

การทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิภาพผลของการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ใน
การรักษาผื่นโรคลูปัสอีรีทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์

นางสาวนุชจรินทร์ เตกะจรินทร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Efficacy of 595 nm pulsed-dye laser in the treatment of discoid lupus erythematosus

Miss Nucharin Tekacharin



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิภาพผลของการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ในการรักษาผื่นโรคลูปัสอีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์
โดย	นางสาวนุชจรินทร์ เตกะจรินทร์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ ดร. แพทย์หญิง รัชต์ธร ปัญจประทีป

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วิชรสินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ ดร. แพทย์หญิง รัชต์ธร ปัญจประทีป)

.....กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิง วรวรรณ ศิริชนะ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรพงษ์ มั่นสเกียรติ)

นุชจรินทร์ เตกะจรินทร์ : การทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ในการรักษาผื่นโรคลูปัสอีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (Efficacy of 595 nm pulsed-dye laser in the treatment of discoid lupus erythematosus) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. พญ. ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. ดร. พญ. รัชต์ธร ปัญจประทีป, หน้า.

ที่มา: เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีผลในการเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาการอักเสบและหลอดเลือด ดังนั้นจึงมีการนำมาทดลองใช้รักษาผื่นผิวหนังโรคลูปัสอีริทีมาโตซัสชนิดดิสคอยด์ ซึ่งมีการรายงานพบว่าได้ผลดี แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าว ส่วนใหญ่ยังเป็นในลักษณะการรายงานกลุ่มตัวอย่าง

วัตถุประสงค์: เพื่อต้องการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย เป็นการรักษาเสริมของผื่นผิวหนังโรคลูปัสอีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ โดยจัดทำเป็นลักษณะการวิจัยแบบมีการปิดบังทั้ง 2 ฝ่าย และมีการสุ่ม

วิธีการศึกษา: ผื่นลูปัสอีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์จำนวน 48 ผื่น จากผู้ป่วย 9 คน จะได้รับการสุ่มแบบบล็อก แบ่งเป็นผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์จริงในผื่นหนึ่งของร่างกาย ในขณะที่อีกผื่นจะถูกจัดเป็นผื่นควบคุม ผู้ป่วยทุกรายสามารถยังสามารถเข้ารับประทานอื่นๆได้ตามปกติ โดยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายดังกล่าวจะถูกใช้เป็นการรักษาเสริม แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่ใช้ มีขนาดความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, พลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร กระทำซ้ำทุกๆ 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 4 ครั้งติดต่อกัน ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินผลที่เริ่มต้นก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ผื่นแต่ละจุดจะได้รับ การถ่ายภาพ, วัดค่าค่าดัชนีความแดงและค่าดัชนีความขรุขระจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิวแอนทีรา(บริษัทมิราเวก, ประเทศไอร์แลนด์) รวมไปถึงการประเมินคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส และบันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา ภาพถ่ายในแต่ละครั้ง จะถูกนำมาประเมินเปรียบเทียบผลการรักษาโดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คนอีกครั้ง โดยให้คะแนนการดีขึ้นของผื่น

ผลการศึกษา: ค่าดัชนีความแดงและค่าดัชนีความขรุขระโดยเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิวแอนทีรา พบการลดลงของคะแนนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเมื่อเทียบกับผื่นควบคุมเมื่อสิ้นสุดการวิจัย ($p = 0.03$ และ $p = 0.03$ ตามลำดับ) เช่นเดียวกับคะแนนการดีขึ้นของผื่นในผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายดีกว่าผื่นควบคุมเมื่อสิ้นสุดการรักษา ($p = 0.024$) ในด้านดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัสพบว่า ผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีความรุนแรงของผื่นน้อยกว่าผื่นควบคุมแต่ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ เป็นที่น่าสนใจว่าผู้ป่วยมีเพียงอาการข้างเคียงจากการรักษาเพียงเล็กน้อยและชั่วคราว เช่น อาการแดงซึ่งจะค่อยๆจางลดลงหลังเวลาผ่านไปไม่เกิน 30 นาที

สรุปผล: เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายสามารถลดทั้งความแดง ความขรุขระของพื้นที่ผื่นในผื่นโรคลูปัสอีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์รวมทั้งทำให้ผื่นดีขึ้นโดยรวมเมื่อทำการประเมินโดยรวมเมื่อการรักษาเสร็จสิ้น ดังนั้น เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายจึงเป็นอีกทางเลือกการรักษาเสริมที่ดีสำหรับผื่นโรคลูปัสอีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ปีการศึกษา	2559	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5874040430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS / PULSED-DYE LASER

NUCHARIN TEKACHARIN: Efficacy of 595 nm pulsed-dye laser in the treatment of discoid lupus erythematosus. ADVISOR: ASST. PROF. PAWINEE RERKNIMITR, M.D., CO-ADVISOR: RATCHATHORN PANCHAPRATEEP, M.D., pp.

Background: Pulsed-dye laser (PDL) is known to exert inflammatory and vascular modulatory effects. Therefore it has been tried out as a treatment for chronic cutaneous lupus erythematosus i.e. discoid lupus erythematosus (DLE) with promising outcomes. However, the results were based mostly from case series.

Objective: To compare the efficacy and safety of PDL, as an adjunctive treatment for DLE in a double blinded, randomized, controlled fashion.

Material and Method: Forty-eight DLE lesions from nine patients were recruited in the study. The lesions on one side of the body were block-randomized into the treatment group and the other side served as a control. The patients could continue their systemic treatments as PDL was designed to be used as an adjunctive treatment. Treatments with the PDL (595nm), a spot size of 7 mm, pulse durations of 6 msec and fluences of 8 j/cm^2 were delivered in the treatment group every 4 weeks for 4 consecutive sessions while the lesions in the control group received a sham. The patients were evaluated at the baseline, week 4, 8, 12, 16, 24. Erythema index (EI) and Texture index (TI) were obtained and digital photographs were taken by Antera3D (Miravex, Ireland), and modified Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (mCLASI) was assessed in every visit. The digital photographs were later evaluated by 3-blinded dermatologists and Physician Global Assessment (PGA) scores were achieved. Moreover, side effects and patients' satisfaction score were also recorded.

Results: The lesions treated with the PDL demonstrated significantly decrease in EI and TI ($p = 0.03$ and 0.03 , respectively) at the end of the study. PGA also showed that a better improvement in the laser treated side since the first laser treatment until the end of the study ($p = 0.005$ at week 24). Though the improvement of the mCLASI in the treated side was also detected, it was not significant statistically. Interestingly, the side effects were mild and transient including erythema which disappeared within 30 minutes.

Conclusion: Improvements of the erythema and irregularity of DLE as well as an overall improvement can be achieved with PDL treatment. Therefore, it may serve as an adjunctive treatment option for DLE.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2016

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

ดร. แพทย์หญิงรัชต์ธร ปัญจประทีป

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดา มารดา น้องชาย เพื่อนและคนสนิท สำหรับคำแนะนำ
และกำลังใจที่มีให้ตลอดระยะเวลาที่ทำงานวิจัยชิ้นนี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฎ
สารบัญรูปภาพ.....	ฐ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฑ
สารบัญกราฟ.....	ฒ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ณ
บทที่1.....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective).....	6
1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS).....	7
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK).....	8
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION)	8
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION).....	9
1. การวินิจฉัยโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (Discoid Lupus Erythematosus; DLE)	9
4. การประเมินคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังโดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score)	13
5. การประเมินความพึงพอใจจากการรักษา (patient’s satisfaction) :.....	13

1.8 รูปแบบการวิจัย	15
1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	15
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	17
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	18
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (expected benefit and application) .	19
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และมาตรการการแก้ไข (obstacle and strategies to solve the problem).....	19
บทที่ 2	20
บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	20
ระบาดวิทยา (Epidemiology).....	20
การจำแนกชนิดของผื่นโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซัส ตามแบบของกิลล์เลียม (the Gillium classification of skin lesions associated with lupus erythematosus)	21
สาเหตุของการเกิดโรค (Etiology).....	23
พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)	26
การประเมินดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซัส (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CLASI).....	29
การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นทางจุลพยาธิวิทยาของผื่นภูมิแพ้ อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (histopathological findings in the discoid lupus erythematosus).....	32
การรักษาผื่นโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยใช้แสงเลเซอร์ชนิดต่างๆ	33
เลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser; PDL).....	35
บทที่ 3	44
วิธีดำเนินการวิจัย	44
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	44
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	46

3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	48
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	49
บทที่ 4	50
ผลการวิจัย	50
คุณลักษณะประชากร (ตารางที่ 2).....	50
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ.....	51
ดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรค lupus อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ (modified Cutaneous lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI)	56
ดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D®) ..	60
ดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D®) ..	64
คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่น lupus อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score).....	68
ผลข้างเคียงจากการรักษา (side effect from the treatment).....	71
ความพึงพอใจจากการรักษา (patient’s satisfaction)	72
บทที่ 5	73
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	73
อภิปรายผล.....	73
สรุปผล	79
จุดแข็งในการวิจัย	80
ข้อจำกัดของการวิจัย	81
ข้อเสนอแนะ	82
.....	83
รายการอ้างอิง	83
ภาคผนวก ก	88

ญ

หน้า

ภาคผนวก ข	89
ภาคผนวก ค	90
ภาคผนวก ง.....	91
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	92



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงค่าช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) ที่มีความเหมาะสมกับเนื้อเยื่อเป้าหมายต่างๆ (chromophore) และ ช่วงเวลาที่เนื้อเยื่อเป้าหมายใช้ในการคลายความร้อน (thermal relaxation time; TRT).....	36
ตารางที่ 2 แสดงสรุปข้อมูลการศึกษาในอดีต ที่ได้มีการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์	40
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	53
ตารางที่ 4 คะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ ของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม	56
ตารางที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ เป็นร้อยละระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 เปรียบเทียบระหว่างผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม [median percent change from baseline (IQR)].....	57
ตารางที่ 6 ค่าดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D [®]) ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม [ค่าเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)]	60
ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความแดงของผิว วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว.....	61
ตารางที่ 8 ค่าดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D [®]) ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม [มัธยฐาน(พิสัยระหว่างควอไทล์)].....	64
ตารางที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความขรุขระของผิว วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว	65
ตารางที่ 10 คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) ในสัปดาห์ก่อนการรักษา	

เทียบกับสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16, 24 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย
และกลุ่มควบคุม โดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คน [มีฐาน (พิสัยระหว่างควอ
ไทล์)]..... 68



สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 แสดงตัวอย่าง Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; CLASI	11
รูปที่ 2 แสดงเกณฑ์การให้คะแนนตาม modified Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI.....	11
รูปที่ 3 แสดงเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D [®]) และตัวอย่างการแสดงผลของเครื่องมือเมื่อทำการวัดค่าดัชนีความขรุขระและดัชนีความแดงของผิว.....	12
รูปที่ 4 แสดงตัวอย่างดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคคูปัส อิริทีมาโตซิส.....	31
รูปที่ 5 แสดงถึงลักษณะการชุมนุมของของเซลล์อักเสบต่างๆหนาแน่นบริเวณรอบๆเครือข่ายหลอดเลือดของผิวหนังทั้งชั้นลึกและชั้นตื้น รวมทั้งบริเวณรอบต่อมขน.....	32
รูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงเกิดเป็นช่องว่างที่ชั้นล่างสุดของหนังกำพร้า และมีการบางลงของผิวหนังชั้นมีซีวิต	33
รูปที่ 7 แสดงตัวอย่างภาพถ่ายจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D [®]) เมื่อทำการตั้งค่าวัดดัชนีความแดงของผิว (Erythema index; EI) ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย	63
รูปที่ 8 แสดงตัวอย่างภาพถ่ายจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D [®]) เมื่อทำการตั้งค่าวัดดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย	67
รูปที่ 9 แสดงตัวอย่างภาพถ่ายจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D [®]) เมื่อทำการตั้งค่าการถ่ายรูปเป็นแบบสามมิติ ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย	70
รูปที่ 10 แสดงตัวอย่างภาพถ่ายจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D [®]) เมื่อทำการตั้งค่าการถ่ายรูปเป็นแบบสามมิติ ในผื่นกลุ่มควบคุม	70

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของฝืนในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่เป็นร้อยละระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (median percent change from baseline) ในฝืนกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม.....	58
แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนค่าดัชนีความแดงของผิวเป็นร้อยละ ระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (median percent change from baseline) ในฝืนกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม.....	62
แผนภูมิที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนค่าดัชนีความขรุขระของผิวเป็นร้อยละ ระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (median percent change from baseline) ในฝืนกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม	66
แผนภูมิที่ 4 แสดงคะแนนการเปลี่ยนแปลงของฝืนลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) ในสัปดาห์ก่อนการรักษา เทียบกับสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16, 24 (มัธยฐาน) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม	69

สารบัญญกราฟ

กราฟที่ 1 แสดงคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของฝึนในโรคลูปัส อีริทีมาโตซัส เฉพาะที่ ของฝึนลูปัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในฝึนกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายละกลุ่มควบคุม.....	57
กราฟที่ 2 แสดงค่าดัชนีความแดงของผิว ของฝึนลูปัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในฝึนกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม (ค่าเฉลี่ย).....	61
กราฟที่ 3 แสดงค่าดัชนีความขรุขระของผิว ของฝึนลูปัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในฝึนกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม (มัธยฐาน).....	65

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

LE	Lupus erythematosus
DLE	Discoid lupus erythematosus
CCLE	Chronic cutaneous lupus erythematosus
ACLE	Acute cutaneous lupus erythematosus
SCLE	Subacute cutaneous lupus erythematosus
SLE	Systemic lupus erythematosus
TREX	TREX1 (three prime repair exonuclease
DNASE	Deoxyribonuclease
TLR	Toll-like receptor
IRF	Interferon regulatory factor
STAT	Signal transducer and activator of transcription
NFkB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
TNFAIP	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein
BANK	B-cell scaffold protein with ankyrin repeats
PTPN	protein tyrosine phosphatase, non- receptor type
ITGAM	Integrin, alpha M
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
VCAM	Vascular adhesion molecule

TNF	Tumor necrosis factor
IL	Interleukin
Hsp	Heat shock protein
iNOS	inducible nitric oxide synthase
EBV	Epstein-Barr virus
HMGB	High mobility group box protein
pDCs	Plasmacytoid dendritic cells
CCL	Chemokine (C-C motif) ligand
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) ligand
CXCR	Chemokine (C-X-C motif) receptor
TGF- β	Transforming growth factor-beta
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
mCLASI	modified Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
EI	Erythema index
TI	Texture index
PGA	Physician global assessment
PDL	Pulsed-dye laser
TRT	Thermal relaxation time

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

โรคผิวหนัง อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (discoid lupus erythematosus; DLE) จัดเป็นหนึ่งแขนงย่อย ในกลุ่มโรคผิวหนัง อีริทีมาโตซัส (lupus Erythematosus; LE) ซึ่งคนไข้ดังกล่าวจะมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านกรดนิวคลีอิก (Nucleic acid) หรือ โปรตีนต่างๆที่เกี่ยวข้องของตนเอง ทำให้เกิดลักษณะอาการที่แสดงออกทางคลินิกได้หลากหลาย ตั้งแต่รุนแรงมาก มีอาการหลายระบบและเสี่ยงต่อการเสียชีวิต จนถึงมีความรุนแรงน้อย เพียงแค่มีอาการแสดงทางผิวหนัง อย่างไรก็ตามหากผื่นดังกล่าวนี้ไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง จะเกิดการทำลายของชั้นผิวหนัง เกิดเป็นรอยแผลเป็นขนาดใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผื่นรูปปื้น อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ จะมักปรากฏที่ใบหน้า, ลำคอ, ลำตัว และรอยางค์ส่วนบน ซึ่งสามารถพบเห็นได้ชัดเจนและส่งผลกระทบต่อสภาพจิตใจ การเข้าสังคม และการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย¹

การรักษามาตรฐานสำหรับผื่นรูปปื้น อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ได้แก่ ยารับประทานเช่น ยาต้านมาลาเรีย หรือ ยาในกลุ่มคอติโคสเตียรอยด์ ในปัจจุบันได้มีการคิดค้นการรักษาเสริมวิธีต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาในรูปแบบที่ไม่ใช่ยา เข้ามาเป็นการรักษาเสริมจากการรักษาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับ (non-medically adjunctive treatment) เพื่อต้องการทำให้ผื่นรอยโรคมีกระบวนการหายเร็วขึ้น และเป็นการรักษาที่ผื่นรอยโรคโดยเฉพาะ (local treatment) เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงต่างๆที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาในรูปรับประทาน หรือรูปแบบการฉีด เช่น การรักษาโดยใช้ความเย็น (cryotherapy) และ การใช้แสงเลเซอร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่พบว่าได้ผลดี คือการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye Laser) ซึ่งมีความยาวคลื่นจำเพาะต่อพยาธิสภาพที่เป็นเส้นเลือด ซึ่งเป็นลักษณะที่พบในผื่นโรคผิวหนัง อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์^{1, 2}

แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser; PDL) เป็นเลเซอร์ที่ให้พลังงานแสงในช่วงความยาวคลื่น 585-595 นาโนเมตร และสามารถลงไปชั้นผิวหนังได้ลึกถึง 2 มิลลิเมตร นำมาใช้ในการรักษาทางการแพทย์โดยอาศัยหลักทฤษฎี “selective photothermolysis” คือ

แสงเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น (wavelength), ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration/pulse width) และความเข้มของพลังงาน (fluence) ค่าหนึ่ง จะมีความจำเพาะต่อโมเลกุลของสารหนึ่งๆ หรือเรียกว่า ตัวดูดซับแสง (Chromophore) ที่สำคัญในที่นี้คือ อ็อกซีฮีโมโกลบิน (oxyhemoglobin) ในเม็ดเลือดแดง โดยจะสามารถดูดซับพลังงานแสงได้ดีที่สุดที่ความยาวคลื่น 418, 512 และ 577 นาโนเมตร หากให้แสงที่มีค่าต่างๆดังกล่าวที่เหมาะสม จะเกิดกระบวนการเปลี่ยนพลังงานแสงเป็นพลังงานความร้อน (photothermal reaction) ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเป้าหมาย นั่นคือ เม็ดเลือดแดงและเส้นหลอดเลือดในที่สุด โดยไม่ก่อให้เกิดความเสียหายต่อโครงสร้างข้างเคียง³ ดังนั้นแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย จึงได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนังชนิดที่มีความผิดปกติของเส้นเลือดในชั้นตื้นเป็นหลัก เช่น ภาวะเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia), ปานแดงแต่กำเนิดชนิดพอร์ตไวน์สแตน (port-wine stain), เนื้องอกของหลอดเลือดฮีแมงจิโอมา (hemangioma) เป็นต้น และนอกจากนี้ยังได้นำมาประยุกต์ใช้ในภาวะอื่นๆอีกมากมาย เช่น หูด (verruca vulgaris), แผลเป็น (scars), สะเก็ดเงิน (psoriasis), สิว (acne vulgaris) รวมทั้งผื่น ลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ เช่นกัน⁴

ในพยาธิสภาพที่พบทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ นั้น มีการเปลี่ยนแปลงไปจากผิวหนังปกติในหลายประการด้วยกัน คือ พบผิวหนังชั้นหนังกำพร้ามีความหนาขึ้น (hyperkeratosis), มีการอุดตันของรูขุมขน (follicular plugging), มีการบางตัวลงของผิวหนังชั้นมีซีวิต (thinning and flattening of the stratum malpighii), มีการเปลี่ยนแปลงเกิดเป็นช่องว่างที่ชั้นล่างสุดของหนังกำพร้า (hydropic degeneration of basal cells), มีการหนาขึ้นของชั้นเยื่อฐาน (basement membrane thickening), มีการชุมนุมของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocytic infiltration) และที่สำคัญซึ่งเป็นที่มาของหลักการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาใช้ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ คือ การที่มีภาวะเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia) ภายในชั้นหนังแท้ของผื่นนั่นเอง⁵

ในเรื่องพยาธิกำเนิดของโรคพบว่า มีไซโตไคน์ (cytokines) มากมายที่เข้ามามีความสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอินเตอร์เฟอรอนแอลฟา (IFN- α) ซึ่งมีการตรวจพบปริมาณมากขึ้นในผื่นผิวหนังของผู้ป่วย โดยเชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในเรื่องการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบในรอย

โรค และ ทรานสฟอรั่มิ่งโกรทแฟกเตอร์-เบต้าวัน (TGF- β 1) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดผังผืด และรอยแผลเป็นในผิวหนัง อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยตรง³ และเป็นที่ทราบกันว่าแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายนั้นมีความสามารถในการลดการแสดงออกของทรานสฟอรั่มิ่งโกรทแฟกเตอร์-เบต้า (TGF- β) ได้ เห็นจากการนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาแผลเป็นหลากหลายชนิด⁶⁻⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าในพยาธิสภาพของผิวหนัง อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์นั้นมีการแสดงออกของสารที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะกันของเซลล์ (cell adhesion molecules) ต่างๆมากขึ้น² และหลังจากทำการทดลองรักษาผิวหนัง อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายแล้ว พบว่ามีการแสดงออกของสารดังกล่าวลดลง⁹ ดังนั้นจึงมีการตั้งสมมติฐานขึ้นว่า ประสิทธิภาพในการทำลายเส้นเลือดของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย มีส่วนช่วยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกลไกการอักเสบภายในได้¹⁰

จากการศึกษาที่ผ่านมา ได้มีการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย มาใช้ในการรักษาพยาธิสภาพที่เกิดจากเส้นเลือดพบว่าให้ผลการรักษาที่ดีมาก เช่น ในการรักษาภาวะเส้นเลือดฝอยขยายบริเวณใบหน้า (facial telangiectasia) เป็นต้น^{11, 12} ต่อมาจึงได้มีการนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผิวหนัง อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์จำนวนหลากหลายการศึกษา ซึ่งพบว่าให้ผลของการรักษาที่ดีมาก แต่เป็นเพียงการเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ที่ต้องการศึกษาประสิทธิผลของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย ในการรักษาผื่นรอยโรคผิวหนัง อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ ซึ่งเป็นการรักษาเฉพาะที่เพิ่มเติม (focally adjunctive treatment) จากการรักษาอื่นๆที่ผู้ป่วยพึงได้รับอยู่แล้วเดิม โดยเป็นการเปรียบเทียบระหว่างพื้นที่ได้รับการรักษา และ พื้นที่ไม่ได้รับการรักษาในผู้ป่วยคนๆเดียวกัน

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ให้ค่าความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment)

จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถรักษาผื่นลุปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อหู) โดยสามารถลดคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลุปัส อิริทีมาโตซิส แบบเฉพาะที่ (modified Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI) ได้อย่างน้อย 1 คะแนนหรือไม่ เปรียบเทียบระหว่างผื่นที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับแสงเลเซอร์จริงและแสงหลอก

คำถาวร

1. การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ให้ค่าความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบจะสามารถรักษาผื่นลุปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อหู) โดยสามารถลดคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลุปัส อิริทีมาโตซิส แบบเฉพาะที่ (modified Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI) ได้อย่างน้อย 1 คะแนนหรือไม่ ในผื่นที่ได้รับแสงเลเซอร์จริง เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา

2. การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ค่าความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถทำให้ผื่นลุปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อหู) มีความเข้มของสีแดงจางลงได้หรือไม่ โดยดูจากค่าความหนาแน่นเฉลี่ยของฮีโมโกลบินต่อหน่วยพื้นที่ที่เลือก (average concentration of haemoglobin level) แสดงเป็นดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) วัดจากเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) เปรียบเทียบระหว่างผื่นที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับแสงเลเซอร์จริงและแสงหลอก

3. การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ค่าความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive

treatment) จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถทำให้ผื่นลูบัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณ ผิวน้ำ (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อ) มีความเข้มของสีแดงจางลงได้หรือไม่ โดยดูจากค่า ความหนาแน่นเฉลี่ยของฮีโมโกลบินต่อหน่วยพื้นที่ที่เลือก (average concentration of haemoglobin level) แสดงเป็นดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) วัดจากเครื่องมือ ตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) เปรียบเทียบในพื้นที่ที่ได้รับแสงเลเซอร์จริง ระหว่างก่อนและหลังการ รักษา

4. การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถทำให้ผื่นลูบัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณ ผิวน้ำ (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อ) มีผื่นผื่นเรียบขึ้นได้หรือไม่ ดูจากค่าดัชนีความขรุขระ ของผิว (texture index; TI) โดยวัดจากเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) เปรียบเทียบ ระหว่างพื้นที่ได้รับการสู่มให้ได้รับแสงเลเซอร์จริงและแสงหลอก

5. การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษา ทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถทำให้ผื่นลูบัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวน้ำ (ไม่ รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อ) มีผื่นผื่นเรียบขึ้นได้หรือไม่ ดูจากค่าดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) โดยวัดจากเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) เปรียบเทียบในพื้นที่ได้รับ แสงเลเซอร์จริง ระหว่างก่อนและหลังการรักษา

6. การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษา ทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถรักษาผื่นลูบัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวน้ำ (ไม่ รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อ) ได้หรือไม่ โดยการเปรียบเทียบคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่น

โดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ จากรูปถ่ายจากเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D®) ระหว่างผื่นที่ได้รับแสงเลเซอร์จริงกับผื่นที่ได้รับแสงหลอก โดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คน

7. การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถทำให้ผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อหู) จะทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาใดๆหรือไม่

8. การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถทำให้ผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อหู) จะทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจจากการรักษาหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อหู) โดยประเมินจาก ดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส แบบเฉพาะที่ (modified Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI), ดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) และดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) จากเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D) เปรียบเทียบทั้งระหว่างผื่นที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับแสงเลเซอร์จริงและแสงหลอก และ ระหว่างผื่นก่อนและหลังการรักษา และ คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นโดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) เปรียบเทียบระหว่าง

ผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์จริงและแสงหลอกโดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คน

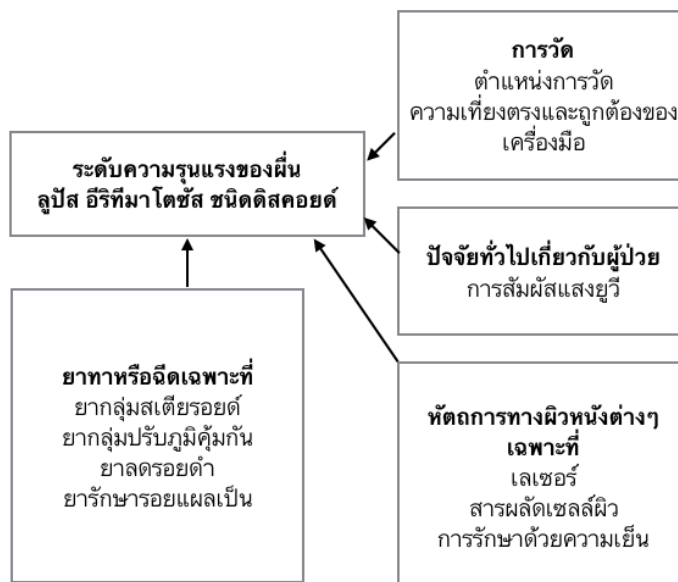
2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, เวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเย็บ)

3. เพื่อประเมินความพึงพอใจจากการรักษา โดยใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าให้ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, เวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเย็บ)

1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS)

การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ให้ค่าความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, เวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ สามารถรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเย็บ) ได้ โดยสามารถลดคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส แบบเฉพาะที่ (modified Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI) ได้อย่างน้อย 1 คะแนน เปรียบเทียบระหว่างผื่นที่ได้รับการส่องให้ได้รับแสงเลเซอร์จริงและแสงหลอก

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK)



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION)

เมื่อมีการควบคุมปัจจัยต่างๆ เช่น การใช้ยาทาเฉพาะที่กลุ่มสเตียรอยด์ หรือ ยากลุ่มปรับภูมิคุ้มกัน, การใช้ครีมที่มีฤทธิ์ช่วยลดรอยดำหรือรักษาแผลเป็น, การได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาหรือครีมผลัดเซลล์ผิว, การได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดอื่นๆ, ชนิดของครีมกันแดดที่ใช้ และควบคุมเทคนิควิธีการวัดให้เหมือนกันแล้ว การใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ให้ค่าความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) จากการรักษาเชิงระบบ จะสามารถรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเย็บุ) ได้ โดยสามารถลดคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส แบบเฉพาะที่ (modified Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI) ได้อย่างน้อย 1 คะแนน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผื่นที่ได้รับการส่องให้ได้รับแสงเลเซอร์ และ ผื่นที่ได้รับการส่องให้ได้รับแสงหลอก

ในการคำนวณทางสถิติ กำหนดให้โอกาสความน่าจะเป็นที่ผู้วิจัยจะสรุปผิดเท่ากับร้อยละ 5 เมื่อหากสรุปว่าคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส แบบเฉพาะที่, ค่าดัชนีความแดงของผิว, ค่าดัชนีความขรุขระของผิว ในผื่นที่ได้รับการส่องให้ได้รับแสงเลเซอร์จริงมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผื่นที่ได้รับแสงหลอก ทั้งที่โดยแท้จริงแล้วนั้นไม่มีความแตกต่าง

กำหนดให้โอกาสความน่าจะเป็นที่ผู้วิจัยจะสรุปผิดเท่ากับร้อยละ 5 เมื่อหากสรุปว่าคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส แบบเฉพาะที่, ค่าดัชนีความแดงของผิว, ค่าดัชนีความขรุขระของผิว ในผื่นที่สัปดาห์ต่างๆมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผื่นก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) ทั้งที่โดยแท้จริงแล้วนั้นไม่มีความแตกต่าง

กำหนดให้โอกาสความน่าจะเป็นที่จะสรุปได้ตรงความเป็นจริงเท่ากับร้อยละ 80 เมื่อสรุปว่า คะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส แบบเฉพาะที่, ค่าดัชนีความแดงของผิว, ค่าดัชนีความขรุขระของผิว ในผื่นที่ได้รับการส่องให้ได้รับแสงเลเซอร์จริง มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผื่นที่ได้รับแสงหลอก โดยแท้จริงนั้นก็มีความแตกต่างกัน

กำหนดให้โอกาสความน่าจะเป็นที่จะสรุปได้ตรงความเป็นจริงเท่ากับร้อยละ 80 เมื่อสรุปว่า คะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส แบบเฉพาะที่, ค่าดัชนีความแดงของผิว, ค่าดัชนีความขรุขระของผิว ในผื่นที่สัปดาห์ต่างๆ มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผื่นก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) โดยแท้จริงนั้นก็มีความแตกต่างกัน

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION)

1. การวินิจฉัยโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (Discoid Lupus Erythematosus; DLE) :

วินิจฉัยจากอาการแสดงผื่นผิวหนัง (ผื่นราบ/หนานูน/ยุบตัวตรงกลาง ลักษณะกลมหรือคล้ายวงแหวน ขอบเขตชัดเจน สีแดง-ม่วง มีขุยยึดติดแน่นกับรูขุมขน มีเส้นเลือดฝอยขยาย อยู่ในบริเวณที่โดนแสงแดดมาก เป็นต้น) และ ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาลักษณะที่เข้าได้กับโรค

2. การประเมินดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรค lupus อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ (modified Cutaneous lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI) : คือ การประเมินความรุนแรงของผื่นรอยโรค lupus อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ในหัวข้อต่างๆอ้างอิงตามเกณฑ์ของระบบการให้คะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรค lupus อิริทีมาโตซัส (รูปที่1.) โดยเลือกประเมินเฉพาะกับผื่นที่ผู้ทำการศึกษาศึกษาสนใจเท่านั้น ไม่ได้ทำการประเมินในทุกบริเวณผิวหนังของร่างกาย (รูปที่2.) คะแนนมีทั้งหมดตั้งแต่ความรุนแรงน้อยที่สุด 0 คะแนน จนถึง ความรุนแรงมากที่สุด 8 คะแนนโดยไม่มีทศนิยม ประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคผิวหนัง โดยแยกเป็นหัวข้อต่างๆได้ดังนี้ คือ

2.1 การประเมินคะแนนด้านการดำเนินของโรค (active CLASI) แบ่งออกเป็น

1.) ความแดงของผื่น (erythema) โดยให้คะแนน 0 = ปกติ (absent) , 1 = สีชมพูหรือสีแดงจาง (pink/faint erythema) , 2 = สีแดง (red) , 3 = สีแดงเข้ม/สีม่วง/มีสะเก็ด/มีเลือดออก (dark red/purple/violaceous/crusted/hemorrhage)

2.) การมีขุย/พื้นที่ผื่นนูนกว่าปกติ (scale/hypertrophy) โดยให้คะแนน 0 = ปกติ (absent) , 1 = มีขุย (scales) , 2 = ผื่นขรุขระ/ผื่นหนาแน่น (verrucous/hypertrophic)

2.2 การประเมินคะแนนด้านความเสียหายของผิวหนังที่เกิดขึ้นจากรอยโรค (damage CLASI) แบ่งออกเป็น

1.) การเปลี่ยนแปลงของสีผิว (dyspigmentation) โดยให้คะแนน 0 = ปกติ (absent) , 1 = มีสีเปลี่ยนแปลง (dyspigmentation)

2.) การเกิดแผลเป็น/การยุบลงของผิว/การมีไขมันชั้นใต้ผิวหนังอักเสบ (scarring/atrophy/panniculitis) โดยให้คะแนน 0 = ปกติ (absent) , 1 = มีรอยแผลเป็น (scarring) , 2 = มีรอยแผลเป็นชนิดยุบตัวรุนแรง หรือ ไขมันชั้นใต้ผิวหนังอักเสบ (severely atrophic scarring or panniculitis)

Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI)[®]

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

← activity
← damage →

Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis	Anatomical Location
	0- absent 1- pink; faint erythema 2- red; 3- dark red; purple/violaceous/ crusted/hemorrhagic	0- absent 1- scale 2- verrucous/ hypertrophic	0- absent 1- dyspigmentation	0- absent 1- scarring 2- severely atrophic scarring or panniculitis	
Scalp				See below	Scalp
Ears					Ears
Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
Rest of the face					Rest of the face
V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
Chest					Chest
Abdomen					Abdomen
Back, buttocks					Back, buttocks
Arms					Arms
Hands					Hands
Legs					Legs
Feet					Feet

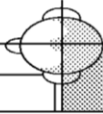
Mucous membrane

Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)	Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient – tick appropriate box)
0-absent; 1-lesion or ulceration	<input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains) <input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Dyspigmentation

Alopecia

Recent Hair loss (within the last 30 days/as reported by patient)
 1-Yes
 0-No



NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both

Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.

Alopecia (clinically not obviously scarred)	Scarring of the scalp (judged clinically)
0- absent 1- diffuse; noninflammatory 2- focal or patchy in one quadrant 3- focal or patchy in more than one quadrant	0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull

Total Activity Score

(For the activity score please add up the scores of the left side; i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)

Total Damage Score

(For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)

รูปที่ 1 แสดงตัวอย่าง Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; CLASI

← activity
← damage →

Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis
0- absent 1- pink; faint erythema 2- red; 3- dark red; purple/violaceous/ crusted/hemorrhagic	0- absent 1- scale 2- verrucous/ hypertrophic	0- absent 1- dyspigmentation	0- absent 1- scarring 2- severely atrophic scarring or panniculitis

รูปที่ 2 แสดงเกณฑ์การให้คะแนนตาม modified Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI



รูปที่ 3 แสดงเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) และตัวอย่างการแสดงผลของเครื่องมือเมื่อทำการวัดค่าดัชนีความขรุขระและดัชนีความแดงของผิว

3. การวัดค่าดัชนีความขรุขระของผิว (texture index), ค่าดัชนีความแดงของผิว (erythema index) โดยใช้เครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) :

เครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®] บริษัทมิราเวก, ดับลิน, ไอร์แลนด์) มีลักษณะกล้องขนาดพกพา มีความกว้างของหน้ากล้องสำหรับการถ่ายภาพ 5.6x5.6 ซม. มีความสามารถในการบันทึกภาพทั้งชนิดภาพถ่ายสีธรรมดาและแบบสามมิติ นอกจากนี้ ยังสามารถทำการประมวลผลทั้งในด้าน

1. ดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) โดยอาศัยการวัดค่าเฉลี่ยความหยาบของพื้นผิว (roughness; Ra) ในพื้นที่ที่สนใจคำนวณจากค่าเบี่ยงเบนในแนวตั้ง (vertical deviation) หากมีค่าสูงจะแสดงว่าพื้นผิวนั้นมีความหยาบมาก

2. ดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) โดยอาศัยการคำนวณหาค่าความหนาแน่นเฉลี่ยของฮีโมโกลบินต่อหน่วยพื้นที่ที่เลือก (average concentration of haemoglobin level)

การถ่ายภาพกระทำโดยแพทย์ผู้ร่วมวิจัยคนๆเดียวกันตลอดการวิจัยซึ่งไม่ทราบข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยและในห้องที่มีความสว่างของแสงเดียวกันทุกครั้ง ในการวัดผลกระทำโดยโปรแกรม

อัลโนมิติในคอมพิวเตอร์ที่ทำการจับคู่พื้นที่ผิวที่ต้องการวัดในแต่ละครั้งให้มีตำแหน่งตรงกัน และทำการรายงานค่าที่วัดได้เป็นค่าตัวเลข

4. การประเมินคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังโดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score):

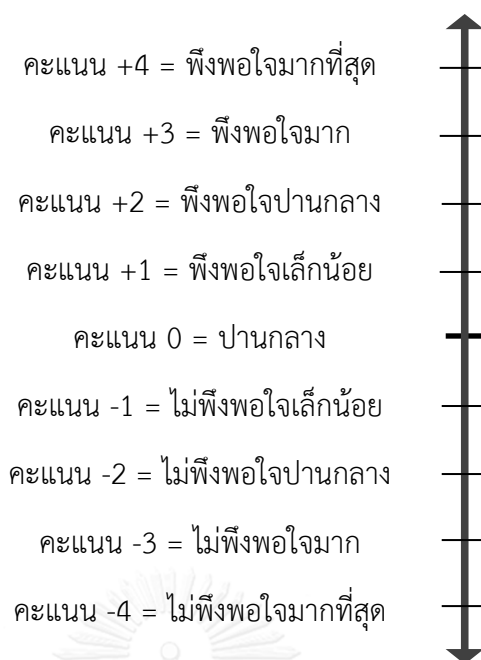
แพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คน จะทำการประเมินภาพถ่าย 3 มิติ ที่บันทึกขณะก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาในแต่ละครั้งจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว Antera 3D[®] โดยให้แพทย์ทำการประเมินการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังในสัปดาห์ต่างๆ เปรียบเทียบกับผิวหนังในครั้งแรกก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0)

การประเมิน ให้คะแนนตามมาตรฐานค่าแบบสี่ส่วน (quartile rating scales) โดยสามารถระบุเปลี่ยนแปลงของผิวหนังทั้งในด้านที่ดีขึ้น หรือ แย่ลง ดังนี้



5. การประเมินความพึงพอใจจากการรักษา (patient's satisfaction) :

โดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทำการประเมินให้คะแนนผลของการรักษาโดยรวม โดยการให้คะแนนรายสัปดาห์ ดังนี้



6. การถอดถอนจากการวิจัย (study withdrawal): ประกอบด้วย

- ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ได้ปฏิบัติตามข้อกำหนดของการวิจัย (protocol violation)
- ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาหรือการรักษาอื่นๆ ที่ไม่ได้รับอนุญาต

จากการวิจัยครั้งนี้

- ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการออกจากโครงการวิจัย
- โครงการวิจัยถูกยุติก่อนครบกำหนดการวิจัย
- ความเห็นผู้วิจัยและที่ปรึกษาโครงการวิจัย เห็นว่าการให้การรักษาในโครงการวิจัยจะ

ส่งผลเสียต่อภาวะสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย

- ผู้เข้าร่วมวิจัยป่วยไม่สามารถติดตามรับการรักษาอย่างต่อเนื่องหรือไม่สามารถปฏิบัติตาม

ตามข้อกำหนดของ การวิจัย

สาเหตุหลักที่ต้องยุติการศึกษาจะบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล กรณีที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ถอนตัวหรือยุติการรักษา จะไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ได้อีก

7. การรักษามาตรฐานที่ผู้ป่วยพึงได้รับ (standard treatment)¹

ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยมีความจำเป็นจะต้องได้รับการรักษามาตรฐานที่เป็นลักษณะการรักษาเชิงระบบ (systemic therapies) ของโรคลูปัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์อย่างน้อย 1 ชนิดตลอดระยะเวลาการวิจัย เนื่องด้วยเหตุผลทางจริยธรรมและการวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อต้องการศึกษาประสิทธิผลของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในแง่ของการรักษาเสริมของผื่นลูปัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ การรักษามาตรฐานดังกล่าว ได้แก่ ยากลุ่มออกฤทธิ์ต้านมาลาเรีย (anti-malarial drugs) เช่น ไฮดรอกซีคลอโรควิน, คลอโรควิน เป็นต้น ยากลุ่มออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) เช่น เพรดนิโซโลน, เอซาไอโอพรีน, ไมโคฟีโนเลต โมฟีทิล, เมทโธเทร็กซ์เซต เป็นต้น ยากลุ่มที่ไม่ได้ออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน สำหรับผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากลุ่มต้านมาลาเรีย (non-immunosuppressive agents for antimalarial-refractory disease) เช่น ทาลิโดไมด์, แดบปีซอน, ไอโซเตรทติโนอิน, อาซิเทรติน เป็นต้น

1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยในรูปแบบการทดลองที่มีการรักษาหลอกและการสุ่ม โดยปิดบังทั้งสองข้าง (randomized, double-blinded placebo controlled experimental study)

1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ป่วยที่มีความสนใจจะเข้าร่วมโครงการวิจัย จะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนประวัติการเจ็บป่วยและการรักษาที่ได้รับ และคัดกรองเบื้องต้นว่าผู้ป่วยมีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะเข้าร่วมวิจัยตามเกณฑ์ที่กำหนดหรือไม่ หากผู้ป่วยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้า จะได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัย หลังจากได้ชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ขั้นตอนในการทำการวิจัย ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และ การรักษามาตรฐานที่ผู้ป่วยจะต้องมีได้รับอย่างน้อย 1 ชนิดไปจนจบระยะเวลาการวิจัย ผู้ป่วยมีเวลาอย่างอิสระในการทำการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมวิจัยหรือไม่ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความยินยอมจะได้รับเอกสารชี้แจงรายละเอียดการวิจัย และลงชื่อในเอกสารให้ความยินยอมการเข้าร่วมวิจัย โดยการลงชื่อให้ความยินยอม

กระทำที่รพ.จุฬาลงกรณ์ฯ ผู้ที่ให้ข้อมูลดำเนินการขอความยินยอมเป็นแพทย์ที่ไม่ได้เป็นผู้ทำการรักษาผู้ป่วยโดยตรง

หลังจากได้รับความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการกำหนดรหัสผู้ป่วย (patient's identification number; patient's id.), บันทึกประวัติ บันทึกตรวจร่างกายโดยละเอียด และได้รับการกำหนดรหัสผื่นที่จะเข้ามาทำการรักษา (lesion's identification number; lesion's id) พร้อมทั้งถ่ายรูปเพื่อกำกับจุดผื่นที่ได้รับเลือก โดยปกติแล้วผื่นลุปัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์นั้นมักปรากฏที่บริเวณใบหน้า, ลำคอ, ลำตัว และรยางค์ส่วนบน¹ ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการคัดเลือกผื่นจำนวนคนละอย่างน้อย 2 ผื่น ที่อยู่ในบริเวณตำแหน่งเดียวกันของร่างกายอย่างน้อยคนละ 2 จุดที่มีคะแนน mCLASI ต่างกันไม่เกิน 1 คะแนน และผื่นจะได้รับการสุ่มโดยวิธีการจับสลากกว่าผื่นใดที่จะได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย หรือ แสงหลอก (sham laser) จากนั้นจะมีการเก็บบันทึกไว้ลงในของกระดาศปิดผนึกเพื่อให้แพทย์ผู้ลงมือทำการรักษาเท่านั้นที่จะทราบขณะลงมือทำหัตถการ ซึ่งเป็นแพทย์คนละคนกับที่ทำการประเมินผู้ป่วย

ในการนัดครั้งที่ 1,2,3,4 ระยะเวลาความถี่ห่างกันทุก 4 สัปดาห์ เพื่อให้ผู้ป่วยมารับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย และ บันทึกข้อมูลต่างๆของผื่นที่ได้รับการสุ่มเลือก

- การรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย ใช้การตั้งค่าความกว้างของลำแสง (spot size) 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน (fluence) 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ค่าการปล่อยความเย็น (cryogen) ช่วงเวลาเปิด/ช่วงเวลาปิด 30/20, ทำการยิงให้ครอบคลุมพื้นที่ผิวของผื่น โดยการวางหัวเลเซอร์มีความเหลื่อมกัน (overlap) ไม่เกิน 10% ส่วนผื่นควบคุมจะได้รับการยิงแสงหลอก โดยตั้งค่าให้เครื่องปล่อยความเย็น (Cryogen) ออกมาเท่านั้น

- การบันทึกข้อมูลต่างๆ คือ การประเมินคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลุปัส อีริทีมาโตซัส เฉพาะที่ (mCLASI) โดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังคนเดียวกันตลอดทั้งการศึกษา, การถ่ายรูปบันทึกลักษณะของผื่นโดยเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) เพื่อนำมาวิเคราะห์วัดดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) และ ดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI), บันทึกคะแนนความเจ็บปวดและผลข้างเคียงต่างๆหาก

เกิดขึ้นขณะช่วงได้รับการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับการแจกครีมกันแดดจากผู้วิจัยให้ใช้ตลอดทั้งการศึกษา และให้คำแนะนำในการหลบเลี่ยงแสงแดดเป็นอย่างดี

ในการนัดครั้งที่ 5, 6 เป็นระยะเวลาติดตามหลังการรักษาเสร็จสิ้น ซึ่งห่างจากครั้งสุดท้ายที่ผู้ป่วยมารับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 16 และ 24 หลังเริ่มการรักษา ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกข้อมูลต่างๆ จากผื่นที่ได้รับการสุ่มเลือกเท่านั้น คือ การประเมินคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทิมาโตซัส เฉพาะที่ (mCLASI), การถ่ายรูปบันทึกลักษณะของผื่นโดยเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) เพื่อนำมาวิเคราะห์วัดดัชนีความขรุขระของผิว (Texture index; TI) และ ดัชนีความแดงของผิว (Erythema; EI), บันทึกผลข้างเคียงต่างๆที่อาจปรากฏขึ้นให้เห็นหลังการรักษาเสร็จสิ้น และให้ผู้ป่วยประเมินความพึงพอใจจากการรักษาเมื่อจบการศึกษา

หลังการตรวจติดตามผู้ป่วยเสร็จสิ้น จะมีการประเมินการเปลี่ยนแปลงของผื่นที่เกิดขึ้นจากภาพถ่ายผื่นจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) อีกครั้งโดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คน ในรูปแบบคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นโดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician Global Assessment score; PGA score)

ผู้ป่วยจะได้รับแจกครีมกันแดดจากทางผู้วิจัยเพื่อใช้ทำให้ครอบคลุมบริเวณผื่นทั้งหมดตลอดทั้งระยะเวลาศึกษา ครีมกันแดดดังกล่าวได้รับการสนับสนุนจากบริษัทภายนอก โดยบริษัทดังกล่าวมิได้มีส่วนได้ส่วนเสียหรือมีความเกี่ยวข้องกับการทำงานวิจัย

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

หลักความเคารพในบุคคล (respect for person)

ก่อนเริ่มต้นการทำการศึกษาวิจัย จะมีการขอความยินยอมจากผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการวิจัย ณ รพ.จุฬาลงกรณ์ฯ โดยการให้ข้อมูลชี้แจงอธิบายลักษณะรายละเอียดของกรรมวิธีการวิจัยอย่างครบถ้วน จนผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยมีความเข้าใจเป็นอย่างดี ผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมวิจัยมีความอิสระที่จะตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมหรือไม่ และหากเข้าร่วมอยู่ในโครงการวิจัยดังกล่าวแล้ว ผู้วิจัยจะเคารพและให้ความสำคัญต่อการเก็บความลับของผู้ป่วย โดยจะไม่มีสิ่งบ่งบอกใดๆในแบบบันทึกข้อมูลที่จะสามารถทำให้ระบุไปถึงตัวผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัยได้

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence)

ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจจะได้รับประโยชน์จากการได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย เช่น ความแดงและการอักเสบของผื่นลดลง, ผื่นมีพื้นผิวที่เรียบและสม่ำเสมอมากขึ้น

แต่อย่างไรก็ตาม ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจมีความเสี่ยงได้รับผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเล็กน้อยได้ เช่น การที่สีของผื่นมีความเข้มน้ำตาลขึ้น อาการเจ็บเล็กน้อยขณะทำการรักษา ซึ่งจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาแล้ว ยังไม่พบว่าการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรงอื่นๆใดในขณะนี้

หลักความยุติธรรม (justice)

การวิจัยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัยเข้าและออกอย่างชัดเจน มีการสุ่มผื่นที่จะได้รับการรักษาโดยวิธีการจับฉลากกว่า ผื่นใดจะได้รับแสงรักษาจริงหรือแสงหลอก ทำให้ไม่มีความอคติในการคัดเลือกผื่นที่เข้ารับการศึกษา

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

เมื่อภายหลังเริ่มต้นการรักษาไปได้ในระยะหนึ่ง ผู้ป่วยอาจเริ่มสังเกตเห็นความแตกต่างที่เกิดขึ้นระหว่างผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและผื่นควบคุม ดังนั้นผู้ป่วยอาจมีแนวโน้มในการจัดหาการรักษาเฉพาะที่หรือยาทาอื่นๆมาใช้บริเวณผื่นที่มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นน้อยกว่าได้ นอกจากนั้น ในเรื่องของการใช้ครีมกันแดดที่สม่ำเสมอ ผู้ป่วยบางคนอาจไม่ได้ปฏิบัติตามและผู้วิจัยไม่สามารถตรวจสอบความสม่ำเสมอในการใช้ครีมได้อย่างชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามก็ได้มีการแนะนำ เน้นย้ำ และกำชับอธิบายทำความเข้าใจกับผู้ป่วยตั้งแต่อ่อนเข้าสู่การวิจัยเป็นอย่างดี จึงคาดว่าอาจสามารถแก้ไขปัญหานี้ได้ในส่วนนี้ได้

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (expected benefit and application)

ได้ทราบประสิทธิผลของการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย ในการรักษาผื่นผื่นลูบัส อิริทีมา โดซัส ชนิดติสคอยด์ ซึ่งเป็นการรักษาอีกทางเลือกหนึ่งที่พบว่าให้ผลการรักษาที่ดี และยังมีผลข้างเคียงน้อยเนื่องจากการรักษาเฉพาะที่ (local treatment)

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และมาตรการการแก้ไข (obstacle and strategies to solve the problem)

การวิจัยจะต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยให้มารับการติดตามอย่างต่อเนื่องและปฏิบัติตามกำหนดการวิจัย ดังนั้นการคัดเลือกผู้ป่วยจึงต้องมีการอธิบายให้ความเข้าใจอย่างกระจ่างตั้งแต่ต้น และมีการสร้างความสัมพันธ์อันดีระหว่างผู้วิจัยและผู้ป่วย มีการโทรศัพท์เพื่อสอบถามอาการระหว่างการวิจัยอย่างต่อเนื่องเป็นระยะๆ



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

โรคลูปัส อิริทีมาโตซัส (lupus Erythematosus; LE) เป็นโรคที่มีลักษณะความผิดปกติต่างๆที่เกิดจากภาวะต่อต้านภูมิคุ้มกันของตนเอง (autoimmune disease) ซึ่งลักษณะการแสดงออกของโรคนั้นมีความหลากหลาย ตั้งแต่ความรุนแรงน้อยมีเพียงอาการแสดงทางผิวหนังอย่างเดียว จนไปถึงความรุนแรงมากมีผลกระทบต่ออวัยวะภายในและระบบต่างๆของร่างกาย จนถึงขั้นเสียชีวิตได้ จากการประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบประเมิน The Dermatology Life Quality Index และ SF-36 ในคนไข้ที่มีผิวหนังโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส พบว่าในคนไข้ที่มีผิวหนังระยะกำเริบของโรคนั้นมีคุณภาพชีวิตที่ต่ำลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนไข้ที่พบว่ามีปัญหาผมร่วงร่วมด้วย¹³

การศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นการศึกษาแบบอิงประชากร (population-based studies) พบว่า อุบัติการณ์ของการเกิดผิวหนังที่มีความจำเพาะกับโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส (LE specific skin disease) มีเท่ากับ 4/100,000 ของผู้อยู่อาศัย³ โดยผิวหนังโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (discoid lupus erythematosus; DLE) ซึ่งจัดเป็นผิวหนังที่มีความจำเพาะกับโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส (LE specific skin disease) ในกลุ่มชนิดเรื้อรัง (chronic cutaneous lupus erythematosus; CCLE) พบในคนอเมริกันเชื้อสายอาฟริกันมากที่สุด¹⁴ สามารถพบได้ในคนไข้ตั้งแต่เด็กเล็กจนถึงสูงอายุ แต่ที่พบมากที่สุด คือ ในช่วงอายุระหว่าง 20-40 ปี โดยมีอัตราส่วนระหว่างผู้ชายและผู้หญิงโดยประมาณ 3:2 ถึง 3:1³

การจำแนกชนิดของผื่นโรคแพ้ภูมิตัวเอง อิริทีมาโตซิส ตามแบบของกิลล์เลียม (the Gillium classification of skin lesions associated with lupus erythematosus)

Gillium ได้แบ่งลักษณะของผื่นที่พบในคนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคแพ้ภูมิตัวเอง อิริทีมาโตซิส เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ ผื่นที่ไม่มีความจำเพาะกับโรคแพ้ภูมิตัวเอง อิริทีมาโตซิส (LE non-specific skin disease) และ ผื่นที่มีความจำเพาะกับโรคแพ้ภูมิตัวเอง อิริทีมาโตซิส (LE specific skin disease) ดังนี้¹

- ผื่นที่ไม่มีความจำเพาะกับโรคแพ้ภูมิตัวเอง อิริทีมาโตซิส (LE non-specific skin disease)

(ก) Cutaneous vascular disease

1. Vasculitis

1.1. Leukocytoclastic vasculitis เช่น Palpable purpura

Urticarial vasculitis

1.2 Periarthritis nodosa-like cutaneous lesions

2. Vasculopathy

2.1 Degos disease-like lesions

2.2 Secondary atrophie blanche

3. Periungual telangiectasia

4. Livedo reticularis

5. Thrombophlebitis

6. Raynaud phenomenon

7. Erythromelalgia (erythermalgia)

(ข) Nonscarring alopecia

1. Lupus hair

2. Telogen effluvium

3. Alopecia areata

(ค) Sclerodactyly

(ฅ) Rheumatoid nodules

(ง) Calcinosis cutis

- (จ) LE-nonspecific bullous lesions
- (ฉ) Urticaria
- (ช) Papulonodular mucinosis
- (ซ) Cutis laxa/aneuroderma
- (ฅ) Acanthosis nigricans (type B insulin resistance)
- (ญ) Erythema multiforme
- (ฎ) Leg ulcers
- (ฏ) Lichen planus

- ผื่นที่มีความจำเพาะกับรูปลูปัส อีริทีมาโตซัส (LE specific skin disease)

(ก) ผื่นโรคลูปัส อีริทีมาโตซัสในกลุ่มฉับพลัน (acute cutaneous LE; ACLE)

1. Localized ACLE
2. Generalized ACLE

(ข) ผื่นโรคลูปัส อีริทีมาโตซัสในกลุ่มกึ่งฉับพลัน (subacute cutaneous LE; SCLE)

1. Annular SCLE
2. Papulosquamous SCLE or psoriasiform SCLE

(ค) ผื่นโรคลูปัส อีริทีมาโตซัสในกลุ่มเรื้อรัง (chronic cutaneous LE; CCLE)

1. Classic discoid LE (DLE)
 - 1.1 Localized DLE
 - 1.2 Generalized DLE
2. Hypertrophic/verrucous DLE
3. Lupus profundus/lupus panniculitis
4. Mucosal DLE
 - 4.1 Oral DLE
 - 4.2 Conjunctival DLE
5. Lupus tumidus (urticarial plaque of LE)

6. Chilblain LE (chilblain lupus)

7. Lichenoid DLE (LE/lichen planus overlap, lupus planus)

โดยมีผื่นลุปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (discoid lupus erythematosus; DLE) นี้เป็นผื่นชนิดที่พบมากที่สุดในกลุ่มผื่นที่มีความจำเพาะกับโรคลุปัส อิริทีมาโตซัส (LE specific skin disease) ชนิดเรื้อรัง (chronic cutaneous lupus erythematosus; CCLE) คนไข้ที่มีผื่นลุปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ แบบเฉพาะที่ (localized discoid lupus erythematosus; Localized DLE) นี้ พบว่าจะสามารถมีการดำเนินโรคต่อเนื่องเป็น ซิสเทมิก ลูปัส อิริทีมาโตซัส (systemic lupus erythematosus; SLE) ได้ประมาณ 5% ในขณะที่ คนไข้ที่มีผื่นลุปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ แบบกระจาย (generalized discoid lupus erythematosus; generalized DLE) จะสามารถมีการดำเนินโรคต่อเนื่องเป็น ซิสเทมิก ลูปัส อิริทีมาโตซัส (systemic lupus erythematosus; SLE) ได้ประมาณ 25%¹⁵

สาเหตุของการเกิดโรค (Etiology)

กลไกกำเนิดโรคลุปัส อิริทีมาโตซัส นั้นมีความซับซ้อน ซึ่งประกอบด้วย การปฏิสัมพันธ์ของปัจจัยหลายๆประการร่วมกันทั้งปัจจัยทางด้านตัวบุคคล (host factor) เอง และ ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม (environmental factor) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดความผิดปกติต่างๆ ทำให้ในระยะต่อมา ผู้ป่วยเกิดการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองขึ้น (autoimmunity) มีการกระตุ้นเซลล์ต่างๆเข้ามาเกิดปฏิกิริยาตอบสนองการอักเสบ (inflammatory cell responds) รวมทั้งมีการหลั่งของสารไซโตไคน์ (cytokine) และ เคมีไคน์ (chemokine) ที่เกี่ยวข้องออกมามากมาย จึงทำให้เกิดความเสียหายต่อหลายๆระบบของร่างกายและเกิดเป็นอาการแสดงของโรคในที่สุด^{1, 2}

1. ปัจจัยทางด้านตัวบุคคล (host factor)

จากการศึกษาทางพันธุกรรม (genetics) พบว่าความผิดปกติของยีนต่างๆที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคลุปัส อิริทีมาโตซัส นั้นเป็นยีนที่มีลักษณะหน้าที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunoreactivity) ดังนี้¹⁶

11. การสลายของดีเอ็นเอ, การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส และการกำจัดซากเซลล์ (DNA degradation, apoptosis and clearance of cellular debris) เช่น TREX1 (three prime repair exonuclease 1) และ DNASE1 (deoxyribonuclease 1) เป็นต้น
 - 2.) ความผิดปกติของการกำจัดสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน เช่น ความผิดปกติของคอมพลีเมนต์ เป็นต้น
 - 3.) การกระตุ้นผ่าน TLR (Toll-like receptor) และ IFN ชนิดที่ 1 (Type 1 interferon) เช่น TLR7 (toll-like receptor 7), IRF5 (interferon regulatory factor 5), and STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4)
 - 4.) การส่งสัญญาณผ่าน NFkB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) เช่น TNFAIP3 (tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3)
 - 5.) การทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด บี (B lymphocyte) เช่น BANK1 (B-cell scaffold protein with ankyrin repeats)
 - 6.) การทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด ที (T lymphocyte) เช่น PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22)
 - 7.) การทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (Monocyte) และ นิวโทรฟิลล์ (neutrophil), e.g. ITGAM (integrin, alpha M)

นอกจากนี้ยังพบยีนต่างๆที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดผื่นผิวหนังของโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส อีกรหลายยีน¹⁷ เช่น ICAM-1, E-selectin ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการการยึดเกาะกันของเซลล์ เป็นต้น

2. ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม (environmental factor)

2.1 แสงยูวี (UV light)

แสงยูวีทั้งชนิดเอ (UVA) และ บี (UVB) ได้รับการยอมรับว่าเป็นปัจจัยการกระตุ้นให้เกิดการเห่อของผื่นโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิสมากที่สุด^{1, 2, 17} สาเหตุอธิบายจากการที่แสงยูวีนั้นสามารถกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารตั้งต้นที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) มากมาย เช่น TNF- α , IL-1, IL-6, Hsp70, HSP90, ICAM1, iNOS เป็นต้น นอกจากนี้แสงยูวียังมีบทบาทในเรื่องทำให้เกิดการตายของเซลล์ ผื่นหนังแบบอะพอพโทซิส (UV-

induced keratinocyte apoptosis)³ ในคนไข้โรคลูปัส อิริทีมาโตซัสดังกล่าวพบว่ามี ความผิดปกติในการกำจัดซากเซลล์ผิวหนังที่มีการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptotic keratinocytes) จึงมีการตั้งสมมติฐานว่าความผิดปกติดังกล่าวอาจทำให้เกิดการสะสมของซากเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วในผิวของคนไข้โรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ซึ่งในเวลาต่อมาจึงเกิดกระบวนการกระตุ้นการอักเสบขึ้น และทำให้เกิดอาการเห่อของโรคในที่สุด³

นอกจากนี้ แสงยูวีบี ยังพบว่าสามารถทำให้เกิดการเคลื่อนย้ายของแอนติเจนต่างๆ (auto-antigen) เช่น Ro/SS-A, La/SS-B และ calreticulin เป็นต้น ที่เดิมอยู่ภายในเซลล์ผิวหนังให้เกิดการเคลื่อนย้ายออกมาที่ผิวเซลล์³ เป็นเป้าหมายต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายต่อไป

2.2 ยา (drugs)

มีรายงานยาจำนวนมากที่พบว่าเป็นปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดผื่นในคนไข้โรคลูปัส อิริทีมาโตซัส¹⁸⁻²⁰ เช่น

- ผื่นโรคลูปัส อิริทีมาโตซัสในกลุ่มฉับพลัน ที่เกิดจากยา (drug-induced acute cutaneous lupus erythematosus) เช่น ไฮดรอลาซีน (hydralazine), ไอโซไนอะซิด (isoniazid), โพรเคนาไมด์ (procainamide) เป็นต้น
- ผื่นโรคลูปัส อิริทีมาโตซัสในกลุ่มกึ่งฉับพลัน (drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus) เช่น ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์เปลี่ยนสารเองจิโอเทนซินคอนเวอร์ตติง (angiotensin converting enzyme inhibitors), ซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonylureas), ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ (thiazide diuretics) เป็นต้น
- ผื่นโรคลูปัส อิริทีมาโตซัสในกลุ่มเรื้อรัง (drug-induced CLE chronic cutaneous lupus erythematosus) เช่น ยากลุ่มฟลูออโรราซิล (fluorouracil agents), ยากลุ่มยับยั้งทูเมอร์เนกโรติกแฟกเตอร์-แอลฟา (tumor necrosis factor-alpha inhibitor) เป็นต้น

2.3 การสูบบุหรี่ (smoke)

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ต้องการรักษาแบบดั้งเดิมนั้น มีจำนวนผู้ป่วยที่ปัจจุบันสูบบุหรี่อยู่ (current smoker) มากกว่าในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³

2.4 การติดเชื้อ (infection)

มีการตั้งสมมติฐานว่าเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น ไวรัสเอ็บสไตน์บาร์ (Epstein-Barr virus; EBV) อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส โดยไวรัสเอ็บสไตน์บาร์ ที่อาศัยอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด บี นั้นเป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด บี และสร้างภูมิคุ้มกัน (auto-antibody) ต่อต้านเนื้อเยื่อของตัวเอง (auto-antigens) เนื่องจากมีการพบว่าลำดับโปรตีนของไวรัส (EBV Nuclear Antigen-I; EBNA) บางส่วนมีความคล้ายคลึงกับเนื้อเยื่อของตัวเองที่เป็นโรคซิสเทมิก ลูปัส อิริทีมาโตซัส³ และมีหลักฐานที่แสดงว่าคนไข้ซิสเทมิก ลูปัส อิริทีมาโตซัสนั้นมีความผิดปกติของการควบคุมการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตน์บาร์ ทำให้มีการตอบสนองของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด บี ที่ผิดปกติไป²

พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

1. การตายของเซลล์และการสูญเสียความสามารถในการไม่ตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อของตัวเอง (apoptosis and self-tolerance breakdown)

ทั้งปัจจัยทั้งภายนอกและภายใน ไม่ว่าจะเป็นความเสี่ยงทางด้านพันธุกรรม แสงยูวี หรือการติดเชื้อก็ตาม ทำให้เกิดการเพิ่มอัตราการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (apoptosis) และจากความสามารถในการกำจัดเศษซากของเซลล์ (apoptotic materials) ที่ผิดปกติในผู้ป่วยเหล่านี้ ทำให้เกิดการหลุดรอดของเศษซากดังกล่าวรวมทั้งสารพันธุกรรมดีเอ็นเอ (DNA) เข้าสู่ระบบไหลเวียนไปสะสมอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆเป็นเป้าหมายต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายต่อไป³

ผู้ป่วยโรคลูปัส อิริทีมาโตซัสที่สูญเสียความสามารถในการไม่ตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อของตัวเอง ไม่ว่าจะเป็นจากการที่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของตัวกระตุ้นต่อเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบี (BAFF/BLyS) หรือ ความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่มีหน้าที่ควบคุมชนิด ที (regulatory T-cell; T_{reg})³ ในเวลาต่อมาจะเกิดปฏิกิริยาการอักเสบขึ้นและมีการหลั่งไซโตไคน์ที่ชักนำให้เกิดการอักเสบ (inflammatory cytokines) จากเซลล์ผิวหนังต่อมาอีกมากมาย นอกจากนี้แอนติเจนของตนเองที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะยังถูกนำเสนอให้เซลล์ที่นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cells) เช่น เซลล์เดนไดรติก (dendritic cells) ให้กับเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่ตอบสนองต่อเนื้อเยื่อของตนเอง (auto-reactive lymphocytes) ต่อไป³

2. การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity activation)

นอกจากเซลล์เดนไดรติกจะทำหน้าที่ในการนำเสนอแอนติเจน ซึ่งก็คือเศษซากของเซลล์ที่ตายแล้ว ให้กับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง ในผู้ป่วยโรคลูปัส อิริทีมาโตซิสพบว่า เซลล์เดนไดรติกยังสามารถผลิตอินเตอร์เฟอรอนแอลฟา (interferon-alpha; IFN- α) ซึ่งเป็นไซโตไคน์หลักที่เกี่ยวข้องกับโรคลูปัส อิริทีมาโตซิส³ อีกด้วย

3. การเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์, เคโมไคน์ และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะของเซลล์ ที่มีความสำคัญในโรคลูปัส อิริทีมาโตซิส (cytokines, chemokines and cell adhesion molecules in lupus erythematosus)

ภายหลังมีปัจจัยกระตุ้นต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งแสงยูวี พบว่ามีการหลั่งของไซโตไคน์ที่ชักนำให้เกิดการอักเสบ (inflammatory cytokines) ออกมากมาย เช่น IFN- α (interferon-alpha), TNF- α (tumor necrosis factor alpha), IL-1 (interleukin-1), IL-12 (interleukin-12), IL-18 (interleukin-18), HMGB 1 (high mobility group box protein 1) เป็นต้น² ซึ่งกระตุ้นทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบขึ้น มีการเพิ่มการหลั่งของเคโมไคน์ซึ่งมีหน้าที่ในการเหนี่ยวนำเซลล์ในระบบการอักเสบต่างๆ เข้ามายังบริเวณผิวหนังรอยโรค และมีการเพิ่มขึ้นของโปรตีนที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการยึดเกาะของเซลล์อักเสบในหลอดเลือด (Endothelial cell adhesion molecules) ทำให้เซลล์อักเสบดังกล่าวผ่านหลอดเลือดออกมาในเนื้อเยื่อของผู้ป่วยและเกิดปฏิกิริยาการอักเสบได้

IFN- α (interferon-alpha) เป็นไซโตไคน์ที่มีแหล่งผลิตที่สำคัญที่สุด คือ เซลล์พลาสมาไซโตยด์เดนไดรติก (Plasmacytoid dendritic cells; pDCs) โดยการกระตุ้นจากสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (immune complexes)³ หน้าที่ของ IFN- α นั้นมีความหลากหลาย เช่น กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่ตอบสนองต่อเนื้อเยื่อของตนเอง (auto-reactive lymphocytes), กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด บี ให้พัฒนาขึ้นและมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoantibody; auto-Ab), ช่วยทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้นแล้วทั้งชนิด ที และ บี อยู่รอดได้นานมากขึ้น³ เป็นต้น มีการศึกษาต่างๆ พบว่า มีการแสดงออก

ของ IFN- α ทั้งในเนื้อเยื่อและในเลือดของผู้ป่วยดังกล่าวมากขึ้น ซึ่งเป็นตัวผลักดันหลักทำให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองอย่างต่อเนื่องและถาวร²¹

จากการศึกษาพบว่าการหลั่งของสารคีโมไคน์ต่างๆเพิ่มขึ้น เช่น CCL5, CCL20 (chemokine (C-C motif) ligand 5, 20) เป็นต้น โดยสารคีโมไคน์ซึ่งเป็นหัวใจสำคัญและมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคลูปัสมากที่สุด คือ CXCL9, CXCL10, CXCL11 (chemokine (C-X-C motif) ligand 9, 10, 11) ที่หลั่งจากเซลล์พลาสมาไซตอยด์เดนไดรติก (plasmacytoid dendritic cells; pDCs) โดยการกระตุ้นจาก IFN- α ซึ่ง CXCL9, CXCL10, CXCL11 นั้นจะจับกับตัวรับคีโมไคน์ CXCR3 (chemokine (C-X-C motif) receptor 3) ที่อยู่บนเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์^{2, 22} ซึ่งทำให้เกิดกระบวนการการดึงดูดเซลล์อักเสบต่างๆเข้ามายังบริเวณผิวหนังรอยโรค ทำให้เห็นลักษณะของเซลล์อักเสบต่างๆที่มาชุมนุมกันบริเวณผิวหนังชั้นหนังกำพร้าอย่างหนาแน่น (lichenoid tissue reaction) หากตรวจดูจากชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา

นอกเหนือจากการแสดงออกของไซโตไคน์ต่างๆที่มากขึ้นในผิวหนังของผู้ป่วยโรคลูปัส อีริทีมาโตซัสแล้ว ยังพบว่าการกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีนที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการยึดเกาะของเซลล์อักเสบในหลอดเลือด (endothelial cell adhesion molecules) เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย เช่น ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1), E-selectin, และ P-selectin เป็นต้น ทั้งในผู้ป่วยโรคลูปัส อีริทีมาโตซัสในกลุ่มฉับพลัน, กลุ่มกึ่งฉับพลัน และ กลุ่มเรื้อรัง ซึ่งสันนิษฐานว่า อาจเกิดจากการกระตุ้นโดยแสงยูวีเอง หรือ การกระตุ้นจากสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกัน^{23, 24} การเพิ่มขึ้นของโปรตีนที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการยึดเกาะของเซลล์อักเสบในหลอดเลือดนี้ เป็นส่วนสำคัญในพยาธิสรีระวิทยาการเกิดผื่นโรคลูปัส อีริทีมาโตซัส เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องในเรื่องการเคลื่อนของเซลล์อักเสบต่างๆผ่านออกมาจากระบบหลอดเลือดเข้ามายังในผิวหนังของผู้ป่วย และเกิดกระบวนการอักเสบขึ้น

4. ความสัมพันธ์ระหว่าง TGF- β 1 (transforming growth factor-beta1) กับการเกิดพังผืดและแผลเป็น ในผื่นของผู้ป่วยลูปัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (TGF- β 1-related scar and fibrosis formation in discoid lupus erythematosus)

C. Sole และคณะ³ ได้ทำการแยกเซลล์ไฟโบรบลาสต์จากผิวหนังปัส อิริทีมาโตซิส ชนิด ดิสคอยด์ และ ผิวหนังปัส อิริทีมาโตซิสชนิดกึ่งเฉียบพลัน เพื่อนำมาทำการศึกษาดูทางอิมมูโนฮิสโตเคมี พบว่าเซลล์ไฟโบรบลาสต์จากผิวหนังปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์นั้นมีการแสดงออกของตัวรับ TGF- β ชนิดที่ 1 (TGF- β 1 receptor) มากกว่าในกลุ่มผิวหนังปัส อิริทีมาโตซิสชนิดกึ่งเฉียบพลัน และการกระตุ้นของตัวรับ TGF- β ชนิดที่ 1 ดังกล่าวด้วย TGF- β 1 จะทำให้เกิดการแสดงออกของยีนที่เป็นตัวชี้วัดของการเกิดพังผืดมากมาย (Fibrotic marker genes) ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่า กลไกของการเกิดพังผืดและรอยแผลเป็นในผิวหนังปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์มีความสัมพันธ์โดยตรงกับไซโตไคน์ TGF- β 1 โดยเป็นกลไกที่แตกต่างกับผิวหนังปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดกึ่งเฉียบพลัน ซึ่งมักจะไม่ได้เกิดเป็นรอยแผลเป็นนั่นเอง

การประเมินดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคปัส อิริทีมาโตซิส (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CLASI)²⁵⁻²⁷
(รูปที่ 4)

ในปี ค.ศ. 2005 คณะแพทย์ผิวหนังและโรคภูมิแพ้ชาวอเมริกันทั้งหมด 7 คน โดยมีสมาคมโรคภูมิแพ้แห่งสหรัฐอเมริกาเป็นผู้ให้คำแนะนำปรึกษา ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมและร่วมกันจัดทำวิธีการประเมินความรุนแรงของรอยโรคบนผิวหนังของผู้ป่วยโรคปัส อิริทีมาโตซิสขึ้น โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้มีเกณฑ์มาตรฐานในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของโรคที่มีความจำเพาะเจาะจงและมีความสะดวกมากขึ้น เพื่อนำมาใช้ในการประเมินติดตามการรักษาของโรค และเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ผลในงานวิจัย โดยวิธีการประเมินคะแนนดังกล่าวจัดเป็นเครื่องมือในการประเมินความรุนแรงของโรคที่ได้รับการยอมรับ มีการตรวจสอบว่ามีความถูกต้อง และคะแนนที่สามารถประเมินได้มีความเข้าได้กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยจริง

ดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคปัส อิริทีมาโตซิส เป็นวิธีการการให้คะแนนประเมินความรุนแรงของผื่นโรคปัส อิริทีมาโตซิส โดยแยกแบ่งเป็น ด้านการดำเนินของโรค (active CLASI) และด้านความเสียหายของผิวหนังที่เกิดขึ้นจากรอยโรค (damage CLASI) โดยทำการให้คะแนนของผื่นแต่ละผื่นและบันทึกแยกตามตำแหน่งกายวิภาคต่างๆของร่างกายที่ถูก

แบ่งออกเป็นส่วนๆตั้งแต่ศีรษะจนถึงปลายเท้า นอกจากนี้ยังมีการประเมินความรุนแรงของรอยโรคในช่องปากและการร่วงของผมแยกออกมาจากการประเมินทางผิวหนังทั่วไป โดยคะแนนที่มีค่ามากบ่งบอกถึงรอยโรคที่มีความรุนแรงมาก คะแนนที่มีค่าน้อยบ่งบอกถึงรอยโรคที่มีความรุนแรงน้อย

ในเกณฑ์การประเมินคะแนนด้านการดำเนินของโรค (active CLASI) ประกอบไปด้วย

1.) ความแดงของผื่น (erythema) โดยให้คะแนน 0 = ปกติ (absent) , 1 = สีชมพูหรือสีแดงจาง (pink/faint erythema) , 2 = สีแดง (red) , 3 = สีแดงเข้ม/สีม่วง/มีสะเก็ด/มีเลือดออก (dark red/purple/violaceous/crusted/hemorrhage)

2.) การมีขุย/ผื่นผิวหนังมากกว่าปกติ (scale/hypertrophy) โดยให้คะแนน 0 = ปกติ (absent) , 1 = มีขุย (scales) , 2 = ผื่นขรุขระ/ผื่นหนานูน (verrucous/hypertrophic)

2.2 การประเมินคะแนนด้านความเสียหายของผิวหนังที่เกิดขึ้นจากรอยโรค (damage CLASI) แบ่งออกเป็น

1.) การเปลี่ยนแปลงของสีผิว (dyspigmentation) โดยให้คะแนน 0 = ปกติ (absent) , 1 = มีสีเปลี่ยนแปลง (dyspigmentation)

2.) การเกิดแผลเป็น/การยุบลงของผิว/การมีไขมันชั้นใต้ผิวหนังอักเสบ (scarring/atrophy/panniculitis) โดยให้คะแนน 0 = ปกติ (absent) , 1 = มีรอยแผลเป็น (scarring) , 2 = มีรอยแผลเป็นชนิดยุบตัวรุนแรง หรือ ไขมันชั้นใต้ผิวหนังอักเสบ (severely atrophic scarring or panniculitis)

เนื่องจากเป็นเกณฑ์การประเมินที่ได้รับการยอมรับ, มีความเป็นสากลและเป็นวิธีการที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการติดตามการเปลี่ยนแปลงอาการแสดงของผื่นในกลุ่มโรคลูปัส ผู้วิจัยจึงได้นำมาประยุกต์ใช้ในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของผื่นจากการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ โดยการนำเกณฑ์ในแต่ละหัวข้อมาเลือกใช้ในการประเมินเฉพาะผื่นลูปัส อิริตีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ที่ได้เลือกเข้ามาทำการวิจัยเท่านั้น จึงถือว่าเป็นการใช้ดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริตีมาโตซิส ในแบบประยุกต์โดยเป็นการใช้เฉพาะที่เท่านั้นนั่นเอง (modified Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; mCLASI)

Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI)®

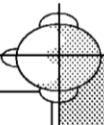
Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

← activity
← damage →

Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis	Anatomical Location
	0- absent 1- pink; faint erythema 2- red; 3- dark red; purple/violaceous/ crusted/hemorrhagic	0- absent 1- scale 2- verrucous/ hypertrophic	0- absent 1- dyspigmentation	0- absent 1- scarring 2- severely atrophic scarring or panniculitis	
Scalp				See below	Scalp
Ears					Ears
Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
Rest of the face					Rest of the face
V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
Chest					Chest
Abdomen					Abdomen
Back, buttocks					Back, buttocks
Arms					Arms
Hands					Hands
Legs					Legs
Feet					Feet

Mucous membrane	Dyspigmentation
Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)	Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient – tick appropriate box)
0-absent; 1-lesion or ulceration	<input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains) <input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Alopecia

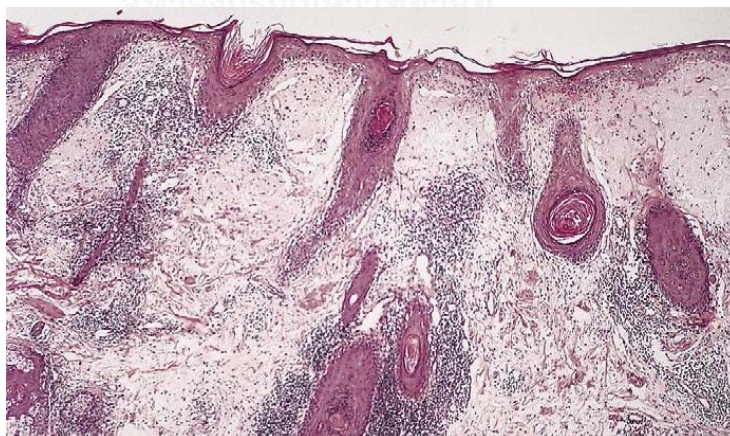
Recent Hair loss (within the last 30 days/as reported by patient)	 <p>NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both</p>
1-Yes 0-No	
Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.	
Alopecia (clinically not obviously scarred)	Scarring of the scalp (judged clinically)
0- absent 1- diffuse; noninflammatory 2- focal or patchy in one quadrant 3- focal or patchy in more than one quadrant	0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull

<p>Total Activity Score (For the activity score please add up the scores of the left side; i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 40px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>	<p>Total Damage Score (For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)</p> <div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 40px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>
--	---

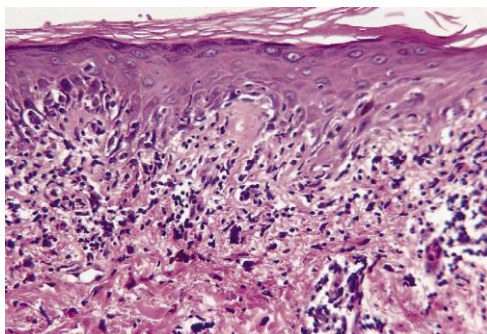
รูปที่ 4 แสดงตัวอย่างดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคคลูปัส อิริทีมาโตซิส (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CLASI)

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นทางจุลพยาธิวิทยาของผื่นรูปีส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (histopathological findings in the discoid lupus erythematosus)

ในผื่นรูปีส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ มีการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายใต้ชั้นผิวหนังที่เป็นเอกลักษณ์หลายประการด้วยกัน เช่น พบผิวหนังชั้นหนังกำพร้ามีความหนาขึ้น (hyperkeratosis), มีการอุดตันของรูขุมขน (follicular plugging), มีการบางตัวของผิวหนังชั้นมีซีวิต (thinning and flattening of the stratum malpighii), มีการเปลี่ยนแปลงเกิดเป็นช่องว่างที่ชั้นล่างสุดของหนังกำพร้า (hydropic degeneration of basal cells)⁵ ซึ่งเกิดจากการทำลายโดยเซลล์อักเสบที่มาชุมนุมอย่างหนาแน่นบริเวณรอบชั้นเยื่อฐาน (basement membrane) ซึ่งโดยส่วนมากแล้วเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดที ที่มี CD4 (CD4+ T-lymphocyte) และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจ (macrophage)¹ นอกจากนั้นเซลล์อักเสบดังกล่าวยังพบว่ามีปริมาณหนาแน่นที่บริเวณรอบต่อมขน (periappendageal) และบริเวณรอบๆ เครือข่ายหลอดเลือดของผิวหนังทั้งชั้นลึกและชั้นตื้น (superficial and deep perivascular) โดยพบว่ามีภาวะเส้นเลือดฝอยขยายขึ้น (telangiectasia) ทั่วไปในชั้นหนังแท้ (รูปที่ 5.6)²⁸ ซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญและนำมาเป็นหลักการประยุกต์ในการรักษาโดยใช้เลเซอร์ที่มีความจำเพาะต่อเส้นเลือด เช่น เลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย เป็นต้น



รูปที่ 5 แสดงถึงลักษณะการชุมนุมของเซลล์อักเสบต่างๆ หนาแน่นบริเวณรอบๆ เครือข่ายหลอดเลือดของผิวหนังทั้งชั้นลึกและชั้นตื้น รวมทั้งบริเวณรอบต่อมขน



รูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงเกิดเป็นช่องว่างที่ชั้นล่างสุดของหนังกำพร้า และมีการบางลงของผิวหนังชั้นมีชีวิต

การรักษาผื่นโรคลูปัส อิริทิมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยใช้แสงเลเซอร์ชนิดต่างๆ

ในอดีตมีการศึกษาจำนวนหลากหลายการศึกษา ที่ได้มีการนำแสงเลเซอร์ชนิดต่างๆมาใช้ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทิมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ซึ่งต่างก็พบว่าให้ผลที่แตกต่างกันออกไป ดังนี้

ในปี ค.ศ.1986 Henderson DL และคณะ²⁹ ได้รายงานกรณีความสำเร็จในการใช้แสงเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์ ในการรักษาผู้ป่วย อายุ 23 ปี จำนวน 1 คน ที่มีรอยโรคจากผื่นลูปัส อิริทิมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณใบหน้าเป็นครั้งแรก โดยเลือกใช้แสงเลเซอร์ชนิดคาร์บอนไดออกไซด์ที่ให้ความยาวคลื่น (wavelength) 10,600 นาโนเมตร, ความกว้างของลำแสง (spot size) 2 มิลลิเมตร, ระยะการโฟกัส (focus length) 200 มิลลิเมตร, ค่าพลังงาน (power) 20 วัตต์, ทำการรักษาจำนวน 1 ครั้ง จากการสังเกตที่ระยะแผลตกสะเก็ดจนหมด พบว่าบริเวณที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ที่เคยมีลักษณะเป็นผื่นเห่อกำเริบ กลับพบเป็นผิวหนังที่ปกติกลับมาแทนที่ โดยมีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยคือ การมีรอยดำเป็นจุด (hyperpigmentation) บริเวณที่ได้รับการรักษา ซึ่งสามารถปกปิดได้โดยการแต่งหน้า หลังจากการติดตามการรักษาต่อเนื่องในระยะยาวพบว่า บริเวณโดยรอบที่ทำกรักษาด้วยแสงเลเซอร์กลับมีผื่นเห่อขึ้นมาใหม่ในขณะที่บริเวณที่ทำกรักษาไม่พบ จากการศึกษาดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า ขณะที่แสงในความยาวคลื่น เช่น แสงยูวี (UV light) สามารถกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาภายในเซลล์และระบบภูมิคุ้มกันบางอย่างซึ่งกระตุ้นให้เกิดการเห่อของผื่นได้ ดังนั้น ในทางกลับกันแสงเลเซอร์ชนิด

คาร์บอนไดออกไซด์น่าจะสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาภายในเซลล์บางอย่างได้เช่นเดียวกัน ซึ่งทำให้เกิดการยับยั้งการเห่อขึ้นของผื่นในที่สุด

ในปีค.ศ.1996 มีการศึกษาของ Nurnburg W และคณะ³⁰ ได้รายงานผลการวิจัยการใช้แสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอน ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์สำเร็จเป็นครั้งแรก โดยรายงานผู้ป่วย อายุ 37 ปี จำนวน 1 คน ที่มีรอยโรคจากผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ บริเวณแขนเป็นระยะเวลานานกว่า 4 ปี หลังได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอนที่ให้ ความยาวคลื่น (wavelength) 514 นาโนเมตร, ความกว้างของลำแสง (spot size) 1 มิลลิเมตร, ค่าพลังงาน (power) 2 วัตต์, ช่วงเวลาการปล่อยแสง 0.1 วินาที ทำการรักษาจำนวน 1 ครั้ง และทำการประเมินที่หลังการรักษา 6 สัปดาห์ พบว่าบริเวณที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์มีลักษณะเห่อกำเริบน้อยลงอย่างเห็นได้ชัด ในขณะที่ผื่นที่ไม่ได้รับการรักษากลับมีการดำเนินของโรคและการเห่อของผื่นอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้จากการตรวจชิ้นเนื้อดูทางพยาธิวิทยาเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา พบว่าเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cells) อาจเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการคงอยู่ของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ส่วนในด้านผลข้างเคียงจากการรักษา พบการมีรอยขาว (hypopigmentation) บริเวณที่ได้รับการรักษา

ต่อมาในปี ค.ศ.2000 Kuhn A และคณะ³¹ ได้รายงานกรณีความสำเร็จในการใช้แสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอน ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์เช่นกัน โดยผู้ป่วย อายุ 59 ปี จำนวน 1 คน ที่มีรอยโรคจากผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณแก้ม 2 ข้างเป็นระยะเวลานานกว่า 15 ปี หลังได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอนที่ให้ ความยาวคลื่น (wavelength) 514 นาโนเมตร, ความกว้างของลำแสง (spot size) 1 มิลลิเมตร, ค่าพลังงาน (power) 2 วัตต์, ช่วงเวลาการปล่อยแสง 0.1 วินาที ทำการรักษาจำนวน 5 ครั้งทุกๆ 4 อาทิตย์ และทำการประเมินที่หลังเริ่มการรักษาที่ 6 เดือน พบว่าบริเวณที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ ผื่นโดยเฉพาะอย่างยิ่งเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia) ที่พบบริเวณรอยโรคได้หายไปทั้งหมด และไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษาใดๆ

จะเห็นได้ว่าเนื่องจากพยาธิสภาพสำคัญที่พบในผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์นั้น คือ การที่พบเส้นเลือดฝอยขยาย แสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอนสามารถจับกับตัวดูดซับแสงที่ดี คือ ฮีโมโกลบิน ที่อยู่ในหลอดเลือดต่างๆรวมทั้งในเนื้อเยื่อ ซึ่งหลังจากได้รับพลังงานแสงเลเซอร์แล้วจะ

เกิดการเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาจากพลังงานแสงเป็นพลังงานความร้อน (photothermal reaction) ในลักษณะเดียวกันกับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย

ผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์เกิดขึ้น ณ บริเวณแก้มขวาหลังจากได้รับแสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอนโดยบังเอิญแสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอนที่ผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ได้ แม้ใช้เพียงแค่พลังงานต่ำๆเช่นในการนำเลเซอร์มาใช้ในการรักษาจอประสาทตาก็ตามแสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอนผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์แสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอนผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์เป็นครั้งแรก**เลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser; PDL)**

เลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye Laser; PDL) เป็นเลเซอร์ที่ให้พลังงานในช่วงคลื่นแสงสีเหลือง มีความยาวคลื่น 585-595 นาโนเมตร ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาพยาธิสภาพต่างๆของผิวหนังโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือด เช่น ภาวะเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia)^{11, 12}, ปานแดงแต่กำเนิดชนิดพอร์ตไวน์สแตน (port-wine stain)³, เนื้องอกของหลอดเลือดฮีแมงจิโอมา (hemangioma)³ เป็นต้น นอกจากนี้ เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายยังได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาพยาธิสภาพต่างๆทางผิวหนังอีกมากมาย เช่น หูด (verruca vulgaris), แผลเป็น (scars), สะเก็ดเงิน (psoriasis), สิว (acne vulgaris) รวมทั้ง ผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (discoid lupus erythematosus; DLE) อีกด้วย

1. กลไกการออกฤทธิ์ของเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (mechanism of pulsed-dye laser) โดยอาศัยหลักทฤษฎี “selective photothermolysis”

ทฤษฎี “selective photothermolysis” ได้ถูกคิดค้นโดยแอนเดอร์สัน Anderson RR และ Parrish JA ในปีค.ศ.1983³⁴ โดยมีกรอบความคิด คือ การเลือกใช้ชนิดของแสงที่มีความจำเพาะเหมาะสมต่อเป้าหมายที่เป็นเม็ดสี (pigmented target lesions) ที่ต้องการ ทำให้เกิดปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงพลังงานแสงเป็นพลังงานความร้อนภายในเนื้อเยื่อเป้าหมายที่ต้องการ (photothermal reaction) โดยหากมีการเลือกใช้ความยาวคลื่น (wavelength) ที่สามารถดูดซับได้ด้วยเนื้อเยื่อเป้าหมาย (chromophore) และช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration/pulse width) ที่มีความเหมาะสม คือ มีค่าสั้นกว่าเวลาที่เป้าหมายใช้ในการคลายความร้อน (thermal relaxation time; TRT) จะทำให้เกิดการเลือกทำลายเฉพาะเนื้อเยื่อเป้าหมายในที่สุดโดยไม่เกิดอันตรายต่อโครงสร้างข้างเคียง โดยปกติแล้วการเลือกใช้ค่าช่วงเวลา

ปล่อยแสงที่มีความเหมาะสมจะประมาณค่าเท่ากับช่วงเวลาที่เป้าหมายใช้ในการคลายความร้อน (หน่วยเป็นวินาที) ซึ่งมีค่าเท่ากับค่าความยาวของเส้นผ่าศูนย์กลางของเนื้อเยื่อเป้าหมาย (หน่วยเป็นมิลลิเมตร) ยกกำลังสอง ดังนั้นแสงเลเซอร์ที่มีค่าช่วงเวลาปล่อยแสงที่แตกต่างกัน จึงมีความจำเพาะต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1²

PULSE DURATIONS AND TARGETS OF SELECTIVE PHOTOTHERMOLYSIS			
Chromophore	Diameter	TRT	Typical laser pulse duration
Tattoo ink particle	0.1 micron	10 ns	10 ns
Melanosome	0.5 micron	250 ns	10–100 ns
PWS vessels	30–100 microns	1–10 ms	0.4–20 ms
Terminal hair follicle	300 microns	100 ms	3–100 ms
Leg vein	1 mm	1 s	0.1 s

ตารางที่ 1 แสดงค่าช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) ที่มีความเหมาะสมกับเนื้อเยื่อเป้าหมายต่างๆ (chromophore) และ ช่วงเวลาที่เนื้อเยื่อเป้าหมายใช้ในการคลายความร้อน (thermal relaxation time; TRT)

เนื่องจากแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย ให้ความยาวคลื่นที่ 585-595 นาโนเมตร จึงสามารถนำมาใช้ในการรักษาพยาธิสภาพที่เกิดจากเส้นหลอดเลือดได้ดี โดยมีเนื้อเยื่อเป้าหมายที่ดูดซับแสงเลเซอร์ คือ ออกซิฮีโมโกลบิน (oxyhemoglobin) ที่อยู่ภายในเม็ดเลือดแดง ซึ่งจะสามารถดูดซับพลังงานแสงได้ดีที่ความยาวคลื่น 418, 512 และ 577 นาโนเมตร โดยหลังจากได้รับแสงเลเซอร์ที่มีความเหมาะสม เส้นเลือดจะเกิดปฏิกิริยาการแข็งตัวของเลือดภายใน (intravascular coagulation) และถูกทำลายไปในที่สุด

2. เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา ได้มีการทดลองนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส บนผิวหนังจำนวนหลากหลายการทดลอง ซึ่งต่างก็พบว่าให้ผลลัพธ์ที่ดี และพบผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย

ปี ค.ศ.1996 Nuñez M และคณะ³⁵ ได้มีการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาทำการรักษาผื่นแดงเรื้อรังที่เกิดจากเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectatic chronic erythema) ในผู้ป่วยซิสเทมิก ลูปัส อิริทีมาโตซัส (systemic lupus erythematosus; SLE) จำนวนทั้งหมด 4 คนเป็นครั้ง

แรก ผู้วิจัยเลือกใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่มีความยาวคลื่น (wave length) 585 นาโนเมตร, ความกว้างของลำแสง (spot size) 5 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) 0.45 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน (fluence) 7.75 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 3-6 ครั้ง, ประเมินผลการรักษาโดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบัง 3 คน พบว่าผื่นในผู้ป่วยทั้ง 4 คนมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น โดยผื่นหายไปกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ และไม่พบการเห่อของขึ้นโรคหลังการรักษาสิ้นสุด เมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา พบว่าขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นเลือดหลังทำการรักษามีขนาดเล็กลงซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับกลไกของการเกิดผื่น เช่นเดียวกับการศึกษาในปีเดียวกันโดยNurnburg W และคณะ³⁰ ซึ่งได้นำแสงเลเซอร์ชนิดอาร์กอน มาใช้ในการรักษาผื่นลูปัส อิริตีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์สำเร็จ และจากการตรวจทางพยาธิวิทยาต่างพบว่า เซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cells) อาจเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการคงอยู่ของผื่นลูปัส อิริตีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์

ปี ค.ศ.1999 Raulin C และคณะ³⁶ ได้นำเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายทำการรักษาผื่นโรคลูปัส อิริตีมาโตซัสชนิดต่างๆทั้งในกลุ่มฉับพลัน กึ่งฉับพลัน และเรื้อรัง ในผู้ป่วยรวมทั้งหมด 12 คน โดยมีการใช้การตั้งค่าของเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายต่างๆกันออกไป โดยเลือกใช้ความยาวคลื่น (wave length) 585 นาโนเมตร, ความกว้างของลำแสง (spot size) ตั้งแต่ 5-10 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) ตั้งแต่ 0.3-0.45 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน (fluence) ตั้งแต่ 3-7 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมดตั้งแต่ 1-10 ครั้ง ขึ้นอยู่กับการตอบสนองของผู้ป่วยในแต่ละคน ทำการประเมินผลการรักษาโดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบัง 2 คน พบว่า ผู้ป่วยจำนวนกว่า 9 ใน 12 คน มีผื่นเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นกว่า 70 เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับผื่นก่อนการรักษา ผลข้างเคียงจากการรักษาพบเพียงผื่นสีเข้มขึ้นชั่วคราว (transient hyperpigmentation) ในคนไข้จำนวน 2 คน ซึ่งค่อยๆจางหายไปภายในระยะเวลา 4-5 เดือน และไม่พบการเห่อของโรคขึ้นหลังการรักษาเช่นเดียวกัน ผู้วิจัยให้ความเห็นวิเคราะห์ว่า เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายนั้นเป็นแสงที่มีความยาวคลื่นเดียว (monochromatic) ซึ่งไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับความยาวในช่วงคลื่นของแสงยูวีที่มีหลักฐานชัดเจนว่าเป็นสาเหตุกระตุ้นสำคัญที่ทำให้เกิดการเห่อของโรค ส่วนในด้านประสิทธิภาพของเลเซอร์ในการรักษาผื่นนั้น ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

ปี ค.ศ.2003 Baniandré O และคณะ³⁷ ได้นำเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่มีความยาวคลื่นเพิ่มขึ้นเป็น 595 นาโนเมตร มาใช้เป็นครั้งแรก โดยทดลองใช้ในการรักษาผื่นของผู้ป่วยซิสเทมิก ลูปัส อิริทีมาโตซัส (systemic lupus erythematosus; SLE) จำนวน 6 คน และ ผู้ป่วยที่มี ผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์จำนวน 8 คน ผู้วิจัยเลือกความกว้างของลำแสง (spot size) 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) ตั้งแต่ 1-1.5 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน (fluence) ตั้งแต่ 6-13 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ทำการรักษาทั้งหมดตั้งแต่ 1-10 ครั้ง ทุกๆ 2-3 เดือน จนไม่พบการเปลี่ยนแปลงของผื่นให้เห็นจึงหยุดการรักษา การรักษาประเมินผลโดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบัง 3 คนพบว่า ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของผื่นอยู่ที่ 60 เปอร์เซ็นต์ โดยสิ่งที่เห็นได้ชัดเจนคือ ความแดงและปริมาณเส้นเลือดฝอยขยายที่ลดลง ผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบ คือ ผื่นสีเข้มขึ้นชั่วคราว (transient hyperpigmentation) เช่นเดียวกับกับการศึกษาของ Raulin C และคณะ ในคนไข้จำนวน 4 คน และพบรอยแผลเป็นจางๆ (light scarring) ในคนไข้จำนวน 1 คน ในเรื่องบทบาทของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัสนี้ ผู้วิจัยให้ความเห็นว่าเนื่องจากพยาธิกำเนิดของโรคพบว่ามี การกระตุ้นของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cells) เห็นได้จากการแสดงออกของโปรตีนที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการยึดเกาะของเซลล์อักเสบในหลอดเลือดมากขึ้น การใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย ที่มีผลโดยตรงต่อการทำลายหลอดเลือดนั้น อาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงกลไกการอักเสบภายใน ซึ่งส่งผลต่อเนื่องในด้านการยับยั้งในกลไกการเกิดของรอยโรค จึงทำให้ผื่นมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นนั่นเอง

ปี ค.ศ.2009 Erceg A และคณะ³⁸ ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ เพียงชนิดเดียวทั้งหมดเป็นครั้งแรก โดยมีผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาทั้งหมด 12 คน และได้มีการประยุกต์นำเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของผื่น จากดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CLASI) มาใช้ในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วย แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่ใช้ในการรักษามีการควบคุมให้ใช้การตั้งค่าต่างๆเดียวกัน คือ ความกว้างของลำแสง (spot size) 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) 0.45 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน (fluence) 5.5 จูลส์/ตารางเซนติเมตร และ ทำการรักษา

ทั้งหมด 3 ครั้ง ทุกๆ 6 สัปดาห์ ผลการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาพบว่า คะแนนด้านการดำเนินของโรค (active CLASI) และ คะแนนรวมทั้งหมด (total CLASI) มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษา โดยผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบมีเพียงผื่นสีเข้มขึ้นชั่วคราว (transient hyperpigmentation) ในคนไข้จำนวน 1 คน นอกจากนี้จากการประเมินความเจ็บปวดจากการรักษาพบว่าอยู่ในระดับน้อยโดยมีคะแนนเฉลี่ยเพียง 2.4 คะแนน จาก 10 คะแนน

ปี ค.ศ.2011 Diez M และคณะ⁹ ได้มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาต่างๆ และการแสดงออกทางอิมมูโนฮิสโตเคมีของโปรตีนที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการยึดเกาะของเซลล์อักเสบในหลอดเลือด (endothelial cell adhesion molecules) ในผื่นลูปัส อิริทิมาโตซัสหลายๆชนิดที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายจำนวน 1 ครั้ง โดยใช้การตั้งค่าเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร, ความกว้างของลำแสง (spot size) 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) 2 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน (fluence) 11 จูลส์/ตารางเซนติเมตร จากการศึกษาชิ้นนี้พบบริเวณผื่นเวลาก่อนทำการรักษา, ทันที 10 นาทีหลังได้รับการรักษา และ 4 อาทิตย์หลังได้รับการรักษา พบว่ามีการลดลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ในชั้นหนังแท้ของผู้ป่วยจำนวน 6 ใน 9 คน มีการลดลงของการการทำลายชั้นล่างสุดของหนังกำพร้าจำนวน 6 ใน 7 คน ความบางและจำนวนเซลล์ตายของชั้นผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นจำนวน 4 ใน 6 คน เข้าได้กับการประเมินทางคลินิกที่มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นในคนไข้จำนวน 8 ใน 9 คน นอกจากนี้ ยังพบว่าการแสดงออกของโปรตีนที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการยึดเกาะของเซลล์อักเสบในหลอดเลือด (endothelial cell adhesion molecules) เช่น ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) มีปริมาณลดลงในคนไข้จำนวนมากอีกด้วย

ล่าสุด ในปี ค.ศ.2013 Ekbäck M และ Troilius A³⁹ ได้ทำการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยที่มีผื่นลูปัส อิริทิมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ที่มารับบริการ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย Örebro และ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย Skåne ประเทศสวีเดน จำนวนทั้งหมด 16 คนที่ต่อการรักษาต่างๆทั้งในลำดับแรกและลำดับที่สอง และได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดต่างๆที่มีการตั้งค่าต่างๆกัน เช่น แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย หรือ แสงไอพีแอล

(intense pulsed light) พบว่า ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 14 ใน 16 คน มีความพึงพอใจต่อการรักษา โดยผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นทั้งในด้าน อาการคัน ความแดง ความเจ็บ ลักษณะรอยแผลเป็นที่เกิด และปริมาณสะเก็ดของแผล เป็นต้น ผู้วิจัยให้ความเห็นว่าการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย หรือ แสงไอพีแอลนั้น เป็นอีกหนึ่งการรักษาเสริมทางเลือกที่ดี หากนำมาใช้ควบคู่กับการรักษามาตรฐานอื่นๆในผื่นลูบัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์

	PDL parameter						Patients	Evaluations	Results	Side effects
	λ (nm)	SS (mm)	PW (msec)	Fluence (J/cm ²)	Interval	No. of Treatment				
1996 Nuñez M et al	585	5	0.45	7.75	?	3-6	4SLE & DLE	% Clearance Histology	75% clearance ↘VSS diameter	-
1999 Raurin C et al	585	5-10	0.3-0.45	3-7	2-20 wk	1-10	2SLE&DLE 10DLE	% Clearance	70% Clearance in 9 pt.	2 transient hyperpigment
2003 Baniandr� O et al	595	7	1-1.5	6-13	2-3 mo	1-10	6SLE 8DLE	% Clearance	60% Clearance	4 transient hyperpigment
2008 Erceg A et al	585	7	0.45	5.5	6 wk	3	12DLE	Limited CLASI	↘total and active CLASI	1 slightly hyperpigment
2010 D'IEZ M et al	595	7	2	11	- (SingleTx)	1	9DLE 2LET 1SCLE	Histology Immunohistochemistry Clinical	Improve in histological feature 89%Clinical improvement	-

ตารางที่ 2 แสดงสรุปข้อมูลการศึกษาในอดีต ที่ได้มีการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผื่นลูบัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์

จะเห็นได้ว่าในเวลาที่ผ่านมา มีการศึกษาจำนวนมากมายที่ยืนยันถึงประสิทธิผลของการนำ เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาใช้ในการรักษาผื่นลูบัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ แต่ในเรื่องการตั้งค่าของแสงเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษานั้นยังคงมีความหลากหลาย และยังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์จริงและแสงควบคุม

จากการทบทวนวรรณกรรมในอดีตที่ผ่านมาดังกล่าวที่ได้มีการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาใช้ในการรักษาผื่นลูบัส อีริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ พบว่าผู้วิจัยต่างเลือกใช้การตั้งค่าพลังงานของแสงเลเซอร์ต่างๆกันออกไป โดยส่วนมากจะเลือกใช้ค่าช่วงเวลาลดแสง (pulse

duration) อยู่ในระหว่าง 0.45-2.0 มิลลิวินาที ซึ่งตามหลักความเป็นจริงแล้วนั้นการเลือกใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายค่าช่วงเวลาปล่อยแสงน้อยกว่า 6 มิลลิวินาที (short pulse duration) โดยปกติแล้วมักจะสามารทำให้เกิดรอยช้ำ (purpura) ณ บริเวณที่ทำหัตถการหลังการรักษาเสร็จสิ้นได้ ซึ่งรอยช้ำดังกล่าวอาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือของผู้ป่วยในการมารับการรักษาอย่างต่อเนื่องและการปฏิบัติตามคำแนะนำต่างๆของแพทย์ได้ ดังนั้นการเลือกใช้การตั้งค่าระยะความยาวช่วงคลื่นของแสงเลเซอร์เพื่อไม่ให้เกิดรอยฟกช้ำโดยที่ยังคงประสิทธิผลของแสงเลเซอร์ในการรักษาผื่นอยู่ จึงเป็นสิ่งที่มีความเหมาะสมและยังไม่มีการศึกษาใดได้ทำในผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์มาก่อน

เมื่อทำการศึกษการวิจัยในอดีต พบว่ามีจำนวนหลากหลายการศึกษาที่ได้นำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายค่าซึ่งมีการตั้งค่าช่วงเวลาปล่อยแสงที่ความยาวต่างกันชนิดที่ไม่ทำให้เกิดรอยฟกช้ำ (sub-purpuric pulse) มาใช้ในการรักษารอยโรค โดยเฉพาะรอยโรคที่เกิดจากเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia)

ปี ค.ศ.2003 Alam M และ คณะ⁴⁰ ได้นำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายค่าความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร ที่มีการตั้งค่าช่วงเวลาปล่อยแสง 10 มิลลิวินาที มาใช้ในการรักษารอยเส้นเลือดฝอยขยายบริเวณใบหน้า โดยเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษา ระหว่างการใช้ค่าพลังงานแสงที่ต่างกันระหว่างการยิงรักษาแบบไม่ให้เกิดรอยฟกช้ำ (immediately below purpura threshold) และแบบทำให้เกิดรอยฟกช้ำ (immediately above purpura threshold) พบว่าเมื่อติดตามการรักษาที่ 6 สัปดาห์ พบว่าในบริเวณที่ทำกรักษาแบบไม่มีการเกิดรอยฟกช้ำนั้น (purpura-free treatment) ค่าเฉลี่ยของการประเมินปริมาณเส้นเลือดฝอยขยาย มีค่าลดลงจาก 2.7 เป็น 2.4 เปรียบเทียบกับบริเวณที่ทำกรักษาแบบให้เกิดรอยฟกช้ำ ที่มีค่าลดลงจาก 2.7 เป็น 1.4 โดยบริเวณที่ได้รับประโยชน์จากการรักษาแบบเกิดรอยฟกช้ำมากที่สุด คือ บริเวณที่มีขนาดของเส้นเลือดใหญ่และมีการรวมกันของเส้นเลือดที่หนาแน่น แต่ในบริเวณที่เป็นเส้นเลือดฝอยขนาดเล็กนั้น ประสิทธิผลของการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างการรักษาทั้ง 2 แบบ ผู้วิจัยให้ความเห็นว่า เนื่องจากต่างก็มีประสิทธิผลในการรักษารอยเส้นเลือดฝอยขยายบริเวณใบหน้าเช่นเดียวกัน เพื่อที่จะหลีกเลี่ยงผลข้างเคียง การ

เลือกใช้การตั้งค่าของแสงเลเซอร์เป็นแบบไม่ทำให้เกิดรอยฟกช้ำนั้นอาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยได้เช่นเดียวกับการตั้งค่าของแสงเลเซอร์แบบทำให้เกิดรอยฟกช้ำ

ในปี ค.ศ.2004 Jasim ZF และคณะ⁴¹ ได้ทำการศึกษาการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที พลังงานระหว่าง 7-9 จูลส์/ตารางเซนติเมตร มาใช้ในการรักษาภาวะเส้นเลือดฝอยขยายที่เกี่ยวข้องกับโรคโรซาเซีย (rosacea) ในผู้ป่วยจำนวน 11 คน ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าโรซาเซียมีลักษณะที่สำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่งการพบการอักเสบเรื้อรังที่ทำให้เกิดผื่นบริเวณผิวหนังลักษณะต่างๆ เช่น มีอาการแดงของผิว ผื่นชนิดตุ่มนูน ผื่นชนิดตุ่มหนอง และการพบภาวะเส้นเลือดฝอยขยายทั่วไปโดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณใบหน้า เป็นต้น ผลการรักษาประเมินเปรียบเทียบค่าร้อยละการลดลงของปริมาณเส้นเลือดฝอยที่สังเกต พบว่าจำนวนผู้ป่วยส่วนมาก (9 คน) มีการลดลงของปริมาณเส้นเลือดฝอยที่มากกว่า 25% โดยทั้งหมดไม่พบผลข้างเคียงใดๆจากการรักษาจากการสัมภาษณ์ อ.พญ.รัชต์ธร ปัญญาประทีป⁴² แพทย์ผิวหนังผู้เชี่ยวชาญ และมีประสบการณ์นำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาใช้ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์หลายครั้ง พบว่า การเปลี่ยนแปลงช่วงเวลาปล่อยแสง (Pulse duration) ของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่ใช้ในการรักษาเป็นค่าต่างๆออกไปนั้น ได้ผลของการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นยังพบว่า การเลือกใช้การตั้งค่าพลังงานแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในลักษณะเป็นค่าช่วงเวลาปล่อยแสงที่ยาว โดยมีการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายกำหนดให้ความกว้างของลำแสง (spot size) 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน (fluence) 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร ทำการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ในตำแหน่งต่างๆออกไปของร่างกายทุกๆ 4 สัปดาห์รวมจำนวนทั้งหมด 5 ครั้ง กับผู้ป่วยในจำนวนหนึ่ง พบว่า ได้ผลการรักษาในทางที่ดีมากโดยสามารถลดความแดงและลดอาการเห่อของผื่นได้ (การศึกษาดังกล่าวยังไม่ได้รับการตีพิมพ์ออกมาอย่างเป็นทางการ) ดังนั้นการตั้งค่าแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายลักษณะดังกล่าวที่มีค่าช่วงเวลาปล่อยแสง และพลังงานดังกล่าวจึงได้ถูกนำมาใช้ในการศึกษา



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ ขึ้นไป
2. มีผื่นโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ (ไม่รวมหนังบริเวณหนังศีรษะและเย็บุ) ยืนยันโดยการตรวจทางพยาธิวิทยา อย่างน้อยจำนวน 2 ผื่น ที่มีคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ (modified Cutaneous lupus erythematosus Disease Area and Severity Index; mCLASI) ต่างกันไม่เกิน 1 คะแนน และ อยู่ในอาณาบริเวณกายวิภาคเดียวกันของร่างกาย
3. ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์หรือหัตถการใดๆบนผื่นผิวหนังมาก่อน หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 4 อาทิตย์
4. ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาทา หรือยาฉีดเฉพาะที่ เช่น ยากลุ่มสเตียรอยด์, ยากลุ่มปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulators), ครีมลตรอยด์, ครีมรักษารอยแผลเป็น ใดๆบนผื่นผิวหนังมาก่อน หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 4 อาทิตย์
5. ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยสารเคมีผลัดเซลล์ผิว (chemical peeling) บนผื่นผิวหนังมาก่อน หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 4 อาทิตย์
6. ต้องได้รับการรักษามาตรฐานเชิงระบบของโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์อย่างน้อย 1 ชนิดตลอดระยะเวลาการวิจัย
7. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
8. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร

2. ผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็นมะเร็งผิวหนัง
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้แสง
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเลือดออกง่าย
5. ผู้ป่วยที่มีประวัติแผลหายยากหรือการหายของแผลผิดปกติ

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sampling techniques)

ประชากรเป้าหมายหลายที่ทำการศึกษาคือ ผู้ป่วยโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ในประเทศไทย

ประชากรตัวอย่างที่ทำการศึกษาคือ ผู้ป่วยโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากการสุ่มโดยวิธีการกำหนดจำนวนไว้ก่อน (quota sampling)

ขนาดตัวอย่าง (sample size calculation)

ใช้วิธีการคำนวณขนาดตัวอย่าง (N) โดยใช้สูตร

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 [1+(t-1)\rho]}{t(MCD/SD)^2}$$

- กำหนดค่า $\alpha = 0.05$; $Z_{\alpha/2} = 1.96$

- กำหนดค่า $\beta = 0.01$ (Power = 90%) ; $Z_{\beta} = 1.28$

และกำหนดให้

t แทน Number of treatment/visit เท่ากับ 4

p แทน Within-subject correlation กำหนดค่าเท่ากับ 0.5 (moderate)

MCD แทน Minimum clinical difference กำหนดค่าเท่ากับ 1

SD แทน Standard deviation เท่ากับ 1.4 (คำนวณจาก Pooled standard deviation จากการศึกษารายชื่อของ Erceg A และคณะ⁴³)

เมื่อแทนค่าลงในสูตร ได้ค่า $N = 23.039$

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ตัวแปรต้น (independent variable) คือ แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย

ตัวแปรตาม (dependent variable) คือ ระดับความรุนแรงของรอยโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์

ตัวแปรควบคุม (controlled variable) คือ การทายาหรือครีมชนิดอื่นๆ, การใช้เลเซอร์หรือหัตถการอื่นๆ, การใช้สารเคมีผลัดเซลล์ผิว

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตทำการวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาล
3. ทำการประชาสัมพันธ์ไปยังแพทย์ผิวหนังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ เพื่อให้ข้อมูลกับคนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ เพื่อให้ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับงานวิจัยและสอบถามความต้องการในการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัย
4. ทำการคัดเลือกอาสาสมัครตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออก จนได้ผู้เข้าร่วมจำนวนที่ได้คำนวณไว้ คือ 24 คู่ผู้ที่มีอาการคัดกรองเบื้องต้นว่ามีระดับความรุนแรงใกล้เคียงกันโดยในการรวบรวมอาสาสมัครใช้เวลาทั้งสิ้นประมาณ 1-2 เดือน
5. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ขั้นตอนในการทำการวิจัย ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และการรักษามาตรฐานที่ผู้ป่วยจะต้องมีได้รับอย่างน้อย 1 ชนิดไปจนจบเวลาการวิจัย และให้ผู้ป่วยลงชื่อในเอกสารให้ความยินยอม โดยกระทำที่รพ.จุฬาลงกรณ์ฯ ผู้ที่ให้ข้อมูลดำเนินการขอความยินยอมเป็นแพทย์ที่ไม่ได้เป็นผู้ทำการรักษาผู้ป่วยโดยตรง หลังการให้ข้อมูลเสร็จสิ้น ผู้ที่จะเข้าร่วมวิจัยมีเวลาอย่างไร้สาระในการทำการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมวิจัยหรือไม่ ก่อนทำการลงชื่อในเอกสาร
6. หลังจากได้รับความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการทำการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย, กำหนดรหัสผู้ป่วย (patient's identification number; Patient's id.) และได้รับ

การกำหนดรหัสผื่นที่จะเข้ามาทำการศึกษา (lesion's identification number; lesion's id) ผู้ป่วยจะได้รับแจกครีมกันแดดเพื่อใช้ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมวิจัย โดยปกติแล้วผื่นลูปัส อิริทิมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์นั้นมักปรากฏที่บริเวณใบหน้า, ลำคอ, ลำตัว และรยางค์ส่วนบน¹ ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการคัดเลือกผื่นจำนวนคนละอย่างน้อย 2 ผื่น ที่อยู่ในบริเวณตำแหน่งเดียวกันของร่างกายที่มีคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทิมาโตซัส เฉพาะที่ (modified Cutaneous lupus erythematosus Disease Area and Severity Index; mCLASI) ต่างกันไม่เกิน 1 คะแนน จากนั้นลงบันทึกไว้ในแบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย พร้อมกำกับจุดโดยรูปถ่ายจากกล้องดิจิทัล การเก็บข้อมูลต่างๆจะเป็นความลับและจะมีการเผยแพร่เฉพาะในส่วนที่เป็นผลสรุปของการวิจัย

7. ให้แพทย์ผู้ไม่มีความเกี่ยวข้องกับการศึกษาทำการสุ่มผื่นที่จะทำการศึกษา โดยวิธีการการจับฉลาก โดยใน 1 คู่ผื่นจะแบ่งเป็นผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและผื่นที่ได้รับแสงหลอก จากนั้นเก็บบันทึกไว้ลงในซองกระดาษปิดผนึก เพื่อให้แพทย์ผู้ซึ่งลงมือทำการรักษาเท่านั้นทราบขณะลงมือทำหัตถการ

8. ในการนัดครั้งที่ 1,2,3,4 ระยะเวลาความถี่ห่างกันทุก 4 สัปดาห์ เพื่อให้ผู้ป่วยมารับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย และ บันทึกข้อมูลต่างๆในผื่นที่ได้รับการสุ่มเลือก

- การรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย โดยใช้การตั้งค่า ความกว้างของลำแสง (spot size) 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง (pulse duration) 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน (fluence) 8 จูลส์/ตารางเซนติเมตร, ค่าการปล่อยความเย็น (cryogen) ช่วงเวลาเปิด/ช่วงเวลาปิด 30/20, ทำการยิงให้ครอบคลุมพื้นที่ผิวของผื่น โดยการวางหัวเลเซอร์มีความเหลื่อมกัน (overlap) ไม่เกิน 10% ส่วนผื่นในข้างควบคุมจะได้รับการยิงแสงหลอก โดยตั้งค่าให้เครื่องปล่อยความเย็น (cryogen) ออกมาเท่านั้น

- การบันทึกข้อมูลต่างๆ คือ การประเมินคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทิมาโตซัส เฉพาะที่ (mCLASI) โดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังคนเดียวกันตลอดทั้งการศึกษา, การถ่ายรูปบันทึกลักษณะของผื่นโดยเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) เพื่อนำมาวิเคราะห์วัดดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) และ ดัชนีความแดงของผิว (eythema; EI) , บันทึกคะแนนความเจ็บปวด และผลข้างเคียงต่างๆหากเกิดขึ้น

ขณะช่วงได้รับการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับการแจกครีมกันแดดจากผู้วิจัยให้ใช้ตลอดทั้งการศึกษา และให้คำแนะนำในการหลบเลี่ยงแสงแดดเป็นอย่างดี

9. ในการนัดครั้งที่ 5, 6 เป็นระยะเวลาติดตามหลังการรักษาเสร็จสิ้น ซึ่งห่างจากครั้งสุดท้ายที่ผู้ป่วยมารับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 16 และ 24 หลังเริ่มการรักษา ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกข้อมูลต่างๆจากผื่นที่ได้รับการสุ่มเลือกเท่านั้น คือ การประเมินคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ (mCLASI), การถ่ายรูปบันทึกลักษณะของผื่นโดยเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) เพื่อนำมาวิเคราะห์หาค่าดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) และ ดัชนีความแดงของผิว (erythema; EI), บันทึกผลข้างเคียงต่างๆที่อาจปรากฏขึ้นให้เห็นหลังการรักษาเสร็จสิ้น และให้ผู้ป่วยประเมินความพึงพอใจจากการรักษาเมื่อจบการศึกษา

10. หลังการตรวจติดตามผู้ป่วยเสร็จสิ้น จะมีการประเมินการเปลี่ยนแปลงของผื่นที่เกิดขึ้นจากภาพถ่ายผื่นจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) ซึ่งได้ทำการบันทึกชื่อของภาพถ่ายเป็นหมายเลขรหัสของผื่น (lesion's id) ที่ได้กำหนดไว้ โดยที่แพทย์ผิวหนังผู้ทำการประเมินจำนวน 3 คนจะไม่ทราบว่ หมายเลขใดเป็นผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์หรือแสงหลอด ซึ่งแพทย์ผิวหนังดังกล่าวทั้ง 3 คน จะต้องทำการประเมินการเปลี่ยนแปลงของผื่นในรูปแบบคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นโดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician Global Assessment score; PGA score) โดยประเมินการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในสัปดาห์ต่างๆ (สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16, 24) เทียบกับในสัปดาห์แรกก่อนทำการรักษา (สัปดาห์ที่ 0)

11. สรุปผลวิจัย, วิเคราะห์วิจารณ์ผลการวิจัย และนำเสนอต่อคณะกรรมการการวิจัย

3.3 การรวบรวมข้อมูล

สถานที่เก็บข้อมูล: หน่วยผิวหนัง รพ.จุฬาลงกรณ์ ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 5

ผู้เก็บข้อมูล: แพทย์ผู้ทำการวิจัย

ผู้ทำการบันทึกข้อมูล:

- แพทย์ผู้ทำการวิจัย เป็นผู้ทำการบันทึกข้อมูลในแบบสอบถามประวัติส่วนตัว และค่าที่ได้จากการวัดต่างๆ
- แพทย์ผิวหนังผู้เชี่ยวชาญ เป็นผู้ทำการบันทึกผลการประเมินคะแนนดัชนี ประเมิน ความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคคูลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ และ คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นโดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย เป็นผู้บันทึกผลการประเมินความพึงพอใจจากการรักษา และ บันทึกคะแนนความเจ็บปวดจากการรักษา

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.4.1 คะแนนคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคคูลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ (modified Cutaneous lupus erythematosus Disease Area and Severity Index; mCLASI), ดัชนีความแดงของผิว (erythema; EI), ดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI):

วิเคราะห์หาความแตกต่างทางสถิติโดยใช้วิธี Wilcoxon signed rank test หรือ Generalized estimating equations (GEE) ตามความเหมาะสมของชนิดของข้อมูลและการกระจายของข้อมูล คำนวณโดยโปรแกรม SPSS version 22.0.0.0 นำเสนอในรูปแบบของตาราง และ รูปภาพ

3.4.2 คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นโดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score):

เนื่องจากคะแนนดังกล่าวทำการประเมินโดยแพทย์ผิวหนังผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 คน จึงมีการเลือกคะแนนตัวแทนข้อมูลโดยใช้ฐานนิยม (mode) หากพบว่าไม่สามารถทำได้จะมีการประชุมลงความเห็นระหว่างแพทย์ผู้ประเมินอีกครั้งเพื่อให้ได้คะแนนที่เป็นฉันทามติ (consensus)

วิเคราะห์หาความแตกต่างทางสถิติโดยใช้วิธี Wilcoxon signed rank test คำนวณโดยโปรแกรม SPSS version 22.0.0.0 นำเสนอในรูปแบบของตาราง

บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะประชากร (ตารางที่ 2)

จากการคัดเลือกอาสาสมัครที่เข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษาได้อาสาสมัครผู้ป่วยที่มีผื่นโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์จำนวนทั้งหมด 9 คน โดยทั้งหมดเป็นเพศหญิง มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 38.5 ปี อายุต่ำสุดเท่ากับ 21 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 67 ปี โดยจากการจำแนกชนิดของสีผิวโดยฟีทซ์แพทริก (Fitzpatrick's skin type) พบว่า มีผู้ที่จัดอยู่ในสีผิวชนิดที่ 3 มีจำนวน 2 คน และผู้ที่จัดอยู่ในสีผิวชนิดที่ 4 มีจำนวน 7 คน และเมื่อจำแนกตามชนิดของโรคภูมิแพ้พบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 6 คนที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นทั้งโรคซิสเทมิก ลูปัส อีริทีมาโตซิสและโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ มีจำนวน 3 คนที่เป็นเพียงโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์

ในผื่นโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ ได้รับคัดเลือกเพื่อเข้าสู่งานวิจัยทั้งสิ้นจำนวน 48 ผื่น คิดเป็นจำนวน 24 คู่ผื่น ตำแหน่งของผื่นพบว่ามีอยู่บริเวณใบหน้าจำนวน 22 ผื่น (หน้าผากจำนวน 6 ผื่น, จมูกจำนวน 4 ผื่น, หน้าผากจำนวน 6 ผื่น, แก้มจำนวน 6 ผื่น), ulyang ส่วนบนจำนวน 18 ผื่น (แขนส่วนปลาย 4 ผื่น, ข้อศอกจำนวน 14 ผื่น), และลำตัวจำนวน 8 ผื่น (หลังส่วนบนจำนวน 2 ผื่น, หลังส่วนล่างจำนวน 4 ผื่น, หน้าอกจำนวน 2 ผื่น) ระยะเวลาตั้งแต่ที่เริ่มเป็นผื่นจนถึงปัจจุบันเฉลี่ยเท่ากับ 6.23 ปี โดยระยะเวลาที่น้อยที่สุดเท่ากับ 1 เดือน และระยะเวลาที่มากที่สุดเท่ากับ 15 ปี

การรักษาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับขณะอยู่ในระหว่างการวิจัยประกอบด้วย ยารับประทานชนิดต่างๆดังต่อไปนี้ เพรดนิโซโลน (prednisolone) เพียงอย่างเดียว จำนวน 1 คน, ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) เพียงอย่างเดียว จำนวน 1 คน, เพรดนิโซโลน และ ไฮดรอกซีคลอโรควิน (prednisolone and hydroxychloroquine) จำนวน 3 คน, เพรดนิโซโลน และ ไฮดรอกซีคลอโรควิน และ เอซาไรโอพรีน (prednisolone, hydroxychloroquine and azathioprine) จำนวน 3 คน, เพรดนิโซโลน และ ไฮดรอกซีคลอโรควิน และ ไฮโคลสปอริน (prednisolone, hydroxychloroquine and cyclosporin) จำนวน 1 คน

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

จากการทดสอบการกระจายของข้อมูลพบว่า ในข้อมูลเรื่องค่าดัชนีประเมินความรุนแรง และพื้นที่ผิวของผื่นในโรค lupus อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ (modified Cutaneous lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI) และ ค่าดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) ไม่มีการแจกแจงแบบปกติ ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการนำเสนอข้อมูลในรูปแบบค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ (median and Interquartile range) เลือกใช้สถิติที่ใช้ในการคำนวณหาความแตกต่างเป็นลักษณะไร้พารามิเตอร์ (non-parametric test) โดยใช้ Wilcoxon signed rank test สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลในลักษณะเป็นคู่ที่มีความเกี่ยวข้องกัน (two-related samples) ทั้ง ระหว่างก่อนและหลังการรักษาที่สัปดาห์ต่างๆในผื่นกลุ่มเดียวกัน และ ระหว่างคู่ผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุมในสัปดาห์ต่างๆ และ เลือกใช้การคำนวณทางสถิติ Generalized estimating equations (GEE) สำหรับการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงโดยรวมในเวลาที่ผ่านไปตั้งแต่ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24)

ในข้อมูลเรื่องค่าดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) เนื่องจากการทดสอบการกระจายของข้อมูลพบว่า มีการแจกแจงแบบปกติ ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการนำเสนอข้อมูลดัชนีความแดงของผิวในรูปแบบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean and Standard deviation) เลือกใช้สถิติที่ใช้ในการคำนวณหาความแตกต่างคือ Generalized estimating equations (GEE) ในการเปรียบเทียบข้อมูล ทั้งระหว่างก่อนและหลังการรักษาที่สัปดาห์ต่างๆในผื่นกลุ่มเดียวกัน และ การเปลี่ยนแปลงโดยรวมในเวลาที่ผ่านไปตั้งแต่ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) ในผื่นกลุ่มเดียวกัน และ ส่วนในการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความแดงของผิวเป็นร้อยละ นำเสนอข้อมูลในรูปแบบค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ (median and Interquartile range) และเลือกใช้ Wilcoxon signed rank test ในเปรียบเทียบข้อมูลในลักษณะเป็นคู่ที่มีความเกี่ยวข้องกัน (two-related samples) ระหว่างคู่ผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุมในสัปดาห์ต่างๆ

ในด้านคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่น lupus อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) ในสัปดาห์ต่างๆ

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม เนื่องจากข้อมูลเป็นลักษณะมาตราเรียงลำดับ (ordinal scale) ทำการเปรียบเทียบข้อมูลในลักษณะเป็นคู่ที่มีความเกี่ยวข้องกัน (two-related samples) จึงเลือกใช้ Wilcoxon signed rank test เป็นวิธีการทางสถิติในการเปรียบเทียบความแตกต่าง

หมายเหตุ การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุมโดยรวมทุกๆสัปดาห์เข้าด้วยกัน ปัจจุบันยังไม่มีการคำนวณทางสถิติแบบใดที่สามารถทำได้ ผู้วิจัยจึงได้ทำการนำเสนอข้อมูลเฉพาะการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุมในแต่ละสัปดาห์เท่านั้น



ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วย	อายุ (ปี)	เพศ	ระยะเวลา ลาที่มีผื่น	ชนิดสี ผิว	การ วินิจฉัยโรค	การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ
1	42	หญิง	5 ปี	3	SLE, DLE	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน เอซาไทโอพรีน
2	23	หญิง	2 ปี	4	SLE, DLE	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน
3	55	หญิง	15 ปี	4	DLE	เพรดนิโซโลน
4	38	หญิง	6 ปี	4	SLE, DLE	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน เอซาไทโอพรีน
5	49	หญิง	1 ปี	4	DLE	ไฮดรอกซีคลอโรควิน
6	34	หญิง	10 ปี	4	SLE, DLE	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน ไซโคลสปอรีน
7	67	หญิง	14 ปี	4	DLE	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน เอซาไทโอพรีน
8	21	หญิง	3 ปี	4	SLE, DLE	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน
9	18	หญิง	1 เดือน	3	SLE, DLE	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน

หมายเหตุ โรคซิสเทมิก ลูปัส อิริทิมาโตซัส (SLE) วินิจฉัยยึดตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology (ACR criteria)

ตารางที่ 3 (ต่อ1) แสดงข้อมูลของผู้ป่วย รายละเอียดชนิดและปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะเข้าร่วมโครงการวิจัยระยะเวลา 24 สัปดาห์

ผู้ป่วย	การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ	ขนาดของยาที่ได้รับขณะเข้าร่วมวิจัย	ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาก่อนเข้าร่วมวิจัย	ตำแหน่งฟัน	คูฟัน
1	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน เอซาไทโอพรีน	5 mg/day 200 mg/day 50 mg/day	3yr 3mo 4yr 9mo 1yr 2mo	หน้าหู	1
				หน้าหู	2
				หน้าอก	3
				แขนส่วนปลาย	4
2	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน	25 mg/da x7wk -->30 mg/dayx17wk 400 mg/day	2yr 2yr	ข้อศอก	5
				ข้อศอก	6
				ข้อศอก	7
3	เพรดนิโซโลน	10 mg/day	3yr 6mo	หลังส่วนบน	8
4	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน เอซาไทโอพรีน	5 mg/day 200 mg/day 50 mg/day	3yr 1mo 5yr 5mo 1yr	หน้าผาก	9
				จมูก	10
				แขนส่วนปลาย	11
5	ไฮดรอกซีคลอโรควิน	200 mg/day	11mo	แขนส่วนปลาย	11
				แก้ม	12
				แก้ม	12
7	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน เอซาไทโอพรีน	15 mg/day 200 mg/day 25 mg/day	3yr 2mo 13yr 1yr 7mo	จมูก	13
				หน้าผาก	14
				หน้าผาก	15
				แก้ม	16
				แก้ม	17
				หน้าหู	18

ผู้ป่วย	การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ	ขนาดของยาที่ได้รับขณะเข้าร่วมวิจัย	ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาก่อนเข้าร่วมวิจัย	ตำแหน่งฟัน	คู่มือ
8	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน	15 mg/day 200 mg/day	2yr 7mo 2yr 7mo	ข้อศอก	19
				ข้อศอก	20
9	เพรดนิโซโลน ไฮดรอกซีคลอโรควิน	15 mg/dayx8wk -->20 mg/dayx16wk 400 mg/day	1mo 1mo	หลังส่วนล่าง	21
				หลังส่วนล่าง	22
				ข้อศอก	23
				ข้อศอก	24

ตารางที่ 3 (ต่อ2) แสดงข้อมูลของผู้ป่วย รายละเอียดชนิดและปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะเข้าร่วมโครงการวิจัยระยะเวลา 24 สัปดาห์



ดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ (modified Cutaneous lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI)

(ตารางที่ 4,5 ,กราฟที่ 1 และแผนภูมิที่ 1)

ตารางที่ 4 คะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ ของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม [มัธยฐาน(พิสัยระหว่างควอไทล์)]

	กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์		กลุ่มควบคุม	
	Median (IQR)	P-value*	Median (IQR)	P-value*
สัปดาห์ที่ 0	2.5 (2 ถึง 3)	Ref.	2 (1.5 ถึง 3)	Ref.
สัปดาห์ที่ 4	2.5 (2 ถึง 3)	0.20	2.5 (2 ถึง 3)	0.64
สัปดาห์ที่ 8	2 (1 ถึง 2.5)	0.006	2 (1 ถึง 2.5)	0.08
สัปดาห์ที่ 12	2 (1 ถึง 3)	0.01	2 (1 ถึง 3)	0.20
สัปดาห์ที่ 16	2 (1 ถึง 3)	0.07	1.5 (1 ถึง 2)	0.03
สัปดาห์ที่ 24	1 (1 ถึง 2)	0.006	1 (1 ถึง 2)	0.01
P-value** for overall	<0.001		0.001	

* P-value สำหรับการเปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median) ระหว่าง ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) และ สัปดาห์ต่างๆที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยวิธีการ Wilcoxon signed rank test

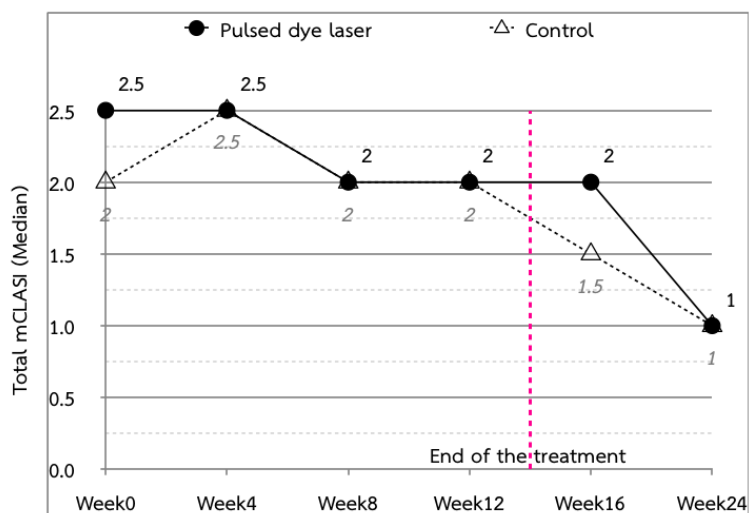
**P-value สำหรับวิเคราะห์ค่ามัธยฐาน (median) ที่เปลี่ยนแปลงในเวลาที่ผ่านไป ตั้งแต่ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) โดยใช้ Generalized estimating equations (GEE)

ตารางที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรค lupus erythematosus เฉพาะที่เป็นรอยระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 เปรียบเทียบระหว่างผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม [median percent change from baseline (IQR)]

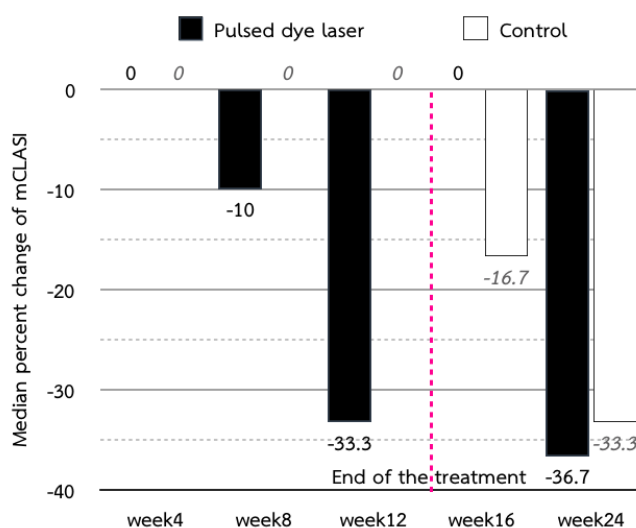
	กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์	กลุ่มควบคุม	P-value*
สัปดาห์ที่ 4	0 (-25 ถึง 0)	0 (-29.2 ถึง 50)	0.19
สัปดาห์ที่ 8	-10 (-50 ถึง 0)	0 (-50 ถึง 0)	0.35
สัปดาห์ที่ 12	-33.3 (-50 ถึง 0)	0 (-50 ถึง 0)	0.33
สัปดาห์ที่ 16	0 (-50 ถึง 0)	-16.7 (-50 ถึง 0)	0.69
สัปดาห์ที่ 24	-36.7 (-58.3 ถึง 0)	-33.3 (-50 ถึง 0)	0.54

* P-value สำหรับการเปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (Median) การเปลี่ยนแปลงของคะแนนเป็นร้อยละ ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม ในสัปดาห์ต่างๆที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยวิธีการ Wilcoxon signed rank test

กราฟที่ 1 แสดงคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรค lupus erythematosus เฉพาะที่เป็นของผื่น lupus erythematosus ชนิด discoid ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม (มัธยฐาน)



แผนภูมิที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส เฉพาะที่ เป็นร้อยละระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (median percent change from baseline) ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม



การประเมินผลคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส เฉพาะที่ โดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 1 คนตลอดทั้งการศึกษา ค่าคะแนนมัธยฐาน (median) พิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) ของผู้ป่วยที่ประเมินได้ ดังแสดงในตารางที่ 3,4

จากการคำนวณทางสถิติด้วยวิธีการ Wilcoxon signed rank test พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและในกลุ่มควบคุม ผื่นมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยมีการลดลงของคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส เฉพาะที่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย และตั้งแต่สัปดาห์ที่ 16 ในกลุ่มควบคุม

เมื่อทำการวิเคราะห์ค่ามัธยฐาน (median) เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงโดยรวมในเวลาที่ผ่านมาตั้งแต่ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) ในผื่นกลุ่มเดียวกัน โดยใช้ Generalized estimating equations (GEE) พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและในกลุ่มควบคุม ผื่นมีการลดลงของคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและ

พื้นที่ผิวของแผ่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม (P-value<0.001 และ P-value = 0.001 ตามลำดับ)

เมื่อทำการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของแผ่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส เฉพาะที่เป็นร้อยละระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (Median percent change from baseline) เปรียบเทียบระหว่างแผ่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม โดยใช้ Wilcoxon signed rank test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D®) (ตารางที่ 6,7 ,กราฟที่ 2 และ แผนภูมิที่ 2)

ตารางที่ 6 ค่าดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D®) ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในฝั่งกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม [ค่าเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)]

	กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์		กลุ่มควบคุม	
	ดัชนีความแดง	P-value*	ดัชนีความแดง	P-value*
สัปดาห์ที่ 0	2.03 (0.5)	Ref	1.90 (0.5)	Ref
สัปดาห์ที่ 4	1.82 (0.4)	0.001	1.81 (0.5)	0.08
สัปดาห์ที่ 8	1.70 (0.5)	<0.001	1.74 (0.5)	0.002
สัปดาห์ที่ 12	1.66 (0.3)	<0.001	1.68 (0.4)	<0.001
สัปดาห์ที่ 16	1.68 (0.4)	<0.001	1.73 (0.5)	0.001
สัปดาห์ที่ 24	1.58 (0.4)	<0.001	1.62 (0.4)	<0.001
P-value** for overall	<0.001		<0.001	

* P-value สำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) ระหว่าง ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) และ สัปดาห์ต่างๆที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยการใช้ Generalized estimating equations (GEE)

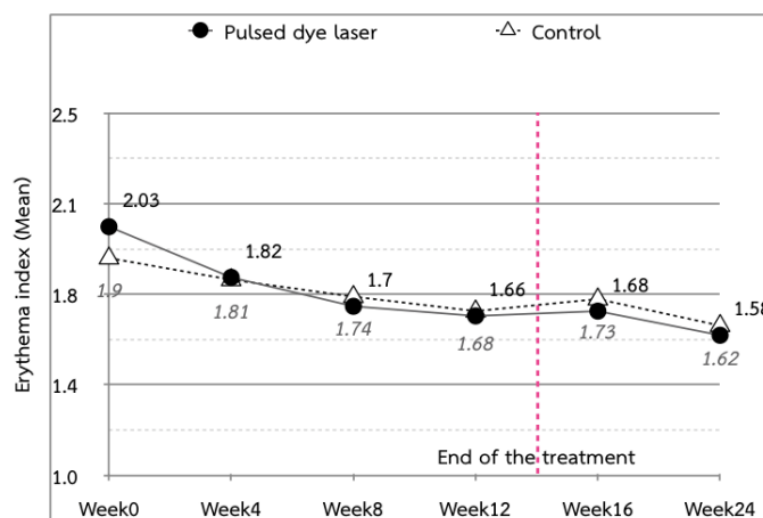
**P-value สำหรับวิเคราะห์ค่าเฉลี่ย (mean) ที่เปลี่ยนแปลงในเวลาที่ผ่านมา ตั้งแต่ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) โดยใช้ Generalized estimating equations (GEE)

ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความแดงของผิว วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว เป็นร้อยละระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 เปรียบเทียบระหว่างผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม [median percent change from baseline (IQR)]

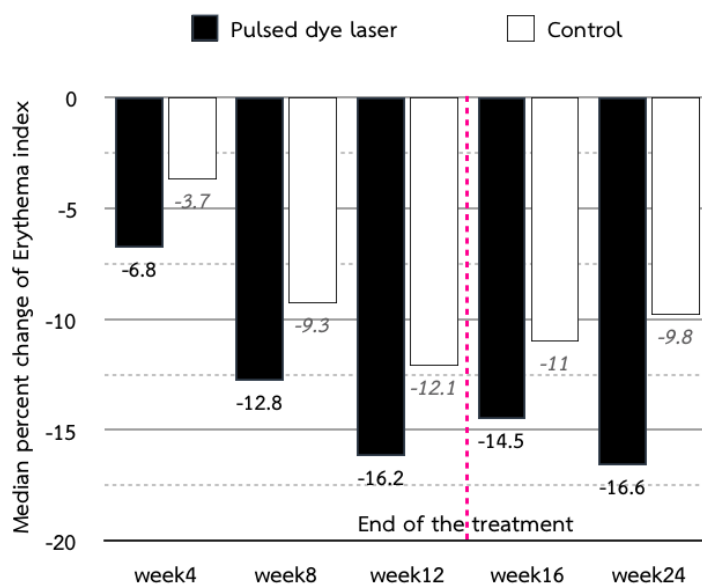
	กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์	กลุ่มควบคุม	P-value*
สัปดาห์ที่ 4	-6.8 (-18 ถึง -3)	-3.7 (-7.8 ถึง 0)	0.03
สัปดาห์ที่ 8	-12.8 (-22.6 ถึง -3.7)	-9.3 (-14.1 ถึง -4.1)	0.03
สัปดาห์ที่ 12	-16.2 (-27.8 ถึง -7.8)	-12.1 (-21.2 ถึง -4.8)	0.007
สัปดาห์ที่ 16	-14.5 (-25.6 ถึง -3.9)	-11 (-19 ถึง -1.2)	0.01
สัปดาห์ที่ 24	-16.6 (-34.8 ถึง -7.8)	-9.8 (-19.7 ถึง -6.5)	0.03

* P-value สำหรับการเปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median) การเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความแดงของผิวเป็นร้อยละ ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม ในสัปดาห์ต่างๆ ที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยวิธีการ Wilcoxon signed rank test

กราฟที่ 2 แสดงค่าดัชนีความแดงของผิว ของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย และกลุ่มควบคุม (ค่าเฉลี่ย)



แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนค่าดัชนีความแดงของผิวเป็นร้อยละ ระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (median percent change from baseline) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม



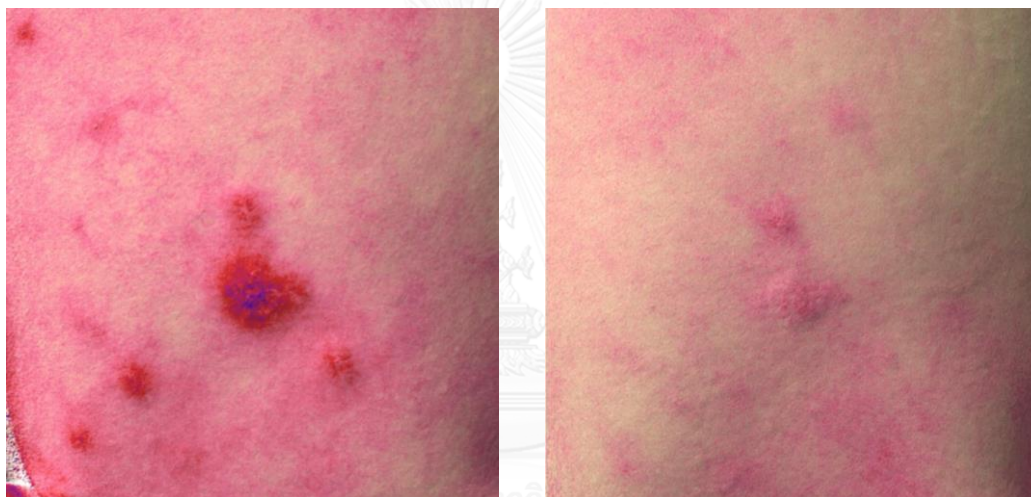
จากการประเมินผลค่าดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) โดยเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) ค่าคะแนนเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) ค่าสูงสุด (max) และต่ำสุด (min) ของผู้ป่วยที่ประเมินได้ ดังแสดงในตารางที่ 5,6

จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ Generalized estimating equations (GEE) พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและในกลุ่มควบคุม ผู้มีอาการเปลี่ยนแปลงในทางที่ตีมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยมีการลดลงของค่าดัชนีความแดงของผิวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย และตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 ในกลุ่มควบคุม

เมื่อทำการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ย (mean) เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของดัชนีความแดงของผิวโดยรวมในเวลาที่ผ่านมาตั้งแต่ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันโดยใช้ Generalized estimating equations (GEE) พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและในกลุ่มควบคุม ผู้มีอาการลดลงของค่าดัชนีความแดงของผิวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม (P-value<0.001 และ P-value<0.001 ทั้งสองกลุ่ม)

เมื่อทำการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความแดงของผิวเป็นร้อยละระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (median percent change from baseline) เปรียบเทียบระหว่างผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม โดยใช้ Wilcoxon signed rank test พบว่าในกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีความแดงลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกสัปดาห์ (P-value = 0.03, 0.03, 0.007, 0.01, 0.03 ตามลำดับ)

รูปที่ 7 แสดงตัวอย่างภาพถ่ายจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) เมื่อทำการตั้งค่าวัดดัชนี



ความแดงของผิว (Erythema index; EI) ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย
ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) สัปดาห์ที่ 24

ดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D®) (ตารางที่ 8,9 , กราฟที่ 3 และ แผนภูมิที่ 3)

ตารางที่ 8 ค่าดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D®) ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในฝั่งกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม [มีัยฐาน(พิสัยระหว่างควอไทล์)]

	กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์		กลุ่มควบคุม	
	ดัชนีความขรุขระ	P-value*	ดัชนีความขรุขระ	P-value*
สัปดาห์ที่ 0	11.6 (8.1 ถึง 15.9)	Ref	10.3 (7.6 ถึง 15.9)	Ref
สัปดาห์ที่ 4	10.1 (8.2 ถึง 12.7)	0.02	10.7 (7.7 ถึง 15.2)	0.22
สัปดาห์ที่ 8	9.7 (7.5 ถึง 13.2)	0.02	10.4 (8 ถึง 16)	0.68
สัปดาห์ที่ 12	9.6 (7.4 ถึง 11.7)	0.003	10.2 (7.6 ถึง 13.1)	0.06
สัปดาห์ที่ 16	11 (7.5 ถึง 12.4)	0.02	9.8 (7.3 ถึง 16.4)	0.12
สัปดาห์ที่ 24	9.3 (7 ถึง 13.2)	0.001	10.8 (6.4 ถึง 17.4)	0.82
P-value** for overall	0.001		0.96	

* P-value สำหรับการเปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median) ระหว่าง ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) และ สัปดาห์ต่างๆที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยวิธีการ Wilcoxon sign rank test

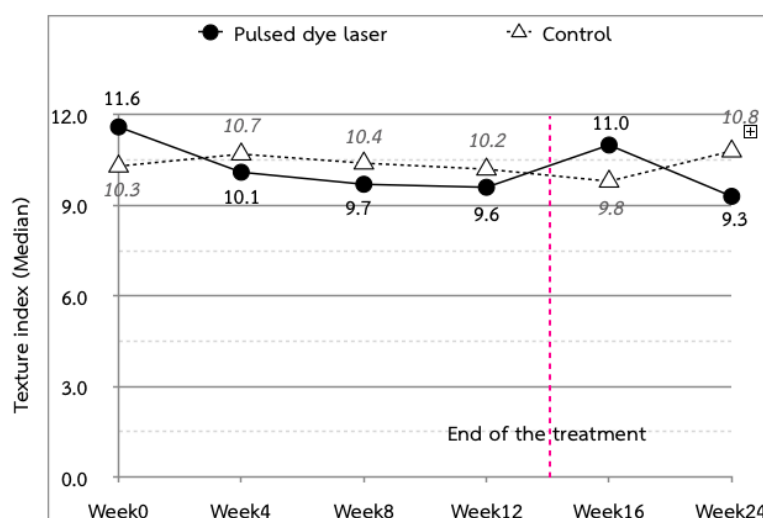
**P-value สำหรับวิเคราะห์ค่ามัธยฐาน (median) ที่เปลี่ยนแปลงในเวลาที่ผ่านไป ตั้งแต่ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) โดยใช้ Generalized estimating equations (GEE)

ตารางที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความขรุขระของผิว วัดจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว เป็นร้อยละระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 เปรียบเทียบระหว่างผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม และ พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ [median percent change from baseline (IQR)]

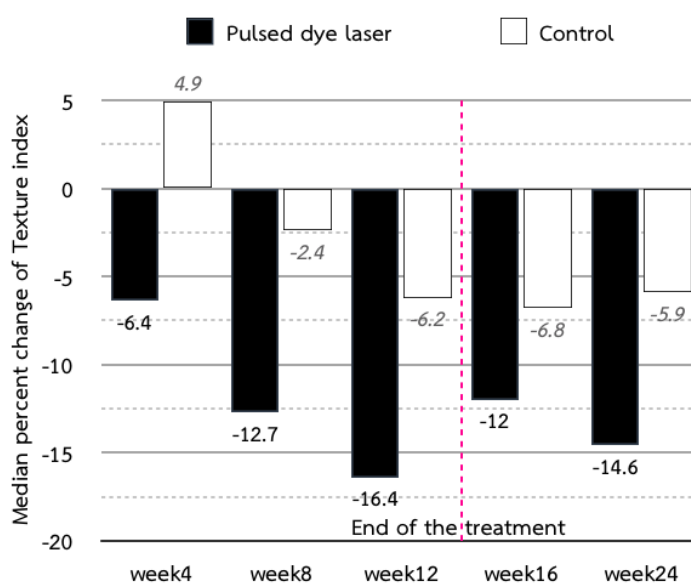
	กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์	กลุ่มควบคุม	P-value*
สัปดาห์ที่ 4	-6.4 (-17.5 ถึง 2.9)	4.9 (-6 ถึง 11.9)	0.01
สัปดาห์ที่ 8	-12.7 (-21.5 ถึง 0.3)	-2.4 (-18.5 ถึง 16)	0.17
สัปดาห์ที่ 12	-16.4 (-29.8 ถึง 2.7)	-6.2 (-18.8 ถึง 5.1)	0.03
สัปดาห์ที่ 16	-12 (-23 ถึง 1.7)	-5.8 (-14.6 ถึง 4.8)	0.18
สัปดาห์ที่ 24	-14.5 (-26.1 ถึง -1.2)	-5.9 (-15 ถึง 7.2)	0.03

* P-value สำหรับการเปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median) การเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความขรุขระของผิวเป็นร้อยละ ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม ใน สัปดาห์ต่างๆที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยวิธีการ Wilcoxon signed rank test

กราฟที่ 3 แสดงค่าดัชนีความขรุขระของผิว ของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0), สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม (มัธยฐาน)



แผนภูมิที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนค่าดัชนีความขรุขระของผิวเป็นร้อยละ ระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (median percent change from baseline) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม



จากการประเมินผลค่าดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) โดยเครื่องมือตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) ค่าคะแนนมัธยฐาน (Median) พิสัยระหว่างควอไทล์ (Interquartile range) ของผู้ป่วยที่ประเมินได้ ดังแสดงในตารางที่ 7,8

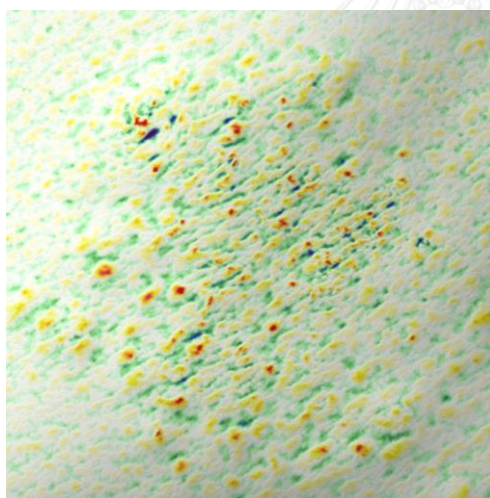
จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ Wilcoxon sign rank test พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายผิรมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีมากขึ้นเรื่อยๆเมื่อเวลาผ่านไป เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยมีการลดลงของค่าดัชนีความขรุขระอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 4 หลังเริ่มต้นการรักษา ส่วนในกลุ่มควบคุมไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าดัชนีความขรุขระตลอดตั้งแต่เริ่มต้นจนจบการศึกษา

เมื่อทำการวิเคราะห์ค่ามัธยฐาน (median) เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของดัชนีความขรุขระของผิวโดยรวมในเวลาที่ผ่านไปตั้งแต่ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) จนถึงจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันโดยใช้ Generalized estimating equations (GEE) พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย ผิรมีการลดลงของค่าดัชนีความขรุขระอย่างมี

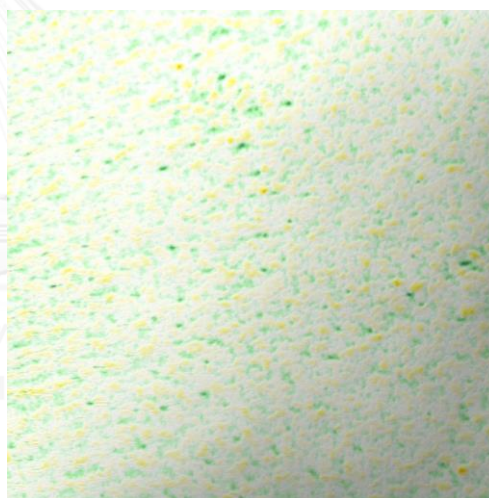
นัยสำคัญทางสถิติ (P -value = 0.001) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มควบคุม (P -value = 0.96)

เมื่อทำการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของค่าดัชนีความขรุขระของผิวเป็นร้อยละระหว่างก่อนเข้ารับการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) กับ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16 และ 24 (median percent change from baseline) เปรียบเทียบระหว่างฟันกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม โดยใช้ Wilcoxon signed rank test พบว่าในกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีความขรุขระลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 (P -value = 0.01, 0.03, 0.03 ตามลำดับ)

รูปที่ 8 แสดงตัวอย่างภาพถ่ายจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) เมื่อทำการตั้งค่าวัดดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) ในฟันกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย



ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0)



สัปดาห์ที่ 24

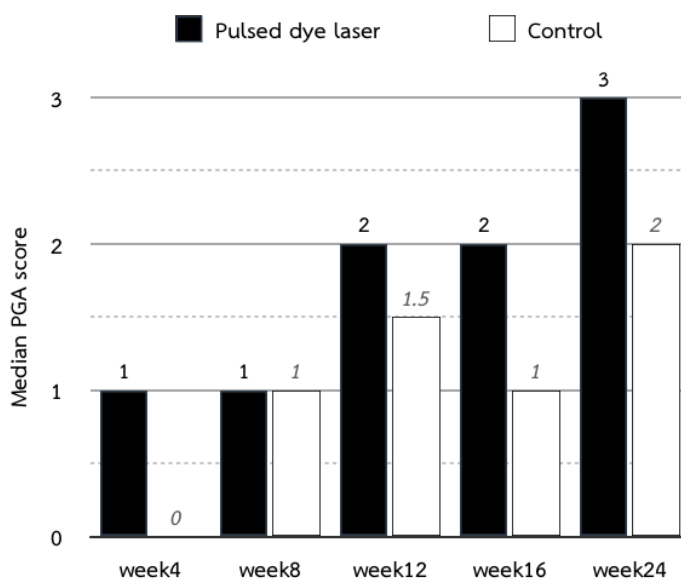
คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลุปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) (ตารางที่ 10 และแผนภูมิที่ 4)

ตารางที่ 10 คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลุปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) ในสัปดาห์ก่อนการรักษา เทียบกับสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16, 24 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม โดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คน [มัธยฐาน(พิสัยระหว่างควอไทล์)]

	กลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์	กลุ่มควบคุม	P-value*
สัปดาห์ที่ 4	1 (0 ถึง 1)	0 (0 ถึง 1)	0.58
สัปดาห์ที่ 8	1 (1 ถึง 2)	1 (0 ถึง 2)	0.26
สัปดาห์ที่ 12	2 (1 ถึง 2.75)	1.5 (1 ถึง 3)	0.75
สัปดาห์ที่ 16	2 (1 ถึง 3)	1 (1 ถึง 2.75)	0.02
สัปดาห์ที่ 24	3 (2 ถึง 3)	2 (1 ถึง 3)	0.004

* P-value สำหรับการเปรียบเทียบค่ามัธยฐาน (median) คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลุปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม ในสัปดาห์ต่างๆที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์โดยวิธีการ Wilcoxon signed rank test

แผนภูมิที่ 4 แสดงคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลูบัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) ในสัปดาห์ก่อนการรักษา เทียบกับสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 16, 24 (มัธยฐาน) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม



จากการประเมินคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลูบัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) ค่าคะแนนมัธยฐาน (Median) พิสัยระหว่างควอไทล์ (Interquartile range) ของผู้ป่วยที่ประเมินได้ ดังแสดงในตารางที่ 9

เมื่อทำการวิเคราะห์ค่ามัธยฐาน (median) ของคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลูบัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่สัปดาห์ต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม โดยใช้ Wilcoxon signed rank test พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีการเปลี่ยนแปลงของผื่นลูบัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 16 และ 24 (P-value = 0.02 และ 0.004 ตามลำดับ)

รูปที่ 9 แสดงตัวอย่างภาพถ่ายจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) เมื่อทำการตั้งค่าการถ่ายภาพเป็นแบบสามมิติ ในผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย



ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0)



สัปดาห์ที่ 24

รูปที่ 10 แสดงตัวอย่างภาพถ่ายจากเครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) เมื่อทำการตั้งค่าการถ่ายภาพเป็นแบบสามมิติ ในผื่นกลุ่มควบคุม



ก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0)



สัปดาห์ที่ 24

คะแนนความเจ็บปวดจากการรักษา

ผู้ป่วยทั้งหมดหลังได้รับการทำหัตถการในแต่ละครั้งจะได้รับการสอบถามความรู้สึกจากการรักษา พบว่าผู้ป่วยให้คะแนนความเจ็บปวดจากการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย [มีระยะฐาน(พิสัยระหว่างควอไทล์)] เท่ากับ 3 (2 ถึง 4) จากคะแนนเต็ม 10 คะแนน ส่วนในผื่นควบคุมที่ได้รับเพียงแคสเปรย์พ่นเย็นมีคะแนนความเจ็บปวดเท่ากับ 2 (1 ถึง 2.5) จากคะแนนเต็ม 10 คะแนน ผู้ป่วยทุกคนสามารถทนต่อการรักษาได้เป็นอย่างดี และสามารถรับแสงเลเซอร์ครบได้ตั้งแต่ต้นจนจบกระบวนการรักษา

ผลข้างเคียงจากการรักษา (side effect from the treatment)

หลังสิ้นสุดการศึกษาพบว่าผื่นจำนวน 4 ผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายแล้วมีการเปลี่ยนแปลงเป็นสีน้ำตาลคล้ำขึ้นเพียงเล็กน้อยตามลักษณะรอยโรคเดิม โดยไม่สัมพันธ์กับลักษณะของลำแสงที่ใช้ในหัตถการการรักษา ซึ่งในขณะเดียวกันในกลุ่มผื่นควบคุมต่างก็พบว่าผื่นมีการเปลี่ยนแปลงเป็นลักษณะสีน้ำตาลคล้ำขึ้นเล็กน้อยตามลักษณะรอยโรคเดิมเช่นกัน ดังนั้นรอยคล้ำดังกล่าวที่เกิดขึ้นในผื่นของทั้ง 2 กลุ่มจึงน่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นหลังการอักเสบ (post-inflammatory hyperpigmentation) ซึ่งเป็นหนึ่งในกระบวนการการดำเนินไปตามปกติของโรคที่มักพบได้ในผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์อยู่แล้ว ไม่ได้มีสาเหตุมาจากการรักษาโดยใช้แสงเลเซอร์ และพบว่าสีที่เปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะค่อยๆจางลงเมื่อทำการติดตามการรักษาต่อไปจนครบระยะ 24 สัปดาห์

มีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 1 คน ที่พบว่าการเห่อขึ้นของโรคในช่วงของการนัดครั้งที่ 2-3 (อาทิตย์ที่ 4-8) แต่ไม่ได้มีความเกี่ยวข้องจากการทำหัตถการเลเซอร์ เนื่องจากผู้ป่วยคนดังกล่าวให้ประวัติว่า ได้ไปท่องเที่ยวบริเวณชายทะเลและได้สัมผัสกับแสงอาทิตย์โดยตรงเป็นปริมาณมากก่อนมีการเห่อของผื่นตามมา อย่างไรก็ตามหลังจากเข้ารับการรักษาอย่างต่อเนื่องพบว่าผื่นดังกล่าวมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเรื่อยๆตามลำดับ

ความพึงพอใจจากการรักษา (patient's satisfaction)

จากการประเมินความพึงพอใจจากการรักษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายผู้ป่วยให้คะแนนความพึงพอใจต่อการรักษามีค่าเท่ากับ [มัธยฐาน(พิสัยระหว่างควอไทล์)] 2(1 ถึง 2.75) ขณะที่ในกลุ่มควบคุมพบว่าผู้ป่วยให้คะแนนความพึงพอใจต่อการรักษามีค่าเท่ากับ 1(0 ถึง 2)



บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

เป็นที่ทราบกันดีว่า ผื่นโรคภูมิแพ้ อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ (discoid lupus erythematosus; DLE) เป็นหนึ่งในแขนงของกลุ่มโรคภูมิแพ้ อิริทีมาโตซิส (lupus erythematosus; LE) ปัจจุบันนั้นได้มีการพัฒนาการรักษาขึ้นมาหลากหลายรูปแบบ ทั้งในเชิงระบบ (systemic treatment) หรือการรักษาที่เป็นแบบเฉพาะที่ (local treatment) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้แสงเลเซอร์เข้ามาช่วยในการรักษานั้นเริ่มมีบทบาทเข้ามามากขึ้นในยุคปัจจุบัน เนื่องจากแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเป็นแสงที่มีความยาวคลื่นที่ค่อนข้างจำเพาะต่อเป้าหมายที่เป็นเม็ดเลือดแดงและหลอดเลือด¹⁰ ดังนั้นจึงได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผื่นภูมิแพ้ อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ ซึ่งมีลักษณะสำคัญคือ การมีเส้นเลือดฝอยขยายภายใต้ผื่นเป็นจำนวนมาก⁵ มีการศึกษาจำนวนหลายการศึกษาพบว่า หลังจากรักษาผื่นโรคภูมิแพ้ อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ ด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายแล้วให้ผลเป็นที่น่าพอใจโดยเชื่อว่าการทำลายหลอดเลือดภายในชั้นผิวหนังที่เกิดขึ้นนั้น มีส่วนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกลไกการอักเสบที่เกิดขึ้นภายใน เป็นผลทำให้เกิดการหายของผื่น^{9, 36-39} รวมถึงไม่พบการเห่อขึ้นของตัวโรคหลังการรักษาแม้ว่าปกติแล้วโรคในกลุ่มภูมิแพ้ อิริทีมาโตซิสนั้นจะถูกกระตุ้นให้กำเริบขึ้นได้จากการสัมผัสแสงแดด อาจอธิบายได้ว่าแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายนั้นให้ความยาวคลื่นแสงที่เป็นลักษณะความยาวเดียว (Monochromatic) และไม่อยู่ภายในช่วงคลื่นรังสียูวีที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุปัจจัยการกระตุ้นหลักของโรค³ นอกจากนี้แล้ว กลไกของการเกิดพังผืดและรอยแผลเป็นในผื่นภูมิแพ้ อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ มีความสัมพันธ์โดยตรงกับไซโตไคน์ทรานสฟอร์มมิงโกรทแฟกเตอร์-เบต้าวัน (transforming growth factor-beta; TGF- β 1) และ แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายนั้นมีความสามารถในการลดการแสดงออก TGF- β 1 ได้ เห็นจากการนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาแผลเป็นหลากหลายชนิด⁶⁻⁸ ดังนั้นจึงสามารถตั้งสมมติฐานได้ว่าแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายอาจเป็นอีกทางเลือกในการรักษาแบบเฉพาะที่สำหรับผื่นภูมิแพ้ อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ได้ แต่อย่างไรก็

ตามในเรื่องของการตั้งค่าพลังงานของแสงเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษานั้นยังมีความแปรผันมากในแต่ละการทดลอง และยังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างพื้นที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์จริงและแสงควบคุมมาก่อน

ในการศึกษาวิจัยนี้ได้มีเตรียมงานและการดำเนินการ ณ รพ.จุฬาลงกรณ์ ในช่วงระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ.2559 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ.2560 โดยใช้ระยะเวลาในการรวบรวมอาสาสมัครผู้ป่วยเป็นเวลาประมาณ 3-4 เดือน เนื่องจากช่วงเวลาที่จำกัด และผื่นโรคลูปัส อิริทิมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์นั้นเป็นผื่นที่สามารถพบได้ไม่บ่อยนัก ประกอบกับแม้ว่า รพ.จุฬาลงกรณ์เองจะเป็นสถานพยาบาลตติยภูมิระดับสูง (excellent center) ซึ่งจัดเป็นศูนย์รวมของการส่งต่อรักษาผู้ป่วยจากภูมิภาคต่างๆแล้วก็ตาม การติดตามการรักษาที่จะต้องกระทำโดยเฉลี่ยเป็นเวลาทุกๆ 1 เดือนทำให้ผู้ป่วยบางคนไม่สามารถสะดวกในการมาพบแพทย์ได้อย่างต่อเนื่อง นอกจากนั้นการเปรียบเทียบของการรักษาเพื่อให้มีความเป็นกลางมากที่สุดจึงต้องคัดเลือกผื่นที่มีระดับความรุนแรงใกล้เคียงกันเท่านั้นมาเข้าทำการรักษา จากปัจจัยต่างๆดังกล่าวเหล่านี้จึงทำให้สามารถรวบรวมผู้ป่วยได้จำนวนไม่มากนัก โดยได้อาสาสมัครผู้ป่วยที่มีผื่นโรคลูปัส อิริทิมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์จำนวนทั้งหมด 9 คน เพื่อให้จำนวนคู่ผื่นครบตามที่ต้องการจากการคำนวณ ผู้วิจัยจึงได้ทำการคัดเลือกผื่นลูปัส อิริทิมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ในอาสาสมัครผู้ป่วยบางคนมากกว่าหรือเท่ากับ 1 คู่ผื่นในตำแหน่งต่างๆของร่างกาย โดยมีเงื่อนไขว่าผื่นดังกล่าวต้องไม่ได้อยู่ติดกันทำให้สามารถแน่ใจได้ว่าแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่ถูกใช้ในผื่นหนึ่งๆ จะไม่มีผลกระทบต่อผื่นอื่นๆข้างเคียง

ผู้ป่วยทั้งหมดสามารถมาทำการรักษาได้ตามนัดและติดตามอาการอย่างต่อเนื่องไปจนจบระยะเวลาการวิจัย โดยคุณลักษณะทั่วไปพบว่า ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 38.5 ปี มีผู้ที่จัดอยู่ในสีผิวชนิดที่ 4 มากที่สุดโดยมีจำนวน 7 คน ผื่นที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกมีทั้งสิ้น 48 ผื่น ตำแหน่งของผื่นส่วนมากอยู่ที่บริเวณใบหน้าและรยางค์ส่วนบน คือ จำนวน 22 ผื่น และ 18 ผื่นตามลำดับ ระยะเวลาตั้งแต่ที่เริ่มเป็นผื่นจนถึงปัจจุบันค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.23 ปี โดยมีความแตกต่างค่อนข้างมากตั้งแต่ 1 เดือน จนถึง 15 ปี ผู้ป่วยในการศึกษาส่วนมากได้รับยาที่เป็นการรักษาเชิงระบบคือ เพรดนิโซโลน (prednisolone) และไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) โดยมีจำนวนทั้งหมด 7 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยาทั้งดังกล่าว 2 ชนิดควบคู่กันไป

ในเรื่องของการกำหนดการตั้งค่าต่างๆของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการรักษา ผู้วิจัยเลือกใช้การตั้งค่าช่วงเวลาปล่อยแสงให้มากกว่า 6 มิลลิวินาทีขึ้นไป (long pulse duration)⁴³ จุดประสงค์เพื่อต้องการให้ช่วงเวลาหลังทำการรักษาทันทีไม่เกิดรอยฟกช้ำจากการยิงแสงเลเซอร์ทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการติดตามการรักษาที่ดี โดยเลือกใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ,ความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเมตร จากการพูดคุยและทำการปรึกษาแพทย์ผิวหนังผู้เชี่ยวชาญซึ่งเคยได้ทำการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์ด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่มีการตั้งค่าดังกล่าวในผู้ป่วยจริง และพบว่าให้ผลการรักษาที่ดี

ในส่วนขั้นตอนของการวิจัย ซึ่งเป็นการวิจัยลักษณะเชิงทดลองชนิดมีการรักษาหลอกและการสุ่ม โดยปิดบังทั้งสองข้าง (randomized, double-blinded placebo controlled experimental study) โดยทำการเปรียบเทียบการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์บริเวณผิวหนัง (ไม่รวมหนังศีรษะและบริเวณเยื่อหู) ที่มีระดับความรุนแรงพอกันและอยู่ในอาณาบริเวณกายวิภาคเดียวกันของร่างกาย ด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ให้ค่าความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเมตร, ทำการรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ เป็นการรักษาเสริมจากรักษามาตรฐานเชิงระบบ (systemic therapies) เทียบกับกลุ่มควบคุม (ได้รับแสงหลอก) และเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับการรักษา ทำการประเมินผลโดยวัดจากดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส แบบเฉพาะที่ (modified Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index; mCLASI) ประเมินโดยแพทย์ผิวหนังผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการปิดบังคนเดียวกันตลอดการวิจัย, ดัชนีความแดงของผิว (erythema index; EI) และดัชนีความขรุขระของผิว (texture index; TI) จากการคำนวณโดยเครื่องมือตรวจสอบภาพผิว (Antera 3D[®]), คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม โดยแพทย์ผิวหนังผู้เชี่ยวชาญ (physician global assessment score; PGA score) ที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คน, ผลข้างเคียงจากการรักษา และความพึงพอใจจากการรักษา

การคำนวณทางสถิติ ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูลภายในกลุ่มเดียวกัน เช่น ระหว่างสัปดาห์ต่างๆเทียบกับก่อนการรักษา หากข้อมูลมีการกระจายแบบไม่ปกติและใช้การ

นำเสนอข้อมูลเป็นแบบมัธยฐาน เช่น ในดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส แบบเฉพาะที่, ดัชนีความขรุขระของผิว จะใช้ Wilcoxon signed rank test เป็นวิธีการทางสถิติในการคำนวณ หากข้อมูลมีการกระจายแบบปกติและใช้การนำเสนอข้อมูลเป็นแบบค่าเฉลี่ย เช่น ดัชนีความแดงของผิว หรือกรณีเป็นการเปรียบเทียบความแตกต่างโดยรวมในกลุ่มเดียวกันที่มีการวัดค่าดังกล่าวซ้ำๆ จะใช้ Generalized estimating equations (GEE) เป็นวิธีการทางสถิติในการคำนวณ ส่วนในการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาต่างกันแต่ไม่เป็นอิสระต่อกัน เช่น การเปลี่ยนแปลงของผื่นเป็นร้อยละเทียบกับก่อนการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุมนั้น เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของผื่นนั้นมีทั้งในทางที่ดีขึ้นและในทางที่แย่ลงจึงเหมาะสำหรับการนำเสนอข้อมูลโดยใช้มัธยฐาน และใช้ Wilcoxon signed rank test เป็นวิธีการทางสถิติในการคำนวณ แทนการใช้การนำเสนอข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยและ Paired t-test เป็นวิธีการทางสถิติในการคำนวณ

จากการศึกษาพบว่า ผื่นต่างๆไม่ว่าจะเป็นผื่นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายหรือในกลุ่มควบคุมพบว่าการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเทียบระหว่างสัปดาห์ต่างๆกับก่อนการรักษา (สัปดาห์ที่ 0) เมื่อดูจากดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส แบบเฉพาะที่และดัชนีความแดงของผิว แต่ในด้านดัชนีความขรุขระของผิวพบว่าเฉพาะผื่นที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเท่านั้นที่มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น

- โดยคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคภูมิแพ้ อีริทีมาโตซิส แบบเฉพาะที่มีการลดลงของคะแนนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเร็วกว่าในกลุ่มควบคุม คือ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 (P-value = 0.006) และ สัปดาห์ที่ 16 (P-value = 0.03) ตามลำดับ เมื่อคำนวณด้วย Wilcoxon signed rank test เช่นเดียวกันกับดัชนีความแดงของผิวที่พบว่ามีค่าลดลง ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 (P-value = 0.001) และ สัปดาห์ที่ 8 (P-value = 0.002) ตามลำดับ เมื่อคำนวณด้วย Generalized estimating equations (GEE)

- ด้านค่าดัชนีความขรุขระของผิวในผื่นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา (P-value = 0.02) ขณะที่ในกลุ่มควบคุมไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ใดๆ เมื่อคำนวณด้วย Wilcoxon signed rank test

- การเปลี่ยนแปลงของผื่นในทางที่ดีขึ้นเองในกลุ่มควบคุมที่แม้ไม่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายนั้น อาจเกิดขึ้นได้เนื่องจากผู้ป่วยทุกคนยังรับการรักษาอื่นๆที่เป็นการรักษาเชิงระบบอยู่และผู้ป่วยมีความร่วมมือในการปฏิบัติตัวตามคำแนะนำของแพทย์ผู้วิจัยที่หมั่นแนะนำในเรื่องของการหลบเลี่ยงแสงแดดรวมทั้งการใช้ครีมกันแดดอย่างสม่ำเสมอต่อเนื่อง

เมื่อทำเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของผื่นในสัปดาห์ต่างๆเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาเป็นร้อยละ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุม ด้านค่าดัชนีความแดงของผิว, ค่าดัชนีความขรุขระ หรือ คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม ในผื่นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายพบการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในด้านดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลูปัส อิริทีมาโตซิส แบบเฉพาะที่ นั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อคำนวณโดย Wilcoxon signed rank test

- จากการวัดค่าดัชนีความแดงของผิว พบว่าผื่นในกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีความแดงลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกสัปดาห์ โดยเมื่อจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) ผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายสามารถลดค่าดัชนีความแดงของผิวได้ค่ามัธยฐานเท่ากับ 16.6% (-34.8 ถึง -7.8) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่สามารถลดค่าดัชนีความแดงของผิวได้ต่ำกว่า คือค่ามัธยฐานเท่ากับ 9.8% (-19.7 ถึง -6.5) (P-value = .003)

- จากการวัดค่าดัชนีความขรุขระของผิว พบว่าผื่นในกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีความขรุขระของพื้นที่ผิวลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 โดยเมื่อจบการศึกษาที่ 24 สัปดาห์แล้ว ผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายสามารถลดค่าดัชนีความขรุขระได้ค่ามัธยฐานเท่ากับ 14.5% (-26.1 ถึง -1.2) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่สามารถลดค่าดัชนีความขรุขระของผิวได้ค่ามัธยฐานเท่ากับ 5.9% (-15 ถึง 7.2) (P-value = .003)

- จากการประเมินคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยรวม พบว่าผื่นในกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีการเปลี่ยนแปลงโดยรวมในทางที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 16 และ 24 โดยเมื่อจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) ผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นโดยรวม

ค่ามัธยฐานเท่ากับ 3 (2 ถึง 3) (3 คือ มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น 50-75%) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นโดยรวมค่ามัธยฐานเท่ากับ 2 (1 ถึง 3) (2 คือ มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น 25-50%) (P-value = .0004)

- ส่วนในด้านดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคคูปัส อิริทิมาโตซิส แบบเฉพาะที่ ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของผื่นที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติไม่ว่าในสัปดาห์ใดๆ โดยเมื่อจบการศึกษา (สัปดาห์ที่ 24) ผื่นกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมีการลดลงของคะแนนดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคคูปัส อิริทิมาโตซิส แบบเฉพาะที่มัธยฐานเท่ากับ 36.7% (58.3 ถึง 0) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีการลดลงของดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคคูปัส อิริทิมาโตซิส แบบเฉพาะที่มัธยฐานเท่ากับ 33.3% (50 ถึง 0) (P-value = 0.54)

- โดยสรุปแล้วผื่นในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายจะสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของผื่นได้มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการรักษา เห็นได้จากการวัดที่เป็นรูปธรรม คือ ค่าดัชนีความแดงของผิวและค่าดัชนีความขรุขระของผิว และจากการวัดที่เป็นนามธรรม คือ คะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นคูปัส อิริทิมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยรวมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 คน แต่ด้านของดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคคูปัส อิริทิมาโตซิส แบบเฉพาะที่ ที่ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่มนั้น อาจมีสาเหตุที่มีความเป็นไปได้หลายประการ

1. เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงของผื่นในแต่ละหัวข้อนั้น มีทั้งลักษณะเป็นมาตรวัดขั้นอันดับ (ordinal scales) เช่น สีชมพูหรือสีแดงอ่อนๆ/สีแดง/สีแดงเข้ม, มีรอยแผลเป็น/มีรอยแผลเป็นชนิดยุบตัวรุนแรง เป็นต้น และมาตรวัดระดับนามบัญญัติ (nominal scales) เช่น ปกติ/มีสีเปลี่ยนแปลง เป็นต้น ซึ่งค่อนข้างมีความเป็นนามธรรมและขึ้นอยู่กับแต่ละบุคคลผู้ทำการประเมิน ซึ่งดัชนีดังกล่าวไม่ได้มีรูปภาพมาตรฐานไว้เป็นเกณฑ์สำหรับการเปรียบเทียบคะแนนในแต่ละหัวข้อและลำดับขั้นความรุนแรง

2. ความไวของเกณฑ์การประเมินค่อนข้างต่ำ ไม่สามารถบันทึกความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยได้แม้ในความเป็นจริงแล้ว สามารถสังเกตเห็นความแตกต่างได้จากตาเปล่า

เนื่องจากมาตรฐานวัดขั้นอันดับที่มีให้ทำการประเมินนั้นยังมีความละเอียดไม่เพียงพอ เช่น สีชมพูหรือสีแดงอ่อนๆ/สีแดง/สีแดงเข้ม เป็นต้น

- เมื่อเปรียบเทียบกับกับการศึกษาในอดีต การวิจัยนี้เป็นการวิจัยชิ้นแรกที่มีลักษณะเป็นเชิงทดลองชนิดที่มีการรักษาหลอกและการสุ่มโดยปิดบังทั้งสองข้าง และยังเป็นการศึกษาแรกที่ใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่มีการตั้งค่าแบบไม่ให้เกิดรอยฟกช้ำ (long pulse duration) มาใช้ในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ ซึ่งพบว่าให้ผลของการรักษาที่ดี เมื่อดูจากการวัดค่าดัชนีความแดงและความขรุขระ และการประเมินด้วยสายตาจากแพทย์ผิวหนังจำนวน 3 คน ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา แสดงให้เห็นว่าการเลือกใช้การตั้งค่าของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายแบบไม่ให้เกิดรอยฟกช้ำหลังทำการรักษา (non-purpuric pass) มีประสิทธิผลในการรักษาที่ดี เช่นเดียวกันกับการตั้งค่าของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายแบบทำให้เกิดรอยฟกช้ำ (purpuric pass) ดังในอดีตที่ผ่านมา ที่มีการเปรียบเทียบการรักษาภาวะเส้นเลือดฝอยขยายโดยใช้การตั้งค่าของแสงทั้ง 2 ประเภท^{40, 41} แต่การรักษาแบบไม่ให้เกิดรอยฟกช้ำนั้น อาจทำให้ผู้ป่วยได้ประโยชน์มากกว่าในแง่ของความสวยงาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งเนื่องจากผื่นลูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ดังกล่าวมักปรากฏบริเวณใบหน้า รยางค์และลำตัวส่วนบน หากสามารถหลีกเลี่ยงอาการฟกช้ำหลังทำการรักษาได้ผู้ป่วยน่าจะมีแนวโน้มมาติดตามและได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ผลลัพธ์ในระยะยาวนั้นดีกว่า แม้ว่าในความเป็นจริงแล้วการใช้การตั้งค่าแบบทำให้เกิดรอยฟกช้ำนั้นอาจมีแนวโน้มว่าจะมีประสิทธิผลสูงกว่าแบบไม่ทำให้เกิดรอยฟกช้ำดังการศึกษาเรื่องการรักษาภาวะเส้นเลือดฝอยขยาย⁴⁰ แต่อย่างไรก็ตาม อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาระหว่างการตั้งค่าของแสงทั้ง 2 ประเภทในการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์

สรุปผล

เมื่อประเมินประสิทธิผลของการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ค่าความกว้างของลำแสง 7 มิลลิเมตร, ช่วงเวลาปล่อยแสง 6 มิลลิวินาที, ค่าพลังงาน 8 จูลส์/ตารางเมตร, ทำการรักษาผื่นลูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ บริเวณผิวหนัง ทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันทุกๆ 4 สัปดาห์ ในผื่นจำนวน 24 ผื่นจากผู้ป่วยทั้งหมด 9 คน แบ่งเป็นผื่นที่ได้รับการ

รักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายจริงและแผ่นควบคุม เมื่อทำการเปรียบเทียบทั้งระหว่างก่อนและหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ หรือเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมดังกล่าว พบว่าผื่นมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น โดยสามารถลดค่าดัชนีความแดงและดัชนีความขรุขระของผิวโดยวัดจากเครื่องตรวจสภาพผิว (Antera 3D[®]) เช่นเดียวกันกับประเมินคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผื่นลุปัส อิริตีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์โดยรวมโดยแพทย์ผิวหนังที่ได้รับการปิดบังจำนวน 3 คน ส่วนการประเมินดัชนีประเมินความรุนแรงและพื้นที่ผิวของผื่นในโรคลุปัส อิริตีมาโตซิส แบบเฉพาะที่นั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายกับกลุ่มควบคุม แม้ว่าผื่นจะมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผื่นเดิมก่อนการรักษาแล้วก็ตาม โดยที่ผลข้างเคียงพบมีเพียงความรู้สึkJ็บปวดเพียงเล็กน้อยขณะทำการรักษาและการเปลี่ยนแปลงเป็นสีคล้ำขึ้นในบางผื่นแต่ค่อยๆจางหายไปเมื่อทำการติดตามการรักษาไปในระยะยาว

จุดแข็งในการวิจัย

1. การวิจัยนี้เป็นการวิจัยครั้งแรกที่เป็นการวิจัยลักษณะเชิงทดลองชนิดมีการรักษาหลอกและการสุ่ม โดยปิดบังทั้งสองข้าง (randomized, double-blinded placebo controlled experimental study) ในการนำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาใช้ในการรักษาผื่นลุปัส อิริตีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์
2. เป็นการวิจัยที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาในจำนวนผื่นที่มากที่สุด คือ 24 คู่ผื่น (รวมทั้งหมดจำนวน 48 ผื่น) ซึ่งกระจายอยู่ในอาณาบริเวณต่างๆของร่างกายที่มีความหลากหลาย
3. ในผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าสู่การวิจัยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีผื่นลุปัส อิริตีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์จริงจากการตรวจขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา จึงทำให้สามารถแน่ใจได้ว่าการวินิจฉัยโรคมีความถูกต้องจริง เนื่องจากในความเป็นจริงแล้วในผู้ที่ป่วยเป็นโรคในกลุ่มลุปัส อิริตีมาโตซิส นั้นพบว่าสามารถมีผื่นผิวหนังได้หลายหลายรูปแบบในเวลาเดียวกัน

4. ในการวิจัยนี้ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยไม่มีความจำเป็นที่จะต้องหยุดการรักษาเดิมที่เป็นการรักษาเชิงระบบที่ได้รับอยู่เนื่องจาก ผู้วิจัยมีจุดประสงค์ต้องการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเป็นการเพียงการรักษาเสริมจากเดิม

5. ผู้วิจัยได้ทำการเลือกใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายที่มีการตั้งค่าต่างๆเป็นค่าคงที่ตลอดระยะเวลาที่ทำการรักษา ต่างกับการวิจัยที่กระทำในอดีตที่ส่วนมากมีการเลือกใช้ค่าพลังงานที่ต่างๆกันไป โดยค่าพลังงานที่เลือกใช้นั้นเป็นลักษณะการยิงเพื่อไม่ให้เกิดรอยฟกช้ำหลังทำ เนื่องจากมีการตั้งค่าช่วงเวลาปล่อยแสงไม่ต่ำกว่า 6 มิลลิวินาที

6. ในการประเมินผลการรักษา การวิจัยนี้เป็นครั้งแรกที่ได้มีการนำเครื่องมือมาใช้วัดค่าผลลัพธ์ในด้านต่างๆในรูปแบบที่เป็นรูปธรรมมากขึ้น โดยการใช้เครื่องมือตรวจสอบสภาพผิว (Antera 3D[®]) ตรวจสอบดัชนีความแดงของผิวและดัชนีความขรุขระของผิว แสดงผลเป็นค่าตัวเลข ดังนั้นจึงสามารถบ่งบอกการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นของผิวดังกล่าวได้อย่างมีความถูกต้องชัดเจนมากขึ้น และมีการยืนยันผลโดยการประเมินการเปลี่ยนแปลงของผิวดังกล่าวโดยรวมโดยแพทย์ผิวหนังทั้งหมด 3 คน ซึ่งพบว่าไปในทิศทางเดียวกันกับค่าที่ได้จากการวัด

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. อาสาสมัครทั้งหมดในการวิจัยเป็นเพศหญิง จึงไม่สามารถขยายผลการศึกษานำไปใช้กับประชากรผู้ป่วยโรคคูปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ทั้งหมดได้
2. จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีจำนวนค่อนข้างน้อย คือ ทั้งหมด 9 คน ซึ่งในการศึกษาที่ผ่านมา มีจำนวนมากที่สุดคือจำนวน 12 คน
3. ความสามารถในการบิดบังผู้ป่วยถึงเรื่องชนิดของการรักษาที่ได้รับ เนื่องจากความรู้สึกในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและความรู้สึกในขณะที่ได้รับแสงลอกโดยการตั้งค่าให้เครื่องปล่อยเฉพาะสเปรย์พ่นเย็น (cryogen) นั้นค่อนข้างมีความแตกต่างกัน ซึ่งไม่สามารถแก้ไขปัญหาโดยการให้ยาชาเฉพาะที่ได้ เนื่องจากยาชามีฤทธิ์ในการทำให้เส้นเลือดหดตัวและอาจทำให้การรักษาโดยใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายไม่ได้ผลได้
4. ระยะเวลาการติดตามการรักษายังค่อนข้างสั้น อาจไม่เพียงพอในการติดตามการเปลี่ยนแปลงในระยะยาวของผิวดังกล่าวและผลข้างเคียงต่างๆ

ข้อเสนอแนะ

1. ในการศึกษาครั้งหน้าอาจมีการทดสอบวัดผลในด้านการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของเม็ดสีเมลานินบริเวณผิวหนังเพิ่มขึ้นมาจากการวัดอื่นๆด้วย เนื่องจากในความเป็นจริงขณะที่ทำการศึกษา ผู้ทำการวิจัยได้สังเกตเห็นถึงการเปลี่ยนแปลงในด้านความเข้มข้นของสีน้ำตาลที่เกิดบริเวณผิวหนังด้วย จึงเป็นที่ตั้งสันนิษฐานว่า แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีเมลานินในผิวหนังปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ด้วยหรือไม่

2. เนื่องจากผิวหนังโรคปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ สามารถพบได้ไม่มากนัก ดังนั้นอาจควรต้องมีการเพิ่มระยะเวลาในการรวบรวมอาสาสมัครให้มีจำนวนมากขึ้น มีความหลากหลาย และทำการวิจัยในลักษณะ 1 ผู้ป่วย ต่อผิวหนัง 1 คู่ผื่น แทนในลักษณะ 1 ผู้ป่วย ต่อผื่นหลายๆคู่ผื่น เช่นในการศึกษานี้ เพื่อที่จะสามารถขยายผลการศึกษานำไปใช้ได้น่าเชื่อถือมากขึ้น

3. อาจมีการเพิ่มระยะเวลาการติดตามการรักษาให้ยาวขึ้น เช่น 6 เดือน หรือ 1 ปี หลังการรักษา เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงในระยะยาวเช่น ผลข้างเคียง หรือ อัตราการกลับมาเห่อซ้ำของโรค ว่าระหว่างกลุ่มที่ได้รับแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายและกลุ่มควบคุมว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่

4. ในอนาคตควรต้องมีการศึกษาในเรื่องการเปลี่ยนแปลงการตั้งค่าแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย เป็นลักษณะต่างๆแบ่งแยกตามบริเวณต่างๆของร่างกาย รวมทั้งทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาระหว่างแบบที่ทำให้เกิดรอยฟกช้ำและแบบที่ไม่ทำให้เกิดรอยฟกช้ำ เพื่อค้นหาการตั้งค่าของแสงเลเซอร์ที่มีความเหมาะสมมากที่สุด ในการนำมาใช้เป็นมาตรฐานสำหรับการรักษาผิวหนังปัส อิริทีมาโตซิส ชนิดดิสคอยด์ต่อไปในภายภาคหน้า

รายการอ้างอิง

1. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine: Mcgraw-hill Companies,Inc.; 2012.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology: Elsevier; 2012.
3. . !!! INVALID CITATION !!! .
4. Karsai S, Roos S, Hammes S, Raulin C. Pulsed dye laser: what's new in non-vascular lesions? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(7):877-90.
5. Elder DE, Elenitsas R, Johnson Jr. BL, Murphy GE, Xu X. Lever's Histopathology of the Skin: Lippincott williams & walkins; 2009.
6. Kuo YR, Jeng SF, Wang FS, Chen TH, Huang HC, Chang PR, et al. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression. Lasers Surg Med. 2004;34(2):104-8.
7. Kuo YR, Wu WS, Jeng SF, Wang FS, Huang HC, Lin CZ, et al. Suppressed TGF-beta1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. Lasers Surg Med. 2005;36(1):38-42.
8. Kuo YR, Wu WS, Wang FS. Flashlamp pulsed-dye laser suppressed TGF-beta1 expression and proliferation in cultured keloid fibroblasts is mediated by MAPK pathway. Lasers Surg Med. 2007;39(4):358-64.
9. Diez MT, Boixeda P, Moreno C, Gonzalez JA, Zamorano ML, Olasolo PJ. Histopathology and immunohistochemistry of cutaneous lupus erythematosus after pulsed dye laser treatment. Dermatol Surg. 2011;37(7):971-81.
10. Liu A, Moy RL, Ross EV, Hamzavi I, Ozog DM. Pulsed dye laser and pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy in the treatment of dermatologic disorders. Dermatol Surg. 2012;38(3):351-66.

11. Ross M, Watcher MA, Goodman MM. Comparison of the flashlamp pulsed dye laser with the argon tunable dye laser with robotized handpiece for facial telangiectasia. *Lasers Surg Med.* 1993;13(3):374-8.
12. Ruiz-Esparza J, Goldman MP, Fitzpatrick RE, Lowe NJ, Behr KL. Flash lamp-pumped dye laser treatment of telangiectasia. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19(11):1000-3.
13. Ferraz LB, Almeida FA, Vasconcellos MR, Faccina AS, Ciconelli RM, Ferraz MB. The impact of lupus erythematosus cutaneous on the Quality of life: the Brazilian-Portuguese version of DLQI. *Qual Life Res.* 2006;15(3):565-70.
14. Gronhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(1):7-13.
15. Insawang M KK, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Pinkaew S. Discoid lupus erythematosus: Description of 130 cases and review of their natural history and clinical course. *Clin Immunol Immunopathol Res.* 2010;2(1):1-8.
16. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii56-61.
17. Wenzel J, Zahn S, Tuting T. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: common and different features in distinct subsets. *Lupus.* 2010;19(9):1020-8.
18. Casciola-Rosen L, Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus.* 1997;6(2):175-80.
19. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus.* 2009;18(11):935-40.
20. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(1):99-105.
21. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol.* 2014;192(12):5459-68.
22. Wenzel J, Zahn S, Bieber T, Tuting T. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(1):83-6.

23. Belmont HM, Buyon J, Giorno R, Abramson S. Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. The Shwartzman phenomenon revisited. *Arthritis Rheum.* 1994;37(3):376-83.
24. Kuhn A, Sonntag M, Lehmann P, Megahed M, Vestweber D, Ruzicka T. Characterization of the inflammatory infiltrate and expression of endothelial cell adhesion molecules in lupus erythematosus tumidus. *Arch Dermatol Res.* 2002;294(1-2):6-13.
25. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):889-94.
26. Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2008;144(2):173-80.
27. Klein RS, Morganroth PA, Werth VP. Cutaneous lupus and the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index instrument. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(1):33-51, vii.
28. Weedon D. *Weedon's skin pathology.* 3 ed: Elsevier Limited; 2010.
29. Henderson DL, Odom JC. Laser treatment of discoid lupus (case report). *Lasers Surg Med.* 1986;6(1):12-5, 44-5.
30. Numberg W, Algermissen B, Hermes B, Henz BM, Kolde G. [Successful treatment of chronic discoid lupus erythematosus with argon laser]. *Hautarzt.* 1996;47(10):767-70.
31. Kuhn A, Becker-Wegerich PM, Ruzicka T, Lehmann P. Successful treatment of discoid lupus erythematosus with argon laser. *Dermatology.* 2000;201(2):175-7.
32. Viney C, Bachelez H, Musette P, Pinqvier L, Flageul B, Dubertret L. [Cutaneous lupus erythematosus following argon laser treatment]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128(1):49-51.

33. Park KY, Lee JW, Li K, Seo SJ, Hong CK. Treatment of refractory discoid lupus erythematosus using 1,064-nm long-pulse neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):1055-6.
34. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science.* 1983;220(4596):524-7.
35. Nunez M, Boixeda P, Miralles ES, de Misa RF, Ledo A. Pulsed dye laser treatment of telangiectatic chronic erythema of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1996;132(3):354-5.
36. Raulin C, Schmidt C, Hellwig S. Cutaneous lupus erythematosus-treatment with pulsed dye laser. *Br J Dermatol.* 1999;141(6):1046-50.
37. Baniandres O, Boixeda P, Belmar P, Perez A. Treatment of lupus erythematosus with pulsed dye laser. *Lasers Surg Med.* 2003;32(4):327-30.
38. Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. Efficacy and safety of pulsed dye laser treatment for cutaneous discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):626-32.
39. Ekback MP, Troilius A. Laser therapy for refractory discoid lupus erythematosus when everything else has failed. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;15(5):260-5.
40. Alam M, Dover JS, Arndt KA. Treatment of facial telangiectasia with variable-pulse high-fluence pulsed-dye laser: comparison of efficacy with fluences immediately above and below the purpura threshold. *Dermatol Surg.* 2003;29(7):681-4; discussion 5.
41. Jasim ZF, Woo WK, Handley JM. Long-pulsed (6-ms) pulsed dye laser treatment of rosacea-associated telangiectasia using subpurpuric clinical threshold. *Dermatol Surg.* 2004;30(1):37-40.
42. Panchaprateep R. Pulsed-dye laser in the treatment of lupus erythematosus. In: Tekacharin N, editor. 2015.
43. Nouri K. *Handbook of Lasers in Dermatology*: Springer; 2014.



ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูล

การทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร ในการรักษา

คันโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์

อายุ.....ปี

เชื้อชาติ..... Skin phototype :

โรคประจำตัว.....

ยาประจำตัว.....

ประวัติแพ้ยา.....

ประวัติปัจจุบัน เกี่ยวกับโรคลูปัส อิริทีมาโตซัส ชนิดดิสคอยด์

.....

ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ.....ปี.....เดือน อายุที่เริ่มมีอาการ.....ปี

ประวัติการรักษา

การรักษา/ยาที่ได้รับ	ระยะเวลาที่รักษา	ผลการรักษา	หยุดการรักษาเป็นเวลา
.....	ดี พอใช้ ไม่ดี
.....	ดี พอใช้ ไม่ดี
.....	ดี พอใช้ ไม่ดี
.....	ดี พอใช้ ไม่ดี
.....	ดี พอใช้ ไม่ดี

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

.....

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกการให้คะแนน mCLASI

ครั้งที่..... วันที่/...../.....

รหัสสัน (Lesion id)

ตำแหน่งของสันที่เลือก.....

คะแนน CLASI : Active score = Damage score = Total score =

รหัสสัน (Lesion id)

ตำแหน่งของสันที่เลือก.....

คะแนน CLASI : Active score = Damage score = Total score =

รหัสสัน (Lesion id)

ตำแหน่งของสันที่เลือก.....

คะแนน CLASI : Active score = Damage score = Total score =

รหัสสัน (Lesion id)

ตำแหน่งของสันที่เลือก.....

คะแนน CLASI : Active score = Damage score = Total score =

รหัสสัน (Lesion id)

ตำแหน่งของสันที่เลือก.....

คะแนน CLASI : Active score = Damage score = Total score =

รหัสสัน (Lesion id)

ตำแหน่งของสันที่เลือก.....

คะแนน CLASI : Active score = Damage score = Total score =

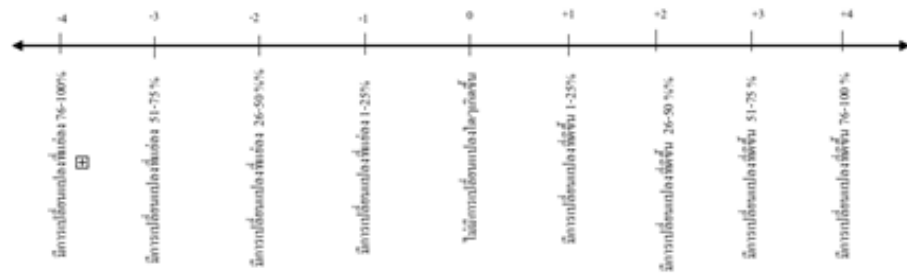
หมายเหตุ รายละเอียดการให้คะแนน CLASI ดังตาราง

activity		damage	
Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis
0- absent 1- pink; faint erythema 2- red; 3- dark red; purple/violaceous/ crusted/hemorrhagic	0- absent 1- scale 2- verrucous/ hypertrophic	0- absent 1- dyspigmentation	0- absent 1- scarring 2- severely atrophic scarring or panniculitis

ภาคผนวก ค

แบบประเมิน Physician global assessment (PGA)

คำแนะนำในการทำ : ให้ทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของพื้นที่จากรูป โคอธอ้างอิงจากรูปทางซ้ายมือ (Week 0) เป็นหลักเทียบกับรูปทางขวามือ(Week X) มีเกณฑ์การให้คะแนนดังนี้



ชื่อผู้ทำแบบทดสอบ.....

Lesion No. 001

Week4..... Week8..... Week12..... Week16..... Week24.....

Lesion No. 002

Week4..... Week8..... Week12..... Week16..... Week24.....

Lesion No. 003

Week4..... Week8..... Week12..... Week16..... Week24.....

Lesion No. 004

Week4..... Week8..... Week12..... Week16..... Week24.....

Lesion No. 005

Week4..... Week8..... Week12..... Week16..... Week24.....

Lesion No. 006

Week4..... Week8..... Week12..... Week16..... Week24.....

ภาคผนวก ง

ตารางบันทึกสรุปผลการประเมิน

Lesion id:

Time	1st visit	2nd visit	3rd visit	4th visit	5th visit	6th visit
CLASI						
Active						
Damage						
Total						
EI						
TI						
PGA						
Expert 1						
Expert 2						
Expert 3						
Average						
Other/side effect						

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวนุชจรินทร์ เตกะจรินทร์

วันเดือนปีเกิด วันที่ 14 กรกฎาคม พ.ศ.2532 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร

การศึกษา

พ.ศ.2555 แพทยศาสตร์บัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เกียรตินิยมอันดับ 2)

พ.ศ.2558-2559 นิสิตแพทย์ปริญญาโท ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาตจวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน

พ.ศ.2556-2557 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ ณ รพ.เจ้าพระยายมราช จังหวัดสุพรรณบุรี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY