล (Segmental Type) พบเป็นร้อยละ 30 ลำดับที่สามเป็นชนิดผสม (Mixed Type) พบเป็นร้อยละ 15 ส่วนชนิดอะโครเฟเชียล (Acrofacial Type) และวัลการิส (Vulgaris Type) พบมีจำนวนน้อยสุดและมีจำนวนเท่ากันคือ ร้อยละ 10

เนื่องจากการศึกษานี้มุ่งเน้นในกลุ่มผู้ป่วยเด็กไทย จึงได้เก็บข้อมูลลักษณะชนิดสีผิว (Fitzpatrick skin type) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีลักษณะชนิดสีผิวใกล้เคียงกับสีผิวของคนไทย และพบลักษณะชนิดสีผิวแบบที่ 4 มากสุด คิดเป็นร้อยละ 50 (Fitzpatrick skin type 4) แสดงได้ดังตาราง 4

ตาราง 4 แสดงลักษณะชนิดสีผิว (Fitzpatrick skin type)

ลักษณะชนิดสีผิว (Fitzpatrick skin type)	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ร้อยละ
3	3	15
4	10	50
5	7	35

ส่วนข้อมูลอื่นๆที่ได้จากแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย ได้แก่ ประวัติคนในครอบครัวของผู้ป่วยที่เป็นต่างขา โรคทางออโตอิมมูนที่พบในผู้ป่วยต่างขา และประวัติการรักษาต่างขาที่เคยได้รับมาก่อน ได้แสดงในตาราง 5-7 ตามลำดับ

ตาราง 5 แสดงประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างขา

ประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างขา	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ร้อยละ
มี	5	25
ไม่มี	15	75

จากตาราง 5 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 75 ไม่มีประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างขา มีเพียงร้อยละ 25 เท่านั้นที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นต่างขา

ตาราง 6 แสดงโรคทางออโตอิมมูนที่พบในผู้ป่วยต่างขา

ลักษณะโรคทางออโตอิมมูน	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ร้อยละ
ไม่มี	18	90
มี	2	10
โรคของต่อมธัยรอยด์	1	5
โรคเบาหวาน	-	-
โรคแอดดีสัน	-	-
โลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12	-	-

ตาราง 6 (ต่อ)

ลักษณะโรคทางออโตอิมมูน	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ร้อยละ
ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม	1	5
อื่นๆ	-	-

จากตาราง 6 พบผู้ป่วยต่างขารร้อยละ 10 ที่มีโรคทางออโตอิมมูนร่วมด้วย คือ โรคของต่อมธัยรอยด์ชนิดไฮเปอร์ธัยรอยด์จำนวนหนึ่งคน และผมร่วงเป็นหย่อมจำนวนหนึ่งคน

ตาราง 7 แสดงประวัติการรักษาต่างขาที่เคยได้รับมาก่อน

ประวัติการรักษาต่างขาที่เคยได้รับมาก่อน	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ร้อยละ
ไม่มี	3	15
มี	17	85
ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	15	75
ยาทาเมลาดินีน (Meladinine)	-	-
ยาทาากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์	1	5
ซอราเลนในรูปของยารับประทาน	3	15
เลเซอร์	-	-
ปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (skin graft)	1	5
อื่นๆ	-	-

จากตาราง 7 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติผ่านการรักษาต่างขามาก่อน คิดเป็นร้อยละ 85 โดยได้รับการรักษาด้วยยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 75 การใช้ยาซอราเลนในรูปของยารับประทานแล้วตกแตกคิดเป็นร้อยละ 15 การใช้ยาทาในกลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์และการใช้วิธีปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (skin graft) พบในจำนวนเท่ากันคิดเป็นร้อยละ 5 ผู้ป่วยต่างขาในกลุ่มที่ใช้ยาซอราเลนในรูปของยารับประทาน, ยาทาากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์และการใช้วิธีปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (skin graft) คิดเป็นร้อยละ 25 นั้นผ่านการรักษามากกว่าหนึ่งวิธีโดยได้รับการรักษาด้วยยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์มาแล้วทั้งหมด และในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (skin graft) คิดเป็นร้อยละ 5 ยังได้รับการรักษาด้วยยาซอราเลนในรูปของยารับประทาน รวมถึงการใช้แสงอัลตราไวโอเลตบีช่วงคลื่นแคบ (NUVB) มาแล้ว

ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้งหมด 20 คนที่มาเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ ได้แสดงไว้ในภาคผนวก ก โดยแสดงตามลำดับก่อน-หลัง รวมถึงได้ระบุเพศ อายุ ระยะเวลาการเกิดโรค ชนิดของต่างขาว ประวัติการรักษาต่างขาวที่เคยได้รับมาก่อน และตำแหน่งที่ทำการรักษาในการวิจัยครั้งนี้ และได้ทำการจัดกลุ่มใหม่ โดยแบ่งตามชนิดของต่างขาว ซึ่งเรียงจากชนิดที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดไปหาน้อยที่สุด ดังตาราง 8

ตาราง 8 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทุกคนที่มาเข้าร่วมการวิจัยตามชนิดต่างขาว

ลำดับที่ / เพศ	อายุ / ระยะเวลา การเกิดโรค (ปี)	ชนิด ต่างขาว	ประวัติการรักษาต่างขาว ที่เคยได้รับมาก่อน	ตำแหน่งรอยโรค ที่รักษา
1 / หญิง	9 / 2	โฟคอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
2 / หญิง	18 / 15	โฟคอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
3 / หญิง	5 / 0.5	โฟคอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
4 / ชาย	8 / 2	โฟคอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
5 / หญิง	7 / 0.5	โฟคอล	ไม่เคย	ใบหน้า
6 / หญิง	10 / 8	โฟคอล	ซอราเลนในรูปของยา รับประทาน	ใบหน้า
7 / หญิง	5 / 0.5	โฟคอล	ไม่เคย	ใบหน้า
8 / หญิง	5 / 1	เซกเมนตอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
9 / ชาย	10 / 0.5	เซกเมนตอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
10 / ชาย	16 / 1	เซกเมนตอล	ไม่เคย	ลำตัว
11 / ชาย	5 / 3	เซกเมนตอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ขาซ้าย
12 / หญิง	7 / 1	เซกเมนตอล	ยาทาากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์	ลำตัว
13 / ชาย	10 / 6	เซกเมนตอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
14 / ชาย	11 / 4	ผสม	ซอราเลนในรูปของยา รับประทาน	ใบหน้า, ขาซ้าย
15 / หญิง	11 / 6	ผสม	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า, ปลาย เท้าทั้งสอง
16 / หญิง	11 / 1	ผสม	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์, ซอราเลนในรูปของยา รับประทาน	ใบหน้า, ลำตัว, ปลายมือ

ตาราง 8 (ต่อ)

ลำดับที่ / เพศ	อายุ / ระยะเวลา การเกิดโรค (ปี)	ชนิด ต่างขาว	ประวัติการรักษาต่างขาว ที่เคยได้รับมาก่อน	ตำแหน่งรอยโรค ที่รักษา
17 / หญิง	10 / 4	อะโครเฟเซียล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ริมฝีปาก
18 / หญิง	9 / 1	อะโครเฟเซียล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ปลายเท้าขวา
19 / หญิง	16 / 2	วัลการิส	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์, ซอราเลนในรูปของยา รับประทาน	ต้นขาซ้าย, ขาทั้งสองข้าง
20 / หญิง	18 / 6	วัลการิส	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์, ซอราเลนในรูปของยา รับประทาน, ปลูกถ่าย เนื้อเยื่อ	ใบหน้า, ลำคอ

จากตาราง 8 ที่แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน เมื่อวิเคราะห์จำแนกระหว่าง ชนิดของต่างขาวกับอายุที่เริ่มเป็นโรค ระยะเวลาการเกิดโรค และประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน ดังแสดงในตาราง 9, 10 และ 11 ตามลำดับ

ตาราง 9 แสดงชนิดของต่างขาวจำแนกตามอายุที่เริ่มเป็นโรค

ชนิดต่างขาว	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	อายุที่เริ่มเป็นโรค			
		≤ 10 ปี (n = 7)		> 10 ปี (n = 14)	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
โฟคอล	7	7	100.0	-	-
เชกเมนตอล	6	5	83.3	1	16.7
ผสม	3	3	100.0	-	-
อะโครเฟเซียล	2	2	100.0	-	-
วัลการิส	2	-	-	2	100.0

จากตาราง 9 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 85 ที่มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคก่อนอายุ 10 ปี โดยต่างชาวชนิตโฟคอล, ชนิตผสมและอะโครเฟเซียลพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคก่อนอายุ 10 ปีทุกคน ส่วนชนิตเซกเมนดอลพบมีจำนวนหนึ่งคนที่มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคก่อนอายุ 10 ปี ขณะที่ต่างชาวชนิตวัลการิสพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลังอายุ 10 ปีทุกคน

ตาราง 10 แสดงชนิดของต่างชาวจำแนกตามระยะเวลาการเกิดโรค

ชนิดต่างชาว	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ระยะเวลาการเกิดโรค					
		<1 ปี (n =3)		1-3 ปี (n =3)		> 3 ปี (n =15)	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
โฟคอล	7	3	42.9	2	28.6	2	28.6
เซกเมนดอล	6	1	16.6	4	66.7	1	16.6
ผสม	3	-	-	1	33.3	2	66.7
อะโครเฟเซียล	2	-	-	1	50.0	1	50.0
วัลการิส	2	-	-	1	50.0	1	50.0

จากตาราง 10 พบว่าผู้ป่วยต่างชาวร้อยละ 45 มีระยะเวลาการเกิดโรกระหว่าง 1-3 ปีโดยพบเป็นชนิตเซกเมนดอลมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 44.4 รองลงมาเป็นชนิตโฟคอลคิดเป็นร้อยละ 22.2 ส่วนผู้ป่วยต่างชาวที่มีระยะเวลาการเกิดโรคนานกว่า 3 ปีพบว่ามีเป็นร้อยละ 35 โดยพบเป็นชนิตโฟคอลและชนิตผสมมากกว่าคิดเป็นร้อยละ 44.4 ในส่วนผู้ป่วยต่างชาวที่มีระยะเวลาการเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปีมีสัดส่วนน้อยสุดคือร้อยละ 20 โดยพบว่าเป็นผู้ป่วยต่างชาวชนิตโฟคอลเป็นส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 75

ตาราง 11 แสดงชนิดของต่างขาวจำแนกตามประวัติการรักษาต่างขาวที่เคยได้รับมาก่อน

ชนิดต่างขาว	จำนวนผู้ป่วย (n = 17 คน)	ประวัติการรักษาต่างขาวที่เคยได้รับมาก่อน					
		การไช้ยา (n =16)		การผ่าตัด (n =1)		รักษาทางเลือก (n=1)	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
ไฟคอล	5	5	100.0	-	-	-	-
เซกเมนดอล	5	5	100.0	-	-	-	-
ผสม	3	3	100.0	-	-	-	-
อะโครเฟเซียล	2	2	100.0	-	-	-	-
วัลการิส	2	1	50.0	1	50.0	-	-

จากตาราง 11 พบว่าผู้ป่วยจำนวน 17 คน มีประวัติผ่านการรักษาต่างขาวมาก่อน คิดเป็นร้อยละ 85 โดยพบว่าส่วนใหญ่ผ่านการรักษาโดยการไช้ยาคิดเป็นร้อยละ 94.1 ขณะที่การรักษาโดยการผ่าตัดมีเพียงร้อยละ 5.9 ซึ่งเป็นต่างขาวชนิดวัลการิส ไม่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาในครั้งนั้ได้รับการรักษาทางเลือกอื่นใดมาก่อน

ผลการทดลอง

1. การประเมินประสิทธิผลในการรักษา (Effectiveness of Therapy)

1.1 การประเมินผลโดยรวม (Global Evaluation / Overall Response) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง จำนวน 3 ท่าน พิจารณาคัดสินจากภาพถ่ายของกล้องดิจิตอล หลังจากใช้ยาทาโครลิมุสมาแล้ว 24 สัปดาห์ โดยพิจารณาผลของการประเมินจากแพทย์ทั้งสามท่านที่ได้ให้คะแนนเป็นร้อยละของการสร้างสีที่ดีขึ้นเปรียบเทียบกับภาพถ่ายรอยโรคก่อนการรักษาแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยร้อยละของการสร้างสีเพื่อแบ่งกลุ่มตามเกณฑ์การประเมินการสร้างสี¹⁾ ซึ่งการประเมินประสิทธิผลในการรักษานี้ได้พิจารณาจากจำนวนรอยโรคทั้งหมดจำนวน 25 รอยโรคจากจำนวนผู้ป่วย 20 คนที่นำมาทดสอบดังตารางที่ 12

ตาราง 12 แสดงจำนวนรอยโรคแบ่งกลุ่มตามเกณฑ์การประเมินการสร้างสีเมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 24 สัปดาห์

ร้อยละของการสร้างสี / การประเมินผล	จำนวนรอยโรคทั้งหมด (n = 25)	
	จำนวน	ร้อยละ
75-100 / ดีมาก (Excellent)	5	20.0
50-74.9 / ดี (Good)	4	16.0
25-49.9 / ปานกลาง (Fair)	7	28.0
0.1-24.9 / ไม่ดี (Poor)	5	20.0
0 / ไม่ตอบสนอง (Nil or no Response)	4	16.0

จากตาราง 12 จำนวนรอยโรคส่วนใหญ่ได้ผลในการสร้างสีคิดเป็นร้อยละ 84 โดยทั้งหมด 21 รอยโรคพบว่า มีรอยโรคได้ผลในเกณฑ์ดีมากคิดเป็นร้อยละ 23.8 รอยโรคได้ผลในเกณฑ์ดีคิดเป็นร้อยละ 19.0 ได้ผลในเกณฑ์ปานกลางมีมากที่สุดคือร้อยละ 33.3 และไม่คิดเป็นร้อยละ 23.8 ส่วนรอยโรคที่ไม่มีการตอบสนองคิดเป็นร้อยละ 16 จากรอยโรคทั้งหมด

1.1.1 พิจารณาร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นตามตำแหน่งที่เกิดรอยโรค โดยแบ่งออกเป็น 3 บริเวณ คือ ศีรษะกับลำคอ (Head & Neck) ลำตัว (Trunk) และรยางค์ (Extremities) ซึ่งทั้งสามบริเวณมีจำนวนรอยโรครวมกันทั้งสิ้น 25 รอยโรค โดยพบรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอ จำนวน มากสุดคิดเป็นร้อยละ 64.0 (จำนวน 16 รอยโรค) รอยโรคบริเวณรยางค์คิดเป็นร้อยละ 24.0 (จำนวน 6 รอยโรค) และรอยโรคบริเวณลำตัวคิดเป็นร้อยละ 12.0 (จำนวน 3 รอยโรค) ดังแสดงในตาราง 13

ตาราง 13 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามตำแหน่งรอยโรคต่าง
ขาว (Geographic area)

ร้อยละของการสร้างสี / การประเมินผล	จำนวนรอยโรคทั้งหมด (n = 25)					
	สีระยะกับลำคอ		รยางค์		ลำตัว	
	(n = 16)		(n = 6)		(n = 3)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
75-100 / ดีมาก (Excellent)	5	31.3	-	-	-	-
50-74.9 / ดี (Good)	3	18.8	1	16.7	-	-
25-49.9 / ปานกลาง (Fair)	7	43.6	-	-	-	-
0.1-24.9 / ไม่ดี (Poor)	1	6.3	2	33.3	2	66.7
0 / ไม่ตอบสนอง (Nil or no Response)	-	-	3	50.0	1	33.3

จากตาราง 13 พบว่ารอยโรคบริเวณสีระยะกับลำคามีจำนวนมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 64.0 (จำนวน 16 รอยโรค) ส่วนใหญ่ได้ผลในการสร้างสีหมดคิดเป็นร้อยละ 100 โดยพบการตอบสนองในเกณฑ์ปานกลางมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 43.6 และสามารถพบการตอบสนองในเกณฑ์ที่ดีมากได้ถึงร้อยละ 31.3 ส่วนการตอบสนองในเกณฑ์ดีและไม่ดีพบได้ร้อยละ 18.8 และ 6.3 ตามลำดับ

สำหรับรอยโรคบริเวณรยางค์และลำตัว พบการตอบสนองโดยการสร้างสีน้อย และไม่พบมีการตอบสนองร่วมด้วย โดยพบว่ารอยโรคบริเวณรยางค์คิดเป็นร้อยละ 24.0 (จำนวน 6 รอยโรค) ไม่พบมีการตอบสนองถึงร้อยละ 50 ส่วนที่เหลือพบการตอบสนองในเกณฑ์ที่ดีและไม่ดีคิดเป็นร้อยละ 16.7 และ 33.3 ตามลำดับ สำหรับรอยโรคบริเวณลำตัวพบการตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ที่ไม่ดีและไม่พบมีการตอบสนองในการสร้างสีเลยคิดเป็นร้อยละ 66.7 และ 33.3 ตามลำดับ

1.1.2 พิจารณาร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นตามชนิดของรอยโรคต่างขาว โดยมีต่างขาวทั้งสิ้น 5 ชนิด และรอยโรคทั้งหมด 25 รอยโรค พบว่าต่างขาวชนิดโฟคอล, ชนิดเชกเมนดอล และชนิดผสมทั้งสามชนิดมีจำนวนรอยโรคเท่ากันพบเป็นร้อยละ 28.0 (จำนวน 7 รอยโรค) ส่วนชนิดอะโครเฟเซียและชนิดวัลกาลิสมีจำนวนเท่ากันคิดเป็นร้อยละ 8.0 (จำนวน 2 รอยโรค) ดังตาราง 14

ตาราง 14 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามชนิดรอยโรคต่างขา
(Types of Vitiligo)

ร้อยละของการสร้างสี / การประเมินผล	จำนวนรอยโรคทั้งหมด (n = 25)				
	โฟคอล	เซกเมนต์อล	ผสม	อะโครเฟเซียล	วัลกาลิส
	(n = 7)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 2)
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
75-100 / ดีมาก (Excellent)	3 (42.9)	-	1 (14.3)	1 (50.0)	-
50-74.9 / ดี (Good)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	-	-
25-49.9 / ปานกลาง (Fair)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	-	1 (50.0)
0.1-24.9 / ไม่ดี (Poor)	-	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (50.0)	1 (50.0)
0 / ไม่ตอบสนอง (Nil or no Response)	-	1 (14.3)	3 (42.9)	-	-

จากตาราง 14 พบว่า

1.1.2.1 ต่างขาวชนิดโฟคอล พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 โดยอยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงดีมากคือร้อยละ 42.9, 14.3 และ 42.9 ตามลำดับ

1.1.2.2 ต่างขาวชนิดเซกเมนต์อล พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีเกิดขึ้นคิดเป็นร้อยละ 85.7 (จำนวน 6 รอยโรค) โดยการสร้างสีพบอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีถึงดีในจำนวนที่เท่ากันคือร้อยละ 28.6 ขณะที่ไม่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 14.3

1.1.2.3 ต่างขาวชนิดผสม พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีเกิดขึ้นคิดเป็นร้อยละ 57.1 (จำนวน 4 รอยโรค) โดยการสร้างสีพบอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีถึงดีมากในจำนวนที่เท่ากันคือร้อยละ 14.3 ขณะที่ไม่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 42.9

1.1.2.4 ต่างขาวชนิดอะโครเฟเซียล พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 เป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 50.0 เท่ากันกับการตอบสนองในเกณฑ์ไม่ดีที่คิดเป็นร้อยละ 50.0

1.1.2.5 ต่างขาวชนิดวัลกาลิส พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 แต่ตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีและปานกลางเท่านั้น โดยมีจำนวนเท่ากันคิดเป็นร้อยละ 50.0

1.1.3 พิจารณาร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นตามเกณฑ์ โดยแบ่งตามชนิดต่างขาว (Types of Vitiligo) และตำแหน่งรอยโรคต่างขาว (Geographic area) ดังแสดงในตาราง 15

ตาราง 15 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามชนิดรอยโรคต่างขาว และตำแหน่งรอยโรคต่างขาวจำแนกตามเกณฑ์

ชนิด	ตำแหน่ง	การประเมินผล				
		ดีมาก	ดี	ปานกลาง	ไม่ดี	ไม่ ตอบสนอง
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
โฟคอล (n = 7)	ศีรษะกับ	3	1	3	-	-
	ลำคอ	(42.9)	(14.3)	(42.9)		
	(n = 7)					
	รยางค์	-	-	-	-	-
	(n = 0)					
เซกเมนตอล (n =7)	ลำตัว	-	-	-	-	-
	(n = 0)					
	ศีรษะกับ	-	2	2	-	-
	ลำคอ		(50.0)	(50.0)		
	(n = 4)					
	รยางค์	-	-	-	-	1
	(n = 1)					(100)
	ลำตัว	-	-	-	2	-
	(n = 2)				(100)	

ตาราง 15 (ต่อ)

ชนิด	ตำแหน่ง	การประเมินผล				
		ดีมาก	ดี	ปานกลาง	ไม่ดี	ไม่
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	ตอบสนอง จำนวน (ร้อยละ)
ผสม (n = 7)	ศีรษะกับ	1	-	1	1	-
	ลำคอ	(33.3)		(33.3)	(33.3)	
	(n = 3)					
	รยางค์	-	1	-	-	2
	(n = 3)		(33.3)			(66.7)
อะโครเฟเซียล (n = 2)	ลำตัว	-		-	-	1
	(n = 1)					(100)
	ศีรษะกับ	1	-	-	-	-
	ลำคอ	(100)				
	(n = 1)					
วัลกาลิส (n = 2)	รยางค์	-	-	-	1	-
	(n = 1)				(100)	
	ลำตัว	-	-	-	-	-
	(n = 0)					
	ศีรษะกับ	-	-	1	-	-
วัลกาลิส (n = 2)	ลำคอ			(100)		
	(n = 1)					
	รยางค์	-	-	-	1	-
	(n = 1)				(100)	
	ลำตัว	-	-	-	-	-
	(n = 0)					

จากตาราง 15 พบว่า

1.1.3.1 รอยโรคต่างขาชนิดโฟคอลเกิดขึ้นบริเวณศีรษะกับลำคอทั้งหมด คิดเป็น ร้อยละ 100 (จำนวน 7 รอยโรค) และพบได้ว่าทั้งหมดมีการตอบสนองในการสร้างสีในเกณฑ์ปาน

กลาง ดีและดีมาก พบเป็นร้อยละ 42.9, 14.3 และ 42.9 ตามลำดับ พบว่ารอยโรคดังกล่าวไม่มีรอยโรคใดที่ไม่ตอบสนองในการรักษา

1.1.3.2 รอยโรคต่างขาชนิดเซกเมนตอลในบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีร้อยละ 100 (จำนวน 4 รอยโรค) และเป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีและปานกลางในจำนวนเท่ากันคิดเป็นร้อยละ 50 ขณะที่ไม่พบการตอบสนองโดยการสร้างสีเลยทั้งหมด คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค) ซึ่งเป็นรอยโรคต่างขาชนิดเซกเมนตอลในบริเวณรยางค์ ส่วนรอยโรคบริเวณลำตัวตอบสนองโดยการสร้างสีไม่ดีทั้งหมดคือร้อยละ 100 (จำนวน 2 รอยโรค)

1.1.3.3 รอยโรคต่างขาชนิดผสมในบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 3 รอยโรค) โดยพบเป็นการตอบสนองในเกณฑ์ไม่ดี ดี และดีมาก เท่ากันคิดเป็นร้อยละ 33.3 ส่วนรอยโรคต่างขาชนิดผสมบริเวณลำตัวกับรยางค์โดยส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีคิดเป็นร้อยละ 75 (จำนวน 3 รอยโรค) ขณะที่พบรอยโรคต่างขาชนิดผสมบริเวณรยางค์จำนวนหนึ่งรอยโรคที่มีการตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ดี คิดเป็นร้อยละ 25 ด้วยเช่นกัน

1.1.3.4 รอยโรคต่างขาชนิดอะโครเฟเซียที่พบบริเวณศีรษะกับลำคอพบการสร้างสีในเกณฑ์ดีมากคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค) ส่วนรอยโรคขาชนิดอะโครเฟเซียตำแหน่งรยางค์มีการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค)

1.1.3.5 รอยโรคต่างขาชนิดวาลกาลีสบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ปานกลางคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค) ส่วนรอยโรคบริเวณรยางค์พบการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค)

1.2 การประเมินผลการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขา (Vitiligo area measurement: VAM) ที่บันทึกได้ที่สัปดาห์ที่ 0 และ 24 โดยผลของการวัดแสดงเป็นร้อยละที่มีการเปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบจากขนาดรอยโรคครั้งแรก แล้วนำมาประเมินการสร้างสีที่เกิดขึ้น โดยใช้เกณฑ์การตัดสินเดิมที่ใช้ในการประเมินผลโดยรวม (Global Evaluation / Overall Response) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง เพื่อทำการประเมินผลประสิทธิผลในการรักษาโรคต่างขาที่สามารถวัดได้ (Objective method) ดังแสดงได้ในตาราง 16

ตาราง 16 แสดงจำนวนรอยโรคแบ่งกลุ่มตามเกณฑ์การประเมินการสร้างสี เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 24 สัปดาห์ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM)

ร้อยละของการสร้างสี / การประเมินผล	จำนวนรอยโรคทั้งหมด (n = 25)	
	จำนวน	ร้อยละ
75-100 / ดีมาก (Excellent)	8	32.0
50-74.9 / ดี (Good)	7	28.0
25-49.9 / ปานกลาง (Fair)	4	16.0
0.1-24.9 / ไม่ดี (Poor)	6	24.0
0 / ไม่ตอบสนอง (Nil or no Response)	-	-

จากตาราง 16 การประเมินโดยการวัดขนาดรอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) แสดงให้เห็นว่าจำนวนรอยโรคทั้งหมดได้ผลในการสร้างสีคิดเป็นร้อยละ 100 โดยทั้งหมดนั้นสามารถประเมินได้ดังนี้ คือ มีรอยโรคได้ผลในเกณฑ์ดีมากพบมีมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 32 รอยโรค ได้ผลในเกณฑ์ดีคิดเป็นร้อยละ 28 ได้ผลในเกณฑ์ปานกลางคือร้อยละ 16 และไม่คิดเป็นร้อยละ 24 ส่วนรอยโรคที่ไม่มีการตอบสนองนั้นไม่สามารถพบได้จากวิธีการขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาวนี้

1.2.1 การประเมินผลจากการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) ตามเกณฑ์การประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้น พิจารณาตามตำแหน่งรอยโรคต่างขาว (Geographic area) แสดงดังตาราง 17 ดังนี้

ตาราง 17 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามตำแหน่งรอยโรคต่าง
 ขาว (Geographic area) ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area
 measurement: VAM)

ร้อยละของการสร้างสี / การประเมินผล	จำนวนรอยโรคทั้งหมด (n = 25)					
	ศีรษะกับลำคอ		รยางค์		ลำตัว	
	(n = 16)		(n = 6)		(n = 3)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
75-100 / ดีมาก (Excellent)	6	37.5%	-	-	-	-
50-74.9 / ดี (Good)	4	25.0%	-	-	-	-
25-49.9 / ปานกลาง (Fair)	5	31.3%	1	16.7%	1	33.3%
0.1-24.9 / ไม่ดี (Poor)	1	6.3%	5	83.3%	2	66.7%
0 / ไม่ตอบสนอง (Nil or no Response)	-	-	-	-	-	-

จากตาราง 17 พบว่ารอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคามีจำนวนมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 64.0 (จำนวน 16 รอยโรค) ส่วนใหญ่ได้ผลในการสร้างสีหมดคิดเป็นร้อยละ 100 โดยพบการตอบสนองเป็นส่วนใหญ่ในเกณฑ์ดีมากมีถึงร้อยละ 37.5 รองลงมาเป็นการตอบสนองในเกณฑ์ปานกลางคิดเป็นร้อยละ 31.3 การตอบสนองในเกณฑ์ที่คิดเป็นมีร้อยละ 25 ส่วนการตอบสนองในเกณฑ์ที่ไม่ดีพบได้ร้อยละ 6.3

สำหรับรอยโรคบริเวณรยางค์และลำตัว พบการตอบสนองโดยการสร้างสีน้อย โดยพบว่ารอยโรคบริเวณรยางค์คิดเป็นร้อยละ 24.0 (จำนวน 6 รอยโรค) พบมีการตอบสนองในเกณฑ์ที่ไม่ดีเป็นส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 83.3 และมีเพียงหนึ่งรอยโรคที่ได้ผลในเกณฑ์ปานกลาง คือร้อยละ 16.7 สำหรับรอยโรคบริเวณลำตัวพบการตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ที่ไม่ดีเป็นส่วนใหญ่เช่นกันคิดเป็นร้อยละ 66.7 และพบมีการตอบสนองในเกณฑ์ปานกลางจำนวนหนึ่งรอยโรคคิดเป็นร้อยละ 33.3 เท่านั้น

1.2.2 พิจารณาร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นตามชนิดของรอยโรคต่างขาว โดยมีต่างขาวทั้งสิ้น 5 ชนิด ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) ตามเกณฑ์การประเมินผลการสร้างสีแสดงได้ดังตาราง 18

ตาราง 18 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามชนิดต่างขาว (Types of Vitiligo) ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM)

ร้อยละของการสร้างสี / การประเมินผล	จำนวนรอยโรคทั้งหมด (n = 25)				
	โฟคอล	เซกเมนตอล	ผสม	อะโครเฟ เซียล	วัลกาลิส
	(n = 7)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 2)
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
75-100 / ดีมาก (Excellent)	4 (57.1)	-	1 (14.3)	1 (50.0)	-
50-74.9 / ดี (Good)	2 (28.6)	1 (14.3)	-	-	1 (50.0)
25-49.9 / ปานกลาง (Fair)	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)	-	-
0.1-24.9 / ไม่ดี (Poor)	-	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (50.0)	1 (50.0)
0 / ไม่ตอบสนอง (Nil or no Response)	-	-	-	-	-

จากตาราง 18 พบว่า

1.2.2.1 ต่างขาวชนิดโฟคอล พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 โดยพบการตอบสนองเป็นส่วนใหญ่ในเกณฑ์ดีมากมีถึงร้อยละ 57.1 จำนวน 4 รอยโรค รองลงมาเป็นการตอบสนองในเกณฑ์ดีคือร้อยละ 28.6 และ การตอบสนองในเกณฑ์ปานกลางพบน้อยสุดคิดเป็นร้อยละ 14.3

1.2.2.2 ต่างขาวชนิดเซกเมนตอล พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 โดยพบการตอบสนองเป็นส่วนใหญ่ในเกณฑ์ปานกลางมีถึงร้อยละ 57.1 จำนวน 4 รอยโรค รองลงมาเป็นการตอบสนองในเกณฑ์ไม่ดีคือร้อยละ 28.6 และ การตอบสนองในเกณฑ์ดีพบน้อยสุดคิดเป็นร้อยละ 14.3

1.2.2.3 ต่างขาวชนิดผสม พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 โดยพบการตอบสนองเป็นส่วนใหญ่ในเกณฑ์ไม่ดีมีถึงร้อยละ 57.1 จำนวน 4 รอยโรค รองลงมาเป็นการตอบสนองในเกณฑ์ปานกลางคือร้อยละ 28.6 และ การตอบสนองในเกณฑ์ดีมากพบน้อยสุดคิดเป็นร้อยละ 14.3

1.2.2.4 ต่างขาวชนิดอะโครเฟเซียล พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 เป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 50.0 เท่ากันกับการตอบสนองในเกณฑ์ไม่ดีที่คิดเป็นร้อยละ 50.0

1.2.2.5 ต่างขาวชนิดวัลกาสิส พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 แต่ตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีและดีเท่านั้น โดยมีจำนวนเท่ากันคิดเป็นร้อยละ 50.0

1.2.3 พิจารณาร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นตามเกณฑ์โดยแบ่งตามชนิดรอยโรคต่างขาว (Types of Vitiligo) และตำแหน่งรอยโรคต่างขาว (Geographic area) ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) ดังแสดงในตาราง 19

ตาราง 19 แสดงการประเมินผลร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้นพิจารณาตามชนิดต่างขาว และตำแหน่งรอยโรคต่างขาวจำแนกตามเกณฑ์ ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM)

ชนิด	ตำแหน่ง	การประเมินผล				
		ดีมาก	ดี	ปานกลาง	ไม่ดี	ไม่
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
โฟคอล (n = 7)	ศีรษะกับ	4	2	1	-	-
	ลำคอ	(57.1)	(28.6)	(14.3)		
	(n = 7)					
	รยางค์	-	-	-	-	-
	(n = 0)					
เซกเมนดอล (n =7)	ลำตัว	-	-	-	-	-
	(n = 0)					
	ศีรษะกับ	-	1	3	-	-
	ลำคอ		(25.0)	(75.0)		
	(n = 4)					
	รยางค์	-	-	-	1	-
	(n = 1)				(100)	
	ลำตัว	-	-	1	1	-
	(n = 2)			(50.0)	(50.0)	

ตาราง 19 (ต่อ)

ชนิด	ตำแหน่ง	การประเมินผล				
		ดีมาก	ดี	ปานกลาง	ไม่ดี	ไม่
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	ตอบสนอง จำนวน (ร้อยละ)
ผสม (n = 7)	ศีรษะกับ	1	-	1	1	-
	ลำคอ	(33.3)		(33.3)	(33.3)	
	(n = 3)					
	รยางค์	-	-	1	2	-
	(n = 3)			(33.3)	(66.7)	
	ลำตัว	-	-	-	1	-
	(n = 1)				(100)	
อะโครเฟเซียล (n = 2)	ศีรษะกับ	1	-	-	-	-
	ลำคอ	(100)				
	(n = 1)					
	รยางค์	-	-	-	1	-
	(n = 1)				(100)	
	ลำตัว	-	-	-	-	-
	(n = 0)					
วัลกาลิส (n = 2)	ศีรษะกับ	-	1	-	-	-
	ลำคอ		(100)			
	(n = 1)					
	รยางค์	-	-	-	1	-
	(n = 1)				(100)	
	ลำตัว	-	-	-	-	-
	(n = 0)					

จากตาราง 19 พบว่า

1.1.3.1 รอยโรคต่างขาชนิดโฟคอลเกิดขึ้นบริเวณศีรษะกับลำคอทั้งหมด คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 7 รอยโรค) และพบได้ว่าทั้งหมดมีการตอบสนองในการสร้างสีในเกณฑ์ปาน

กลาง ดีและดีมาก พบเป็นร้อยละ 14.3, 28.6 และ 57.1 ตามลำดับ พบว่ารอยโรคดังกล่าวไม่มีรอยโรคใดที่ไม่ตอบสนองในการรักษา

1.1.3.2 รอยโรคต่างขาชนิดเซกเมนตอลในบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีร้อยละ 100 (จำนวน 4 รอยโรค) และเป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีและปานกลางคิดเป็นร้อยละ 25 และ 75 ตามลำดับ ส่วนรอยโรคบริเวณร่างกายตอบสนองโดยการสร้างสีไม่ดีทั้งหมดคือร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค) และรอยโรคต่างขาชนิดเซกเมนตอลในบริเวณลำตัว คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 2 รอยโรค) เป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีและปานกลางในจำนวนเท่ากัน คิดเป็นร้อยละ 50

1.1.3.3 รอยโรคต่างขาชนิดผสมในบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 3 รอยโรค) โดยพบเป็นการตอบสนองในเกณฑ์ไม่ดี ปานกลาง และดีมาก เท่ากันคิดเป็นร้อยละ 33.3 ส่วนรอยโรคต่างขาชนิดผสมบริเวณร่างกายตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ไม่ดีคิดเป็นร้อยละ 75 (จำนวน 2 รอยโรค) และปานกลางคิดเป็นร้อยละ 25 (จำนวน 1 รอยโรค) ขณะที่พบรอยโรคต่างขาชนิดผสมบริเวณลำตัวจำนวนหนึ่งรอยโรคที่มีการตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ไม่ดี คิดเป็นร้อยละ 25 ด้วยเช่นกัน

1.1.3.4 รอยโรคต่างขาชนิดอะโครเฟเซียที่พบบริเวณศีรษะกับลำคอพบการสร้างสีในเกณฑ์ดีมากคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค) ส่วนรอยโรคขาชนิดอะโครเฟเซียตำแหน่งร่างกายมีการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค)

1.1.3.5 รอยโรคต่างขาชนิดวัณกาลิสบบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ดีคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค) ส่วนรอยโรคบริเวณร่างกายพบการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค)

ในการประเมินผลการรักษารอยโรคต่างขาได้มีผู้ศึกษาถึงรูปแบบในการสร้างสี ซึ่งรูปแบบที่แตกต่างกันส่งผลต่อการรักษา รวมถึงระยะเวลาในการหายได้ ผู้วิจัยจึงได้ทำการรวบรวมและเก็บข้อมูล โดยสามารถแบ่งรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรค (Pattern of repigmentation)⁽⁸³⁾ ออกได้เป็น 4 รูปแบบ ดังตาราง 20

ตาราง 20 แสดงรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค (Pattern of repigmentation)⁽⁸³⁾

รูปแบบของการสร้างสี (pattern)	จำนวนรอยโรค (n=21)	ร้อยละ
กระจายทั่วไป (diffuse)	7	33.3
บริเวณขอบรอยโรค (marginal)	6	28.6
รอบรูเปิดของเส้นขน (perifollicular)	6	28.6
แบบผสม (mixed)	2	9.5

จากตาราง 20 พบว่าในการศึกษาการใช้ยาทาโครลิมูสมีการตอบสนองในทุกรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดขึ้น และพบได้ว่าการสร้างสีแบบกระจายทั่วไป (Diffuse repigmentation) มากที่สุดถึง 7 รอยโรคคิดเป็นร้อยละ 33.3 รองลงมาพบในรูปแบบการสร้างสีบริเวณขอบของรอยโรค (Marginal repigmentation) จำนวน 6 รอยโรคคิดเป็นร้อยละ 28.6 และแบบที่มีการสร้างสีรอบรูเปิดของเส้นขน (Perifollicular repigmentation) จำนวน 6 รอยโรคคิดเป็นร้อยละ 28.6 เท่ากัน และที่พบน้อยสุดเป็นแบบผสม (Combined repigmentation) จำนวน 2 รอยโรคคิดเป็นร้อยละ 9.5

การประเมินผลการรักษารอยโรคต่างขาโดยพิจารณารูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค สามารถจำแนกตามชนิดรอยโรคต่างขา (Types of Vitiligo) และตำแหน่งรอยโรค (Geographic area) ได้ดังตาราง 21 ดังนี้

ตาราง 21 แสดงรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค (Pattern of repigmentation)⁽⁸³⁾

จำแนกตามชนิดต่างขาว (Types of Vitiligo) และตำแหน่งรอยโรค (Geographic area)

ชนิด	ตำแหน่ง	รูปแบบของการสร้างสี (pattern)			
		กระจาย ทั่วไป (diffuse)	บริเวณขอบ รอยโรค (marginal)	รอบรูเปิดของ เส้นขน (perifollicular)	แบบผสม (mixed)
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
โฟคอล (n = 7)	ศีรษะกับ	-	3	3	1
	ลำคอ		(42.9)	(42.9)	(14.3)
	(n = 7)				
	รยางค์	-	-	-	-
	(n = 0)				
เซกเมนตอล (n =7)	ลำตัว	-	-	-	-
	(n = 0)				
	ศีรษะกับ	3	1	-	-
	ลำคอ	(75.0)	(25.0)		
	(n = 4)				
ผสม (n = 7)	รยางค์	-	-	-	-
	(n = 0)				
	ลำตัว	2	-	-	-
	(n = 2)	(100)			
	ศีรษะกับ	1	-	1	1
ผสม (n = 7)	ลำคอ	(33.3)		(33.3)	(33.3)
	(n = 3)				
	รยางค์	-	1	-	-
	(n = 1)		(100)		
	ลำตัว	-	-	-	-
	(n = 0)				

ตาราง 21 (ต่อ)

ชนิด	ตำแหน่ง	รูปแบบของการสร้างสี (pattern)			
		กระจาย ทั่วไป (diffuse)	บริเวณขอบ รอยโรค (marginal)	รอบรูเปิดของ เส้นขน (perifollicular)	แบบผสม (mixed)
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
อะโครเฟเซียล (n = 2)	ศีรษะกับ	-	-	1	-
	ลำคอ			(100)	
	(n = 1)				
	รยางค์	-	1	-	-
	(n = 1)		(100)		
วัลกาลิส (n = 2)	ลำตัว	-	-	-	-
	(n = 0)				
	ศีรษะกับ	-	-	1	-
	ลำคอ			(100)	
	(n = 1)				
วัลกาลิส (n = 2)	รยางค์	-	1	-	-
	(n = 1)		(100)		
	ลำตัว	-	-	-	-
	(n = 0)				

จากตาราง 21 พบว่า

รอยโรคต่างขาชนิดโฟคอลบริเวณศีรษะกับลำคอทั้งหมด คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 7 รอยโรค) มีการตอบสนองในรูปแบบของการสร้างสีบริเวณขอบรอยโรค (marginal repigmentation) จำนวน 3 รอยโรคเท่ากับกับรูปแบบรอบรูเปิดของเส้นขน (perifollicular repigmentation) คิดเป็นร้อยละ 42.9 ส่วนรูปแบบผสม (mixed repigmentation) พบมีหนึ่งรอบโรคคิดเป็น ร้อยละ 14.3

รอยโรคต่างขาชนิดเซกเมนตอลในบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีร้อยละ 100 (จำนวน 4 รอยโรค) และเป็นการตอบสนองในรูปแบบกระจายทั่วไป (diffuse repigmentation) คิดเป็นร้อยละ 75 (จำนวน 3 รอยโรค) และตอบสนองในรูปแบบของการสร้างสีบริเวณขอบรอยโรค (marginal repigmentation) คิดเป็นร้อยละ 25 (จำนวน 1 รอยโรค) ส่วนรอยโรคบริเวณรยางค์พบ

การตอบสนองในรูปแบบกระจายทั่วไป (diffuse repigmentation) ทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค)

รอยโรคต่างขาชนิตผสมในบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมด คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 3 รอยโรค) โดยพบเป็นการตอบสนองในรูปแบบกระจายทั่วไป, รูปแบบรอบรูเปิดของเส้นขน และรูปแบบผสม เท่ากันคิดเป็นร้อยละ 33.3 ส่วนรอยโรคต่างขาชนิตผสมบริเวณร่างกายมีการตอบสนองในรูปแบบของการสร้างสีบริเวณขอบรอยโรค คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค)

รอยโรคต่างขาชนิตอะโครเฟเซียลที่พบบริเวณศีรษะกับลำคอ พบการตอบสนองในการสร้างสีในรูปแบบรอบรูเปิดของเส้นขนคิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค) ส่วนรอยโรคตำแหน่งร่างกายมีการตอบสนองในรูปแบบของการสร้างสีบริเวณขอบรอยโรค คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค)

รอยโรคต่างขาชนิตวัลกาลีสบริเวณศีรษะกับลำคอ พบการตอบสนองในการสร้างสีในรูปแบบรอบรูเปิดของเส้นขน คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค) ส่วนรอยโรคตำแหน่งร่างกายมีการตอบสนองในรูปแบบของการสร้างสีบริเวณขอบรอยโรค คิดเป็นร้อยละ 100 (จำนวน 1 รอยโรค)

พบว่าการสร้างสีจะเริ่มปรากฏขึ้นประมาณสัปดาห์ที่ 1-8 ของรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอ ในขณะที่รอยโรคบริเวณลำตัวกับร่างกายจะเกิดขึ้นช้ากว่า คือ ประมาณสัปดาห์ที่ 8-14 โดยความเร็วของการสร้างสีจะเกิดขึ้นได้ดีในช่วง 8 สัปดาห์แรกหลังเริ่มทายา ซึ่งรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอจะมีความเร็วของการสร้างสีเร็วกว่ารอยโรคบริเวณลำตัวกับร่างกาย โดยพบผู้ป่วยเด็กชายหนึ่งคนที่มีรอยโรคบริเวณหน้าผากมีการสร้างสีเกิดขึ้นอยู่ในเกณฑ์ดีมากตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 หลังเริ่มทายา หลังจากนั้นการสร้างสีก็ยังเกิดขึ้นได้จนหายหมดภายใน 12 สัปดาห์

2. การประเมินผลผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากที่ใช้ยาทาโครลิมุส ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับผู้ป่วย 20 คน พบว่าเกิดผลข้างเคียงทั้งสิ้น 3 คน คิดเป็นร้อยละ 15 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้แสดงดังตาราง 22

ตาราง 22 แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากที่ใช้ยาทาโครลิมุส

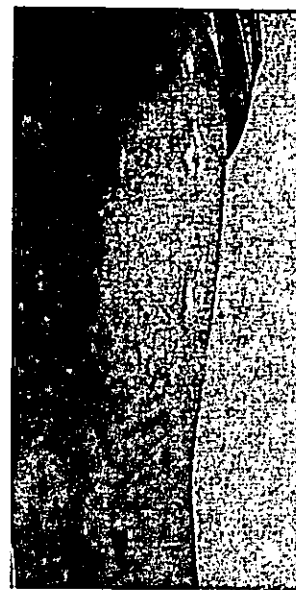
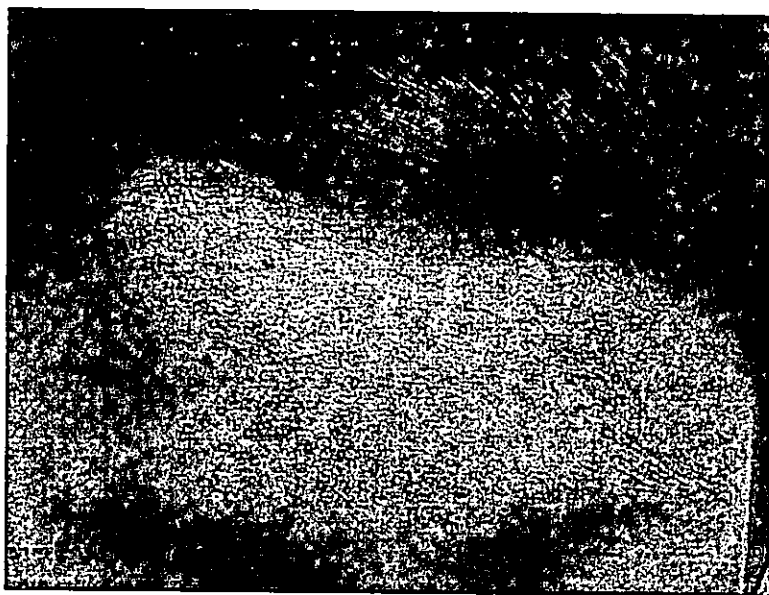
ผลข้างเคียง	จำนวนผู้ป่วย (n = 20 คน)	ร้อยละ
อาการคัน	-	-
แสบร้อน	2	10.0
ผิวหนังฟ่อ	-	-
ผิวหนังสีจางลง	-	-
ผิวหนังแตกลาย	-	-
เส้นเลือดฝอยขยาย	-	-
อื่นๆ		
ตุ่มน้ำใส	1	5.0

จากตาราง 22 พบว่า

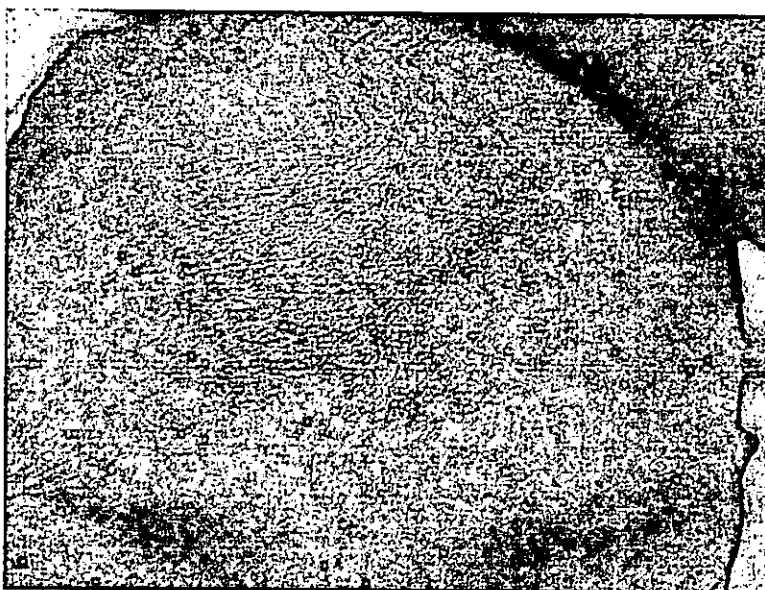
2.1 อาการแสบร้อน (Burning and stinging sensation) พบได้ในผู้ป่วยจำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 10.0 โดยเป็นผู้ป่วยเด็กที่มีรอยโรคต่างขาชนิดโฟโกลและรอยโรคต่างขาชนิดเซกเมนดอล ทั้งสองตำแหน่งพบในบริเวณศรีษะและลำคอ อาการข้างเคียงดังกล่าวมีความรุนแรงเล็กน้อย โดยผู้ป่วยและผู้ปกครองเห็นด้วยว่าไม่จำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากอาการดังกล่าวมีระยะเวลาที่มีอาการจนกระทั่งอาการหายไปเพียง 3-4 วันเท่านั้น

2.2 อาการอื่นๆ ที่พบคือมีตุ่มน้ำใส (vesicles) เกิดขึ้นหลังจากที่ได้มีการรักษาโดยใช้ยาทาโครลิมุส ซึ่งพบในผู้ป่วย 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.0 เป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรคต่างขาชนิดเซกเมนดอลในบริเวณศรีษะและลำคอ โดยอาการที่พบไม่รุนแรงและเป็นไม่นานมีระยะเวลาเพียง 2-3 วันแล้วหายไปเองโดยมิได้รับการรักษา และเป็นซ้ำประมาณ 3 ครั้งในหนึ่งเดือนแรกที่ได้เริ่มรับการรักษา หลังจากนั้นไม่พบอาการข้างเคียงดังกล่าวอีกตลอดระยะเวลาที่ศึกษา

2.3 อาการข้างเคียงอื่นดังเช่น อาการคัน, ผิวหนังฟ่อ (Skin atrophy), ผิวหนังสีจางลง (Hypopigmentation), ผิวหนังแตกลาย (Striae), หรือเส้นเลือดฝอยขยาย (Telangiectasia) นั้นไม่พบในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา



ภาพก่อนการรักษา



ภาพหลังการรักษาจนครบ 24 สัปดาห์

ภาพประกอบ 6 ตัวอย่างภาพผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยยาทาโครลิมุส ก่อนการรักษาและหลังรักษาจนครบ 24 สัปดาห์ และตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมาก

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อพัฒนาการรักษาโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็ก โดยทำการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า (Clinical Prospective Trial) เพื่อประเมินประสิทธิผลในการรักษาโรคต่างขาในเด็ก ด้วยยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง และศึกษาถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยการรักษาโรคต่างขาด้วยยาทาโครลิมุสจัดเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษา นอกไปจากการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานอื่นๆ

การรักษาโรคต่างขาในเด็กนับว่ามีความสำคัญเนื่องจากลักษณะของโรคที่เกิดขึ้นอาจมีการลุกลามเพิ่มขึ้นและการรักษาให้หายขาดทำได้ยาก จึงทำให้ส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของเด็กตลอดจนผลกระทบทางด้านจิตใจในการเติบโตเข้าสู่ผู้ใหญ่ ถึงแม้จะมีบางส่วนที่หายเองได้แต่ก็สามารถกลับเป็นซ้ำได้ด้วย ดังนั้นการรักษาจึงมีความสำคัญมากในเรื่องที่ต้องคำนึงถึงประสิทธิผลที่ดีและมีความปลอดภัยสูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก

นอกจากนั้นปัญหาในเรื่องสาเหตุที่แท้จริงในการเกิดโรคเพื่อที่จะนำมาพัฒนาวิธีการรักษาโรคต่างขาให้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันพบว่ายังคงไม่สามารถทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แน่นอน แม้ว่ามีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรค⁽⁴⁾ ดังได้กล่าวมาแล้วในบทที่ 1 และ 2 ซึ่งเป็นที่มาของการพัฒนายาใหม่ที่น่าสนใจในการรักษาโรคต่างขา (New etiology-based treatments)⁽¹³⁾ ดังนั้นเช่นการรักษาด้วยการใช้ยาทาโครลิมุส (Tacrolimus), ไพมีโครลิมุส (Pimecrolimus), แคลซิโพไตรออล (Calcipotriol) และคาทาเลส (Catalase) ซึ่งเป็นที่มาของการเลือกใช้ยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างขาในการศึกษานี้

สำหรับการรักษาโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็กยังประสบปัญหาในเรื่องความสะดวกในการรักษาเนื่องจากการรักษาส่วนใหญ่ต้องใช้ระยะเวลานานและความถี่ในการรักษาอย่างต่อเนื่อง จึงทำให้การรักษาเป็นการรักษาในรูปแบบของการรักษาโดยการทายามากกว่าและเป็นที่ยอมรับในขณะนี้รวมถึงในประเทศไทยด้วย

และในประเทศไทยการรักษาต่างขาในเด็กตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน การเลือกวิธีการรักษาของแพทย์อันดับแรกและเป็นนิยมใช้อย่างมาก คือการรักษาด้วยการทายาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ส่วนการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การรับประทานยาร่วมกับการฉายแสงหรือดากแดด การผ่าตัดปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ ดังได้อธิบายไว้ในบทที่ 2 ยังคงมีที่ใช้น้อยอยู่

เนื่องจากปัญหาของการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานในโรคอื่นๆ ที่จำเป็นต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานาน โดยเฉพาะโรคต่างขาพบว่าการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ดังกล่าวก่อให้เกิดผลข้างเคียงขึ้นได้จำนวนมากและเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในเด็กเล็กที่มี

ผิวหนังบางทำให้การดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสเลือดได้มากกว่าเด็กโตหรือในผู้ใหญ่ และเนื่องจากได้มีการนำยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยมากกว่ายาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์มากขึ้น ซึ่งเป็นที่มาของการวิจัยในครั้งนี้ในการศึกษาถึงประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสที่ระดับความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในการรักษาโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็กไทย และสามารถสรุปผลงานวิจัยและอภิปรายผลได้ว่า

ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 20 คน ที่มารับการรักษาและมาตรวจติดตามผลจนครบ 24 สัปดาห์ เป็นเพศหญิง 14 คน เพศชาย 6 คน คิดเป็นอัตราส่วนเท่ากับ 2.3:1 ซึ่งใกล้เคียงกับอุบัติการณ์ปกติของการเกิดโรคต่างขาในเด็กที่พบว่าส่วนใหญ่เป็นในเด็กเพศหญิงมากกว่าเพศชาย

อายุของผู้ป่วยที่ศึกษามีตั้งแต่ 5-18 ปีซึ่งเป็นกลุ่มอายุของเด็กที่ได้กำหนดไว้แล้วในเกณฑ์การคัดเลือก อายุเฉลี่ยที่พบคือ 10 ปี (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 4 ปี) ส่วนอายุที่เริ่มเป็นโรคมีตั้งแต่ 2-15 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 6.9 ปี (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 3.7 ปี) โดยพบผู้ป่วยที่เป็นต่างขาก่อนหรือเท่ากับอายุ 10 ปี จำนวน 17 คน คิดเป็นร้อยละ 85.0 ซึ่งพบมากกว่าอุบัติการณ์ปกติของการเกิดโรคนี้ซึ่ง โดยทั่วไปแล้วพบว่าโรคต่างขาในเด็กมีการเกิดโรคในช่วงอายุ 10 ปีแรกได้ถึงร้อยละ 50 ส่วนอีกร้อยละ 50 พบได้ก่อนอายุ 20 ปี ช่วงอายุที่เริ่มเป็นพบรายงานที่ใกล้เคียงกัน คือ ในช่วง 6-15 ปีและมีอายุเฉลี่ยของการเกิดโรคในช่วง 4.6-4.8 ปี สาเหตุอาจเกิดจากกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปีถึง 16 คน แต่มีช่วงอายุอยู่ในช่วงที่กว้าง แม้จะมีช่วงอายุที่เริ่มเป็นโรคใกล้เคียงกัน สำหรับระยะเวลาในการเกิดโรคในการศึกษานี้มีตั้งแต่ 0.5-15 ปี เฉลี่ยนาน 3.3 ปี (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 3.6 ปี) และเป็นมากที่สุดนาน 1-3 ปีถึง ร้อยละ 45 นาน ซึ่งมีความแตกต่างกันมากในแต่ละรายงาน

เมื่อพิจารณาจากชนิดของต่างขาของผู้ป่วยที่มาเข้าร่วมการวิจัยพบเพียง 5 ชนิด โดยเรียงลำดับจากจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดไปหาน้อยที่สุด คือ โฟคอล (Focal) พบร้อยละ 35, เซกเมนตอล (Segmental) พบร้อยละ 30, ผสม (Mixed) พบร้อยละ 15, อะโครเฟเชียล (Acrofacial) พบร้อยละ 10, และ วัลการิส (Vulgaris) พบร้อยละ 10 ต่างกับที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็กที่เป็นต่างขา โดยทั่วไปเป็นชนิดวัลการิส (Vulgaris) มากสุดที่พบร้อยละ 33-44 รองลงมาเป็นต่างขาชนิดโฟคอล (Focal) พบร้อยละ 28 อาจสืบเนื่องจากการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีระยะเวลาในการเป็นโรคสั้นหรือเพิ่งเป็นมาไม่นาน และผู้ปกครองอาจให้ความสำคัญกับรอยโรคที่เริ่มเห็นว่าเป็นในการพาผู้ป่วยมาเข้าร่วมงานวิจัยมากกว่า นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็นมากอาจได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นที่เหมาะสมกว่าและคิดว่าการใช้ยาในลักษณะการทายาอาจไม่ได้ผล จึงทำให้พบเป็นชนิดโฟคอล (Focal) มากกว่านั่นเอง ส่วนที่ใกล้เคียงกับข้อมูลทั่วไปพบว่าชนิดเซกเมนตอล (Segmental) ได้มากกว่ารายงานในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยพบร้อยละ 28

ลักษณะชนิดสีผิว (Fitzpatrick skin type) ในกลุ่มเด็กที่เป็นต่างขาที่ทำการศึกษานี้มีลักษณะคล้ายคลึงกับลักษณะชนิดสีผิวในผู้ป่วยเด็กไทย โดยอยู่ในสีผิวชนิดที่ 3, 4 และ 5 เท่านั้น

สำหรับประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างขา พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 15 เท่านั้นที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นต่างขา ซึ่งใกล้เคียงกับที่มีรายงานว่าประมาณร้อยละ 12.2⁽⁸⁴⁾ ของผู้ป่วยจะมีคนในครอบครัวเป็นโรคนี้เช่นกัน

โรคทางออโตอิมมูนที่พบร่วมกับผู้ป่วยต่างขา จัดเป็นปัจจัยกระตุ้นที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดต่างขาขึ้น โดยมีรายงานพบว่าร้อยละ 20-30⁽¹⁷⁾ ของผู้ป่วยต่างขามักมีแอนติบอดีต่อเนื้อเยื่อธัยรอยด์ เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร และเนื้อเยื่อของต่อมหมวกไต ดังนั้นจึงมักพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคต่างขากับโรคทางออโตอิมมูนอื่นๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคแอดดีสัน โลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม และโรคของต่อมธัยรอยด์ เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยทั้ง 2 ราย (ร้อยละ 10) ที่เข้าร่วมการวิจัยนี้ ที่มีปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดต่างขาเป็นคือ ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม และโรคของต่อมธัยรอยด์โดยผู้ป่วยทั้งสองเป็นต่างขาชนิดเซกเมนตอล

จากข้อมูลที่แสดงประวัติการรักษาต่างขาที่เคยได้รับมาก่อน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติผ่านการรักษาต่างขามาก่อน คิดเป็นร้อยละ 85 โดยได้รับการรักษาด้วยยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์มากที่สุด รองลงมาคือขอร่าเลนในรูปของยารับประทาน ส่วนยาทากลุ่มแคลซิทริน อินิปีเตอร์ และปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (skin graft) พบร่วมด้วย ซึ่งทั้งสามวิธีหลังพบน้อยกว่าการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างมาก และผู้ป่วยทั้งสามวิธีได้ผ่านการรักษาด้วยการยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์มาแล้วทั้งสิ้น ซึ่งประสิทธิผลของการรักษาที่ได้ผ่านมานั้นยังไม่เป็นที่พอใจทั้งจากผู้ป่วยและผู้ปกครอง ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เคยรับการรักษาใดๆ มาก่อนคิดเป็นร้อยละ 15 เนื่องจากเป็นมาไม่นานคือไม่เกิน 1 ปี และไม่ก่อปัญหาใดๆ แก่ผู้ป่วย

ผลการศึกษาประสิทธิผลในการรักษา

การประเมินภาพถ่ายโดยแพทย์ ซึ่งได้พิจารณาประสิทธิผลจากจำนวนรอยโรคทั้งหมด 25 รอยโรค ของผู้ป่วยจำนวน 20 คน พบว่ามีจำนวนรอยโรคที่ตอบสนองโดยการสร้างสีเกิดขึ้น (At least Partial Repigmentation) คิดเป็นร้อยละ 84 โดยทั้งหมด 21 รอยโรคที่มีการตอบสนองในการสร้างสีพบว่าเป็นรอยโรคที่ได้ผลในเกณฑ์ดีมากถึงร้อยละ 23.8 รอยโรคได้ผลในเกณฑ์ดีร้อยละ 19.0 เกณฑ์ปานกลางมีมากที่สุดคือร้อยละ 33.3 และไม่ดีขึ้นคิดเป็นร้อยละ 23.8 ส่วนรอยโรคที่ไม่มีการตอบสนองคิดเป็นร้อยละ 16 จากรอยโรคทั้งหมด

ประสิทธิผลในการรักษา ที่ได้พิจารณาจากตำแหน่งที่เกิดรอยโรค (Geographic area) รอยโรคบริเวณศีรษะกับลำค้อมีจำนวนมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 64.0 (จำนวน 16 รอยโรค) ส่วนใหญ่ได้ผลในการสร้างสี (response) หกคิดเป็นร้อยละ 100 โดยพบการตอบสนองในเกณฑ์ปานกลางมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 43.6 และสามารถพบการตอบสนองในเกณฑ์ดีมากได้ถึงร้อยละ 31.3 ส่วนการตอบสนองในเกณฑ์ดีและไม่ดีพบได้ร้อยละ 18.8 และ 6.3 ตามลำดับ สำหรับรอยโรคบริเวณแขนขาและลำตัว พบการตอบสนองโดยการสร้างสีน้อย และไม่พบมีการตอบสนองร่วมด้วย โดยพบว่ารอยโรคบริเวณแขนขาคิดเป็นร้อยละ 24.0 (จำนวน 6 รอยโรค) ไม่พบมีการตอบสนองถึงร้อยละ 50 ส่วนที่เหลือพบการตอบสนองในเกณฑ์ดีและไม่ดีคิดเป็นร้อยละ 16.7 และ 33.3 ตามลำดับ

สำหรับรอยโรคบริเวณลำตัว พบการตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ที่ไม่ดีและไม่พบมีการตอบสนองในการสร้างสีเลยคิดเป็นร้อยละ 66.7 และ 33.3 ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาการสร้างสีที่เกิดขึ้นจากชนิดของต่างขา โดยมีต่างขาทั้งสิ้น 5 ชนิด พบได้ว่า ชนิดโฟคอล ชนิดเซกเมนตอล และชนิดผสมทั้งสามชนิดมีจำนวนรอยโรคเท่ากันพบเป็นร้อยละ 28.0 (จำนวน 7 รอยโรค) ส่วนชนิดอะโครเฟเซียลและชนิดวัลกาลิสมีจำนวนเท่ากันคิดเป็นร้อยละ 8.0 (จำนวน 2 รอยโรค) และพบว่าต่างขาชนิดโฟคอล, ชนิดอะโครเฟเซียล และต่างขาชนิดวัลกาลิส มีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 100 ที่มีการตอบสนองโดยการสร้างสี (response) โดยพบว่าต่างขาชนิดโฟคอล (จำนวน 7 รอยโรค) อยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงดีมากคือ ร้อยละ 42.9, 14.3 และ 42.9 ตามลำดับ ส่วนต่างขาชนิดอะโครเฟเซียล (จำนวน 2 รอยโรค) เป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมาก เท่ากันกับการตอบสนองในเกณฑ์ไม่ดีที่คิดเป็นร้อยละ 50.0 ส่วนต่างขาชนิดวัลกาลิส พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดคิดเช่นกันแต่ตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ดีและปานกลางเท่านั้นโดยมีจำนวนเท่ากันอย่างละร้อยละ 50.0

สำหรับรอยโรคที่พบได้ว่าไม่มีการตอบสนองจากการทายาทาโครลิมุส (No response) พบในรอยโรคชนิดเซกเมนตอลและชนิดผสม โดยพบว่าต่างขาชนิดเซกเมนตอล (จำนวน 7 รอยโรค) พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีเกิดขึ้นร้อยละ 85.7 โดยพบอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ดีถึงดีในจำนวนที่เท่ากันคือร้อยละ 28.6 ขณะที่ไม่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 14.3 ลำดับถัดมาเป็นต่างขาชนิดผสม (จำนวน 6 รอยโรค) พบมีการตอบสนองโดยการสร้างสีเพียงร้อยละ 57.1 โดยพบอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ดีถึงดีมากในจำนวนที่เท่ากันคือร้อยละ 14.3 ขณะที่ไม่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 42.9

หากพิจารณาจากชนิดและตำแหน่งของต่างขาด้วยกันพบว่าชนิดต่างขาทุกชนิดที่เกิดบริเวณศีรษะกับลำคอมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมด (ร้อยละ 100) แต่การสร้างสีอยู่ในเกณฑ์ที่ต่างกัน คือ รอยโรคต่างขาชนิดโฟคอล (จำนวน 7 รอยโรค) มีการตอบสนองในการสร้างสีในเกณฑ์ปานกลาง ดีและดีมาก พบเป็นร้อยละ 42.9, 14.3 และ 42.9 ตามลำดับ, ชนิดเซกเมนตอล (จำนวน 4 รอยโรค) อยู่ในเกณฑ์ดีและปานกลางในจำนวนเท่ากันคิดเป็นร้อยละ 50, ชนิดผสม (จำนวน 3 รอยโรค) ตอบสนองในเกณฑ์ที่ไม่ดี ดี และดีมาก เท่ากันคิดเป็นร้อยละ 33.3, ชนิดอะโครเฟเซียลพบในเกณฑ์ดีมากคิดเป็นร้อยละ 100 แต่มีจำนวน 1 รอยโรคเท่านั้น และชนิดวัลกาลิสบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองในเกณฑ์ปานกลางร้อยละ 100 เช่นกันแต่มีจำนวน 1 รอยโรค

ส่วนรอยโรคต่างขาชนิดต่างบริเวณลำตัวกับรยางค์โดยส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสี แต่พบมีการตอบสนองได้บ้างแต่อยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ดีมาก คือ ต่างขาชนิดเซกเมนตอลบริเวณลำตัวตอบสนองโดยการสร้างสีไม่ดีทั้งหมดคือร้อยละ 100 (จำนวน 2 รอยโรค), ชนิดผสมบริเวณรยางค์จำนวนหนึ่งรอยโรคที่มีการตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ดี คิดเป็นร้อยละ 25, ชนิดอะโครเฟเซียลตำแหน่งรยางค์มีการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ดีทั้งหมด (จำนวน 1 รอยโรค), และชนิดวัลกาลิสบริเวณรยางค์ตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ดีทั้งหมด (จำนวน 1 รอยโรค)

การประเมินโดยการวัดขนาดรอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) แสดงให้เห็นว่าจำนวนรอยโรคทั้งหมดได้ผลในการสร้างสีคิดเป็นร้อยละ 100 โดยทั้งหมดนั้นสามารถประเมินได้ดังนี้ คือ มีรอยโรคได้ผลในเกณฑ์ดีมากพบมีมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 32 รอยโรค ได้ผลในเกณฑ์ดีคิดเป็นร้อยละ 28 ได้ผลในเกณฑ์ปานกลางคือร้อยละ 16 และไม่คิดเป็นร้อยละ 24 ส่วนรอยโรคที่ไม่มีการตอบสนองนั้นไม่สามารถพบได้จากวิธีการขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาวนี้

พิจารณาตามตำแหน่งรอยโรคต่างขาว (Geographic area) ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) พบว่ารอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอกมีจำนวนมากสุดคิดเป็นร้อยละ 64.0 (จำนวน 16 รอยโรค) ส่วนใหญ่ได้ผลในการสร้างสีหมดคิดเป็นร้อยละ 100 โดยพบการตอบสนองเป็นส่วนใหญ่ในเกณฑ์ดีมากมีถึงร้อยละ 37.5, ปานกลางร้อยละ 31.3, ดีมีร้อยละ 25 และไม่พบได้ร้อยละ 6.3 สำหรับรอยโรคบริเวณรยางค์และลำตัว พบการตอบสนองโดยการสร้างสีน้อย โดยพบว่ารอยโรคบริเวณรยางค์คิดเป็นร้อยละ 24.0 (จำนวน 6 รอยโรค) พบมีการตอบสนองในเกณฑ์ที่ไม่ดีเป็นส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 83.3 และมีเพียงหนึ่งรอยโรคที่ได้ผลในเกณฑ์ปานกลาง คือร้อยละ 16.7 สำหรับรอยโรคบริเวณลำตัวพบการตอบสนองโดยการสร้างสีในเกณฑ์ที่ไม่ดีเป็นส่วนใหญ่เช่นกันคิดเป็นร้อยละ 66.7 และพบมีการตอบสนองในเกณฑ์ปานกลางจำนวนหนึ่งรอยโรคคิดเป็นร้อยละ 33.3 เท่านั้น

พิจารณาตามชนิดรอยโรคต่างขาว (Types of Vitiligo) ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) พบว่าชนิดต่างขาวทุกชนิดส่งผลการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมด (ร้อยละ 100) แต่การสร้างสีอยู่ในเกณฑ์ที่ต่างกัน คือ ชนิดโฟคอล ส่วนใหญ่ในเกณฑ์ดีมากมีถึงร้อยละ 57.1 (จำนวน 4 รอยโรค) ดีร้อยละ 28.6 และ ปานกลางร้อยละ 14.3, ชนิดเซกเมนตอล ส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปานกลางมีถึงร้อยละ 57.1 (จำนวน 4 รอยโรค) ไม่ดีร้อยละ 28.6 และ ดีพบน้อยสุดคิดเป็นร้อยละ 14.3, ชนิดผสม ส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ไม่ดียังร้อยละ 57.1 (จำนวน 4 รอยโรค) ปานกลางร้อยละ 28.6 และ ดีมากพบน้อยสุดคิดเป็นร้อยละ 14.3, ชนิดอะโครเฟเซีย อยู่ ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 50.0 เท่ากันกับการตอบสนองในเกณฑ์ไม่ดี, และชนิดวัลกาลิส อยู่ในเกณฑ์ไม่ดีและดีเท่านั้นอย่างละร้อยละ 50.0

พิจารณาตามชนิดรอยโรคต่างขาว และตำแหน่งรอยโรคต่างขาว ด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) พบว่าชนิดต่างขาวทุกชนิดที่เกิดบริเวณศีรษะกับลำคอกมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมด (ร้อยละ 100) แต่การสร้างสีอยู่ในเกณฑ์ที่ต่างกัน โดยการสร้างสีที่ได้ผลอยู่ในเกณฑ์ดีมาก คือ ชนิดโฟคอล (จำนวน 4 รอยโรค) พบเป็นร้อยละ 57.1 ชนิดผสม (จำนวน 1 รอยโรค) ร้อยละ 33.3 ชนิดอะโครเฟเซีย (จำนวน 1 รอยโรค) ร้อยละ 100 ตามลำดับ ส่วนรอยโรคต่างขาวชนิดต่างๆบริเวณลำตัวกับรยางค์โดยส่วนใหญ่ตอบสนองโดยการสร้างสีได้บ้างแต่อยู่ในเกณฑ์ไม่ดีและปานกลางเท่านั้น

พบว่าในการศึกษาการใช้ยาทาโครลิมุสมีการตอบสนองในทุกรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดขึ้น (Pattern of repigmentation)⁽⁸³⁾ และพบได้ว่าการสร้างสีแบบกระจายทั่วไป (Diffuse repigmentation) มากที่สุดถึง 7 รอยโรคคิดเป็นร้อยละ 33.3 รองลงมาพบในรูปแบบการสร้างสี

บริเวณขอบของรอยโรค (Marginal repigmentation) จำนวน 6 รอยโรคคิดเป็นร้อยละ 28.6 และแบบที่มีการสร้างสีรอบรูเปิดของเส้นขน (Perifollicular repigmentation) จำนวน 6 รอยโรคคิดเป็นร้อยละ 28.6 เท่ากัน และที่พบน้อยสุดเป็นแบบผสม (Combined repigmentation) จำนวน 2 รอยโรคคิดเป็นร้อยละ 9.5

การประเมินผลการรักษารอยโรคต่างขาโดยพิจารณารูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค สามารถจำแนกตามชนิดรอยโรคต่างขา และตำแหน่งรอยโรค พบว่าชนิดรอยโรคต่างขาไม่มีความแตกต่างในรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดขึ้น ต่างกับตำแหน่งรอยโรคที่พบว่ารอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอดตอบสนองโดยการสร้างสีในได้ทุกรูปแบบ โดยเฉพาะแบบที่มีการสร้างสีรอบรูเปิดของเส้นขน (Perifollicular repigmentation) ซึ่งไม่พบในบริเวณรยางค์ที่มีการตอบสนองในรูปแบบของการสร้างสีบริเวณขอบรอยโรค (Marginal repigmentation) ทั้งหมด

พบว่าการสร้างสีจะเริ่มปรากฏขึ้นประมาณสัปดาห์ที่ 1-8 ของรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอ ในขณะที่รอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์จะเกิดขึ้นช้ากว่า คือ ประมาณสัปดาห์ที่ 8-14 โดยความเร็วของการสร้างสีจะเกิดขึ้นได้ดีในช่วง 8 สัปดาห์แรกหลังเริ่มทายา ซึ่งรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอจะมีความเร็วของการสร้างสีเร็วกว่ารอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์ โดยพบผู้ป่วยหนึ่งคนที่มีรอยโรคบริเวณหน้าผากมีการสร้างสีเกิดขึ้นอยู่ในเกณฑ์ดีมากตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 หลังเริ่มทายา หลังจากนั้นการสร้างสีเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ (Complete repigmentation) ในระยะเวลา 12 สัปดาห์

การประเมินผลผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากที่ใช้ยาทาโครลิมุส ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับผู้ป่วย 20 คน พบว่าเกิดผลข้างเคียงทั้งสิ้น 3 คน คิดเป็นร้อยละ 15 ผลข้างเคียงที่พบคือ อาการแสบร้อน (Burning and stinging sensation) พบได้ในผู้ป่วยจำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 10.0 ตุ่มน้ำใส (vesicles) เกิดขึ้นหลังจากที่ได้มีการรักษาโดยใช้ยาทาโครลิมุส ซึ่งพบในผู้ป่วย 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.0 อาการข้างเคียงดังกล่าวมีความรุนแรงเล็กน้อยโดยผู้ป่วยและผู้ปกครองเห็นด้วยว่าไม่จำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากอาการดังกล่าวมีระยะเวลาที่มีอาการจนกระทั่งอาการหายไปเพียง 3-4 วันเท่านั้น

อาการข้างเคียงอื่นดังเช่น อาการคัน, ผิวหนังฝ่อ (Skin atrophy), ผิวหนังสีจางลง (Hypopigmentation), ผิวหนังแตกลาย (Striae), หรือเส้นเลือดฝอยขยาย (Telangiectasia) นั้นไม่พบในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

เมื่อนำผลการวิจัยนี้ไปเปรียบเทียบกับประสิทธิผลของการวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและได้รับการรักษาด้วยยาทาโครลิมุสในรูปขี้ผึ้งที่ระดับความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ดังตามที่มีรายงานในต่างประเทศ ดังแสดงในตาราง 23

ตาราง 23 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการวิจัยนี้กับที่มีรายงานในต่างประเทศ

ข้อมูลและประสิทธิผล	Siriwattanagate R. (2007)	Veronica Lepe. (2003)	Silverberg NB. (2004)	Grimes PE. (2004)
จำนวนผู้ป่วย (คน)	20	20	57	19
ระยะเวลาการวิจัย	24 สัปดาห์	8 สัปดาห์	12 สัปดาห์	24 สัปดาห์
ไม่มีการตอบสนอง	ร้อยละ 5	ร้อยละ 10.0	ร้อยละ 11.0	ร้อยละ 11.0
มีการตอบสนอง*	ร้อยละ 95	ร้อยละ 90.0	ร้อยละ 89.0	ร้อยละ 89.0
-ดีมาก	ร้อยละ 23.8	ร้อยละ 27.0	-	-
-ดี	ร้อยละ 19	ร้อยละ 22.0	-	ร้อยละ 31.0
-ปานกลาง	ร้อยละ 33.3	ร้อยละ 27.0	-	ร้อยละ 42.0
-ไม่ดี	ร้อยละ 23.8	ร้อยละ 22.0	-	ร้อยละ 27.0
การตอบสนองที่ศีรษะกับลำคอ				
มากกว่าร้อยละ 0	ร้อยละ 100	-	ร้อยละ 89.0	-
มากกว่าร้อยละ 75	ร้อยละ 31.3	-	-	ร้อยละ 68.0
ผลข้างเคียง	ร้อยละ 15	ร้อยละ 10	ร้อยละ 3.5	เล็กน้อย

* หมายถึง มีการสร้างสสิเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 0 ขึ้นไป (At least partial response)

จากตาราง 23 เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการวิจัยนี้กับรายงานที่ผ่านมาพบว่า ประสิทธิผลของยาทาโครลิมูสกับการรักษาต่างขาของการวิจัยครั้งนี้ใกล้เคียงกับรายงานต่างที่ผ่านมา แต่มีบางอย่างที่แตกต่างกันไปบ้าง อธิบายได้จากกลุ่มการศึกษาที่แตกต่างกันซึ่งการศึกษาในครั้งนี้มีรอยโรคส่วนใหญ่เป็นชนิดโฟโคลมากกว่าแต่การศึกษาอื่นพบเป็นชนิดวัลกาลิสเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนั้นการศึกษานี้มีระยะเวลาการศึกษาที่นานกว่า ส่งผลให้พบว่าการตอบสนองมากกว่า การศึกษาที่ใกล้เคียงกันของ Veronica Lepe. ในปีค.ศ.2003 ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับการใช้ยาโคลเบทาซอลความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (0.05% Clobetasol propionate Cream) ในการรักษาโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็กจำนวน 20 รายเหมือนกัน แต่ใช้เวลาศึกษาเพียง 2 เดือน ส่วนการศึกษาของ Grimes PE. และ Silverberg NB. พบว่าใกล้เคียงกันมาก ในงานวิจัยนี้พบว่าการตอบสนองที่ศีรษะกับลำคอในการสร้างสสิได้ทั้งหมด มากกว่าการศึกษาของ Silverberg NB. ที่พบการสร้างสสิร้อยละ 89 เป็นเพราะการศึกษานี้ยาวนานกว่าการศึกษาของ Silverberg NB. และการตอบสนองที่อยู่ในเกณฑ์ดีมากกว่าร้อยละ 75 ที่บริเวณศีรษะกับลำคอปพบร้อยละ 31.3 ต่างกับการศึกษาของ Grimes PE. ที่พบร้อยละ 68 อาจเกิดจากการที่ชนิดของต่างขาที่ต่างกันซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นวัลกาลิสแต่ในการศึกษานี้เป็นชนิดโฟโคล เซกเมนดอล และผสม ทั้งยังมีแบบชนิดอะโครเฟเซียลซึ่งยาก

ต่อการรักษา ส่วนปัจจัยอื่นๆที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของยา เช่น สภาพภูมิอากาศ ชนิดของสีผิว และอายุเมื่อเริ่มรักษา อาจมีผลทำให้ประสิทธิผลที่ได้แตกต่างกันไปบ้างได้

เมื่อนำประสิทธิผลทั้งหมดที่ประเมินได้ ทั้งจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง และวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) สามารถบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดี (Good Prognosis) ของต่างขาวในเด็กกับการรักษาด้วยยาทาโครลิมุสได้ ดังนี้

1. ตำแหน่งของรอยโรค พบว่าต่างขาวที่เกิดขึ้นบริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอ จะพบการสร้างสีมากกว่าที่พบบริเวณลำตัวและแขนขา เนื่องจาก

1.1 จำนวนของเซลล์เมลานोไซท์จะแตกต่างกันในแต่ละส่วนของร่างกายคนๆเดียวกัน โดยพบว่าใบหน้าจะมีเซลล์เมลานोไซท์หนาแน่นที่สุด คือ 2,900 เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตร ขณะที่บริเวณลำตัวและแขนมีเซลล์เมลานोไซท์น้อยที่สุด คือ 1,100-1,250 เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตร

1.2 บริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอเป็นบริเวณที่ได้รับแสงแดด (Sun Exposed Areas) มากกว่าบริเวณลำตัวกับแขนขา ซึ่งพบว่าแสงอัลตราไวโอเล็ต จะไปกระตุ้นการสร้างเม็ดสี (Melanogenesis) และ การเพิ่มจำนวนขึ้นของเซลล์เมลานोไซท์⁽⁸⁵⁾

2. เส้นขนหรือผมบริเวณรอยโรคยังมีสีปกติ (No Hair Involvement) ซึ่งแสดงว่าเซลล์เมลานอไซท์ที่บริเวณเยื่อหุ้มปลอกขนด้านนอก (Outer Root Sheath) ยังทำงานเป็นปกติอยู่ โดยพบว่าเซลล์เมลานอไซท์บริเวณเยื่อหุ้มปลอกขนด้านนอกเมื่ออยู่ในภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้น เซลล์เมลานอไซท์จะไม่สร้างเม็ดสี แต่เมื่อใดก็ตามที่เซลล์เมลานอไซท์ถูกกระตุ้น จะทำให้มีการสร้างเม็ดสีขึ้นและส่งเม็ดสีดังกล่าวไปให้กับเซลล์เคอราติโนไซท์ที่อยู่ล้อมรอบ ณ บริเวณรอยโรค ทำให้เกิดการสร้างสีขึ้นรอบรูเปิดของเส้นขน (Perifollicular Repigmentation) โดยเชื่อว่ายาทาโครลิมุสซึ่งเป็น Immunomodulator สามารถส่งสัญญาณบางอย่างไปกระตุ้นเซลล์เมลานอไซท์ได้ ขณะเดียวกันตัวเซลล์เมลานอไซท์เองก็สามารถกระตุ้นตัวมันเองได้ แล้วเกิดการสร้างสีขึ้นเอง จึงอธิบายได้ว่าทำไมรอยโรคต่างขาวสามารถหายได้เองโดยที่ไม่ได้มีการรักษาใดๆ (พบอุบัติการณ์การหายได้เองของโรคร้อยละ 6-44)⁽⁸⁶⁾

3. ชนิดของต่างขาว พบว่าชนิดโฟลิโกลมีการตอบสนองในการสร้างสีได้ดีมากแสดงว่ารอยโรคที่ไม่รุนแรงมากนั้นยังคงมีเซลล์เมลานอไซท์และเซลล์เคอราติโนไซท์ในบริเวณรอยโรคเหลืออยู่มากกว่า เนื่องจากมีผู้พบว่ายาทาโครลิมุสนั้นสามารถกระตุ้นเซลล์เมลานอไซท์และเซลล์เคอราติโนไซท์ทั้งในบริเวณรอยโรคและบริเวณข้างเคียงให้เกิดการสร้างสีใหม่ได้ และอาจสันนิษฐานว่าสาเหตุของการเกิดต่างขาวชนิดที่ไม่ใช่เซกเมนตอลนี้ สัมพันธ์กับทฤษฎีการเกิดโรคต่างขาวแบบทฤษฎีอะไดอิมมูนและทฤษฎีทำลายตัวเอง ขณะที่ต่างขาวชนิดเซกเมนตอลที่ส่วนใหญ่ในกสศศึกษาไม่พบการตอบสนองในการสร้างสีนั้นสัมพันธ์กับทฤษฎีประสาทมากกว่า ดังนั้นเมื่อเรานำยาทาโครลิมุสซึ่งเป็น Immunomodulator มาใช้รักษาต่างขาว โดยยาจะไปยับยั้งการทำงานของไซโตทอกซิก ที ลิมโฟไซท์ (Cytotoxic T lymphocyte Reactions) ที่นำไปสู่การทำลายเซลล์เมลานอไซท์และการสังเคราะห์เมลานิน จึงได้ผลกับต่างขาวชนิดที่ไม่ใช่เซกเมนตอลมากกว่า โดยเฉพาะชนิดโฟลิโกล

ดังนั้นการกระตุ้นการสร้างสีของยาทาโครลิมูสน่าจะเกี่ยวข้องกับกลไกของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย, และการกระตุ้นเซลล์เมลานोไซต์และเซลล์เคอราติโนไซต์ทั้งในบริเวณรอยโรคและบริเวณข้างเคียงให้เกิดการสร้างสีใหม่

ส่วนการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Poor Prognosis) ในการรักษาต่างขาวในเด็กกับการรักษาด้วยยาทาโครลิมูส ได้แก่

1. รอยโรคที่เกิดบริเวณสำคัญกับร่างกาย โดยพบการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดอยู่ในเกณฑ์ไม่ดี ดังเหตุผลที่ได้กล่าวมาแล้วในข้อ 1 ของการพยากรณ์โรคที่ดี

2. เส้นขนหรือผมบริเวณรอยโรคมีสีขาว (Leukotrichia) ดังเหตุผลที่ได้กล่าวมาแล้วในข้อ 2 ของการพยากรณ์โรคที่ดี

ผลข้างเคียงที่เกิดหลังจากการทายาโครลิมูส

พบว่ามียellow 15 เท่านั้นทั้งที่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีผิวหนังบอบบางกว่า โดยพบว่าผู้ป่วยจำนวน 3 คน ที่พบผลข้างเคียง คือ ความรู้สึกแสบร้อน (Burning and stinging sensation) ซึ่งพบในผู้ป่วย 2 คน คนพบว่าไม่รุนแรงจนต้องหยุดยา และยังหายเองได้ร่วมด้วย ส่วนอีกอาการที่พบในผู้ป่วยหนึ่งคือ ตุ่มน้ำใส (Vesicles) ที่เป็นๆหายๆได้เองในช่วงแรกนั้นคาดว่าจะเกิดจากการระคายเคืองในช่วงแรก เนื่องจากการทายาของผู้ป่วยที่ไม่สม่ำเสมอในตอนแรก เมื่อได้รับคำแนะนำให้ใช้ยาในปริมาณไม่มากนักอาการนี้พบว่ามีไม่กลับมาเป็นอีก แต่ทั้งหมดไม่พบมีอาการที่รุนแรงเช่น ผิวหนังผ่อ ผิวหนังสีจางลง ผิวหนังแตกลาย และเส้นเลือดฝอยขยาย ดังในการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานๆติดต่อกัน จึงสรุปได้ว่ายาทาโครลิมูสมีความปลอดภัยสูงด้วยผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง

การศึกษานี้ได้นำวิธีการวัดที่ได้คิดขึ้นคือ วิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) ทำการประเมินประสิทธิภาพผลร่วมกันกับการประเมินภาพถ่ายโดยแพทย์ แล้วทำการทดสอบความสอดคล้องกันของเครื่องมือ (measurement of agreement) ซึ่งพบว่ามีความสอดคล้องกันเป็นส่วนใหญ่ ด้วยค่า $K = 0.549$ อธิบายในภาคผนวก จ โดยต่างกันบางส่วน เนื่องจากการวัดด้วยวิธีนี้มีความละเอียดกว่าการวัดประเมินจากภาพถ่ายรอยโรค ซึ่งสามารถแยกผู้ป่วยที่ไม่พบมีการตอบสนองด้วยตาจากการประเมินโดยแพทย์ได้ และทำให้แยกได้ชัดเจนมากขึ้นว่าผู้ป่วยได้ผลในการรักษามากน้อยเพียงใดเนื่องจากเป็นการวัดที่รอยโรคจริง แต่วิธีการประเมินนี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากหากรอยโรคมีความรุนแรงและมีการกระจายของรอยโรคมมาก อาจเกิดความคลาดเคลื่อนในการวัดได้ และการวัดนี้ยังต้องอาศัยความชำนาญและใช้เวลาในการประเมินเพื่อให้เกิดความแม่นยำมากขึ้น เมื่อได้ค้นคว้าหาวิธีการในการประเมินประสิทธิภาพการรักษาต่างขาวพบได้ว่าปัจจุบันยังมีปัญหาในการประเมินประสิทธิภาพการรักษาต่างขาว ซึ่งที่ผ่านมาได้มีผู้คิดวิธีการอื่นเพื่อพัฒนาวิธีการประเมินผล เช่นการประเมินวัดด้วยวิธีการคำนวณพื้นที่ (Vitiligo area scoring index: VASI)⁽⁸⁷⁾ ที่มีในการวิจัยการใช้แสงอัลตราไวโอเลตบีช่วงคลื่นแคบ (Narrowband UVB) ในการรักษาต่างขาว ในปี ค.ศ. 2004 โดย Hamzavi I และคณะ⁽⁸⁷⁾ แต่ยังมีการใช้กันน้อยและยังคงต้องใช้การประเมินอันดับโดยดูจากลักษณะการหายไปของสี (depigmentation visual scale) และ

ในปี ค.ศ. 2005 Delwar Hossain DD⁽⁸⁸⁾ ได้ตีพิมพ์วิธีการประเมินการรักษาต่างขาว โดยแบ่งสเกล (Assessment scale) โดยการใช้การเปลี่ยนแปลงของสีการเปลี่ยนแปลงของขนาด และ การสร้างสีตรงรู ขุมขน (Folliculocentric repigmentation) และได้เสนอวิธีการนี้แต่ยังไม่พบในการนำมาประเมินในการวิจัยต่างๆ ดังนั้นวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) ใน การศึกษานี้อาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีประโยชน์ในการนำมาใช้ทำการประเมินประสิทธิผลการรักษา ต่างขาวได้โดยเฉพาะในการศึกษาทดลอง

สรุป

ประสิทธิผลของยาทาโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง ในการรักษาต่างขาวใน เด็ก พบว่าต่างขาวที่เกิดขึ้นบริเวณศีรษะกับลำคอพบมีการสร้างสีเกิดขึ้นมากกว่าที่พบบริเวณลำตัวกับ รยางค์ และพบว่าต่างขาวชนิดโฟโคล พบการสร้างสีอยู่ในเกณฑ์ที่ดีมากได้ และต่างขาวที่ไม่ใช้ชนิด เซกเมนตอล พบว่ามีผลการตอบสนองได้ดีด้วยเช่นกันแต่มีความแตกต่างกันมาก

ผลสรุปของการใช้ยานี้รักษาต่างขาวในเด็ก จัดอยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงดีมาก และเหมาะ ที่จะใช้กับรอยโรคที่เกิดขึ้นบริเวณศีรษะกับลำคอ โดยเฉพาะถ้าเป็นต่างขาวชนิดโฟโคลจะ ตอบสนองได้ดีที่สุด ขณะเดียวกันผลข้างเคียงที่พบนับว่าไม่รุนแรง ดังนั้นจึงอาจพิจารณาใช้ยานี้ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่มีผิวหนังบอบบาง และมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้ง่ายเมื่อใช้กับยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรืออาจสลับใช้เพื่อลดปัญหาที่คาดว่าจะเกิดจากการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ใน ผู้ป่วยเด็กเล็ก หรือเป็นทางเลือกให้กับผู้ป่วยในกรณีที่การรักษาแบบเดิมนั้นไม่ได้ผล

ข้อดีของการใช้ยาทาโครลิมูส

1. มีความปลอดภัยในการใช้ โดยผลข้างเคียงที่พบได้น้อยและไม่รุนแรง และหายได้เอง
2. ประสิทธิภาพในการนำมาใช้รักษาต่างขาวในบริเวณศีรษะและลำคอ เนื่องจากผลที่ได้อยู่ใน เกณฑ์ที่ดีมากได้ นอกจากนี้ที่บริเวณใบหน้าเป็นบริเวณที่บอบบางด้วย
3. สะดวกในการใช้ยาเนื่องจากผู้ป่วยเด็กมีโอกาสสัมผัสยาได้น้อย เนื่องจากอาจถูออกเอง หรือมีเหงื่อออกขณะเล่น การใช้ยาอยู่ในรูปขี้ผึ้ง ทำให้ติดผิวได้เป็นเวลานานกว่าเมื่อเทียบกับยาใน รูปครีมหรือโลชั่น

ข้อเสียของการใช้ยาทาโครลิมูส

1. ยายังมีราคาแพงเมื่อเทียบกับยาทาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในปริมาณที่ใช้รักษาเท่าๆกัน
2. ยาอยู่ในรูปขี้ผึ้ง ทำให้รู้สึกเหนียวบริเวณที่ทายา

สำหรับวิธีการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement: VAM) พบว่า เป็นวิธีการหนึ่งในการประเมินรอยโรคจริงได้มากกว่าการกะประมาณโดยแพทย์ซึ่งไม่สามารถวัด เป็นตัวเลขได้ชัดเจน แต่การวัดด้วยวิธีดังกล่าวพบว่ามีข้อจำกัดการใช้เนื่องจากต้องใช้เวลาในการ วัดนาน และผู้วัดต้องกำหนดจุดอ้างอิงในการวัดร่วมด้วยเพื่อความแม่นยำของผลที่ได้

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาทดลองในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้น และมีความหลากหลายของชนิดและตำแหน่งที่เกิดต่างขา เพื่อหาสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดต่างขา อันจะนำมาสู่วิธีการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป
2. ควรมีการศึกษาทดลองเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยานี้กับยามาตรฐานตัวอื่นๆ ทั้งการรักษาด้วยการใช้ยาหรือการรักษาทางเลือก เพื่อหาวิธีที่ดีที่สุดหรือใช้ควบคู่กันหลายๆวิธี (Combination Therapy) เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น
3. ควรมีการศึกษาทดลองการใช้นานี้เป็นระยะเวลานานขึ้น เพื่อติดตามผลการรักษาหลังจากที่รอยโรคมีการสร้างสีเกิดขึ้นจนเต็มและผู้ป่วยหยุดทายาแล้ว เพื่อดูการคงที่ (Stability) ของสีที่เกิดขึ้น ร่วมกับการกลับเป็นซ้ำ (Recurrent) ที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลัง
4. ควรมีการศึกษาทดลองการใช้นานี้เป็นระยะเวลานานขึ้น ในกรณีของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ปานกลางขึ้นไป เพื่อดูแนวโน้มของการสร้างสีที่อาจเพิ่มขึ้น รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลัง
5. ควรทำการศึกษาในระดับที่สามารถตอบคำถามกลไกในการสร้างสีของยา อันจะนำมาสู่วิธีการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป
6. การประเมินประสิทธิภาพในการรักษาต่างขาด้วยวิธีการวัดขนาดพื้นที่บนรอยโรคต่างขา (Vitiligo area measurement; VAM) สามารถนำไปใช้ได้หากมีการศึกษาและใช้ตัวอย่างผู้ป่วยให้มากขึ้น

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Rebat M. Halder. Childhood Vitiligo. *Clinics in Dermatology* 1997;15:899-906.
2. Lerner AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959;32:285-310.
3. Grimes PE. Vitiligo; an overview of therapeutic approaches. *Dermatol Clinic* 1993;11(2):325-8.
4. Jean-Paul Ortonne, Philippe Bahadoran, Thomas B. Fitzpatrick. Hypomelanoses and Hypermelanoses. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003. p.839-47.
5. Hann SK, Nordlund JJ: Definition of Vitiligo. In: *Vitiligo* edited by SK Hann, JJ. Nordlund. London, Blackwell Science, 2000; p.3.
6. Poster J, Hill-Beuf A, Nordlund JJ, Lerner AB. Psychological reaction to chronic skin disorders: a study of patients with vitiligo. *Gen Hosp Psychiatry*. 1984;6:294-301.
7. Lepoole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(1):3-14.
8. Shaffrali F, Gawkrödger D. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(8): 575-9.
9. Naughton GK, Eisinger M, Bystryń JC. Antibodies to normal melanocytes in vitiligo. *J Exp Med* 1983;158:246-51.
10. Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ. Identification of epitopes on tyrosinase which are recognized by autoantibodies from patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1999;113:267-71.
11. Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994;131:160-5.
12. Lerner AB. On the etiology of vitiligo and gray hair. *Am J Med* 1971;51:141-7.
13. Abdul Hameed, Zahida Rani, Atif Hasnain Kazmi. Vitiligo: new etiology-based treatments. *J Pakistan Association of dermatologists* 2005;15:252-260
14. Morman MR. Possible side effects of topical steroids. *Am Fam Physician* 1981;23:171-4.
15. Joseph Morelli. Vitiligo. In: Lawrence A. Schachner, Ronald C. Hansen. *Pediatric Dermatology*. 3th ed. 2003;p.513-16.

16. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of pigmentation. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1993. p.903-95.
17. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JG. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983;81:540-2.
18. Dawber RPR. Clinical association of vitiligo. *Postgrad Med J* 1970;46:276.
19. Irvine WJ, Barnes EW. Addison's disease, ovarian failure and hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 1975;4:397.
20. Grunnet L. Vitiligo and pernicious anemia. *Arch Dermatol* 1970;101:82.
21. Demis J, Weiner MA. Alopecia universalis, onychodystrophy and total vitiligo. *Arch Dermatol* 1963;88:131.
22. Goldstein E, Haberman HF, Menon IA, Pawlowski D. Non-Psoralen Treatment of Vitiligo. *Int J Dermatol* 1992;31:229-36.
23. Thomas PH. Prednisolone Causing Amelioration of Both Vitiligo and Chronic Active Hepatitis. *Brit J Hosp Med* 1987;464.
24. Plott RT, Wagner RF. Modern Treatment Approaches to Vitiligo. *Cutis* 1990;45:311-6.
25. Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 145(3):476-9.
26. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA-sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197:167-70.
27. Goldstein E, Haberman HF, Menon IA, Pawlowski D. Non-Psoralen Treatment of Vitiligo. Part 2. *Int J Dermatol* 1992;31:314-9.
28. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloti BJ. Oral Cyclosporine in the Treatment of Inflammatory and Noninflammatory Dermatoses. *Arch Dermatol* 1990;126:339-50.
29. Mohammad A. Vitiligo Repigmentation with Anapsos (*Polypodium Leucotomos*) (letter). *Int J Dermatol* 1989;28:479.
30. Parrish JA, Fitzpatrick TB. Photochemotherapy of Vitiligo. *Arch Dermatol* 1976;112: 1513-4.
31. Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: Where do we stand. *Pigment Cell Res* 1993;6:61-72.
32. Kao CH, Yu HS. Comparison of the Effect of 8-Methoxypsoralen (8 MOP) plus UVA (PUVA) on Human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol* 1992;98:734-40.
33. Ortonne JP. Psoralen Therapy in Vitiligo. *Clin Dermatol* 1989;7:120-35.

34. Antoniou C, Katsambas A. Guidelines for the Treatment of Vitiligo. *Drugs* 1992;43:490-8.
35. Antoniou C, Schulpis H, Michas T. Vitiligo Therapy with Oral and Topical Phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol* 1989;28:545-47.
36. Siddiqui AH, Stolk LML, Bhaggoe R. L-Phenylalanine and UVA Irradiation in the Treatment of Vitiligo. *Dermatology* 1994;188:215-8.
37. Schallreuter KU, Wood IM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with shorter UVB exposure: 9 case study on 33 patients. *Dermatology* 1995;190:223-9.
38. Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin* 2000;18(1):79-89.
39. Nihei Y, Nishibu A, Kaneko F. Suplatast tosilate, a new immunoregulator, is effective in vitiligo treatment. *J Dermatol* 1998;25:250-5.
40. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting & prospective study of 1,000 patients. *Dermatology* 1999;198:133-9.
41. Van Geel N, Ongenae K, Naeyaert IM. Surgical techniques for vitiligo, A review *Dermatology* 2001;202(2):162-6.
42. Mutalik S, Ginzvurg A. Surgical management of stable vitiligo. A review with personal experience. *Dermatol Surg* 2000;26(3):248-54.
43. Kiistala U, Mustakallio KK. In Vitro Separation of Epidermis by Production of Blisters. *Lancet* 1964;1:1444-5.
44. Suvanprakorn P, Dee-Ananlap S, Pongsomboon C, Klaus SN. Melanocyte Autologous Grafting for Treatment of Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:968-74.
45. Falabella R, Escobar C, Borrero I. Transplantation of In vitro-Cultured Epidermis 50. Bearing Melanocytes for Repigmenting Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:257-64.
46. Lerner AB. Repopulation of Pigment Cells in Patients with Vitiligo (Editorial). *Arch Dermatol* 1988;124:1701-2.
47. Lontz W, Olson MJ, Moellmann G, Lerner AB. Pigment Cell Transplantation for Treatment of Vitiligo: A Progress Report. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:591-7.
48. Zachariae H, Zachariae C, Deleuran B, Kristensen P. Autotransplantation in Vitiligo: Treatment with Epidermal Grafts and Cultured Melanocytes. *Acto Derm Venereal (Stockh)* 1993;73:46-8.

49. Falabella R, Escobar C, Borrero I. Transplantation of In vitro-Cultured Epidermis Bearing Melanocytes for Repigmenting Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:257-64.
50. Lerner AB. Repopulation of Pigment Cells in Patients with Vitiligo (Editorial). *Arch Dermatol* 1988;124:1701-2.
51. Lontz W, Olson MJ, Moellmann G, Lerner AB. Pigment Cell Transplantation for Treatment of Vitiligo: A Progress Report. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:591-7.
52. Hatchome N, Kato T, Tagami H. Therapeutic Success of Epidermal Grafting in Generalized Vitiligo is Limited by the Koebner Phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:87-91.
53. Tsuji T, Hamada T. Topically Administered Fluorouracil in Vitiligo. *Arch Dermatol* 1983;119:722-7.
54. Tharp M. Calcineurin Inhibitors. *Dermatologic Therapy* 2003;15:325-332.
55. Lisa A.Beck, MD. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: A clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:165-170.
56. Dunn C, Wagstaff A, Peny CM, Plosker GL, Goce KI. Cyclosporine: An updated review of the pharmacokinetic properties, Clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation. *Drugs* 2001;61:11-3.
57. Noursari C, Anhalt G. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA and Katz SI, editors. *Dermatology in General medicine*. 6th edition New York: McGraw- Hill; 2003: p. 2448-55.
58. Grebenau MD. Drug interaction. In: *Cyclosporine manual* 2004;1-43.
59. Ho VC, Griffiths CE. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
60. Berth-Jones J, Henderson CA. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-30.
61. Lowe NJ, Wieder JM. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: Effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:710-19.
62. Bourke JF, Berth-Jones J, Holder J, Grabam-Brown RAC. A new microemulsion formulation of cyclosporine (Neoral) is effective in the treatment of cyclosporine-resistant dermatoses. *Br J Dermatol* 1996;134:777-9.

63. Korkij W. Topical immunomodulator. In: Intarakamthonchai T, Saunkratai C, editors. Highlights in clinical medicine. Bangkok: Chulalongkorn university printing house; 2004. p. 50-54.
64. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Therapy* 1998;5:74-84.
65. Marsland AM, Griffiths CEM. Therapeutic potential of macrolide Immunosuppressants in dermatology. *Expert Opin Investig Drug* 2004;13:125-37.
66. Singalavanija S. Topical Immunomodulators in Atopic Dermatitis. *Thai J Dermatol* 2003;19:175-83.
67. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: A review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002;62:817-40.
68. Van Leent EJM, Graber M, Thurston M. Effectiveness of the ascomycin Macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:805-9.
69. Luger T, Van Leent EJM, Graber M. SDZ ASM 981 : an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-94.
70. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroid topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J allergy Clin Immunol* 2003;111:1153-68.
71. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M. Safety and efficacy of pimecrolimu (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
72. Wahn U, Bos ID, Good field M. Flare reduction in eczema with Elidel (children) multicenter investigator study group efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:158.
73. Kapp A, Papp A, Bingham A. Long term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroidal antiinflammatory drug. *J allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
74. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *J Dermatol Br* 1998;139:992-6.
75. Wolff K, Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:643-55.

76. Lepe V, Moncada B, Castanedo JP, Terres MB, Carlos A, Antonio B, et al. A Double-blind Randomized Trial of 0.1% Tacrolimus vs 0.05% Clobetasol propionate for the Treatment of Childhood Vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;139:581-5.
77. Tanghetti EA. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo results of a prospective patient series. *Cutis* 2003;71:158-62
78. 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):760-6.
79. Kanwa AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(6):589-92.
80. 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(5):56-61.
81. Lan CCE, 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 epigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2005;153:498-505.
82. Soriano T, Grimes PE, Meraz M, Morris R. The Efficacy and Safety of Topical Tacrolimus in Patients with Vitiligo. *JAMA* 2005;293:730-5.
83. Davinder Parsd, MD, Roma Pandhi, MD, Sunil Dogra, MD, and Bhushad Kumar, MD. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:63-7
84. Urvi Pajavani BS, Naurin Ahmad MPH, Andrew Wiley MPH, Ross M. Levy MD, Roopal kundu MD, Anthhny J. Mancini MD, et al. The relationship between family medical history and childhood Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(2):238-244.
85. Staricco RG. Activation of amelanotic melanocytes in the outer root sheath of the hair follicle following ultraviolet exposure. *J Invest Dermatol* 1962;39:163-4.
86. Dutta AK, Mandal SB. A clinical study of 650 vitiligo cases and their classification. *Indian J Dermatol* 1969;14:103.
87. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol*. 2004;140(6):677-83.
88. Delwar Hossain DD. Assessment scale used in Vitiligo [letter]. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):1110-1.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

ตาราง แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทุกคนที่มาเข้าร่วมการวิจัยตามลำดับก่อน-หลัง

ลำดับที่/ เพศ	อายุ / ระยะเวลา	ชนิดต่างขา	ตำแหน่งรอย โรคที่รักษา	การประเมิน โดยแพทย์	การประเมิน โดยVAM
1 / หญิง	9 / 2	ไฟคอล	ใบหน้า	4	4.00
2 / หญิง	5 / 1	เชกเมนตอล	ใบหน้า	3	2.00
3 / หญิง	18 / 1	ไฟคอล	ใบหน้า	4	4.00
4 / หญิง	5 / 0.5	ไฟคอล	ใบหน้า	3	4.00
5 / หญิง	16 / 2	วัลการิส	ขาทั้ง 2 ข้าง	1	1.00
6 / หญิง	18 / 6	วัลการิส	ใบหน้าและ ลำคอ	2	3.00
7 / ชาย	8 / 2	ไฟคอล	ใบหน้า	2.00	3.00
8 / หญิง	7 / 0.5	ไฟคอล	ใบหน้า	4.00	4.00
9 / ชาย	11 / 4	ผสม	ใบหน้า, ขาซ้าย	4.00	2.00
10 / ชาย	10 / 0.5	เชกเมนตอล	ใบหน้า	3.00	3.00
11 / หญิง	10 / 4	อะโครเฟเซียล	ริมฝีปาก	4.00	4.00
12 / ชาย	16 / 1	เชกเมนตอล	ลำตัว	1.00	1.00
13 / ชาย	5 / 3	เชกเมนตอล	ขาซ้าย	.00	1.00
14 / หญิง	7 / 1	เชกเมนตอล	ลำตัว	1.00	2.00
15 / หญิง	9 / 1	อะโครเฟเซียล	ปลายเท้าขวา	1.00	1.00
16 / หญิง	10 / 8	ไฟคอล	ใบหน้า	2.00	2.00
17 / หญิง	11 / 6	ผสม	ใบหน้า, ปลาย เท้าทั้งสอง	1.00	1.00
18 / หญิง	5 / 0.5	ไฟคอล	ใบหน้า	2.00	3.00
19 / ชาย	10 / 6	เชกเมนตอล	ใบหน้า	2.00	2.00
20 / หญิง	11 / 1	ผสม	ใบหน้า, ลำตัว, ปลายมือ	1.00	1.00

ภาคผนวก ข
ตัวอย่างแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เรื่อง การศึกษาประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1
ในรูปขี้ผึ้งกับโรคต่างขาในเด็ก

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล...

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (Patient Demographic Information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

- | | |
|---|--------------|
| 1. วัน/ เดือน/ปี ที่เก็บข้อมูล..... | Date |
| 2. ชื่อ/ นามสกุล..... | Name |
| 3. Hospital Number | HN |
| 4. บ้านเลขที่..... | Address |
| เบอร์โทรศัพท์..... | Tel. |
| 5. เพศ1. ชาย 2. หญิง | Sex |
| 6. อายุ.....ปี | Age |
| 7. ระยะเวลาที่เป็นต่างขา (yr)ปี | Duration |
| 8. ประวัติคนในครอบครัวเป็นต่างขา 1. มี 2. ไม่มี | FH |
| 10. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดต่างขา | Aggravating |
|1. โรคของต่อมไทรอยด์ 2. โรคเบาหวาน | |
|3. Addison's Disease 4. ภาวะซีดชนิด Pernicious Anemia | |
|5. โรคผมร่วงเป็นหย่อม (Alopecia Areata) | |
| 11. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน | Previous tx. |
|1. เคย คือ 2. ไม่เคย | |
| 12. ชนิดของต่างขาจำแนกตามการกระจายตัวของรอยโรค | |
|1. Focal 4. Vulgaris | |
|2. Segmental 5. Universal | |
|3. Acrofacial 6. Mixed | |
| 13. จำแนกชนิดของสีผิวตาม Fitzpatrick skin type | Skin Type |
|1 2. 3 4. 5 6 | |

ภาคผนวก ค

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยและใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Inform Consent)

การวิจัยเรื่อง การศึกษาประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1

ในรูปขี้ผึ้งกับโรคต่างขาในเด็ก

เรียน อาสาสมัครทุกท่าน

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญจากแพทย์ให้เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขาในเด็ก ก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอเรียนให้ท่านผู้ปกครองและผู้ป่วยทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับท่านในการให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การรักษาโรคต่างขาในเด็กเป็นปัญหาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน การรักษาที่นิยมใช้ในขณะนี้คือ การรับประทานยาร่วมกับการฉายแสงและการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่เนื่องจากการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานจะก่อให้เกิดผลข้างเคียงหลายอย่าง นักวิจัยจึงศึกษาเพื่อพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพดี มีความปลอดภัยมากกว่ายากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ คือ ยาในกลุ่มแคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin inhibitor) ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ไซโคลสปอริน (Cyclosporine A; CsA), ทาโครลิมุส (Tacrolimus) และไพเมโครลิมุส (Pimecrolimus)

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยาตัวใหม่ในกลุ่มแคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์ คือ ทาโครลิมุส ที่จะนำมาใช้ร่วมกับหรือทดแทนยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เดิม ในการรักษาโรคต่างขา เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์และเป็นมาตรฐานใหม่ในการใช้ยาชนิดนี้ต่อไป

แพทย์จะแจ้งให้ท่านทราบและยินดีตอบคำถามต่าง ๆ ที่ท่านสงสัยโดยละเอียด

หากท่านตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ จะมีข้อปฏิบัติร่วมดังต่อไปนี้

1. ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการศึกษาหรือการทำการทดสอบ
2. แพทย์จะให้ใบแบบสอบถามกับท่าน ขอความกรุณากรอกข้อความเพื่อนำไปใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับจากแพทย์

ประการสำคัญที่ท่านควรทราบคือ ผลการศึกษานี้ใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยข้อมูลต่างๆจะถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์และมิได้มีการแพร่กระจายสู่สาธารณชน ขอรับรองว่าจะไม่มีการเปิดเผยชื่อของท่านตามกฎหมาย

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

แบบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ข้าพเจ้า.....ผู้ปกครองของ.....
ได้ศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และวิธีการวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขาในเด็ก และได้ซักถามข้อสงสัยกับแพทย์ผู้วิจัยแล้ว

ข้าพเจ้า ☐ ยินยอม ☐ ไม่ยินยอม เข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้

ลงชื่อ.....

()

วัน เดือน ปี

ภาคผนวก จ
การวัดความสอดคล้องในการประเมินผล

ตาราง แสดงข้อมูลรอยโรคที่มีการตอบสนองทั้ง 21 รอยโรคตามเกณฑ์การประเมินผลการสร้างสีจากทั้ง 2 วิธี คือ การประเมินภาพถ่ายรอยโรคโดยแพทย์ และการประเมินผลการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว (Vitiligo area measurement; VAM)

การประเมินภาพถ่ายรอยโรคโดยแพทย์	การประเมินผลการวัดขนาดพื้นที่รอยโรคต่างขาว				
	ดีมาก	ดี	ปานกลาง	ไม่ดี	รวม
	จำนวน	จำนวน	จำนวน	จำนวน	จำนวน
ดีมาก	5	0	0	0	5
ดี	1	1	2	0	4
ปานกลาง	0	3	4	0	7
ไม่ดี	0	0	1	4	5
รวม	6	4	7	4	21

Test of consistency (Cohen's Kappa)

$K = 0.549$

ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ - ชื่อสกุล

แพทย์หญิงรุ่งทิวา ศิริวัฒนเกตุ

วัน เดือน ปีเกิด

23 เมษายน 2519

สถานที่เกิด

จังหวัดกรุงเทพมหานคร

สถานที่อยู่ปัจจุบัน

243/64 ซอยลาดพร้าว 1 ถนนลาดพร้าว แขวงลาดยาว

เขตจตุจักร จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10900

ตำแหน่งหน้าที่การงานในปัจจุบัน

-

สถานที่ทำงานปัจจุบัน

-

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2537

มัธยมศึกษาตอนปลายโรงเรียนเซนต์จอห์น

พ.ศ. 2543

แพทยศาสตรบัณฑิต สาขาแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

พ.ศ. 2550

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาดิจิทัล

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ