งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิผลของ 7%เอคโทอีนครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าในระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ

THE EFFICACY OF 7% ECTOINE CREAM FOR FACIAL SEBORRHEIC DERMATITIS IN THE ACUTE AND MAINTENANCE PHASES, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

ณิรินทร์ญา จิตอารยะเมศร์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2568

งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิผลของ 7%เอคโทอีนครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าในระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ

ณิรินทร์ญา จิตอารยะเมศร์

ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2568
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

THE EFFICACY OF 7% ECTOINE CREAM FOR FACIAL SEBORRHEIC DERMATITIS IN THE ACUTE AND MAINTENANCE PHASES, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

NIRYNYA JITARAYAMETH

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of MASTER OF SCIENCE

(Dermatology)

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

2025

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิผลของ 7%เอคโทอีนครีม

ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้า

ในระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ

ของ

ณิรินทร์ญา จิตอารยะเมศร์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล)

..... ประธาน

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุวิราภร โอภาสวงศ์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.มาลัย ทวีโชติภัทร์)

ชื่อเรื่อง	งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิผลของ 7%เอคโทอีนครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้า ในระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ
ผู้วิจัย	ณิรินทร์ญา จิตอารยะเมศร์
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2568
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนตรี อุดมเพทายกุล

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของครีม 7% ectoine ในการรักษาภาวะผิวหนังอักเสบซีบอเรอิคบริเวณใบหน้า ทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ ในระยะเฉียบพลัน ผู้ป่วย 40 รายถูกสุ่มให้ใช้ครีม 7% ectoine หรือ 1% hydrocortisone เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผลการประเมินโดยใช้ค่า seborrheic dermatitis area and severity index (SEDASI) พบว่าทั้ง7% ectoine และ 1% hydrocortisone ณ วันที่ 42 มีคะแนนลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.001 และ <0.001 ตามลำดับ) โดยกลุ่ม hydrocortisone ลดลงมากกว่าแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่ม (p = 0.622) นอกจากนี้ อัตราการหายสมบูรณ์ (Complete remission) และการดีขึ้นทางคลินิก (Clinical improvement) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.358 และ p = 0.871 ตามลำดับ) ในระยะโรคสงบ ผู้ป่วย 32 รายที่ตอบสนองต่อการรักษาระยะเฉียบพลันถูกสุ่มให้ใช้ 7% ectoine หรือ placebo ซึ่งมีส่วนประกอบและลักษณะภายนอกเช่นเดียวกับ 7% ectoine cream ทุกประการ ยกเว้นไม่มี ectoine เป็นส่วนประกอบ เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ (Relapse rate) ในกลุ่ม ectoine ต่ำกว่ากลุ่ม placebo อย่างต่อเนื่องในวันที่ 28, 56 และ 84 (31.25%, 56.25%, 81.25% เทียบกับ 75%, 93.75%, 93.75%) แม้ค่า p = 0.065 ยังไม่ถึงระดับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่แนวโน้มสนับสนุนประสิทธิภาพของ ectoine ขณะที่ระยะโรคสงบ จนเกิดการกลับเป็นซ้ำ (Time to relapse) ในกลุ่ม ectoine เฉลี่ย 56 วัน เทียบกับ 28 วันในกลุ่ม placebo ผลข้างเคียงที่พบในทั้งสองระยะอยู่ในระดับเล็กน้อย เช่น อาการแสบหรือคันชั่วคราว และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงใดๆ โดยสรุป ประสิทธิภาพครีม 7% ectoineไม่แตกต่างจากกับ 1% hydrocortisone ในระยะเฉียบพลัน และมีแนวโน้มช่วยลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำและยืดระยะควบคุมโรคในระยะโรคสงบ จึงอาจใช้เป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาโรคนี้ โดยเฉพาะในผู้ที่ไม่ต้องการใช้สเตียรอยด์

คำสำคัญ : โรคผิวหนังซีบอเรอิค เดอมาไตติสบริเวณใบหน้า, เซ็บเดิร์ม, เอคโทอีนครีม, สเตียรอยด์

Title	THE EFFICACY OF 7% ECTOINE CREAM FOR FACIAL SEBORRHEIC DERMATITIS IN THE ACUTE AND MAINTENANCE PHASES, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
Author	NIRYNYA JITARAYAMETH
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2025
Thesis Advisor	Professor Montri Udompataikul , M.D.

This randomized controlled trial aimed to evaluate the efficacy and safety of 7% ectoine cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis during both the acute and maintenance phases. In the acute phase, 40 patients were randomized to receive either 7% ectoine cream or 1% hydrocortisone cream for four weeks. Both 7% ectoine and 1% hydrocortisone showed a statistically significant reduction in seborrheic dermatitis area and severity index (SEDASI) from baseline at day 42 ($p = 0.001$ and < 0.001, respectively). Although the hydrocortisone group showed a greater reduction, the difference between the two groups was not statistically significant ($p = 0.622$). The rates of complete remission and clinical improvement were also not significantly difference between the two groups ($p = 0.358$ and $p = 0.871$, respectively). In the maintenance phase, 32 patients who responded to the acute treatment phase were randomized to receive either 7% ectoine cream or placebo for 12 weeks. Both were formulated to be identical in appearance. Moreover, The composition of the placebo cream was the same as 7%ectoine cream base. The ectoine group exhibited lower relapse rates at days 28, 56, and 84 (31.25%, 56.25%, 81.25% vs. 75%, 93.75%, 93.75%, respectively). Although the difference did not reach statistical significance ($p = 0.065$), a favorable trend was observed. The mean time to relapse was longer in the ectoine group (56 days) compared to the placebo group (28 days). Adverse events in both phases were mild, such as stinging or itching. No serious adverse effects were reported. In conclusion, 7% ectoine cream demonstrated comparable efficacy to 1% hydrocortisone cream in the acute phase and showed a trend toward reducing relapse and prolonging disease control in the maintenance phase. It can be used as a safe alternative treatment, especially for patients who prefer avoid corticosteroids.

Keyword : facial seborrheic dermatitis, sebderm, ectoine, hydrocortisone

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยเรื่อง “การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิผลของ 7%เอคโทอีนครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าในระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ” นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาที่มุ่งหวังจะพัฒนาทางเลือกในการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพให้กับผู้ป่วย ข้าพเจ้าตระหนักดีว่างานวิจัยชิ้นนี้ไม่อาจสำเร็จลุล่วงได้หากปราศจากการสนับสนุนจากหลายฝ่าย ทั้งด้านวิชาการและด้านทรัพยากร

ข้าพเจ้าขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ ศ.นพ. มนตรี อุดมเพทายกุล อาจารย์ที่ปรึกษาหลักในการทำวิจัยเรื่องนี้ ที่ให้คำแนะนำ อธิบายแนวทาง และให้ความช่วยเหลืออย่างใกล้ชิดตั้งแต่เริ่มต้นจนสิ้นสุดการดำเนินงานวิจัย อาจารย์มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการชี้แนะทั้งด้านเนื้อหา วิธีวิทยา ตลอดจนการเรียบเรียงผลงานให้อยู่ในรูปแบบที่ถูกต้องตามหลักวิชาการ

ขอขอบพระคุณอาจารย์ อ.ดร.พญ.นันทิชา คมนามูล ที่ได้กรุณาให้ข้อเสนอแนะอันมีค่าและช่วยปรับปรุงคุณภาพของงานวิจัยให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินวิโรฒ ที่พิจารณาอนุมัติให้สามารถดำเนินการวิจัยนี้ได้อย่างถูกต้องตามหลักจริยธรรม

ขอขอบพระคุณบริษัท บริษัท ควอลิเมด จำกัด ที่ให้การสนับสนุนครีมเอคโทอิน 7% สำหรับใช้ในการทดลอง โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบ วิเคราะห์ผล หรือสรุปผลการวิจัย เพื่อให้เกิดความเป็นอิสระและความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์

ขอบคุณผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ ยินยอมเข้าร่วมการทดลอง และปฏิบัติตามขั้นตอนต่าง ๆ อย่างเคร่งครัดจนการวิจัยสำเร็จลุล่วง

สุดท้ายนี้ ข้าพเจ้าขอขอบคุณครอบครัว เพื่อน และผู้ที่อยู่เบื้องหลังทั้งหมด ที่ให้กำลังใจ สนับสนุน และเข้าใจตลอดระยะเวลาการดำเนินงานวิจัย แม้ในช่วงเวลาที่เต็มไปด้วยอุปสรรคและความเครียด ความเข้าใจและกำลังใจจากทุกคนเป็นแรงผลักดันสำคัญที่ทำให้งานวิจัยฉบับนี้เกิดขึ้นได้จริง

ณิรินทร์ญา จิตอารยะเมศร์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ญ

สารบัญภาพ ..... ฏ

บทที่ 1 บทนำ 1

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา 1

วัตถุประสงค์ของการวิจัย 3

คำถามของการวิจัย 4

สมมติฐานงานวิจัย 5

ขอบเขตของการวิจัย 6

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ 7

นิยามศัพท์ในการทำวิจัย 7

กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework) 9

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 10

1. โรคผิวหนังชีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis) 10

2. ยาทากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoid) 40

3. สาร Ectoine 46

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 54

รูปแบบการวิจัย 54

กลุ่มเป้าหมาย 54
การคำนวณตัวอย่าง 54
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population) 55
การสุ่ม (Randomization) และการปิดบังการจัดสรร (Allocation concealment) 56
การปกปิด (Blinding) 57
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง 57
อุปกรณ์ที่ใช้ 59
Protocol flowchart 60
ขั้นตอนการวิจัย 60
การประเมินผล (Study outcome) 65
วิธีการประเมินผล 66
การเก็บข้อมูลและการจัดการข้อมูล (Data collection and management) 76
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล 77
จริยธรรมงานวิจัย (Ethical consideration) 78
ระยะเวลาดำเนินงานวิจัย 78
งบประมาณ 79
แหล่งที่มาของเงินทุน 80
บทที่ 4 ผลการวิจัย 81
ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกก่อนการรักษาของอาสาสมัคร 81
ตอนที่ 2 ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล 87
1. ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูลในระยะเฉียบพลัน 87
2. ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูลในระยะโรคสงบ 92
ตอนที่ 3 การตรวจสอบอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกิดขึ้นระหว่างการเข้าร่วมโครงการ 97

บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ 99
สรุปผลการวิจัย 99
อภิปรายผลการวิจัย 102
ข้อดีของการวิจัย 104
ข้อจำกัดของการวิจัย 104
ข้อเสนอแนะ 104
บรรณานุกรม 105
ภาคผนวก 112
ประวัติผู้เขียน 130

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 การศึกษากลุ่มยาสเตรียรอยด์ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะเฉียบพลัน 16

ตาราง 2 การศึกษากลุ่มยาสเตรียรอยด์ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะโรคสงบ 18

ตาราง 3 การศึกษากลุ่มยาฆ่าเชื้อราในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะเฉียบพลัน 23

ตาราง 4 การศึกษากลุ่มยาฆ่าเชื้อราในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะโรคสงบ 26

ตาราง 5 การศึกษากลุ่มยา Calcineurin inhibitor ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะเฉียบพลัน 29

ตาราง 6 การศึกษากลุ่ม Calcineurin inhibitor ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะโรคสงบ 30

ตาราง 7 ผลสรุป Decrease clinical severity ในแต่ละวรรณกรรม 33

ตาราง 8 ผลสรุป Complete remission ในแต่ละวรรณกรรม 34

ตาราง 9 ผลสรุป Relapse rate ในแต่ละวรรณกรรม 35

ตาราง 10 ผลสรุป Time to remission และ Time to relapse ในแต่ละวรรณกรรม 35

ตาราง 11 การศึกษาเรื่องการต้านการอักเสบจากสาร Ectoine 51

ตาราง 12 การศึกษาที่เกี่ยวกับผิวหนังจากการใช้สาร Ectoine 53

ตาราง 13 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในช่วงระยะเฉียบพลัน 82

ตาราง 14 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในช่วงระยะโรคสงบ 84

ตาราง 15 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ SEDASI score ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม 87

ตาราง 16 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ IGA score ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม 88

ตาราง 17 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ IGA score ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม 89

ตาราง 18 ตารางแสดงอัตราการหาย Complete remission ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม 90

ตาราง 19 ตารางแสดงอัตราการหาย Clinical improve ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม 91

ตาราง 20 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ SEDASI score ในช่วงระยะโรคสงบเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม 92

ตาราง 21 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ IGA ในช่วงระยะโรคสงบเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม 93

ตาราง 22 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ PGA ในช่วงระยะโรคสงบเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม 94

ตาราง 23 ตารางแสดงRelapse rate 95

ตาราง 24 ตารางแสดงผลข้างเคียงระยะเฉียบพลัน 97

ตาราง 25 ตารางแสดงผลข้างเคียงระยะโรคสงบ 98

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพประกอบ 1 การวัดความรุนแรงของผู้ป่วยผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วย Investigator Global Assessment (IGA) แบบ 4 point score ของ Swinyer L และคณะ ในปี ค.ศ. 2007 38

ภาพประกอบ 2 การวัดความรุนแรงของผู้ป่วยผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วย Investigator Global Assessment (IGA) แบบ 5 point score ของ Campione และ คณะ [41] 38

ภาพประกอบ 3 โครงสร้างสารสเตียรอยด์ 40

ภาพประกอบ 4 1 Fingertip unit (FTU) [47] 43

ภาพประกอบ 5 ขนาดปริมาณ fingertip unit (FTU) ของพื้นที่ของร่างกายที่เหมาะสมกับการใช้สาร [48] 44

ภาพประกอบ 6 โครงสร้างของสาร Ectoine 47

ภาพประกอบ 7 การรวมตัวกันของอนุพันธุ์ของน้ำบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของสาร Ectoine 47

ภาพประกอบ 8 การทดลองปกป้องผิวเซลล์จากการศึกษาของ Graf R.และคณะ ในปี ค.ศ.2008 [54] 48

ภาพประกอบ 9 การทดลองการลดการระเหยจากการศึกษาของ Graf R.และคณะ ในปี ค.ศ.2008 [54] 49

ภาพประกอบ 10 การทดลองการลดการระเหย โดยเปรียบเทียบกับวันที่หยุดใช้สาร Ectoine 7 วัน จากการศึกษาของ Graf R.และคณะ ในปี ค.ศ.2008 [54] 50

ภาพประกอบ 11 อ้างอิงในการแบ่งส่วนของใบหน้าตาม Facial cosmetic unit[63] 66

ภาพประกอบ 12 ตัวอย่างการวัดรอยโรคด้วยไม้บรรทัด[64] 67

ภาพประกอบ 13 รูปอ้างอิงระดับความแดงจากการประเมิน Eczema area and severity index (EASI score) 68

ภาพประกอบ 14 ตัวอย่างการถ่ายภาพเพื่อดูความแดงด้วยกล้อง OBSERVX520 69

ภาพประกอบ 15 ตัวอย่างการถ่ายภาพด้วยกล้อง OBSERVX520 70

ภาพประกอบ 16 ตัวอย่างการถ่ายภาพด้วยกล้อง OBSERVX520 73

ภาพประกอบ 17 Complete remission graph 90

ภาพประกอบ 18 Clinical improve graph 91

ภาพประกอบ 19 Time to Relapse graph 96

บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส หรืออาจเรียกว่า “เซ็บเดิร์ม” เป็น โรคผิวหนังอักเสบชนิดหนึ่งที่พบได้ทั่วไป ซึ่งเป็นโรคเรื้อรังและสามารถกลับมาเป็นซ้ำได้ อาการที่แสดงคือ ผื่นแดงร่วมกับสะเก็ดหรือขุย บริเวณที่มีต่อมไขมันจำนวนมาก ช่วงอายุที่มักจะพบ มีด้วยกันเป็น 2 ช่วง คือ วัยเด็ก และวัยผู้ใหญ่ อุบัติการณ์ของโรคประมาณ 1-3% แม้ว่าโรคจะไม่ได้ส่งผลกระทบต่อร่างกายภายในแต่ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน รวมถึงจิตใจของผู้ป่วย ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง โดยปัจจัยกระตุ้นทำให้กลับมาเป็นซ้ำ เช่น ความเครียด การพักผ่อนน้อย อากาศเย็น เป็นต้น สาเหตุของโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ดังนั้นเป้าหมายของการรักษาคือกำจัดรอยโรคที่เกิดขึ้นในระยะกำเริบ ลดอาการ และป้องกันการกับมาเป็นซ้ำโดยหลีกเลี่ยงตัวกระตุ้น จึงแบ่งการรักษาเป็น 2 ระยะคือ ระยะเฉียบพลัน (Active phase) และระยะโรคสงบ (Maintenance phase)

การรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าในระยะเฉียบพลัน (Active phase) ในปัจจุบันยาหลักประกอบด้วย 2 ตัว ดังนี้ ยาสเตียรอยด์ และ ยาฆ่าเชื้อรา ซึ่งการทายาสเตียรอยด์ ในระยะเวลาสั้นสามารถรักษาโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสได้ เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และจากการที่โรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ได้ดี ดังนั้นยาที่ใช้จะมีความเข้มข้นที่ต่ำถึงปานกลาง เช่น Hydrocortisone เป็นต้น ในขณะที่ยาฆ่าเชื้อรา (Anti fungal drug) มักใช้ยาในกลุ่ม Azole เป็นหลัก ทำให้เกิดการลดลงของยีสต์ Malassezia และลดการอักเสบ แต่ประสิทธิภาพในการหยุดรอยโรคขณะระยะกำเริบของยาฆ่าเชื้อราน้อย และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการใช้ยา ได้แก่ อาการระคายเคือง อาการแสบคัน และแดง เป็นต้น และอาจจะมีการเกิดซ้ำของรอยโรคและมีแนวโน้มของเชื้อยีสต์ Malassezia เพิ่มขึ้นเรื่อยหลังจากการหยุดใช้ยา

การรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าในระยะโรคสงบ (Maintenance phase) มักจะใช้ยาฆ่าเชื้อรา และยาทากลุ่ม Calcineurin inhibitor เช่น Tacrolimus และ Pimecrolimus แต่ราคาค่อนข้างสูง และสามารถพบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการแสบระคายเคือง แสบไหม้ แดง และคัน โดยพบได้ 46.8% นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2021 พบว่ายาทากลุ่ม Calcineurin inhibitor มีความเสี่ยงที่สามารถทำให้เกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม non-Hogkin lymphoma และในระยะโรคสงบจะไม่เลือกใช้ยาสเตียรอยด์

ในการรักษา เนื่องจากการทายาสเตียรอยด์ ระยะเวลานานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ผิวหนังฝ่อ (skin atrophy) ผิวหนังสีจางลง (hypo pigmentation) ผิวหนังแตกลาย (striae) เส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasis) และทำให้ผิวหนังบริเวณ ที่ทายาเกิดการแพ้ซ้ำได้ง่ายขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กเล็ก เนื่องจากพื้นที่ผิวของร่างกายในเด็กมากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่

ในปัจจุบันนี้ได้มีการพยายามนำยาที่ไม่ใช่ยาหลักในการรักษาโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้า ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านจุลชีพและการอักเสบ เช่น Zinc, pirotone olamine, dihydroavenanthramide, bioaccharide gum-2 and stearyl glycyrrhetinate เป็นต้น มาใช้ในการดูแลผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าเพิ่มมากขึ้น ผลการศึกษาพบว่าสารกลุ่มนี้ ทำให้ความรุนแรงของโรคผื่นผิวหนังอักเสบจากการแพ้มีอาการดีขึ้น ป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ และผลข้างเคียงน้อย ซึ่งเป็นประโยชน์และทางเลือกในการดูแลผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส

สาร Ectoine หรือสามารถเรียกได้อีกอย่างว่า Extremolytes เป็น Cyclic amino acid ต้นกำเนิดมาจากสิ่งมีชีวิตที่อาศัยอยู่ในสถานที่มีความทนทานสูง โดยมีคุณสมบัติในการปกป้องผิวจาก UVB และ UVA ลดการระเหยของน้ำในผิว ทำให้ชั้นผิวถูกทำลายน้อยลงและยังมีคุณสมบัติในการลดการอักเสบ ในปัจจุบันมีการศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการและทางคลินิก เช่น โรคภูมิแพ้ การอักเสบของทางเดินหายใจส่วนบน การระคายเคืองตา โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) และ โรคแพ้ผิวหนังจากยา retinoid (Retinoid dermatitis) จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง พบว่า SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดความรุนแรงของโรค ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) และลดอาการการอักเสบ เช่น อาการคัน บวม และ แดง รวมไปถึงมีการใช้รักษาในเด็กอายุ 1 เดือน และยังไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และเนื่องจากการเกิดโรค Seborrheic dermatitis, Atopic dermatitis และ Retinoid dermatitis ในกลุ่ม Papulosquamous disease ที่เจอได้บ่อย รวมไปถึงลักษณะผื่นใกล้เคียง เช่น ผื่นแดง คัน และขุย อีกทั้งสามารถปรากฏได้บนใบหน้า และพยาธิสภาพเกิดจากการอักเสบ (Inflammation) และบริเวณเกราะป้องกันผิวถูกรุกราน (Skin barrier disruption)[1] ซึ่งอาจจะมีปัจจัยการถูกรุกรานได้จากหลายสาเหตุ โดยการรักษาของทั้ง 3 โรคมีแนวทางการรักษาและการใช้ยาที่คล้ายคลึงกันคือยาในกลุ่ม Anti-inflammatory drug [2] จึงทำให้ผู้ทำวิจัยมีความประสงค์ที่ศึกษาเกี่ยวกับโรค Seborrheic dermatitis จะมีประโยชน์ในภายภาคหน้าเพื่อเป็นตัวเลือกที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้

จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของครีมที่มีส่วนผสมของ 7% Ectoine กับ ยาทา 1%Hydrocortisone ในการรักษาโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลาง เพื่อให้เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ป่วยผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะเฉียบพลัน และเนื่องจากยังไม่พบข้อมูลในการศึกษาระยะโรคสงบของสาร Ectoine จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้เช่นกันที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของครีมที่มีส่วนผสมของ 7% Ectoine กับ Placebo เพื่อดูประสิทธิภาพในการลดการกลับมาเป็นซ้ำ (Relapse)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

<u>ระยะเฉียบพลัน</u>

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยา 1% Hydrocortisone กับ 7% Ectoine ครีม ในการรักษาโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึง

วัตถุประสงค์รอง

<u>ระยะเฉียบพลัน</u>

1. เพื่อเปรียบเทียบการหายของรอยโรคระหว่างการใช้ยา 1% Hydrocortisone กับ 7% Ectoine ครีม ในการรักษาโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะเฉียบพลัน

2. เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยระหว่างการใช้ยา 1% Hydrocortisone กับ 7% Ectoine ครีม ของโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะเฉียบพลัน

3. เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาในการหายระหว่างการใช้ยา 1% Hydrocortisone กับ 7% Ectoine ครีม ของโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะเฉียบพลัน

<u>ระยะโรคสงบ</u>

1. เพื่อเปรียบเทียบการกลับมาเป็นซ้ำของรอยโรคระหว่างการใช้ยา 7% Ectoine ครีม กับ Placebo ในการรักษาโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะโรคสงบ

2. เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยระหว่างการใช้ยา 7% Ectoine ครีม กับ Placebo ของโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะโรคสงบ

3. เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาในกลับมาเป็นซ้ำระหว่างการใช้ยา 7% Ectoine ครีม กับ Placebo ของโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะโรคสงบ

คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

<u>ระยะเฉียบพลัน</u>

1. การทา 7% Ectoine ครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการทา 1% Hydrocortisone ครีม หรือไม่ โดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของ SEDASI score

คำถามรอง

<u>ระยะเฉียบพลัน</u>

1. การทา 7% Ectoine ครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน มีประสิทธิภาพการหายของรอยโรคไม่แตกต่างกับการทา 1% Hydrocortisone ครีม หรือไม่ โดยเปรียบเทียบจากค่า Complete remission, Clinical improve, IGA และ PGA

2. การทา 7% Ectoine ครีม ในผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน ทำให้เกิดผลข้างเคียงแตกต่างไปจากการทา 1%Hydrocortisone ครีม หรือไม่

3. การทา 7% Ectoine ครีม ในผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน ทำให้ระยะเวลาในการหายแตกต่างไปจากการทา 1%Hydrocortisone ครีม หรือไม่ โดยประเมินจาก Time to remission

<u>ระยะโรคสงบ</u>

1. การทา 7% Ectoine ครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะโรคสงบ มีประสิทธิภาพในการลดการกลับมาเป็นซ้ำของรอยโรคมากกว่า Placebo หรือไม่ โดยดูจากค่า Relapse rate

2. การทา 7% Ectoine ครีม ในผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะโรคสงบ ทำให้เกิดผลข้างเคียงแตกต่างไปจากการทา Placebo หรือไม่

3. การทา 7% Ectoine ครีม ในผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะโรคสงบทำให้ระยะเวลาในการกลับมาเป็นซ้ำแตกต่างไปจากการทา Placebo หรือไม่ โดยประเมินจาก Time to relapse

สมมติฐานงานวิจัย

สมมติฐานหลัก

ระยะเฉียบพลัน

1. การทา 7%Ectoine ครีม มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการทา 1%Hydrocortisone ครีม ประเมินจาก SEDASI ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน

สมมติฐานรอง

ระยะเฉียบพลัน

1. การทา 7%Ectoine ครีม มีประสิทธิภาพการหายของรอยโรคเทียบไม่แตกต่างกับ การทา1%Hydrocortisone ครีม จากการประเมินจาก Complete remission, Clinical improve, IGA และ PGA ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน

2. การทา 7%Ectoine ครีม มีผลข้างเคียงน้อยกว่าการทา 1%Hydrocortisone ในผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน

3. การทา 7%Ectoine ครีม มีระยะเวลาในการหายของรอยโรคไม่แตกต่างกับการทา 1%Hydrocortisone ครีม เทียบจากการประเมินจาก Time to remission ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน

ระยะโรคสงบ

1. การทา 7%Ectoine ครีมมีประสิทธิภาพในการลดการกลับมาเป็นซ้ำมากกว่าการทา Placebo ประเมินจาก Relapse rate ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะโรคสงบ

2. การทา 7%Ectoine ครีมมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกับการทา Placebo ในผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะโรคสงบ

3. การทา 7%Ectoine ครีมมีประสิทธิภาพลดระยะเวลาในการกลับมาเป็นซ้ำมากกว่าการทา Placebo ประเมินจาก Time to relapse

ขอบเขตของการวิจัย

ผู้วิจัยสนใจศึกษาประสิทธิภาพของ 7%Ectoine ครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ ได้กำหนดขอบเขตวิจัยไว้ดังนี้

1. **ระยะเฉียบพลัน (ช่วงที่** 1)

1.1 ด้านประชากร คือ ผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน ณ ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร

1.2 ด้านตัวแปร

1.2.1 ตัวแปรต้น คือ การทา 7%Ectoine ครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน

1.2.2 ตัวแปรตาม คือ ประสิทธิภาพของยาทา 7%Ectoine

2. **ระยะโรคสงบ(ช่วงที่** 2)

2.1 ด้านประชากร คือ ผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางที่เข้าร่วมการวิจัย และได้รับการรักษาจนหายแล้ว ณ ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร

2.2 ด้านตัวแปร

2.2.1 ตัวแปรต้น คือ การทา 7%Ectoine ครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะโรคสงบ

2.2.2 ตัวแปรตาม คือ อัตราการกลับมาเป็นซ้ำของผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าที่ใช้ 7%Ectoine ครีม

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลาง ระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ ด้วยการทา 7% Ectoine ครีม

2. เพื่อให้ทราบถึงผลข้างเคียงของการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลาง ระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ ด้วยการทา 7% Ectoine และ 1%Hydrocortisone ครีม

3. หากการรักษาด้วยการทา 7%Ectoine ครีม พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าหรือเทียบเท่าการรักษาหลัก สามารถนำไปใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะเฉียบพลัน ในผู้ที่ไม่ต้องการใช้ยาในการรักษาหลัก หรือผู้ที่มีผลข้างเคียงจากการรักษาหลักได้

4. หากการรักษาด้วยการทา 7%Ectoine ครีม พบว่ามีประสิทธิภาพลดอัตราการเป็นซ้ำของผู้ป่วย สามารถนำไปใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางระยะโรคสงบ เพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ

นิยามศัพท์ในการทำวิจัย

ผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติส(Seborrheic dermatitis) คือ โรคที่มีภาวะผิวหนังอักเสบจากต่อมไขมันในชั้นผิวหนัง ถือเป็นโรคเรื้อรัง ที่มีสาเหตุหลายอย่างด้วยกัน เช่น ระดับของฮอร์โมนที่แปรปรวน หรือจากเชื้อยีสต์ เชื้อราบางตัว รวมถึงจากพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อม เป็นโรคเรื้อรังที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้

Placebo คือ วัตถุหรือสิ่งใด ๆ ที่ใช้เจือจางในยาแบ่งได้ ในที่นี้ผู้เขียนขออ้างอิงถึงผลิตภัณฑ์ที่ไม่มี active ingredient เป็นส่วนประกอบ ซึ่งในงานวิจัยนี้คือ Ectoine

SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI) คือ การประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้า

Complete remission คือ Investigator's global assessment=0 หลังการรักษาระยะเฉียบพลัน

Clinical improve คือ Investigator's global assessment <2 หลังการรักษาระยะเฉียบพลัน

Relapse คือ Investigator's global assessment $\geq$2 คะแนน โดยจะประเมิน Investigator's global assessment ดังนี้

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear), ไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำ

- 1 คะแนน ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบการกลับมาเป็นซ้ำ 10-25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ 25-50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ 50-100% เปรียบเทียบกับ baseline

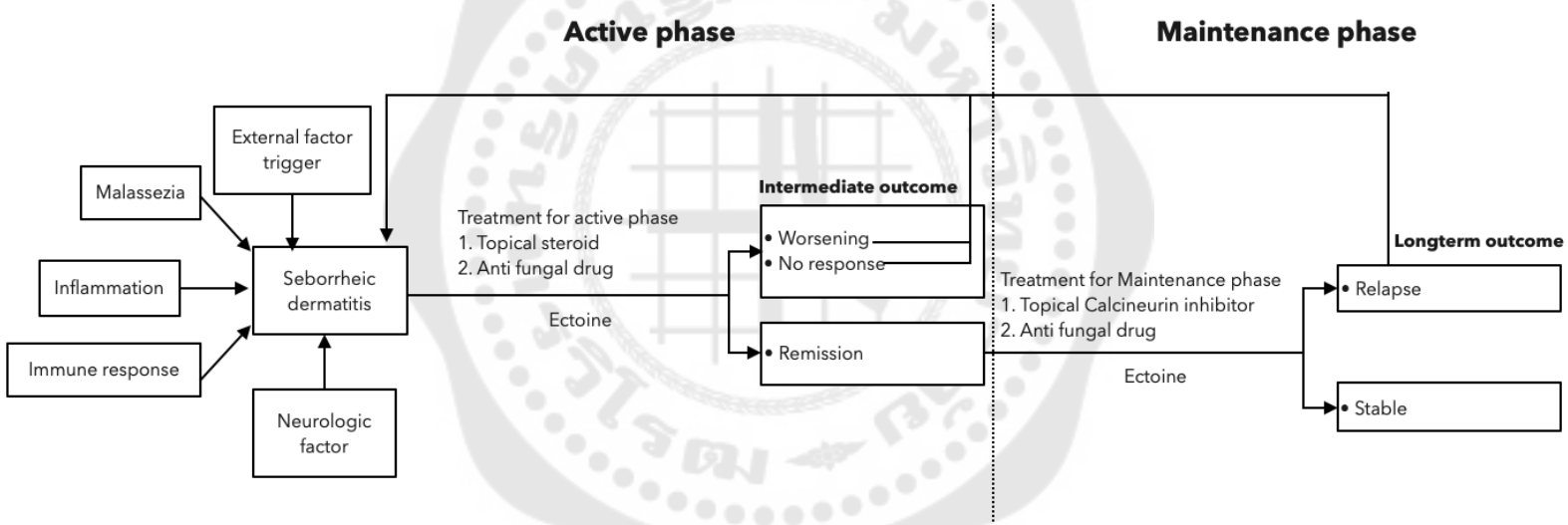
- 4 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ มากกว่า baseline

Time to remission คือ ระยะเวลาตั้งแต่วันที่เริ่มการรักษารอยโรค จนถึงวันที่รอยโรคหาย

Time to relapse คือ ระยะเวลาตั้งแต่วันที่รอยโรคหายจนถึงวันที่รอยโรคกลับมากำเริบ

กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยเกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1.โรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis)

2.ยาทากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoid)

3.สาร Ectoine

1. โรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis)

1.1 อุบัติการณ์ในการเกิด

สามารถเกิดได้ทุกช่วงอายุ โดยมักพบบ่อยจะมี 2 ช่วง คือ วัยเด็ก (2-12 เดือน) โดยมักสามารถหายได้เองได้ โดยจะมีอาการดีขึ้นช่วงอายุ 3-4 เดือน[3] และวัยผู้ใหญ่ตอนต้นถึงอายุ 50 ปี โดยอุบัติการที่มีการรายงานจะอยู่ช่วง 1-5% ของประชากรทั่วโลก ขึ้นกับพื้นที่ที่ทำการศึกษา[4] อีกทั้งยังพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) หรือคนที่กินยาจิตเวช เช่น Haloperidol, lithium, buspirone และ Chlorpromazine เป็นต้น อีกทั้งเป็นอาการแสดงทางผิวหนังที่พบบ่อยของผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Human immunodeficiency virus) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี CD4 น้อยกว่า 400 cells/mm3[5]

โดยพยากรณ์โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสเป็นโรคที่ไม่หายขาด และสามารถกลับมาเป็นซ้ำได้ ซึ่งปัจจัยที่สามารถทำให้กลับมาเป็นซ้ำสามารถเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ความเครียด การนอนหลับพักผ่อนไม่เพียงพอ อากาศ

และจากการศึกษาของ Araya M และคณะ[6] ซึ่งเป็นการวิจัยแบบตัดขวาง (Cross-sectional study) ซึ่งศึกษาเพื่อหาลักษณะทางอาการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยซีบอเรอิคเดอมาไตติสในกรุงเทพมหานคร พบว่า ผู้ป่วยประมาณ 88.6% มีอาการกลับมาเป็นซ้ำ และการกลับมาเป็นซ้ำในแต่ละครั้งจะใช้ระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์ในการดำเนินโรค และระยะห่างของการกลับมาเป็นซ้ำของแต่ละครั้งจะอยู่ที่ 1.5-2 เดือน โดยตำแหน่งที่มักเป็นคือ บริเวณใบหน้า (75.3%) ศีรษะ (59.%) หลังใบหู (7.8%) หน้าอก (3%) และหลัง (2.4%) ตามลำดับ

1.2 ลักษณะอาการทางคลินิก

มักจะพบผื่นแดงร่วมกับขุยสีขาวหรือเหลือง บริเวณที่มีต่อมไขมันจำนวนมาก เช่น หน้า ศีรษะ ไรผมด้านหน้า คิ้ว ระหว่างคิ้ว ปีกจมูก หู หน้าอก และอวัยวะเพศ อาจจะพบที่บริเวณเดียว หรือหลายที่ได้ สามารถพบอาการคันได้บ่อย และยังสามารถพบอาการคล้ายรังแคได้ ซึ่งส่วนใหญ่เชื่อว่าเป็นโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณศีรษะระดับน้อย [7] ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องมักจะพบบริเวณที่เป็นค่อนข้างมาก และยากต่อการรักษา

1.3 พยาธิสรีรวิทยา

สาเหตุของโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสยังไม่เป็นที่แน่ชัด โดยสาเหตุหลักๆ มักเกิดจาก 4 ปัจจัยดังนี้ [7]

1.3.1 การหลั่งไขมันจากต่อมไขมัน

ต่อมไขมันเป็นองค์ประกอบที่สำคัญบนผิวหนังของมนุษย์ โดยบนผิวหนังของมนุษย์จะมีในต่อมไขมัน squalene, wax esters และ triglycerides ทำงานของต่อมไขมันในผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสปกติ แต่อาจจะแตกต่างจากคนทั่วไป เนื่องจากต่อมไขมันในผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสจะส่งเสริมให้จุลชีพที่ชอบไขมันบนผิวหนังเติบโตได้ดี [8]

1.3.2 ยีสต์บนผิวหนัง

Malassezia spp. เป็นยีสต์ที่ชอบไขมัน ซึ่งเป็นจุลชีพท้องถิ่นที่อาศัยอยู่บนบริเวณผิวหนังของมนุษย์ เชื้อ Malassezia ได้แบ่งออกเป็น 7 กลุ่ม ดังต่อ ไปนี้ M. furfur, M. pachydermatis, M. sympodialis, M. globosa, M. obtusa, M. restricta และ M. slooffiae[9]

เชื้อ Malassezia ในผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสจะรุกรานไปชั้นผิวหนัง Stratum corneum และหลั่ง Lipase ทำให้เกิด Free fatty acid ซึ่งจะทำให้ยีสต์มีการเจริญดียิ่งขึ้นและเกิดกระบวนการอักเสบในลำดับต่อไป [10]

1.3.3 ภูมิคุ้มกัน

จากการศึกษาพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ Natural killer cell, CD16 cell, Inflammatory interleukin และ การทำงานของ complement

1.3.4 อื่นๆ

อาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งการขาดสังกะสี ภาวะความเครียด หรืออากาศหนาว ก็เป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส

1.4 การวินิจฉัย

การวินิจฉัยขึ้นอยู่กับลักษณะอาการของรอยโรคและตำแหน่งของรอยโรค เช่น ในเด็กจะพบรอยโรคลักษณะเป็นขุยหนาสีขาวหรือเหลืองบริเวณศีรษะ และสามารถหายได้เอง ในขณะที่

ผู้ใหญ่ จะพบปื้นแดงร่วมกับสะเก็ดบริเวณศีรษะ ร่องแก้ม หู คิ้ว หน้าอก หรือ หลัง เป็นต้น ทั้งนี้อาจต้องมีการวินิจฉัยโรคอื่นๆออกไปก่อน อาทิเช่น โรคสะเก็ดเงิน โรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง หรือการติดเชื้อรา เป็นต้น โดยทั่วไปแล้วการวินิจฉัยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสสามารถวินิจฉัยได้จากลักษณะอาการทางคลินิก แต่อาจมีการส่งแลปทางห้องปฏิบัติการ เช่น Potassium hydroxide test (KOH) ในรายที่สงสัยการติดเชื้อรา หรือ ไร นอกจากนี้ในรายที่มีอาการโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสระยะแรกๆนั้นอาจจะมีอาการคล้ายคลึงกับโรคสะเก็ดเงิน โดยหากผู้ป่วยมีรอยโรคบริเวณ ข้อศอก เข่า เล็บ จะช่วยวินิจฉัยโรคสะเก็ดเงินมากขึ้น [3] และหากการวินิจฉัยยังกำกวมอาจพิจารณาทำการผ่าตัดชิ้นเนื้อทางผิวหนัง (Skin biopsy) โดยหากเป็นโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสจะพบ Parakeratosis, plugged follicular ostia และ Spongiosis

1.5.**การรักษา**

1.5.1 **เป้าหมายการรักษา**

จากพยากรณ์โรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสเป็นโรคที่เรื้อรังและไม่หายขาด เป้าหมายการรักษา คือการกำจัดรอยโรค และอาการในระยะเฉียบพลัน อีกทั้งป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ

1.5.2 **การรักษาบริเวณศีรษะ และบริเวณขนปกคลุม** (Scalp and hairy area)

ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงน้อย มักจะใช้ยาทาเป็นหลัก โดยมักจะเริ่มรักษาด้วย ยาทาฆ่าเชื้อรา เช่น Ketoconazole หรือ Ciclopirox เป็นต้น หรือยาทาต้านการอักเสบที่ไม่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบ แต่หากผู้ป่วยมีความรุนแรงของรอยโรคปานกลางถึงมาก จะใช้ยาทาฆ่าเชื้อราหรือยาทาต้านการอักเสบที่ไม่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบ ร่วมกับ ยาทาสเตียรอยด์ความเข้มข้นต่ำถึงปานกลาง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ในกรณีหากรักษาแล้วอาการไม่ทุเลาจากเดิม จะพิจารณาให้ใช้ยาทาฆ่าเชื้อราหรือยาทาต้านการอักเสบที่ไม่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบ ร่วมกับ ยาทาสเตียรอยด์ความเข้มข้นสูงเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ และในกรณีดื้อต่อการรักษาจะมีการให้ยาฆ่าเชื้อราชนิดรับประทาน อีกทั้งอาจจะพิจารณาใช้ ยาทาฆ่าเชื้อราหรือยาทาต้านการอักเสบที่ไม่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบ หรือแชมพูเพื่อเป็นการรักษาในระยะยาว[4]

1.5.3 **การรักษาบริเวณไม่มีขนปกคลุม** (Non hairy area)

ในกรณีที่รุนแรงน้อย มักจะใช้ยาฆ่าเชื้อรา เช่น 2%Ketoclonazole หรือ 1%Ciclopirox เป็นต้น หรือยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบ และหากยังไม่ตอบสนองอาจจะให้ใช้ยาฆ่าเชื้อราคู่กับยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่มีสเตียรอยด์เป็น

ส่วนประกอบ หรือพิจารณาใช้ใช้ยาสเตรียรอยด์ที่มีความเข้มข้นต่ำ (Weakly potent topical steroid) เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ และหากตอบสนองต่อการรักษาสามารถยืดระยะเวลาในการใช้ยาสเตรียรอยด์อีก 2 สัปดาห์ ในส่วนยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบสามารถใช้ต่อเนื่องเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ

ในกรณีที่ปานกลางถึงรุนแรง (Moderate to Severe) มักจะใช้ Moderate potent corticosteroid โดยใช้นานสุดประมาณ 2 สัปดาห์ ซึ่งจะใช้คู่กับยาฆ่าเชื้อราหรือยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตรียรอยด์ และหากตอบสนองต่อการรักษาสามารถยืดระยะเวลาในการใช้ยาสเตรียรอยด์อีก 2 สัปดาห์ แต่หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะพิจารณากินยาฆ่าเชื้อรา[4]

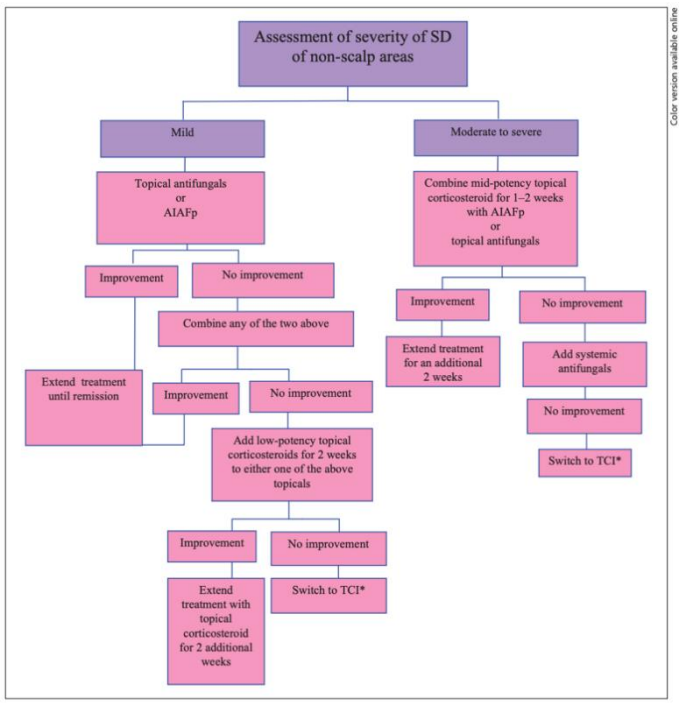


Fig. 2. Proposed therapeutic algorithm for adult non-scalp SD. AIAFp = Nonsteroidal anti-inflammatory agent with antifungal properties; TCI = topical calcineurin inhibitors. * Off-label use.

Table 2. Treatment products for non-scalp SD

Class of product	Formulation	Instructions for use
Mild SD		
Topical antifungals	Ciclopirox 1% cream Ketoconazole 2% cream	Twice daily for 4 weeks
AIAFp	e.g. Piroctone olamine/alglycera/ bisabolol cream	
Topical corticosteroids (class I)	Hydrocortisone 1% cream and ointment	
Topical calcineurin inhibitors*	Pimecrolimus 1% cream Tacrolimus 0.1% ointment	
Moderate-to-severe SD		
Topical corticosteroids (class II)	Alclometasone 0–05% ointment Desonide 0.05% cream	Twice daily for 4 weeks
Systemic antifungals	Itraconazole 100-mg caps	First month: 200 mg/day for 1 week, then 200 mg/day for 2 days/month up to 11 months
	Terbinafine 250-mg caps	Continuous regimen: 250 mg/day for 4–6 weeks Intermittent regimen: 250 mg/day for 12 days per month for 3 months
	Fluconazole 50-mg caps	50 mg/day for 2 weeks or 200–300 mg weekly for 2–4 weeks

* Off-label use.

1.5.4 ยาที่ใช้ในการรักษา

1.5.4.1 ยาทาสเตรียรอยด์

การรวบรวมวรรณกรรมการศึกษาของ Katsarinen [11] และคณะ ทั้งหมด 36 ฉบับ พบว่า 31 ฉบับมีการศึกษาเกี่ยวกับยาสเตรียรอยด์ ในการรักษาโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าและศีรษะ โดยยาที่ใช้ในการศึกษามีดังนี้

- Mild steroid (Class I และ II) ได้แก่ Hydrocortisone (cream 1%, liniment 1%, lotion 0.1%, ointment 1% และ solution 1%), Alclometasone (ointment 0.5%) และ desonide (cream 0.05%)

- Strong steroid (Class III และ IV) ได้แก่ Methylprednisolone (cream 1%), betamethasone (lotion 0.1%, lotion 0.05%, cream 0.1%, และ solution 1 mg/ml), clobetasol (shampoo 0.05% และ cream 0.05%), amcinonide (lotion 0.1%), mometasone (solution 0.1% หรือ cream 0.1%) และ fluocinolone acetonide (solution 0.01%, shampoo 0.01%)

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาสเตรียรอยด์และยาหลอกในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าและศีรษะ พบว่า ยาสเตรียรอยด์กำจัดรอยโรคโดยรวม (Total clearance) ที่ระยะเวลาน้อยกว่า 4 สัปดาห์ และ ที่ระยะเวลา12 สัปดาห์ ได้ดีกว่ายาหลอก 3.76 เท่า (95% CI, 1.22-11.56) อีกทั้งยาสเตรียรอยด์ยังสามารถลดความแดง ขุย อาการคัน ได้มากกว่ายาหลอก และไม่พบความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์ทั้ง 2 กลุ่ม

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาสเตรียรอยด์ และ ยากลุ่ม Calcineurin inhibitorในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าและศีรษะ พบว่า ไม่พบความแตกต่างกำจัดรอยโรค (Total clearance) ในระยะสั้น [RR 1.08 (95% CI, 0.88-1.32)] อีกทั้งยาสเตรียรอยด์พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าในกลุ่ม Calcineurin inhibitor [RR 0.22 (95% CI, 0.05-0.89)]

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาสเตรียรอยด์ และ ยากลุ่มฆ่าเชื้อรา Azole ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าและศีรษะที่ระยะเวลาน้อยกว่า 4 สัปดาห์ จะพบว่ายาสเตรียรอยด์ กำจัดรอยโรคโดยรวม (Total clearance) ไม่แตกต่างจากยากลุ่ม Azole [RR 1.11 (95% CI, 0.94-1.32)] รวมไปถึงผลข้างเคียงไม่แตกต่างอีกด้วย [RR 1.45 (95% CI, 0.74-2.85)] แต่การทายาสเตรียรอยด์ที่มีความเข้มข้นสูงสามารถลดการเกิดขุยได้มากกว่า [RR -2.72 (95% CI, -3.24-2.21)]

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาสเตรียรอยด์ความเข้มข้นต่างกัน ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าและศีรษะ เพื่อดูอาการไม่พึงประสงค์พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน มีเพียงกำจัดรอยโรคโดยรวม (Total clearance) ที่ระยะมากกว่า 4 สัปดาห์ กลุ่มยาสเตรียรอยด์ความเข้มข้นต่ำเกิดได้มากกว่ากลุ่มยาสเตรียรอยด์ความเข้มข้นสูง (RR, 0.79 [95% CI, 0.63-0.98])

ตาราง 1 การศึกษากลุ่มยาสเตรียรอยด์ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะเฉียบพลัน

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Stratigos 1988 [12]	RCT	1%Hydrocortisone cream 4 weeks	2%Ketoclonazole cream 4 weeks	72	Week 2,4	1.Clearance (>50% improve) - 4th week : Hydrocortisone 94.4% Ketoclonazole 80.5% 2.Reduction of yeast - Higher in ketoconazole group ($p<0.05$)	Ketoconazole : Dryness and skin tension(5%) Hydrocortisone : Skin tension (2.5%), burning sensation (2.5%)
Papp 2012 [13]	RCT	1%Hydrocortisone ointment until remission	0.1%Tacrolimus cream until remission	30	Day 28, 56, 84	1.SASI-F - No difference 1. PGA - Decrease significant only tacrolimus • The frequency of medication application - Tacrolimus was used fewer days ($p<0.01$) (15.6 vs 7.6)	-Tacrolimus : Flushing or irritation (18.75%)

ตาราง 1 (ต่อ)

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Katsambas 1989 [14]	RCT	1%Hydrocortisone cream	2%Ketoconazole cream	50	Week 2,4	1.Clinical severity (4 points scale in erythema, scale, papules and pruritus) - 4th week : Hydrocortisone 87.2% = Ketoconazole 81.6% 2.Complete remission (95-100% remission) - 4th week : Hydrocortisone 73% Ketoconazole 62.5% 1. Reduction of yeast - Significant in ketoconazole	-Hydrocortisone : Dry skin (3.8%), Burning sensation (3.8%) -Ketoclonazole : Dry skin (4%)

ตาราง 2 การศึกษากลุ่มยาสเตรียรอยด์ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะโรคสงบ

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Medansky 1992 [15]	RCT	0.1%Mometasone fuoate cream 6 weeks	1%Hydrocortisone cream 6 weeks	117	Week 1,2,3,4,5,6, 2 weeks post treatment	1.Clinical severity - 2 week : Mometasone 60%>HC 47% - 3 week : Mometasone 93%>HC 85% - 6 week : Mometasone 97%>HC 91% 2.Complete remission - 6 week : Mometasone 83%>HC 66% 3.Relapse rate (discontinue 2 week) Mometasone 21 %, HC 15%	-Mometasone : Telangiectasia(5%), thinning(9%), shininess(7%) -Hydrocortisone : Telangiectasia(3%), thinning(2%), shininess(2%)

ตาราง 2 (ต่อ)

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Firooz 2006[16]	RCT	1%Hydrocortisone 2 weeks	1%Pimecrolimus 2 weeks	40	week2,4,6	1.Clinical response (4 point scale for scale, erythema and pruritus) - 2nd week :No difference 2.Complete remission - 2nd week : Hydrocortisone 85%, Pimecrolimus 75% 3.Relapse (discontinue 4 weeks) Hydrocortisone 89% = Pimecrolimus 80%	-Pimecrolimus : 7 Burning sensation 36% -Hydrocortisone : 1 Burning sensation 5%

ตาราง 2 (ต่อ)

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Rigopoulous, 2004 [17]	RCT	Betamethasone validate cream until remission	1% Pimeclorimus cream until remission	20	Day 3,7,9,15,21,24	1.Treatment period - Time to remission : Betamethasone day 7 Pimecrolimus day9 2.Follow up period - At day 21 relapse Betamethasone (78%)> Pimecrolimus(55%) - Time to relapse : Betametasone day 15, Pimecrolimus day 21	-Pimecrolimus : 3 Burning sensation (27%) -Betamethasone : 1 Burning sensation (11%)

1.5.4.2 **ยาฆ่าเชื้อรา**

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Okokon และคณะ [18] ทั้งหมด 51 ฉบับ ในผู้ป่วยซีบอเรอิคเดอมาไตติสบ โดยพบว่า 45 ฉบับศึกษาที่น้อยกว่า 5 สัปดาห์ โดยแบ่งเป็นการศึกษา ketoconazole, ciclopirox, bifonazole, clotrimazole trial ,lithium และ miconazole โดยพบผลดังนี้

- Ketoconazole

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา Ketoconazole และยาหลอกในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสพบว่า 2% ketoconazole มีการลดลงของการล้มเหลวในการรักษา 31%ที่ 4 สัปดาห์จากการติดตามผล (RR 0.69, 95% CI 0.59- 0.81) แต่ผลอาการไม่พึงประสงค์ยังไม่แน่ชัดเนื่องจากหลักฐานค่อนข้างคุณภาพต่ำ (RR 0.97, 95% CI 0.58-1.64)

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา Ketoconazole และยาสเตรียรอยด์ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติส พบว่าอัตราการหายไม่แตกต่างกัน (RR 1.17, 95% CI 0.95-1.44, six studies) แต่ยา Ketoconazole พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาสเตรียรอยด์ 44% (RR 0.56, 95% CI 0.32-0.96)

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา Ketoconazole และ ciclopirox ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติส พบว่าการล้มเหลวในการรักษาไม่แตกต่างกัน (RR 1.09, 95% CI 0.95-1.26)

- Ciclopirox

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา 1%Ciclopirox และยาหลอกในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสพบว่าพบว่าอัตราการล้มเหลวในการรักษา (remission rate) ที่ 4 สัปดาห์ น้อยกว่ายาหลอก (RR 0.79, 95% CI 0.67-0.94) และพบอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่าง(RR 0.9, 95% CI 0.72-1.11)

- **ยาฆ่าเชื้อราอื่น ๆ**

ในการศึกษาเปรียบเทียบ Clotrimazole และ miconazole และยาสเตรียรอยด์ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติส ผลของการรักษาในแต่ละอาการไม่มีความชัดเจนและไม่สม่ำเสมอ คาดว่าเนื่องจากปัญหาในการวัดผลของอาการ ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปผลได้

ในการศึกษาเปรียบเทียบ Lithium และยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่มีโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้า พบว่าผลไม่แตกต่างกัน

นอกจากนี้การรวบรวมวรรณกรรมการศึกษาของ Katsarinen [11] และคณะ หากเปรียบเทียบการรักษาระหว่างยาฆ่าเชื้อรากับยา Calcineurin inhibitor ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าและศีรษะที่ระยะเวลามากกว่า 4 สัปดาห์ จะพบว่าไม่พบความแตกต่างของ ความแดง การเกิดขุย แต่พบว่ายา Pimecrolimus สามารถเกิดผลข้างเคียง เช่น อาการ แสบระคาย ได้มากกว่า2% ketoclonazole 3.26 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR 3.26 (95% CI, 1.22-8.69)]

ตาราง 3 การศึกษากลุ่มยาฆ่าเชื้อราในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะเฉียบพลัน

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Pierard 1991 [19]	RCT	2% Ketoconazole emulsion 4 weeks	Placebo 4 weeks	50	week2,4	1.Symptom severity scores for erythema, pruritus and scale - KC 72% > placebo 32% 2.Mycobiological examination (week 4th) - KC negative 73% > Placebo 43%	- No adverse effect seen
Skinner 1985 [20]	RCT	2% Ketoclonazole cream 4 weeks	Vehicle 4 weeks	37	week2,4	1.Complete remission (week 4th) - KC 55% > Vehicle 0% 2.Mycobiological examination - Decrease number in KC group	N/A
Unholzer 2002 [21]	RCT	1% Ciclopirox 4 weeks	Vehicle 4 weeks	165	d8,15,29	1. Complete remission -Ciclopirox (73.9%)>Vehicle(53.6%)	-Ciclopirox : Itching, burning, erythema, scaling (10.9%) -Vehicle : Itching, burning, erythema, scaling (9.3%)

ตาราง 3 (ต่อ)

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Zienicke 2009 [22]	RCT	1% Biclonazole cream 4 weeks	Vehicle 4 weeks	100	week2,4,6	1.Clinical -No difference 2.Mycological -No difference	- Biclonazole : Itch, burn, papule, erythema 18% -Vehicle : Itch, burn, papule, erythema 9.3%
Dreno 2003 [23]	RCT	Lithium gluconate 8 weeks	2% Ketoconazole emulsion 8 weeks	288	week4,8	1.Complete remission : IGA = 0 in erythema and scale - 8th week : Lithium 52%, Ketoclonazole 30.1%	-Lithium : Burning and dryness 26% -Ketoconazole : Burning and dryness 25%
Attarzadeh 2013 [24]	RCT	group 1: 1% Clotrimazole cream 4 weeks group 2: 1% Hydrocortisone cream 4 weeks	Emu oil 4 weeks	126	week 4	1.Clinical Severity (4 point scale for erythema, scaling and VAS for pruritus) - 4th week : All 3 symptoms improve Scale : CT,HC > Emu Pruritus : HC > Emu	- No serious adverse effect

ตาราง 3 (ต่อ)

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Seckin 2007 [25]	RCT	0.75% Metronidazole gel and Vehicle 4 weeks	2% Ketoconazole cream and Vehicle 4 weeks	60	week 4	1.Clinical severity(Sum of 4 point scale for erythema, scaling and VAS for pruritus) - KC 63.4%, MET 54.4% 2.Complete remission - 4th week : KC 7%, MET 14%	-KC : Burning sensation, erythema 27% -MET : Burning sensation, erythema 15%
Koc 2009 [26]	RCT	2% Ketoconazole bid 6 weeks	1% Pimecrolimus bid 6 weeks	48	Week2,6,12	1.Clinical severity (erythema, scale, infiltrate) - PC 86.2%= KC 86.1%	-PC : Burning sensation, erythema, pruritus and irritant 52% -KC : Burning sensation, erythema, pruritus and irritant 16%

ตาราง 4 การศึกษากลุ่มยาฆ่าเชื้อราในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะโรคสงบ

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Green 1987 [27]	RCT	2% Ketoconazole gel 4 weeks	Placebo 4 weeks	20	Week 1,2,3,4, post treatment2,4 week	1.Complete remission rate (IGA for erythema, scale and VAS for pruritic) - 4th week : KC 50% - 3rd, 4th week : KC decrease VAS compare placebo 2.Relapse (discontinue 2-4 week) 100% recurrence	-Not evaluate
Chosidow 2003 [28]	RCT	1% Ciclopirox cream Initial : 4 weeks Maintain : 4 weeks	2% Ketoconazole foam gel	303	Day 14,28,56	1.Complete remission rate (4 point scale in erythema,scale,pruritic =0) - Initial : CIC 37% = KC 34% - Maintenance : CIC 57% >KC 44% 2.Clinical severity (Sum erythema,scale,pruritic) - Initial : CIC 77%, KC 74% - Maintenance : CIC 86%, KC 77% 3.Satisfy CIC > KC	-CIC : Lesion aggravation, erythema, dryness, scale 20% -KC : Lesion aggravation, erythema, dryness, scale 36.9%

ตาราง 4 (ต่อ)

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Rigopoulos 1994 [29]	Non comparison	2% Fluconazole shampoo 4 weeks	-	28	Week 4,8	1.Complete remission rate (Change >=2 4 point scale in erythema,scale,pruritic) - 4th week : 80.7% 2.Clinical improve rate (Change >=1 4 point scale in erythema,scale,pruritic) - Improve 19.2% 3.Mycobiological - 100% negative 4. Clinical relapse (Discontinue 4 week) - 34.6%	-No SE

1.5.4.3 Calcineurin inhibitor

ยาในกลุ่มนี้จะมีบทบาทในการยับยั้ง Phosphatase calcineurin โดยยาในกลุ่มนี้ ได้แก่, Tacrolimus และ Pimecrolimus ซึ่งจะมีประสิทธิภาพและประโยชน์ในการรักษาโรคผิวหนังที่มีการอักเสบ โดยการยับยั้งการสร้าง Cytokine ซึ่งพบว่าการศึกษาในห้องปฏิบัติการ Tacrolimus ยับยั้ง Malassezia [30] อย่างไรก็ตาม หลังจากยาในกลุ่ม Calcineurin inhibitor ได้วางจำหน่อย ปี ค.ศ.2005 FDA ได้ออกเตือน tacrolimusและ pimecrolimus [31, 32] เป็น “Black box” ซึ่งยังไม่รู้ผลข้างเคียงในระยะยาวที่แน่ชัด และปี ค.ศ.2021 จากการศึกษาของ Wu PC และคณะ [33] พบว่ายาทากลุ่ม Calcineurin inhibitor มีความเสี่ยงที่สามารถทำให้เกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม non-Hogkin lymphoma ดังนั้นการใช้ยาทากลุ่ม Calcineurin inhibitor ยังเป็นที่โต้แย้งเนื่องจากผลข้างเคียงในระยะยาว

ตาราง 5 การศึกษากลุ่มยา Calcineurin inhibitor ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะเฉียบพลัน

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Warshaw 2007 [34]	RCT	1% Pimecrolimus 4 weeks	Vehicle 4 weeks	96	week2,4	1.Total target area (4 point scale in erythema and scale) - Pimecrolimus significant improve in erythema, scale than vehicle 2.Complete remission (s pint scale IGA=0,1) • week 2 : PC 77%, vehicle 55% • week 4 : PC 85%, vehicle 68% 3. Satisfy (5 point scale) • PC 90% Vehicle 80%	Tingling and burning sensation (Pimecrolimus46.8%, vehicle32.7%)

ตาราง 6 การศึกษากลุ่ม Calcineurin inhibitor ในการรักษาซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระยะโรคสงบ

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
Kim 2007[35]	Open label	0.1%Tacrolimus cream -Stabilization phase : 1-2 weeks - Maintanace : 20 weeks	-	20	week1,2,4	1.Complete remission at 4th week (IGA<2) - 67.5% SD, 65.3% AD 2.Time to disease exacerbation - 41.17 days in SD 40.55 days in AD 3.Relapse rate (IGA>2) - 35% in 20 weeks (both SD,AD) - 100% in 20 weeks (placebo)	Burning sensation 45%
Kim 2015 [36]	RCT	0.1%Tacrolimus cream	Vehicle	75		1.Remission (4th week) - Complete remission (Clear) : 55% 2.Clinical severity (4 point scale in erythema,scale and prutitus) - Significant improve in erythema,scale and pruritus at 4th week	Burning sensation, erythema, folliculitis and pruritus

ตาราง 6 (ต่อ)

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
						3.Relapse rate - 75% after discontinue - Time to relapse : <1 week - >8weeks	
Cicek 2009 [37]	RCT	1% Pimecrolimus 8 weeks	Metronidazole 8 weeks	64	week2,4,8	1. Clinical severity (4 point scale in erythema,scale and prutitus at 4th, 8th week) - 4th week : Decrease severity PC > MET, methylprednisolone (erythema, pruritic, scale) - 8th week : Decrease severity PC > MET, methylprednisolone (erythema, pruritic) ● Time to relapse (discontinue treatment) - MET day7 - Methyprednisolone day12 - PC day21	-Metronidazole : Erythema, edema, burning sensation 47% -Pimecrolimus : Erythema, edema, burning sensation 33%

ตาราง 6 (ต่อ)

Author, year	Method	Study population		n	F/U	Result	Side effect
		Intervention	Comparison				
						5.Relapse rate (discontinue treatment at day21) - MET 70% - Methyprednisolone 63% - PC 42%	

จากการรบรวมวรรณกรรมทั้งหมดที่ผู้ทำวิจัยได้ทบทวนวรรณกรรม จะสามารถสรุปประสิทธิภาพในการรักษาช่วงรอยโรคกำเริบและระยะโรคสงบ หลังใช้ยาเพื่อดูการลดลงของความรุนแรงหลังทำการรักษา (Decrease clinical severity) จะพบว่าที่สัปดาห์ที่ 6 หลังการรักษา จะสามารถเปรียบเทียบการรักษา ระหว่าง Hydrocortisone, Mometasone, Ketoconazole และ Pimecrolimus จะพบว่าการลดลงของความรุนแรงหลังทำการรักษา Mometasone มากที่สุด รองลงมา คือ Hydrocortisone Pimecrolimus และ Ketoconazole ตามลำดับ

ตาราง 7 ผลสรุป Decrease clinical severity ในแต่ละวรรณกรรม

Decrease clinical severity	Steroid	Antifungal	Pimecrolimus	Tacrolimus
2 week	Hydrocortisone 47%[15] Mometasone 60%[15]		N/A	
3 week	Hydrocortisone 85%[15] Mometasone 93%[15]		N/A	
4 week	Hydrocortisone 87.2% [14]	Ketoconazole 63.4-81.6% [14] [19] [25] Ciclopirox 77%[28]		N/A
6 week	Hydrocortisone 91%[15] Mometasone 97%[15]	Ketoconazole 81.6%[26]	82.5%[26]	N/A
8 week	N/A	Ketoconazole 77%[28] Ciclopirox 86%[28]		N/A

จากการรบรวมวรรณกรรมทั้งหมดที่ผู้ทำวิจัยได้ทบทวนวรรณกรรม สามารถสรุปประสิทธิภาพในการรักษาของยาโดยดูจากการหายของรอยโรค ได้ดังตาราง ซึ่งถึงแม้ว่าจากการรวบรวมวรรณกรรมการศึกษาของ Katsarinen และคณะ[11] จะสรุปผลได้ว่า 1%Hydrocortisone cream มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ ยาในกลุ่ม azole แต่เมื่อแจกแจงรายละเอียดจะพบว่าการกำจัดรอยโรคทั้งหมด (Complete remission) มีประสิทธิภาพที่ค่อนข้างแตกต่างกัน โดย Hydrocortisone จะพบว่ามีประสิทธิภาพในการกำจัดรอยโรคทั้งหมด 89% แต่ในขณะที่ Ketoclonazole จะประสิทธิภาพในการกำจัดรอยโรคทั้งหมด 7-80.5% ซึ่งค่อนข้างมีความแปรปรวนสูง

ตาราง 8 ผลสรุป Complete remission ในแต่ละวรรณกรรม

Complete remission	Steroid	Antifungal	Pimecrolimus	Tacrolimus
2 week		N/A	77%[34]	N/A
4 week	Hydrocortisone 73-94.4% [12, 14] [16]	Ketoconazole 7-80.5% [14] [20] [25] [27] [28] [12] Ciclopirox 37%[28] Fluconazole 80%[17]	75-85%[16] [34]	55-67.5%[35] [36]
6 week	Hydrocortisone 66%[15] Mometasone 85%[15]		N/A	
8 week	N/A	Ketoconazole 30.1-44%[28] [23] Ciclopirox 57%[28]		N/A

จากการรบรวมวรรณกรรมทั้งหมดที่ผู้ทำวิจัยได้ทบทวนวรรณกรรม จะสามารถสรุปประสิทธิภาพในการรักษาเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำหลังหยุดใช้ยาเพื่อดูอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ (Relapse rate) จะพบว่าที่สัปดาห์ที่ 6 หลังการรักษาจะสามารถเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง Hydrocortisone, Ketoconazole, Fluconazole, Tacrolimus และ Pimecrolimus จะพบว่าอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ Ketoconazole มากที่สุด รองลงมา คือ Hydrocortisone Tacrolimus Pimecrolimus และ Fluconazole ตามลำดับ

ตาราง 9 ผลสรุป Relapse rate ในแต่ละวรรณกรรม

Relapse rate	Steroid	Antifungal	Pimecrolimus	Tacrolimus
2 week	Hydrocortisone 15%[15] Mometasone 21%[15]		N/A	
4 week	Betamethasone 78%[17] Methylprednisolone 63%[37]	N/A	42-55%[17] [37]	N/A
6 week	Hydrocortisone 89%[16]	Ketoconazole 100%[27] Fluconazole 34.6%[29]	80%[16]	88%[16]
8 week		N/A		22-75%[35] [36]
12 week		N/A		26% [36]
16 week		N/A		33%[36]
20 week		N/A		35%[36]

ตาราง 10 ผลสรุป Time to remission และ Time to relapse ในแต่ละวรรณกรรม

	Steroid	Antifungal	Pimecrolimus	Tacrolimus
Time to remission	Betamethasone 7 days [17]	N/A	7-30 days[17] [16] [34] [37] [37]	
Time to relapse	Methylprednisolone day12[37] Betamethasone day 15[17]	2-4 week[27]	3 week[37] [17]	<1 week->8weeks[17] [34]

1.6 การวัดผลความรุนแรง

1.6.1 ระยะเฉียบพลัน

1.6.1.1 SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI) [38] เป็นการประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้า จะมีความคล้ายคลึงกับ Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ที่ประเมินคนไข้สะเก็ดเงิน and the Eczema Area and Severity Index (EASI) ที่ประเมินคนไข้ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ช่วงคะแนนอยู่ระหว่าง 0-60 คะแนน โดยจะทำการประเมินดังนี้

- บริเวณของใบหน้าถูกแบ่งออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่ จมูก หน้าผาก แก้มซ้าย และแก้มขวา โดยจะให้คะแนนในการกระจายของรอยโรคแต่ละส่วน (Extension) แบ่งเป็นร้อยละดังนี้

  No visible lesions = 0

  1-9% = 1

  10-29% = 2

  30-49% = 3

  50-69% = 4

  70-89% = 5

  90-100% = 6

- ประเมินความรุนแรงของผื่น
- ลักษณะที่พบ (Presentation pattern)

  No visible lesions = 0

  Few small scattered patches = 1

  Multiple and/or clustered patches = 2

  Large and/or confluent patches = 3

- ความขุย (Scale)

  None = 0

  Tiny scales = 1

  Medium-size thicker scales = 2

  Large, thickened scales = 3

- ความแดง (Erythema)

  None = 0

  Pink = 1

  Pink-red = 2

  Intense red = 3

- สูตร

  Nose = Extesion+Presentation pattern+Scale+Erythema

  Forehead = Extesion+Presentation pattern+Scale+Erythema

  Left Cheek = Extesion+Presentation pattern+Scale+Erythema

  Right Cheek = Extesion+Presentation pattern+Scale+Erythema

- นำผลรวมคะแนนที่คำนวณได้ในแต่ละบริเวณมารวมกันจะสามารถแบ่งความรุนแรงดังนี้

  1-14 Mild

  15-29 Moderate

  30-44 Severe

  >45 Very severe

1.6.1.2 Investigator Global Assessment (IGA)

เป็นการวัดผลที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในงานวิจัยคนไข้ผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส ตัวอย่างของงานวิจัยที่ใช้การวัดผลชนิดนี้ เช่น การศึกษาผลการรักษาด้วย 2% Ketoconazole gel ในผู้ป่วยผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสระดับปานกลางถึงรุนแรง ของ Swinyer L และหมู่คณะ ในปี ค.ศ. 2007 [39], การศึกษาการรักษาด้วย 0.1% Tacrolimus ointment ของ Kim H และหมู่คณะ ในปี ค.ศ. 2015 [36] และการศึกษาประสิทธิผล และความปลอดภัยของ 0.3% Roflumilast foam ในผู้ป่วยผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส ของ Matthew Z และหมู่คณะ ในปี ค.ศ. 2021 [40]

โดยใน Investigator Global Assessment (IGA) มักจะประเมินด้วย 4 หรือ 5 point score โดยมักจะประเมินอาการทางด้านความแดง ขุย และความคัน แต่ทั้งนี้ความคำนิยามในแต่ละงานวิจัยจะแตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับการกำหนดของงานวิจัยนั้นๆ (รูปภาพที่ 2, 3)

Table 1.

Clinical Assessment Scores

	Signs or Symptoms		
Grade	**Erythema***	**Scaling***	**Pruritus†**
0 (none)	No evidence of erythema	No evidence of scaling on lesions	No evidence of pruritus
1 (mild)	Barely perceptible erythema that is faint or patchy; blanches to the touch	Barely detectable, scattered, small, flaking scales	Present with minimal discomfort
2 (moderate)	Distinct erythema; more difficult to blanch	Scales clearly visible and prominent	Appreciable discomfort that interferes with daily activities
3 (severe)	Intense (fiery red) erythema; does not blanch	Coarse thick scales, with flaking onto clothes or skin	Extreme discomfort that prevents the completion of daily activities and may disrupt sleep

*Rated by the investigator.
†Rated by the subject.

ภาพประกอบ 1 การวัดความรุนแรงของผู้ป่วยผื่นผิวหนังชีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วย Investigator Global Assessment (IGA) แบบ 4 point score ของ Swinyer L และคณะ ในปี ค.ศ. 2007

Table I Clinical Evaluation Parameters

Scale	0—Absent	I—Mild	2—Moderate	3—Severe	4—Very severe
Erythema	0—Absent	I—Mild	2—Moderate	3—Severe	4—Very severe
Pruritus	0—Absent	I—Mild	2—Moderate	3—Severe	4—Very severe
Provider Global Assessment	0—Clear	I—Almost clear	2—Mild	3—Moderate	4—Severe

ภาพประกอบ 2 การวัดความรุนแรงของผู้ป่วยผื่นผิวหนังชีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วย Investigator Global Assessment (IGA) แบบ 5 point score ของ Campione และ คณะ [41]

1.6.2 **ระยะโรคสงบ**

ยังไม่พบคะแนนการวัดผลการกลับมาเป็นซ้ำที่มักจะนิยมวัด แต่อ้างอิงจากการศึกษาที่ใช้ศึกษาในโรคผิวหนังชีบอเรอิคระยะโรคสงบ ดังนี้

- การศึกษาของ Shuster S.และคณะ ในปี ค.ศ. 2005 [42] วัดการกลับมาเป็นซ้ำเมื่อผลรวมของคะแนน Investigator's global assessment 6 point score แต่ละด้าน ได้แก่

การอักเสบ ขุย และ คัน โดยคะแนนรวมสูงสุดเท่ากับ 15 คะแนน หากคะแนนของผลรวมมากขึ้นมากกว่า 2 คะแนนจะเท่ากับมีการกลับมาเป็นซ้ำ

- การศึกษาของ Kim และคณะ ในปี ค.ศ. 2013 [43] วัดการกลับมาเป็นซ้ำด้วย 5 point Investigator's global assessment และ Physician's global assessment โดยมีการแบ่งไว้ดังนี้

- 0 คะแนน ไม่มีหลักฐานการกลับมาเป็นซ้ำ
- 1 คะแนน มีการกลับมาเป็นซ้ำ 10-25% เมื่อเทียบกับ baseline
- 2 คะแนน มีการกลับมาเป็นซ้ำ 25-50% เมื่อเทียบกับ baseline
- 3 คะแนน มีการกลับมาเป็นซ้ำ 50-100% เมื่อเทียบกับ baseline
- 4 คะแนน มีการกลับมาเป็นซ้ำ 100% เมื่อเทียบกับ baseline

- การศึกษาของ Kim และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 [36] วัดการกลับมาเป็นซ้ำด้วย 6 point Investigator's global assessment คะแนน หากคะแนนของมากขึ้นมากกว่า 2 คะแนนจะเท่ากับมีการกลับมาเป็นซ้ำ

- 0 คะแนน Clear
- 1 คะแนน Almost clear
- 2 คะแนน Mild
- 3 คะแนน Moderate
- 4 คะแนน Severe
- 5 คะแนน Very severe

- การศึกษาของ Ghodsi S.และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 [44] วัดการกลับมาเป็นซ้ำเมื่อคะแนน SDASI score เพิ่มขึ้นมากกว่า 50% จาก Baseline

2. ยาทากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoid)

ยาทากลุ่มนี้มีหน้าที่สำคัญและใช้กันอย่างแพร่หลายในโรคทางผิวหนัง โดยยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ กดภูมิคุ้มกัน มีข้อบ่งชี้ในการใช้ในโรคผิวหนังหลายชนิด เช่น โรคสะเก็ดเงิน โรคด่างขาว โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โรคผิวหนังอักเสบไลเคน พลานัส โรคผื่นแพ้ภูมิตัวเอง เป็นต้น

2.1.โครงสร้าง [45]

โครงสร้างพื้นฐานของสเตียรอยด์ประกอยด้วยคาร์บอนเรียงกันเป็นวงแหวน 17 ตัว ซึ่งมีโครงสร้างที่แข็งแรง การเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยทำให้ฤทธิ์ทางชีวภาพเปลี่ยนแปลงได้

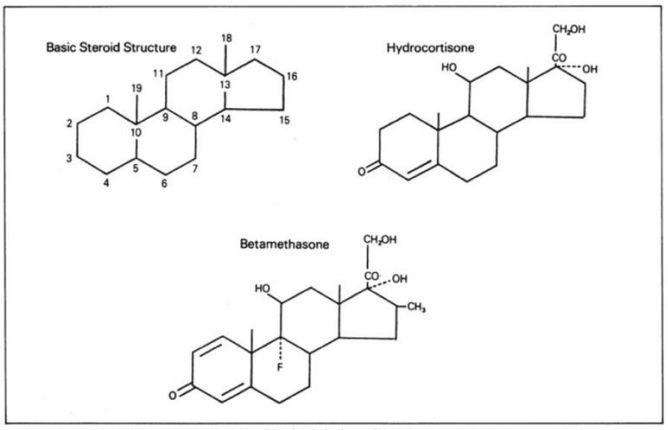


Fig. 1. The basic steroid structure and its modification in hydrocortisone and betamethasone.

ภาพประกอบ 3 โครงสร้างสารสเตียรอยด์

อ้างอิงจากงานวิจัย Miller J. และคณะ [45]

2.2 กลไกการออกฤทธิ์ [46]

2.2.1 ต้านการอักเสบ

การต้านการอักเสบของสารสเตียรอยด์ประกอบด้วย การหดตัวของหลอดเลือดบริเวณผิวหนังด้านบนจะทำให้สารชักนำการอักเสบไปสู่บริเวณดังกล่าว อีกทั้งมีการสร้าง Lipocortin ซึ่งจะยับยั้งการปล่อยสาร phospholipase A2 และส่งผลให้ลดการสร้าง Prostaglandins และ Leukotrienes อีกทั้งยาทายังมีการเพิ่มของ inflammatory transcription factors เช่น NFkb และมีการลดการแสดงออกของ Pro-inflammatory genes

2.2.2 ต้านการแบ่งตัว

การยับยั้งการแบ่งตัวจะมีหน้าที่สำคัญมากในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน โดบสารสเตียรอยด์จะทำหน้าที่ลดการแบ่งตัวของผิวหนังกำพร้าทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ Lipocortin ในส่วนผิวหนังชั้นลึกสารสเตียรอยด์จะยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน

2.2.3 กดภูมิคุ้มกัน

มีการยับยั้งฮอร์โมนที่ทำให้มีการตอบสนองของการต้านการอักเสบและมีการกดการเจริญเติบโต และการเพิ่มจำนวนของจำนวนของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน

2.3.ประเภทยาทาสเตียรอยด์ และการเลือกใช้

การเลือกใช้นั้นจะขึ้นกับการวินิจฉัยของโรคว่ามีการตอบสนองต่อตัวยาเพียงใด การเลือกยา และสื่อนำยา ความเข้มข้น รวมไปถึงความถี่ในการทายาให้เหมาะสม

การเลือกสื่อนำยาจะขึ้นอยู่กับบริเวณหรือการตอบสนองของรอยโรค ตัวอย่างของสื่อนำยา ได้แก่

- ขี้ผึ้ง (Ointment) เหมาะกับรอยโรคที่มีความหนา โดยขี้ผึ้งจะมีคุณสมบัติในการปิดกั้นไม่ให้น้ำซึมผ่าน ไม่แนะนำให้ใช้บริเวณที่มีขนหรือผมเนื่องจากจะทำให้เกิดภาวะรูขุมขนอักเสบ

- ครีม (Cream) มีฤทธิ์แรงน้อยกว่าขี้ผึ้ง สามารถใช้ได้ทั้งในโรคผิวหนังที่อักเสบมีอาการกำเริบของรอยโรค รวมไปถึงบริเวณข้อพับต่างๆ

- โลชั่น (Lotion) มีฤทธิ์คุณสมบัติในการปิดกั้นไม่ให้น้ำซึมผ่านและความมันน้อย ดังนั้นจึงทำให้เหมาะสำหรับการใช้บริเวณที่มีผมหรือขน

- เจล (Gels) มีคุณสมบัติคล้ายโลชั่น ทำให้เหมาะสำหรับการใช้บริเวณที่มีผมหรือขน

- โฟม (Foams) เหมาะสำหรับการใช้บริเวณศีรษะ

ความเข้มข้นของยาได้ถูกแบ่งออกเป็น 7 กลุ่มด้วยกัน โดยจะเรียงจากความเข้มข้นสูงไปน้อย ดังนี้

- *Class I superpotent corticosteroids* ประกอบด้วย
  - Clobetasol propionate 0.05% in any vehicle
  - Augmented betamethasone dipropionate 0.05% gel หรือ ointment
  - Diflorasone diacetate 0.05% ointment
  - Fluocinonide 0.1% cream

- Halobetasol propionate 0.05% cream หรือ ointment

- *Class II high-potency corticosteroids* ประกอบด้วย

- Amcinonide 0.1% ointment

- Augmented betamethasone dipropionate 0.05% cream หรือ lotion

- Betamethasone dipropionate 0.05% ointment

- Desoximetasone cream หรือ gel หรือ ointment

- Diflorasone diacetate 0.05% cream

- Fluocinonide 0.05% cream หรือ gel หรือ ointment

- Halcinonide 0.1% cream หรือ ointment หรือ solution

- *Class III medium- to high-potency corticosteroids* ประกอบด้วย

- Amcinonide 0.1% cream

- Betamethasone dipropionate 0.05% cream

- Fluticasone propionate 0.005% ointment

- Triamcinolone acetonide 0.5% cream หรือ ointment

- *Class IV and V medium-potency corticosteroids* ประกอบด้วย

- Betamethasone valerate 0.1% cream หรือ lotion หรือ foam

- Desoximetasone 0.05% cream

- Fluocinolone acetonide 0.025% cream หรือ ointment

- Fluticasone propionate 0.05% cream

- Hydrocortisone butyrate 0.1% ointment

- Hydrocortisone probutate 0.1% cream

- Hydrocortisone valerate 0.2% cream หรือ ointment

- Mometasone furoate 0.1% cream หรือ lotion หรือ ointment

-Triamcinolone acetonide 0.025% cream หรือ lotion หรือ ointment

-Triamcinolone acetonide 0.1% cream หรือ lotion หรือ ointment

- *Class VI low-potency corticosteroids* ประกอบด้วย

- Alclometasone dipropionate 0.05% cream หรือ ointment

- Desonide 0.05% in any vehicle

- Fluocinolone 0.01% cream

- Hydrocortisone butyrate 0.1% cream

- *Class VII least-potent corticosteroids* ประกอบด้วย

- Hydrocortisone 1% และ 2.5% cream หรือ lotion หรือ ointment

การดูดซึมของยาในแต่ละพื้นที่ในร่างกายนั้นมีความแตกต่างกันออกไป โดยบริเวณที่มีของบางของผิวหนังมาก เช่น เปลือกตา จะมีการดูดซึมได้มากกว่าเมื่อเทียบกับบริเวณที่หนา เช่น ฝ่าเท้า อีกทั้งจะมีการดูดซึมได้มากถึง 2-10 เท่าในโรคที่มีการอักเสบหรือหลุดลอกของชั้นผิวหนัง ยาสเตียรอยด์ที่มีความเข้มข้นสูง นิยม ใช้ที่บริเวณ ฝ่ามือและฝ่าเท้า เนื่องจากมีความหนาของชั้นผิวหนังกำพร้า ยาสเตียรอยด์ที่มีความเข้มข้นปานกลางถึงสูง นิยมใช้บริเวณเปลือกตาหรือรักแร้ และยาสเตียรอยด์ที่มีความเข้มข้นต่ำถึงปานกลาง นิยมใช้บริเวณรอยโรคขนาดใหญ่เพื่อลดการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย

ปริมาณของยาสเตียรอยด์ที่ใช้ควรใช้ให้มีประสิทธิภาพแต่หลีกเลี่ยงการเกิดผลข้างเคียง เราจะเลือกใช้เป็นหน่วย fingertip unit (FTU) โดย 1 FTU = 0.5 กรัม โดยปริมาณ FTU ที่เลือกใช้จะขึ้นกับขนาดของบริเวณร่างกายที่เราต้องการรักษา

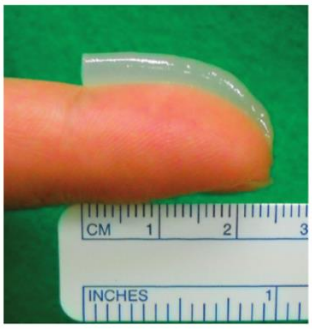
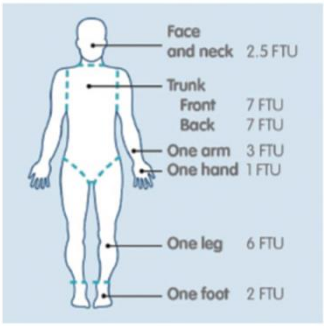
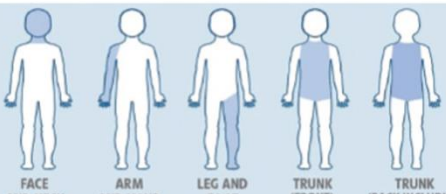


Figure 1. A finger-tip unit.

ภาพประกอบ 4 1 Fingertip unit (FTU) [47]



Amount of FTUs for different body parts in adults
Reproduced with permission from © National Eczema Society 2020.



AGE	NUMBER OF FTU				
3–6 months	1	1	1.5	1	1.5
1–2 years	1.5	1.5	2	2	3
3–5 years	1.5	2	2	3	3.5
6–10 years	2	2.5	4.5	3.5	5

Amount of FTUs for different body parts in children
Reproduced with permission from © National Eczema Society 2020.

ภาพประกอบ 5 ขนาดปริมาณ fingertip unit (FTU)
ของพื้นที่ของร่างกายที่เหมาะสมกับการใช้สาร [48]

2.4 **อาการไม่พึงประสงค์** [49]

แบ่งออกเป็น 2 ประเภท

2.4.1 ผลข้างเคียงเฉพาะที่ (Local side effect)

มักเกิดจากการที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานาน โดยขึ้นอยู่กับ ฤทธิ์ความแรงของยา สื่อนำยา และบริเวณที่ทายา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่มักเกิด เช่น รอยโรคฝ่อตัว ผิวแตกลาย สิว รอยช้ำ ขนขึ้นผิดปกติ สีผิวเปลี่ยนแปลง ติดเชื้อบริเวณรอยโรค

2.4.1.1 การฝ่อตัวของผิวหนัง

สารสเตียรอยด์สามารถทำให้เกิดการฝ่อตัวทั้งชั้นผิวหนังกำพร้าและชั้นลึกได้ โดยผิวบริเวณชั้น Stratum corneum และ Stratum granulosum บางลงจากเดิม รวมไปถึงการสร้างไขมัน Corneodesmosome และเซลล์เม็ดสีจะถูกยับยั้ง ในส่วนของผิวหนังชั้นลึกจะถูกกระตุ้นทำให้มีการสลายของ Mucopolysaccharide การที่มีการใช้ยาสเตียรอยด์บริเวณ

เดิมเป็นระยะเวลานานๆจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มีการสร้างคอลลาเจนน้อยลง ทำให้ผิวหนังดูเหี่ยวและมันเงา และอาจจะพบรอยแตกลาย การเปราะบางที่ง่ายขึ้น สีผิวอ่อนลง เส้นเลือดฝอย หรือรอยช้ำได้อีกด้วย

2.4.1.2 รอยแตกลาย

รอยแตกลายที่เกิดจากการใช้สารสเตียรอยด์จำเป็นต้องแยกกับรอยแตกลายที่เกิดจากกรณีอื่นๆ เช่น น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น หรือการตั้งครรภ์

2.4.1.3 การแพ้

การแพ้นั้นอาจเกิดได้ทั้งจากส่วนประกอบในยา เช่น Lanolin Paraben หรือ ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น หรืออาจเกิดจากการแพ้สารสเตียรอยด์โดยตรง โดยปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดความไวต่อการแพ้ ได้แก่ การดื้อต่อการรักษาผื่นผิวหนังอักเสบ หรือการพบผื่นผิวหนังอักเสบชนิดเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

2.4.1.4 การติดเชื้อ

อาจพบการติดเชื้อบริเวณผิวหนัง เช่น Tinea versicolor Dermatophytosis Onychomycosis จาก Trichophyton หรือ Candida เป็นต้น โดยอุบัติการณ์ในการเกิดอยู่ที่ประมาณ 16-43%

2.4.1.5 สิวสเตียรอยด์

สามารถพบสิวที่มีลักษณะเหมือนกันและตุ่มหนอง โดยไม่พบสิวอุดตันขึ้นได้ โดยมักพบบริเวณลำตัวและรยางค์ พบน้อยที่บริเวณใบหน้า โดยสิวมักจะเกิดตามหลังจากการที่หยุดใช้ยาสเตียรอยด์

2.4.1.6 ผิวอักเสบบริเวณรอบริมฝีปาก

มักเกิดในผู้หญิง โดยจะพบตุ่มแดงและตุ่มหนองบริเวณรูขุมขนอยู่บนพื้นแดงโดยจะเว้นบริเวณผิวหนังที่ติดกับขอบริมฝีปาก

2.4.1.7 สีผิวเปลี่ยนแปลง

สามารถพบได้ทั้งสีผิวเข้มหรืออ่อนลงจากปกติ โดยมักจะพบสีผิวอ่อนลงมากกว่าโดยอาจจะไม่สามารถสังเกตุเห็นได้ในผู้ป่วยที่มีผิวสีอ่อน แต่สามารถสังเกตุเห็นได้ชัดในผู้ป่วยผิวเข้ม โดยเฉพาะผู้ป่วย Skin Fitzpatrick type IV – VI โดยตัวยาสเตียรอยด์จะยับยั้งการสร้างเม็ดสีโดยการทำให้เซลล์เม็ดสีตัวเล็กลงจากเดิม โดยอาการนี้สามารถดีขึ้นได้หลังจากการหยุดใช้ยาสเตียรอยด์

2.4.2 ผลข้างเคียงต่อทั่วร่างกาย (Systemic side effect)

มักเกิดจากการใช้ยาสเตียรอยด์ที่มีความเข้มข้นสูงเป็นระยะเวลานาน ซึ่งสารสเตียรอยด์จะไปยับยั้ง Hypothalamic pituitary adrenal axis โดยความเข้มข้นและปริมาณของยาสเตียรอยด์ที่สามารถยับยั้ง Hypothalamic pituitary adrenal axis คือ Clobetasol propionate ointment 14 กรัมต่อสัปดาห์ ในเด็ก หรือ Betamethasone dipropionate 49 กรัม ต่อสัปดาห์

ในผู้ป่วยเด็กจะมีพื้นที่ผิวมากกว่าผู้ใหญ่ทำให้มีแนวโน้มในการที่จะเกิดการ ยับยั้ง Hypothalamic pituitary adrenal axis ได้มากกว่ารวมไปถึงสามารถพบภาวะ Cushing syndrome Addison disease หรือภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้อีกด้วย

3. สาร Ectoine

3.1 โครงสร้าง

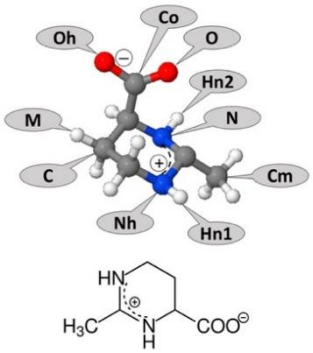
สาร Ectoine หรือสามารถเรียกได้อีกอย่างว่า Extremolytes เป็น cyclic amino acid โดยมีส่วนประกอบรูปเคมีคือ (4S)-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-4-carboxylic acid ซึ่งต้นกำเนิดของสารชนิดนี้เกิดมาจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในสถานที่สุดโต่ง เช่น สถานที่ที่มีสภาพแวดล้อมร้อน หรือแห้งแล้ง หรือเค็มจัดจัด อาทิ ทะเลทราย ภูเขาไฟ เป็นต้น [50] โดยสิ่งมีชีวิตตัวแรกที่พบ คือ Ectothiorhodospira halochlori [51, 52] แต่ในปัจจุบันสามารถพบได้ในสิ่งมีชีวิตอื่นๆได้ เช่น แบคทีเรีย

ตัวอย่างของแบคทีเรีย

- Brevibacterium linens
- Halomonas elongata
- Marinococcus halophilus
- Pseudomonas stutzeri
- Halomonas titanicae
- Halorhodospira halophila
- Halomonas ventosae

สาร Ectoine คือ $C_6H_{10}N_2O_2$ ในรูปคงตัวจะอยู่ในสารละลายที่มีค่า pH เป็นกลาง หรืออยู่ในรูปตกผลึก สาเหตุที่อยู่ในรูปคงตัวได้เนื่องจากสาร Ectoine มีส่วนประกอบของกลุ่ม Carboxylic ที่ถูกทำให้ประจุเป็นลบ และมีส่วนประกอบของวงแหวน Nitrogen ที่ถูกทำให้ประจุอยู่ในรูปบวก จาก Nitogen 2 ตัวในวงแหวน (ภาพประกอบ 6) เนื่องด้วยสาร Ectoine ดังกล่าวจึงทำ

ให้มีความเกี่ยวพันธุ์กับน้ำที่ดี จึงทำให้เกิดการรวมตัวกันของอนุพันธุ์ของน้ำบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของสาร Ectoine ซึ่งเรียกว่า “Water shell” (**รูปภาพที่** 9) มากไปกว่านี้สาร Ectoine" ยังมีคุณสมบัติในการต่อต้านความเครียดหรืออนุมูลอิสระ ลดการระเหยของน้ำในเซลล์ และต้านการอักเสบ[53]



ภาพประกอบ 6 โครงสร้างของสาร Ectoine

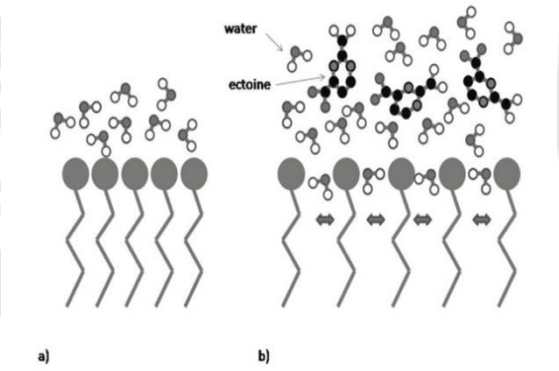


Figure 2 *Influence of water molecules alone (a) and aqueous solution of ectoine (b) on lipid monolayer. Ectoine increases the distance between lipid molecules and improves membrane fluidity.*

ภาพประกอบ 7 การรวมตัวกันของอนุพันธุ์ของน้ำบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของสาร Ectoine

3.2 **คุณสมบัติ**

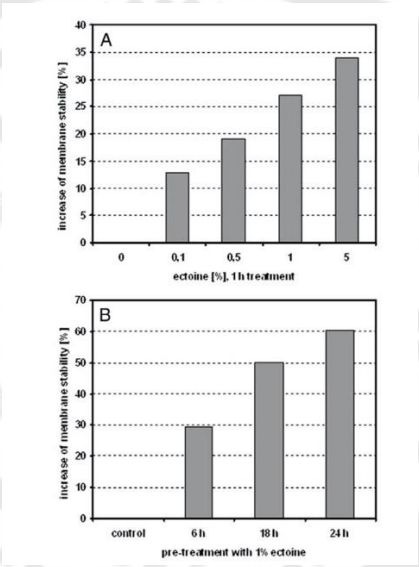
3.2.1 **ปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์**

จากการทดลองทางห้องปฏิบัติการซึ่งประเมินโดยกระตุ้นการทำลายของเยื่อหุ้มเซลล์โดยใช้สารลดแรงตึงผิว โดยการทดลองจะประกอบด้วย

1. เม็ดเลือดแดง 2 x 10^8 cells/mL รักษาด้วย Ectoine ความเข้มข้นต่างกัน ได้แก่ 0%, 0.1%, 0.5%, 1%, 5% เป็นเวลา 1 ชั่วโมง

2. เม็ดเลือดแดง 2 x 10^8 cells/mL รักษาด้วย 1% Ectoine ในเวลาที่ต่างกัน ได้แก่ 0, 6, 18, 24 ชั่วโมง

หลังจากเตรียมสารทั้ง 2 กลุ่มแล้ว จะนำสารทั้ง 2 กลุ่มไปกระตุ้นเพื่อให้เกิดการทำลายของเยื่อหุ้มเซลล์ ด้วย 0-0.04% Sodium dodecyl sulfate (SDS) เป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นจะทำการวัดการดูดซึมของแสงที่ความยาวคลื่น 540 และ 575 นาโนเมตร เพื่อดูปริมาณของเม็ดเลือดแดงที่หลงเหลือ



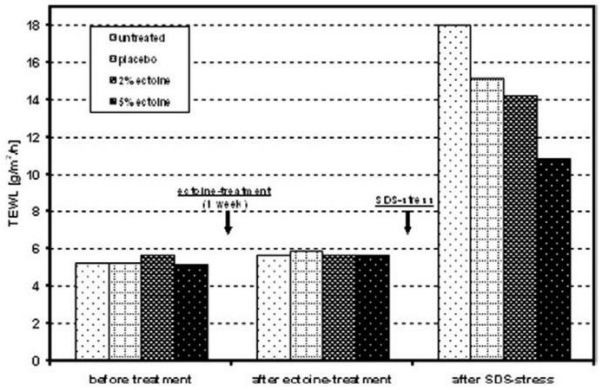
ภาพประกอบ 8 การทดลองปกป้องผิวเซลล์จากการศึกษาของ Graf R.และคณะ ในปี ค.ศ.2008 (54)

จากรูปภาพที่ 10 จะแสดงให้เห็นว่าจากรูป A ความเข้มข้นของสาร Ectoine ที่มากขึ้นจะมีความคงตัวของเยื่อหุ้มเซลล์มาก และจากรูป B พบว่าระยะเวลาที่รักษาด้วย Ectoine มากขึ้นจะมีความคงตัวของเยื่อหุ้มเซลล์มากขึ้นเช่นกัน

3.2.2 ลดการระเหย

การทดลองด้วยอาสาสมัครเข้าร่วม 5 ราย โดยจะทำการทาสาร Ectoine ในรูปของ Oil in water (2 mg/cm^2) ด้วยความเข้มข้นต่างกัน ได้แก่ 0% (placebo), 2%, 5% ทาบริเวณท้องแขนเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ และทำการปิดพื้นที่แขนบริเวณดังกล่าวด้วย Sodium dodecyl

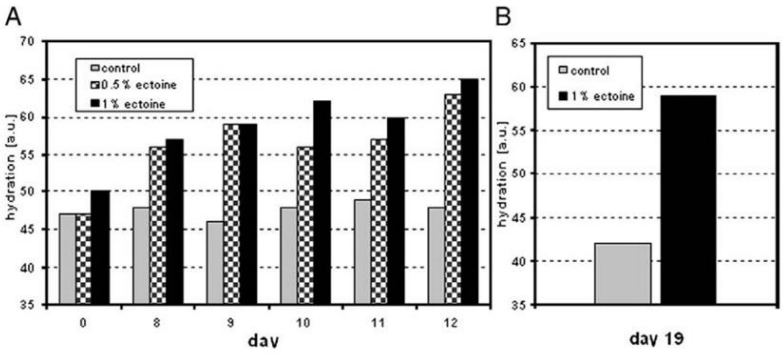
sulfate (SDS) 2% in water โดยจะทำการวัดความชื้นของผิวด้วย TEWAmeter TM210 ที่ห้องอุณหภูมิ 22 องศาเซลเซียส



ภาพประกอบ 9 การทดลองการลดการระเหยจากการศึกษาของ Graf R.และคณะ ในปี ค.ศ.2008 (54)

จากภาพประกอบ 9 จะพบว่าหลังกระตุ้นด้วยสารลดแรงตึงผิวจะทำให้มีการระเหยของน้ำบริเวณแขน โดยบริเวณที่ไม่ได้ทา บริเวณที่ทาด้วย 0% 2% 5% จะมีการระเหยจากมากไปน้อยตามลำดับ

ยังมีการศึกษาที่ทำการดูระยะเวลาที่ Ectoine สามารถออกฤทธิ์ปกป้องการระเหยของน้ำเป็นระยะเวลา 7 วันหลังจากการหยุดใช้งาน โดยได้มีการทดลองด้วยอาสาสมัครเข้าร่วม 5 ราย โดยจะทำการทาสาร Ectoine ในรูปของ Oil in water (2 mg/cm^2) ด้วยความเข้มข้นต่างกัน ได้แก่ 0% (placebo), 0.5%, 1% ทาบริเวณท้องแขนเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ และทำการวัดความชื้นของผิวด้วย TEWAmeter TM210 ที่ห้องอุณหภูมิ 22 องศาเซลเซียส วันที่ 8-12 และ 19



ภาพประกอบ 10 การทดลองการลดการระเหย โดยเปรียบเทียบกับวันที่หยุดใช้สาร Ectoine 7 วัน จากการศึกษาของ Graf R.และคณะ ในปี ค.ศ.2008 [54]

จากภาพประกอบ 10 (รูป A) จากการทดลอง ทา 0% (placebo), 0.5%, 1% บริเวณท้องแขนเป็นระยะเวลา 12 วัน และวัดความชื้นของผิวด้วย TEWAmeter TM210 ที่ห้องอุณหภูมิ 22 องศาเซลเซียส ในวันที่ 8-12 จะพบว่าเมื่อเปรียบเทียบความชุ่มชื้นของการรักษาด้วย 1% Ectoine จะมีค่าชุ่มชื้นสูงที่สุด รองลงมาเป็น 0.5% และ 0% Ectoine ตามลำดับ และหากเปรียบเทียบในวันที่ 0 และ 8 จะพบว่าความชุ่มชื้นที่เพิ่มขึ้นของการทาสาร Ectoine เพิ่มประมาณ 200% เมื่อเทียบกับ placebo

จากรูปภาพที่ 12 (รูป B) จะพบว่าเมื่อทา Placebo และ 1% Ectoine 12 วัน หลังจากนั้นหยุดทา 7 วัน และวัดความชื้นของผิวด้วย TEWAmeter TM210 ที่ห้องอุณหภูมิ 22 องศาเซลเซียส พบว่าความชุ่มชื้นที่ผิวหนังของกลุ่ม 1% Ectoine ลดลงน้อยกว่าการลดลงของความชุ่มชื้นกลุ่ม placebo

3.2.3 ต้านการอักเสบ

มีการศึกษาการใช้สาร Ectoine ในร่างกายเพื่อลดการอักเสบในร่างกายโดยใช้เซลล์ต่างชนิดกัน ถึงแม้ว่ากระบวนการยับยั้งการอักเสบของสาร Ectoine ยังไม่เป็นที่เข้าใจมากนัก แต่มันมีความสามารถที่จับยับยั้งการอักเสบและสารสื่อการอักเสบได้ มากไปกว่านี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับการลดการอักเสบในเซลล์ผิวหนังของคน (Human keratinocyte) และในลำไส้ของหนูทดลอง โดยจะพบว่ามีการลดลงของ Lipopolysaccharide และ Tumor necrosis factor อีกทั้งการยับยั้งการอักเสบของสาร Ectoine จะมีความเกี่ยวข้องกับสารสื่อการอักเสบหลายชนิด เช่น IL-1, IL-6, Cycloovygenase-2 เป็นต้น โดยผู้วิจัยจะยกตัวอย่างวิจัยที่ได้รับการศึกษาเรื่องการต้านการอักเสบจากสาร Ectoine ดังนี้

ตาราง 11 การศึกษาเรื่องการต้านการอักเสบจากสาร Ectoine

Author, years	Model	Dimension	Stressor	Effect
Buenger and Driller, 2004 [55]	Human dermal fibroblasts	In vitro	UVA (skin damage)	Reduction of pro-inflammatory signaling pathways (ceramides, AP-2, ICAM-1)
Grether- Beck et al., 2005 [56]	Human keratinocytes	In vitro	UVA (skin damage)	Prevention of ceramide signaling cascade (AP-2, ICAM-1)
Buommino et al., 2005 [57]	Human keratinocytes	In vitro	Heat stress + LPS (cytoprotection)	Activation of hsp70 and hsp70B, down regulation of cytokines IL-1α IL-6, IL-8,TNF-α, NF-KB and IKB-α
Unfried et al., 2014	Mouse allergy model (C57BL/6JRj)	In vivo	CNP (lung inflammation)	Reduced lung inflammation, decreased local (IL-6) and systemic cytokines + chemokines (IFN-γ, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL- 4, IL-5, IL-10, IL-17, KC, TNF-α)
Unfried et al., 2016 [58]	Human trial	In vivo	CNP (lung inflammation)	Reduced inflammation parameters in sputum (neutrophil number + nitrogen oxides)

ในปัจจุบัน มีการนำสาร Ectoine ไปใช้ในงานวิจัยหลายชนิดทั้งในห้องปฏิบัติการและทางคลินิก โดยปัจจุบันมีใช้ที่บริเวณเยื่อบุบริเวณจมูกและทางเดินหายใจ ปาก ตา เป็นต้น เช่น โรคภูมิแพ้ การอักเสบของทางเดินหายใจส่วนบน การระคายเคืองตา รวมไปถึงใช้ทางโรคผิวหนัง คือ โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง และ โรคแพ้ผิวหนังจากยา retinoid เป็นต้น [53] ตัวอย่างงานวิจัยที่ได้ทำการศึกษาในโรคผิวหนัง

- การศึกษาในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนังของ Marini และ คณะ ในปี ค.ศ. 2013 [59] โดยรักษาคนไข้ด้วย 7% Ectoine เปรียบเทียบกับ Atopiclair พบว่าหลังการรักษาการวัดผลด้วย SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) และ Investigator global assessment (IGA) ลดลงทั้ง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และประสิทธิภาพของสารทั้ง 2 ชนิด ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งผลข้างเคียงที่พบในกลุ่มที่ได้รับ 7% Ectoine มีเพียงอาการระคายเคือง 1 คน จาก 31 คน

- การศึกษาในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนังของ Hon K และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 [60] โดยรักษาคนไข้ด้วย 7% Ectoine เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา พบว่าหลังการรักษาการวัดผลด้วย SCORing Atopic Dermatitis, Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), Pediatric *Allergic* Disease Quality of Life Questionnaire, *Transepidermal water loss (TEWL) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ* ผลข้างเคียงที่พบในกลุ่มที่ได้รับ 7% Ectoine ที่สามารถพบได้ ได้แก่ อาการระคายเคือง

- การศึกษาในผู้ป่วยแพ้ผิวหนังจาก retinoid ของ Tish และ คณะ ในปี ค.ศ. 2019 โดยรักษาคนไข้ด้วย 7% Ectoine เปรียบเทียบกับ Dexpanthenol พบว่าหลังการรักษาทั้ง 2 กลุ่มหายจากรอยโรคทั้งหมด และมีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรง

ตาราง 12 การศึกษาที่เกี่ยวกับผิวหนังจากการใช้สาร Ectoine

Author, years	Study		n	Indication	Method	Result
	Intervention	Comparator				
Marini A, et al., 2014 [59]	Ectoine for 4 weeks	Atopiclair for 4 weeks	65	Atopic dermatitis	RCT	-SCORAD and IGA significantly reduced -No difference between 2 groups
Wilkowska A, et al., 2015 [61]	5.5% Ectoine cream twice for 4 weeks	-	242	Atopic dermatitis	Open label, multicentre study	SCORAD, intensity of mild and severe symptoms (Pruritus and sleep disorders) significantly reduced
Hon KL, et al., 2019 [60]	7%Ectoine cream for 4 weeks	-	30	Atopic dermatitis	Open label	-SCORAD, POEM, PADQLQ and TEWL significantly reduced
Trusova et al., 2019	7%Ectoine cream for 4 weeks	Standard treatment (Not identify substance) for 4 weeks	60	Atopic dermatitis	Open label controlled prospective study with control pairs	-SCORAD, lesion area (only for mild dermatitis), hyperemia, edema, scratching, lichenification and itching significantly improve
Tlish et al., 2019	7%Ectoine cream for 6 months	Dexpanthenol cream for 6 months	76	Retinoid dermatitis	RCT	DLQI, hydration of stratum corneum and TEWL significantly improve

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยรับการรักษาแบบสุ่ม (Randomized control trial)

กลุ่มเป้าหมาย

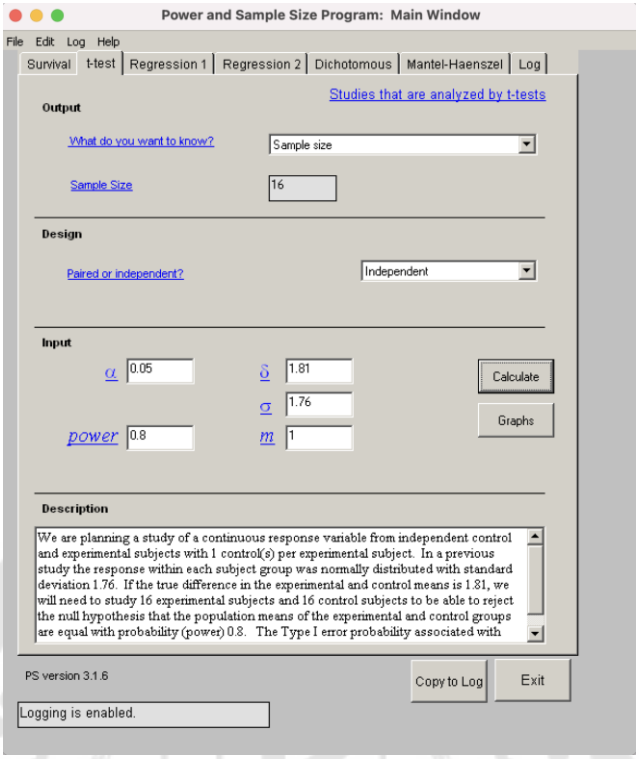
ผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส(Seborrheic dermatitis) บริเวณใบหน้าที่มีอาการในระดับน้อยถึงปานกลาง ไม่จำกัดเพศ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 7% Ectoine และ 1%Hydrocortisone ครีม จำนวน 40 คน

การคำนวณตัวอย่าง

การคำนวณตัวอย่างจะใช้ข้อมูลก่อนหน้าจากการศึกษาของ Canpolat F และคณะ[62] ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของโลชั่นที่ มีส่วนประกอบของ 1% Hydrocortisone ครีม ในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ ครีมที่ให้ความชุ่มชื้น และ กลุ่มที่ใช้ 1 % Hydrocortisone ครีม และ Mupirocin ใช้ข้อมูลจาก SCORAD score ของกลุ่มที่ได้ 1%Hydrocortisone ครีมอย่างเดียวโดยมีค่าเฉลี่ยแตกต่าง Mean SCORAD score ที่ วันที่ 0 และ 8 เท่ากับ 4 หน่วย นอกจากนี้มีจากการศึกษาของ Marini A และคณะ[59] ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของโลชั่นที่ มีส่วนประกอบของ 7%Ectoine ครีม ในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ Atopiclair ครีม ใช้ข้อมูลจาก SCORAD score ของกลุ่มที่ได้ 7%Ectoine ครีม โดยมีค่าเฉลี่ยแตกต่าง Mean SCORAD score ที่ วันที่ 0 และ 7 เท่ากับ 2.19 หน่วย และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.76 หน่วย ตามลำดับ ดังนั้นจะได้ค่าค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (mean difference) ของทั้งสองการศึกษาอยู่ที่ 1.81 หน่วย

กำหนดให้ Confidence level = 95% (α = 0.05) และ Power of the study = 80% (β = 0.2)

ในการคำนวณผ่านโปรแกรม PS power and sample size calculation คำนวณขนาดตัวอย่างได้



N = 16 ตัวอย่าง ต่อกลุ่ม

Define 20% drop out rate

สรุป จำนวน

N = 16 / (1-0.2) = 20 ตัวอย่าง ต่อกลุ่ม

Total sample size = 40 ตัวอย่าง

การติดตามรักษาประมาณ 12 สัปดาห์ ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถติดตามผลได้ตามเป้าหมาย จึงมีการคิดคำนวณ drop out ร้อยละ 20 จึงให้ประชากรทั้ง 2 กลุ่ม มีจำนวนกลุ่มละ 20 คน

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ประกาศเชิญชวนผู้ที่สนใจเข้าร่วมงานวิจัยผ่านทางด้วยโปสเตอร์บริเวณศูนย์ผิวหนังและพื้นที่ใกล้เคียงรวมถึงการโฆษณาทางสื่ออิเลกทรอนิกส์ที่สามารถเข้าถึงได้ง่าย เช่น Facebook และ Line official ของศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร โดยผู้วิจัยจะคัดเลือกอาสาสมัครทุกรายที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกและยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการ

การสุ่ม (Randomization) **และการปิดบังการจัดสรร** (Allocation concealment)

ระยะเฉียบพลัน

ผู้วิจัยใช้วิธี Block randomization ในการแจกแจงยาให้แก่ผู้เข้าร่วมวิจัยโดยเรียงตามลำดับหมายเลขของอาสาสมัคร โดยอาสาสมัครทั้ง 40 คน จะได้รับการสุ่มว่าอยู่ในกลุ่ม 1 หรือ 2 ซึ่งมีจำนวนของสมาชิกในกลุ่ม 20 คนต่อกลุ่ม โดยผู้ช่วยวิจัยจะทำการสุ่มผ่านคอมพิวเตอร์ส่วนตัวของผู้ช่วยวิจัย (Central randomization) โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปจากเว็บไซต์ www.randomization.com แบ่งเป็นกลุ่มจำนวน 4 คน 10 block โดยหลังจากจัดกลุ่มตามเว็บไซต์แล้ว

ส่วนการปิดบังการจัดสรรจะทำแบบ central randomization คือการนำ random list ไปฝากไว้กับเจ้าหน้าที่ศูนย์ผิวหนัง

ระยะโรคสงบ

ผู้วิจัยใช้วิธี Block randomization ในการแจกแจงยาให้แก่ผู้เข้าร่วมวิจัยโดยเรียงตามลำดับหมายเลขของอาสาสมัคร โดยอาสาสมัครที่หายจากระยะเฉียบพลัน จะได้รับการสุ่มว่าอยู่ในกลุ่ม 1 หรือ 2 ซึ่งมีจำนวนของสมาชิกแต่ละกลุ่มประมาณครึ่งนึงของผู้เข้าร่วมวิจัยที่หายจากระยะเฉียบพลัน (สมมุติให้กลุ่มละประมาณ 20 คน) โดยผู้ช่วยวิจัยจะทำการสุ่มผ่านคอมพิวเตอร์ส่วนตัวของผู้ช่วยวิจัย (Central randomization) โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปจากเว็บไซต์ www.randomization.com แบ่งเป็นกลุ่มจำนวน 4 คน 10 block โดยหลังจากจัดกลุ่มตามเว็บไซต์แล้ว

ส่วนการปิดบังการจัดสรรจะทำแบบ central randomization คือการนำ random list ไปฝากไว้กับเจ้าหน้าที่ศูนย์ผิวหนัง

การปกปิด (Blinding)

การศึกษาวิจัยแบบปกปิกสองทาง (Double blind trial)

- ผู้ป่วยและแพทย์ผู้วิจัยไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายใด ได้รับยาชนิดใดจนสิ้นสุดโครงการวิจัย

- มีบุคคลที่สาม (Non-blind) เป็นผู้จัด เตรียมยาและซองใส่ยาตามลำดับที่สุ่มเตรียมไว้ล่วงหน้า

- ในระยะเฉียบพลัน ยาจะมีสี รูปร่างบรรจุภรรณ์เหมือนกัน และให้รหัสยา ดังนี้ A คือ 7%Ectoine และ B คือ 1%Hydrocortisone

- ในระยะโรคสงบ ยาจะมีสี รูปร่างบรรจุภรรณ์เหมือนกัน และให้รหัสยา ดังนี้ C คือ 7%Ectoine และ D คือ Placebo

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

Inclusion criteria

1. **ช่วงเฉียบพลัน**

1.1 ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

1.2 ผู้ป่วยมีอาการของโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis) บนบริเวณใบหน้าอย่างน้อย 1 ตำแหน่งในขณะเข้าร่วมการวิจัย ร่วมกับมีคะแนน SEDASI = 1-29 (Mild to moderate)

1.3 ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และได้ลงลายลักษณ์อักษรเป็นหลักฐานในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (inform consent form)

1.4.ผู้ป่วยสามารถมาพบแพทย์ได้ตามนัด

2. **ช่วงระยะโรคสงบ**

2.1.ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยในช่วงที่ 1 แล้วหลังรักษา 4 สัปดาห์ประเมินได้ค่า Investigator's global assessment เท่ากับ 0 หรือ 1

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้กลุ่มยาทาในกลุ่ม Glucocorticoid

2. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของ 7% ectoine cream หรือ Placebo ซึ่งมีส่วนประกอบดังนี้ Aqua, Hydrogenated Phosphatidylcholine, Caprylic/Capric Triglyceride, Pentylene Glycol, Butyrospermum Parkii Butter, Glycerin, Squalane, Ceramide 3, Extremolytes (7% Ectoin), Olea Europaea Fruit Oil, Cardiospermum Halicacabum Flower/Leaf/Vine Extract, Oryza Sativa Bran Cera, Glycine, Alanine, Butylene Glycol, Hydroxyphenyl Propamidolbenzoic acid, Hydroxyethylcellulose, Sodium Carbomer, Carbomer, Xantham Gum

3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอาการของโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis)มาอย่างน้อย 4 อาทิตย์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย ได้แก่การรักษาด้วย ยาทาหรือยากินสเตรียรอยด์ ยาทาหรือยาฆ่าเชื้อรา ยาทา Calcineurin inhibitor และ Isotretinoin

4. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

5. ผู้ป่วยโรคผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสชนิดรุนแรง (Severe Seborrheic dermatitis) ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการกินยา

6. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อบนผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติส เช่น การติดเชื้อ ไวรัส แบคทีเรีย หรือ เชื้อรา เป็นต้น

7. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคผิวหนังอื่นๆ อาทิเช่น สิว ผื่นแพ้ผิวหนัง โรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย สะเก็ดเงิน เป็นต้น

8. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

เกณฑ์การถอนตัวระหว่างการวิจัย (Discontinuation Criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแล้วมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดรุนแรง ได้แก่

- การแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylaxis) ผู้ป่วยจะมีอาการแพ้เฉียบพลันซึ่งมักเกิดขึ้นภายใน 5-30 นาที โดยเกิดขึ้นมากกว่า 1 ระบบของร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง (คัน ผื่นแดง ลมพิษ ปากบวม หน้าบวม) ทางเดินหายใจ (หอบเหนื่อย หายใจเสียงวี้ด) หัวใจและหลอดเลือด (เวียนศีรษะ วูบ ความดันต่ำ) ทางเดินอาหาร (คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง)

- การติดเชื้อบริเวณผิวหนัง หากผู้ป่วยอาจจะมีผื่นที่สงสัยเกิดจากการติดเชื้อ เช่น ผื่นสีแดงมีขุยและขอบชัดเจน ตุ่มน้ำใสร่วงกับพื้นแดงและอาจจะมีอาการปวดร่วมด้วย โดยจะมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory) เพิ่มเติม เช่น KOH เพื่อค้นหาเชื้อรา เป็นต้น

- ผื่นระคายสัมผัสผิวหนัง (Contact dermatitis) ที่ได้รับการทายาในงานวิจัย

- ตั้งครรภ์ระหว่างเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

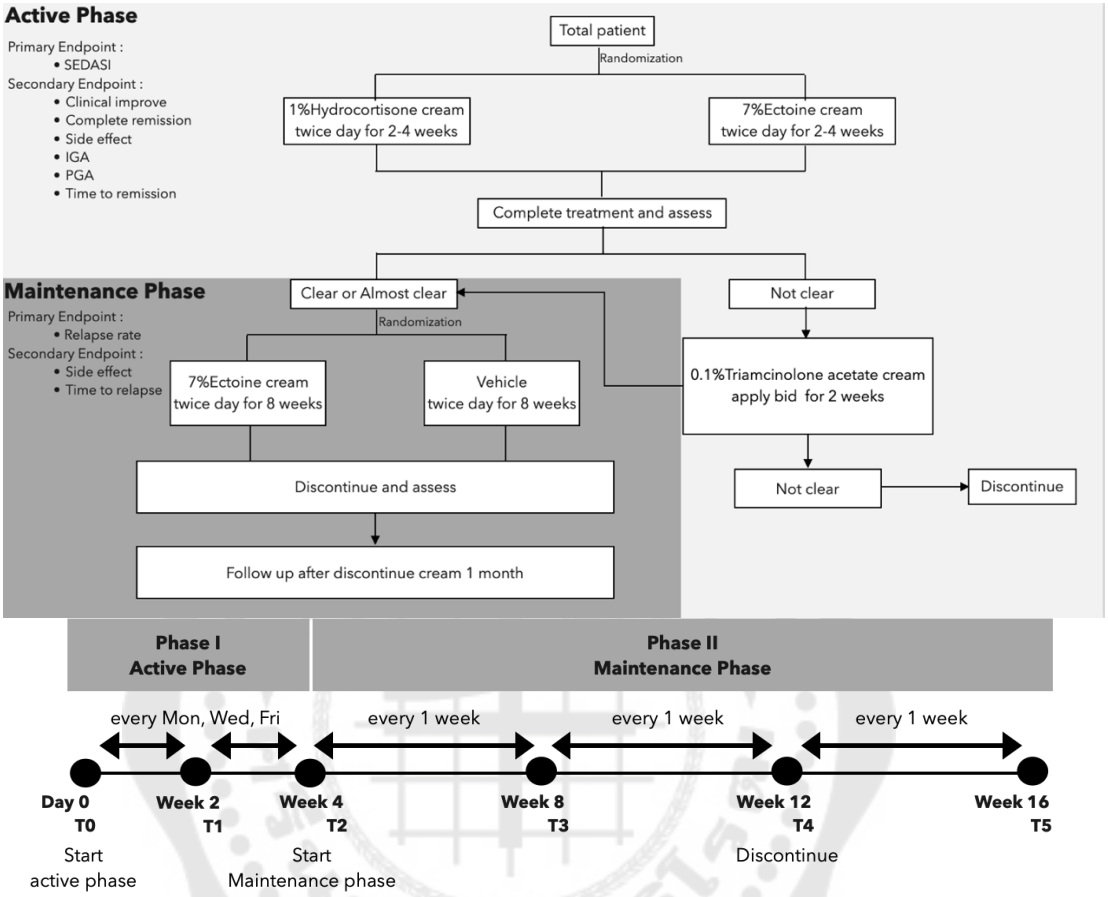
- ผู้ป่วยที่มีความประสงค์จะถอนตัวจากการวิจัย

หมายเหตุ : อ้างอิงจากวรรณกรรมที่ได้มีการใช้ ectoine cream ทั้งหมด 6 วรรณกรรม ในการรักษาผู้ป่วย Atopic dermatitis และ Retinoid dermatitis พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเป็นผลข้างเคียงเล็กน้อย เช่น อาการแสบระคาย การผิวไหม้ คัน ไม่สบายผิว ซึ่งพบประมาณ 0-8% จากวรรณกรรมทั้งหมด อีกทั้งพบผู้ป่วย dropout จากงานวิจัยประมาณ 0.8-8% ได้แก่สาเหตุไม่สบายผิว โดยยังไม่พบโอกาสในการเกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรง[53]

อุปกรณ์ที่ใช้

1. กล้องดิจิตอล DSLR ความละเอียด 15.1 ล้านพิกเซลยี่ห้อ Canon รุ่น 500D
2. เอกสารแบบบันทึกข้อมูลประจำตัวอาสาสมัคร (Case record form, CRF) ซึ่งประกอบด้วย
   - แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคลเบื้องต้น
   - แบบบันทึก SEDASI score
   - แบบบันทึก Investigator's global assessment และ Patient's global assessment
   -แบบบันทึกประเมินผลข้างเคียงทั่วไป
   -เอกสารชี้แจงข้อมูลและขั้นตอนการวิจัย (Patient information sheet)
   -ใบยินยอมรับเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inform consent form)
   -บัตรนัดหมายและการติดตาม
3. 7% Ectoine cream
4. 1% Hydrocortisone cream
5. Placebo
6. 0.1% Triamcinolone acetate cream

Protocol flowchart



ขั้นตอนการวิจัย

แบ่งออกเป็น 2 ช่วง

1. **ช่วงเฉียบพลัน(ช่วงที่** 1 (Phase I Active phase))

1.1 **การนัดหมายติดตามอาการที่ศูนย์วิจัย**

1) **ครั้งที่** 1 : **วันที่** 0

- คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าได้กับข้อกำหนดข้างต้น
- ให้ข้อมูลและอธิบายขั้นตอนการวิจัยอย่างละเอียด
- ให้ผู้ป่วยกรอกประวัติส่วนตัวในแบบสอบถาม และลงลายลักษณ์อักษรยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งการขอความยินยอมอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัยจะเป็นหน้าที่ของแพทย์ผู้ช่วย พยาบาล และเจ้าหน้าที่ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาอาสาสมัคร

- แพทย์ผู้วิจัยตรวจร่างกายผู้ป่วยและ บันทึกลักษณะรอยโรค ถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X ก่อนเริ่มการรักษาเพื่อใช้เปรียบเทียบกับการรักษาครั้งต่อไป

- สุ่มผู้ป่วยเข้าร่วมกลุ่มที่เรากำหนดไว้ (A = 7%Ectoine, B = 1% Hydrocortisone)

- แพทย์ผู้วิจัยอธิบายวิธีการทายาที่แจกบริเวณรอยโรคช่วงเช้าและเย็นเป็นระยะเวลานาน 4 สัปดาห์

- เจ้าหน้าที่ผู้ช่วยเป็นผู้จ่ายยาทาให้ผู้ป่วยแต่ละคน อธิบายขั้นตอนการใช้ยาซ้ำอีกครั้งโดยผู้ป่วยและแพทย์ผู้วิจัยไม่ทราบว่าในแต่ละกลุ่มได้รับยาชนิดใด

2) **ครั้งที่** 2 : **สัปดาห์ที่** 2

- นัดผู้ป่วยทุกคนดูอาการที่สัปดาห์ที่ 2 (T1) หลังทายาชุดที่ 1

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินอาการไม่พึงประสงค์ SEDASI และ Investigator's global assessment และ ทำการบันทึกการเปลี่ยนแปลงรอยโรค และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- ผู้ป่วยทำการประเมิน Patient's global assessment

- ผู้ป่วยที่ได้คะแนนการประเมิน Investigator's global assessment = 0 หรือ 1 จะได้ทำการรักษาในช่วงที่ 2 ต่อ (Phase II Maintenace phase)

- หาก Investigator's global assessment $\geq$2 จะทายาชุดที่ 1 จนครบสัปดาห์ที่ 4 และประเมินอีกครั้ง

3) **ครั้งที่** 3 : **สัปดาห์ที่** 4

- นัดผู้ป่วยทุกคนดูอาการที่สัปดาห์ที่ 4 (T2) หลังทายาชุดที่ 1

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินอาการไม่พึงประสงค์ SEDASI และ Investigator's global assessment และ ทำการบันทึกการเปลี่ยนแปลงรอยโรค และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- ผู้ป่วยทำการประเมิน Patient's global assessment

- ผู้ป่วยที่ได้คะแนนการประเมิน Investigator's global assessment = 0 หรือ 1 จะได้ทำการรักษาในช่วงที่ 2 ต่อ

- ในกรณีผู้ป่วยที่ได้คะแนนการประเมิน Investigator's global assessment

- แพทย์ผู้วิจัยจะทำการรักษาผู้ป่วยด้วย 0.1%Triamcinolone acetate cream วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังรักษาจะประเมิน Investigator's global assessment อีกครั้ง หาก Investigator's global assessment = 0 หรือ 1 จะได้ทำการรักษาในช่วงที่ 2 ต่อ แต่หาก Investigator's global assessment $\geq$2 จะพิจารณาได้รับการรักษาด้วยวิธีการอื่น และคัดออกจากโครงการวิจัย

1.2 **การนัดหมายติดตามอาการผ่าน** Line Official

- ติดตามอาการรักษาผ่าน Line official ทุกวันจันทร์ พุธ และศุกร์

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินอาการไม่พึงประสงค์ SEDASI และ Investigator's global assessment

- ผู้ป่วยทำการประเมิน Patient's global assessment

- หากรอยโรคหายจะมีการนัดเข้ามาตรวจซ้ำอีกครั้งที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร และหากหลังประเมินแล้ว Investigator's global assessment = 0 หรือ 1 จะได้ทำการรักษาในช่วงที่ 2 ต่อ (Phase II Maintenace phase)

2. **ช่วงระยะโรคสงบ (ช่วงที่** 2 **(Phase II Maintenance phase))**

- สุ่มผู้ป่วยเข้าร่วมกลุ่มที่เรากำหนดไว้ (C = 7%Ectoine, D =Placebo)

- แพทย์ผู้วิจัยอธิบายวิธีการทายาที่แจกบริเวณทั่วใบหน้าเป็นเวลานาน 8 สัปดาห์

- เจ้าหน้าที่ผู้ช่วยเป็นผู้จ่ายยาทาให้ผู้ป่วยแต่ละคน อธิบายขั้นตอนการใช้ยาซ้ำอีกครั้งโดยผู้ป่วยและแพทย์ผู้วิจัยไม่ทราบว่าในแต่ละกลุ่มได้รับยาชนิดใด

2.1 **การนัดหมายติดตามอาการที่ศูนย์วิจัย**

1) **ครั้งที่** 1 : **สัปดาห์ที่** 4 **หลังจากเริ่มการรักษาระยะโรคสงบ**

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินอาการไม่พึงประสงค์ SEDASI และ Investigator's global assessment

- แพทย์ผู้วิจัยทำการบันทึกการเปลี่ยนแปลงรอยโรค และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- ผู้ป่วยทำการประเมิน Patient's global assessment

- หากวัดแล้วค่า Investigator's global assessment $\geq$ 2 จะประเมินว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำ(Relapse)

- ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากโครงการวิจัย

- แพทย์ผู้วิจัยบันทึกการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคลงในแบบบันทึกวันที่เริ่มกลับเป็นซ้ำ และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินความรุนแรงของโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ และทำการรักษาด้วย0.1%TA cream ทาวันละ 2 ครั้ง 2 สัปดาห์ และนัดติดตามผลอีก 2 สัปดาห์ นัดติดตามอาการและรักษาต่อจนประเมินรอยโรคหาย Investigator's global assessment = clear or almost clear (0-1)

2) **ครั้งที่** 2 : **สัปดาห์ที่** 8 **หลังจากเริ่มการรักษาระยะสงบ**

- ผู้ป่วยทุกคนจะหยุดทายาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินอาการไม่พึงประสงค์ SEDASI และ Investigator's global assessment

- แพทย์ผู้วิจัยทำการบันทึกการเปลี่ยนแปลงรอยโรค และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- ผู้ป่วยทำการประเมิน Patient's global assessment

- หากวัดแล้วค่า Investigator's global assessment $\geq$ 2 จะประเมินว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำ(Relapse)

- ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากโครงการวิจัย

- แพทย์ผู้วิจัยบันทึกการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคลงในแบบบันทึกวันที่เริ่มกลับเป็นซ้ำ และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินความรุนแรงของโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ และทำการรักษาด้วย0.1%TA cream ทาวันละ 2 ครั้ง 2 สัปดาห์ และนัดติดตามผลอีก 2 สัปดาห์ นัดติดตามอาการและรักษาต่อจนประเมินรอยโรคหาย Investigator's global assessment = clear or almost clear (0-1)

3) **ครั้งที่** 3 : **สัปดาห์ที่** 12 **หลังจากเริ่มการรักษาระยะสงบ**

- แพทย์ผู้วิจัยทำการประเมิน SEDASI และ Investigator's global assessment

- แพทย์ผู้วิจัยทำการบันทึกการเปลี่ยนแปลงรอยโรค และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- ผู้ป่วยทำการประเมิน Patient's global assessment

-หากวัดแล้วค่า Investigator's global assessment ≥ 2 จะประเมินว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำ(Relapse)

- ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากโครงการวิจัย

- แพทย์ผู้วิจัยบันทึกการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคลงในแบบบันทึกวันที่เริ่มกลับเป็นซ้ำ และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินความรุนแรงของโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ และทำการรักษาด้วย0.1%TA cream ทาวันละ 2 ครั้ง 2 สัปดาห์ และนัดติดตามผลอีก 2 สัปดาห์ นัดติดตามอาการและรักษาต่อจนประเมินรอยโรคหาย Investigator's global assessment = clear or almost clear (0-1)

2.2 การนัดหมายติดตามอาการผ่าน Line Official

- ติดตามอาการรักษาผ่าน Line official ทุกวันพุธ

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินอาการไม่พึงประสงค์ SEDASI และ Investigator's global assessment

- ผู้ป่วยทำการประเมิน Patient's global assessment

- หากวัดแล้วค่า IGA ≥2 จะประเมินว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำ(Relapse) ให้กลับมาติดตามรักษาที่ศูนย์ผิวหนังอีกครั้งโดย

- แพทย์ผู้วิจัยบันทึกการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคลงในแบบบันทึกวันที่เริ่มกลับเป็นซ้ำ และถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิตอลและเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X

- แพทย์ผู้วิจัยประเมินความรุนแรงของโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ และทำการรักษาด้วย 0.1%TA cream ทาวันละ 2 ครั้ง 2 สัปดาห์ และนัดติดตามผลอีก 2 สัปดาห์ นัดติดตามอาการและรักษาต่อจนประเมินรอยโรคหาย Investigator's global assessment = clear or almost clear (0-1)

กลุ่มยา	A	B
ช่วงเฉียบพลัน	7% Ectoine ทาเช้า-เย็น บริเวณรอยโรค	1% Hydrocortisone ทาเช้า-เย็น บริเวณรอยโรค
กลุ่มยา	C	D
ช่วงโรคสงบ	7% Ectoine ทาเช้า-เย็น ทั่วใบหน้า	Placebo ทาเช้า-เย็น ทั่วใบหน้า

การประเมินผล (Study outcome)

ช่วงเฉียบพลัน(ช่วงที่ 1 (Phase I Active phase))

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (Primary outcome)

1. ความแตกต่างของ SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI) ในการรักษาผู้ป่วยในระยะเฉียบพลัน ระหว่าง 7% Ectoine ครีม เทียบกับ 1%Ectoine ที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษาระยะเฉียบพลัน เมื่อเทียบกับก่อนรักษา

ผลลัพธ์รองของการศึกษา (Secodary outcome)

1. ความแตกต่างของการหาย(Complete remission) หรือ การดีขึ้น (Clinical improve) ระหว่าง 7% Ectoine ครีม เทียบกับ 1%Hydrocortisone ที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษา เมื่อเทียบกับก่อนรักษา

2. การประเมินอาการโดยภาพรวม โดยตจแพทย์และคนไข้ (Investigator's global assessment and Patient's global assessment)

3. ผลข้างเคียง(Side effect) จากการทา 7% Ectoine ครีมเทียบกับทา 1% Hydrocortisone ครีม

4. ช่วง*เวลา*การหายของรอยโรค (Time to remission) ระหว่าง 7% Ectoine ครีม เทียบกับ 1% Hydrocortisone ครีม

ช่วงระยะโรคสงบ (ช่วงที่ 2 (Phase II Maintenace phase))

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (Primary outcome)

1. อัตราการกลับมาเป็นซ้ำ (Relapse)ในการรักษาผู้ป่วยในช่วงระยะโรคสงบ ระหว่าง 7% Ectoine ครีม เทียบกับ Placebo ที่ 2 สัปดาห์หลังการรักษาระยะเฉียบพลัน

ผลลัพธ์รองของการศึกษา (Secondary outcome)

1. ผลข้างเคียง (Side effect) จากการทา 7% Ectoine ครีมเทียบกับทา Placebo

2. ช่วงเวลาการวินิจฉัยก่อนการกลับเป็นซ้ำ (Time to relapse) ระหว่าง 7% Ectoine ครีม เทียบกับ Placebo

วิธีการประเมินผล

วิธีการประเมินผล จะทำการประเมิน 5 วิธีคือ

1. SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI) (38)

เป็นการประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยผื่นผิวหนังชีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณช่วงคะแนนอยู่ระหว่าง 0-60 คะแนน โดยจะทำการประเมินดังนี้

1.1 บริเวณของใบหน้าถูกแบ่งออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่ จมูก หน้าผาก แก้มซ้าย และแก้มขวา โดยจะให้คะแนนในการกระจายของรอยโรคแต่ละส่วน (Extension)

1. จมูก (รวมไปถึงร่องแก้ม)
2. หน้าผาก (รวมไปถึงบริเวณคิ้วและเปลือกตาบน)
3. แก้มซ้าย (รวมไปถึงบริเวณหนังตาล่าง หู และคางฝั่งซ้าย)
4. แก้มขวา (รวมไปถึงบริเวณหนังตาล่าง หู และคางฝั่งขวา)

สามารถแบ่งขอบเขตตามรูป

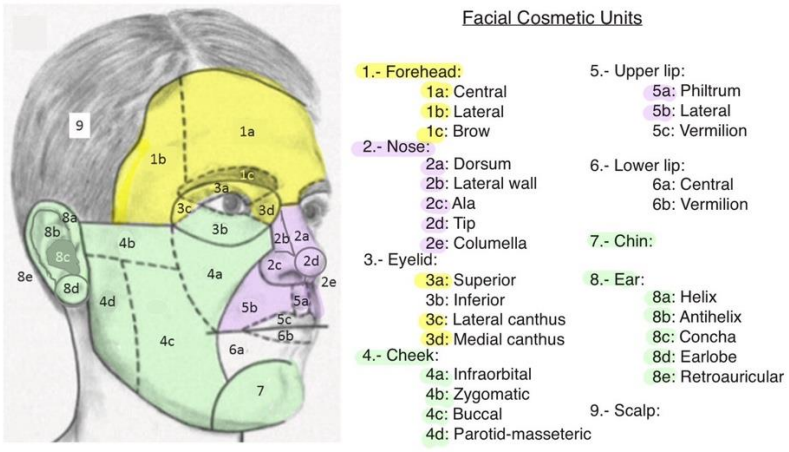


Figure 1 Main facial cosmetic units and subunits.

ภาพประกอบ 11 อ้างอิงในการแบ่งส่วนของใบหน้าตาม Facial cosmetic unit[63]

ซึ่งการประเมิน extension จะวัดขนาดของผื่นด้านกว้างที่สุดและด้านยาวที่สุดที่มองเห็นด้วยตาและเทียบกับพื้นที่นั้นๆซึ่งจะวัดด้วยไม้บรรทัดโดยจะคิดเป็นร้อยละออกมา

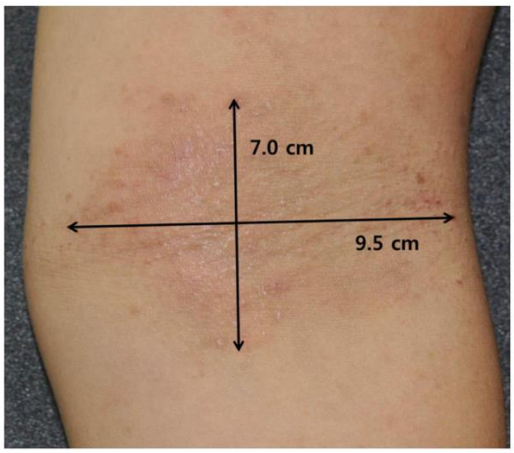


Figure 2 Measurement of the size of lesions using the Atopic Dermatitis Antecubital Severity score. The size of this lesion is determined as 8.25 cm, average of the maximum diameter (9.5 cm), and largest diameter perpendicular to it (7.0 cm)

ภาพประกอบ 12 ตัวอย่างการวัดรอยโรคด้วยไม้บรรทัด[64]

หลังจากประเมินร้อยละได้จะนำมาให้คะแนน

No visible lesions = 0

1-9% = 1

10-29% = 2

30-49% = 3

50-69% = 4

70-89% = 5

90-100% = 6

1.2 ประเมินความรุนแรงของผื่น

1.2.1.ลักษณะที่พบ (Presentation pattern)

No visible lesions = 0

Few small scattered patches = 1

Multiple and/or clustered patches = 2

Large and/or confluent patches = 3

1.2.2.ความขุย (Scale)

None = 0

Tiny scales = 1

Medium-size thicker scales = 2

Large, thickened scales = 3

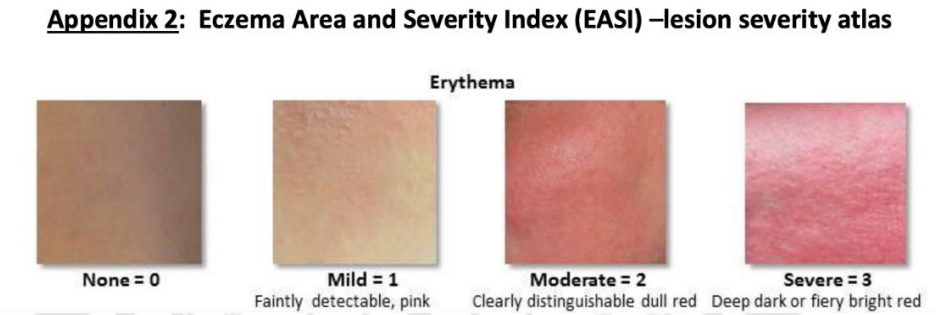
1.2.3.ความแดง (Erythema)

None = 0

Pink = 1

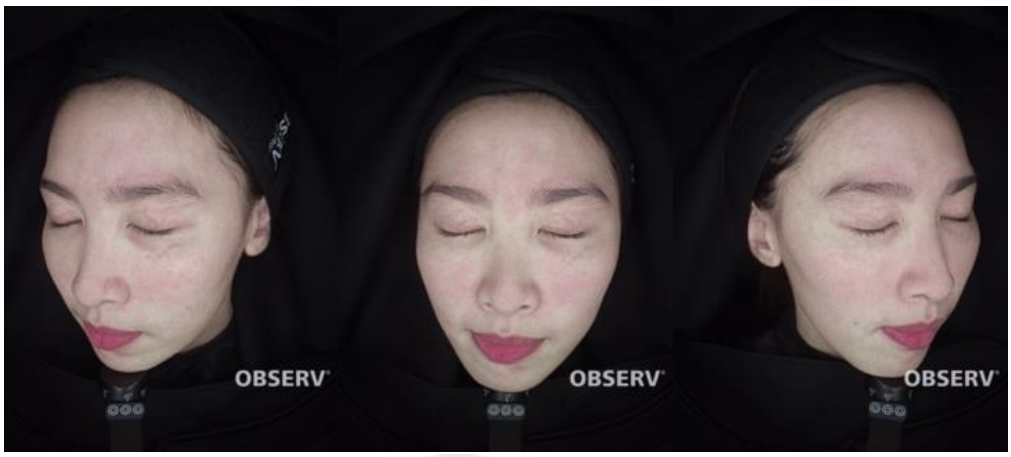
Pink-red = 2

Intense red = 3



ภาพประกอบ 13 รูปอ้างอิงระดับความแดงจากการประเมิน Eczema area and severity index (EASI score)

โดยจะตรวจสอบความแดงด้วยเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X มีความเที่ยงตรงกว่าทั้งแสงและมีโหมดเพื่อปรับดูความแดงของผิว ซึ่งภาพประเมินความแดงจะได้ผลลัพธ์ทางด้านตรง ซ้าย 45 องศา และขวา 45 องศา ดังนี้



ภาพประกอบ 14 ตัวอย่างการถ่ายภาพเพื่อดูความแดงด้วยกล้อง OBSERVX520

1.3 สูตร

Nose = Extension + Presentation pattern + Scale + Erythema

Forehead = Extension + Presentation pattern + Scale + Erythema

Left Cheek = Extension + Presentation pattern + Scale + Erythema

Right Cheek = Extension + Presentation pattern + Scale + Erythema

1.4 นำผลรวมคะแนนที่คำนวณได้ในแต่ละบริเวณมารวมกันจะสามารถแบ่งความรุนแรงดังนี้

1-14 Mild

15-29 Moderate

30-44 Severe

>45 Very severe

2. Relapse

แพทย์ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้ประเมิน โดยประเมินจาก Investigator's global assessment $\geq$ 2 จะถือว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำ (Relapse)

3. Complete remission

แพทย์ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้ประเมิน โดยประเมินในระยะเฉียบพลัน ด้วย SEDASI ที่ 2 (T1) หรือ 4 (T2) สัปดาห์หลังการรักษา หาก Investigator's global assessment=0 จะถือว่ามีการหายของระยะเฉียบพลัน (Complete remission)

4. Clinical improve

แพทย์ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้ประเมิน โดยประเมินในระยะเฉียบพลัน ด้วย SEDASI ที่ 2 (T1) หรือ 4 (T2) สัปดาห์หลังการรักษา หาก Investigator's global assessment <2 จะถือว่ามีการดีขึ้นของระยะเฉียบพลัน (Clinical improve)

5. Investigator's global assessment

การประเมินที่ศูนย์ผิวหนัง

แพทย์ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้ประเมิน จากการเปรียบเทียบด้วยเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X มุมซ้าย 45 องศา และขวา 45องศา และหน้าตรง โดยประเมินจากขนาดของรอยโรคที่เหลือในระยะเฉียบพลัน และรอยโรคที่กลับมาเป็นซ้ำในระยะสงบ

ภาพประกอบ 15 ตัวอย่างการถ่ายภาพด้วยกล้อง OBSERVX520

- หากในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน เปรียบเทียบด้วยภาพถ่ายก่อนรักษา (T0) และสัปดาห์ที่ 2 (T1) หรือ 4 (T2) หลังการรักษา

เกณฑ์การให้คะแนนในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear)

- 1 คะแนน ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 4 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือเท่ากับ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ มากกว่า baseline

- หากในผู้ป่วยระยะโรคสงบ เปรียบเทียบด้วยภาพถ่ายที่ หลังการรักษาในระยะเฉียบพลัน สัปดาห์ที่ 2 (T1) หรือ 4 (T2) กับสัปดาห์ที่ 8 (T3),12 (T4) และ 16 (T5)

เกณฑ์การให้คะแนนในผู้ป่วยระยะโรคสงบ

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear), ไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำ

- 1 คะแนน ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 4 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบรอยโรคกำเริบมากกว่า baseline

การประเมินผ่าน Line official

แพทย์ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้ประเมิน จากการเปรียบเทียบด้วยภาพจากกล้องหลังของโทรศัพท์ส่วนตัวผู้ป่วยห่างจากหน้าประมาณ 30 เซนติเมตร ไม่ผ่านฟิลเตอร์ (Filter) มุมซ้าย 45 องศา และขวา 45องศา และหน้าตรง ในที่เป็นแสงธรรมชาติช่วงกลางวัน โดยจะมีการสอนการ

ตั้งกล้องถ่ายภาพรวมไปถึงผู้ป่วยสาธิตการถ่ายภาพให้ผู้ทำวิจัยตรวจสอบดูอีกครั้ง ซึ่งเมื่อผู้ป่วยถ่ายรูปส่งมาให้แพทย์ผู้ทำวิจัยจะประเมินจากขนาดของรอยโรคที่เหลือ

- หากในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน จะเปรียบเทียบกับภาพถ่ายก่อนรักษา (T0)

<u>เกณฑ์การให้คะแนนในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน</u>

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear)

- 1 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 4 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ มากกว่า baseline

- หากในผู้ป่วยระยะโรคสงบ เปรียบเทียบด้วยภาพถ่ายที่ หลังการรักษาในระยะเฉียบพลัน สัปดาห์ที่ 2 (T1) หรือ 4 (T2)

<u>เกณฑ์การให้คะแนนในผู้ป่วยระยะโรคสงบ</u>

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear), ไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำ

- 1 คะแนน ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline

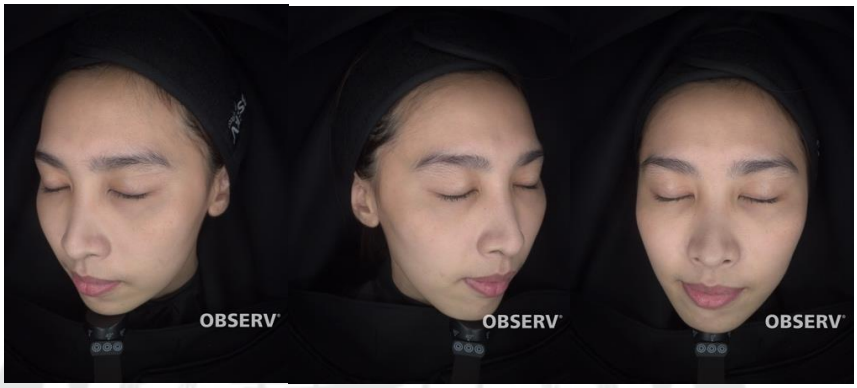
- 4 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบรอยโรคกำเริบมากกว่า baseline

6. Patient's global assessment

การประเมินที่ศูนย์ผิวหนัง

ผู้ป่วยจะเป็นผู้ประเมิน จากการเปรียบเทียบด้วยเครื่องวิเคราะห์ใบหน้า OBSERV52X มุมซ้าย 45 องศา และขวา 45องศา และหน้าตรง โดยประเมินจากขนาดของรอยโรคที่เหลือในระยะเฉียบพลัน และรอยโรคที่กลับมาเป็นซ้ำในระยะสงบ



ภาพประกอบ 16 ตัวอย่างการถ่ายภาพด้วยกล้อง OBSERVX520

- ในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน เปรียบเทียบด้วยภาพถ่ายก่อนรักษา (T0) และสัปดาห์ที่ 2 (T1) หรือ 4 (T2) หลังการรักษา

<u>เกณฑ์การให้คะแนนในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน</u>

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear)

- 1 คะแนน ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 4 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือเท่ากับ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ มากกว่า baseline

- ในผู้ป่วยระยะโรคสงบ เปรียบเทียบด้วยภาพถ่ายที่ หลังการรักษาในระยะเฉียบพลัน สัปดาห์ที่ 2 (T1) หรือ 4 (T2) กับสัปดาห์ที่ 8 (T3),12 (T4) และ 16 (T5)

<u>เกณฑ์การให้คะแนนในผู้ป่วยระยะโรคสงบ</u>

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear), ไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำ

- 1 คะแนน ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 4 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบรอยโรคกำเริบมากกว่า baseline

การประเมินผ่าน Line official

ผู้ป่วยจะเป็นผู้ประเมิน จากการเปรียบเทียบขนาดรอยโรคด้วย 1. เปรียบเทียบจากรอยโรคจริงที่ผู้ป่วยสังเกตุได้ด้วยตา 2.ภาพจากกล้องหลังของโทรศัพท์ส่วนตัว ผู้ป่วยห่างจากหน้าประมาณ 30 เซนติเมตร ไม่ผ่านฟิลเตอร์ (Filter) มุมซ้าย 45 องศา และขวา 45 องศา และหน้าตรง ในที่เป็นแสงธรรมชาติช่วงกลางวัน โดยจะมีการสอนการตั้งกล้องถ่ายภาพรวมไปถึงผู้ป่วยสาธิตการถ่ายภาพให้ผู้ทำวิจัยตรวจสอบดูอีกครั้ง หลังจากประเมินแล้วผู้ป่วยสามารถให้คะแนนได้ดังนี้

- หากเป็นในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน จะเปรียบเทียบกับภาพถ่ายก่อนรักษา (T0)

<u>เกณฑ์การให้คะแนนในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน</u>

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear)

- 1 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 4 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบรอยโรคหลงเหลือ มากกว่า baseline

- หากเป็นในผู้ป่วยระยะโรคสงบ เปรียบเทียบด้วยภาพถ่ายที่ หลังการรักษาในระยะเฉียบพลัน สัปดาห์ที่ 2 (T1) หรือ 4 (T2)

<u>เกณฑ์การให้คะแนนในผู้ป่วยระยะโรคสงบ</u>

- 0 คะแนน ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear), ไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำ

- 1 คะแนน ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline

- 2 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline

- 3 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 4 คะแนน พบการกลับมาเป็นซ้ำ 100% เปรียบเทียบกับ baseline

- 5 คะแนน พบรอยโรคกำเริบมากกว่า baseline

7. Side effect

มีการรวบรวมอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระหว่างช่วงการศึกษา ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงานอาการ รวมถึงจากการสอบถามและการประเมินของแพทย์ผู้วิจัยในวันที่นัดติดตาม หากผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดผลข้างเคียงขึ้นสามารถมาพบผู้วิจัยได้ก่อนนัดเพื่อบันทึกผลข้างเคียงเหล่านั้นไว้ในเอกสารบันทึกข้อมูลประจำตัวของผู้ป่วย (case record form) ได้แก่

- อาการระคายเคือง
- แสบร้อน

- รูขุมขนอักเสบ (Folliculitis)
- คัน
- แดง
- เส้นเลือดฝอย (Telangiectasia)
- รอยแตกลาย (Striae)
- สิว (Acne)
- ขนขึ้นผิดปกติ (Hypertrichosis)
- สีผิวผิดปกติ (Pigment alternation)

การประเมิน	สัปดาห์ที่ 0 T0	Online วันจันทร์. พุธ. ศุกร์	สัปดาห์ที่ 2 T1	Online วันจันทร์. พุธ. ศุกร์	สัปดาห์ที่ 4,8,12 T2-4	Online วันพุธ	สัปดาห์ที่ 16 T5
ข้อมูลทั่วไปและประวัติวิถีชีวิต	/						
การถ่ายรูป	/	/	/	/	/	/	/
Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI)	/	/	/	/	/	/	/
Investigator's global assessment (IGA)		/	/	/	/	/	/
Patient's global assessment (PGA)		/	/	/	/	/	/
อาการข้างเคียง		/	/	/	/	/	/

การเก็บข้อมูลและการจัดการข้อมูล (Data collection and management)

ข้อมูลของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย 40 รายหลังเก็บรวบรวมข้อมูลจากเอกสารบันทึกข้อมูลประจำตัวของผู้ป่วย (case record form) และแบบสอบถาม จะได้รับการบันทึกลงในโปรแกรม Microsoft excel โดยข้อมูลทั้งหมดจะได้รับการตรวจสอบและแก้ไขให้ถูกต้องก่อนนำไปวิเคราะห์ต่อ ไฟล์ข้อมูลทั้งหมดจะได้รับการบันทึกไว้ในคอมพิวเตอร์ส่วนตัวของแพทย์ผู้วิจัยโดยมี

รหัสป้องกันผู้อื่นในการเข้าถึงข้อมูล หลังสิ้นสุดการวิจัย ไฟล์ข้อมูลจะถูกเก็บไว้เป็นเวลา 10 ปี หลังจากนั้นข้อมูลจะถูกทำลาย สำหรับเอกสารข้อมูลวิจัยที่เป็นรูปแบบกระดาษจะถูกเก็บไว้ต่อเป็นเวลา 10 ปี ในที่เก็บที่มีการป้องกันแน่นหนาโดยมีเพียงแพทย์ผู้วิจัยเท่านั้นที่สามารถเปิดออกได้ และจะมีการทำลายเอกสารเมื่อครบ 10 ปีเช่นกัน

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผู้วิจัยได้รวบรวมข้อมูลนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม STATA version16 กำหนดนัยสำคัญที่ระดับ $p < 0.05$ มีรายละเอียดในแต่ละข้อมูลดังนี้

<u>สถิติเชิงพรรณา</u> ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร (Baseline characteristics)

1. ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) รายงานผลเป็นความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (percentage)

2. ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) กรณีที่มีการกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) จะรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) แต่ในกรณีที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ (non-normal distribution) จะรายงานผลเป็นมัธยฐาน (median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Interquartile range, IQR)

<u>สถิติเชิงอนุมาน</u>

1. เปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ที่มีระยะเวลาต่าง ๆ กัน อย่างค่าเฉลี่ยต่าง ๆ ของ 2 กลุ่ม ระหว่าง 1% Hydrocortisone กับ 7% Ectoine สัปดาห์ที่ 0, 2 หรือ 4 ใช้ Student t test หรือ Mann Whitney U test ผลลัพธ์ที่ได้คือ p-value

- SEDASI
- IGA และ PGA

2. ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ที่มีระยะเวลาต่าง ๆ กัน อย่างค่าเฉลี่ยต่าง ๆ ของ 2 กลุ่มระหว่าง 7% Ectoine ครีม และ Placebo สัปดาห์ 2 หรือ 4,8,12และ 16 (difference of the mean value between 2 groups) กับระยะเวลา baseline ใช้ Linear mixed models analysis

- SEDASI
- IGA และ PGA

3. ข้อมูล (Categorical data) ใช้สถิติ Chi square test หรือ Fisher exact test ผลลัพธ์ที่ได้คือ p-value และ Relative risk

a. Side effect, Clinical remission, Clinical improve และ Relapse rate

4. ระยะเวลาตั้งแต่วันที่เริ่มการรักษารอยโรค จนถึงวันที่รอยโรคหาย (Time to remission) และ ระยะเวลาตั้งแต่วันที่รอยโรคหายจนถึงวันที่รอยโรคกลับมากำเริบ (Time to relapse) ใช้ Cox proportional hazard regression analysis ผลลัพธ์ที่ได้คือ adjusted Hazard ratio และ 95%C.I.

จริยธรรมงานวิจัย (Ethical consideration)

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒว่าขั้นตอนต่าง ๆ ของงานวิจัยนี้ ถูกต้องตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ระยะเวลาดำเนินงานวิจัย

ตลอดโครงการ ตั้งแต่ กุมภาพันธ์ 2566 ถึง กุมภาพันธ์ 2566 รวมเวลา 12 เดือน

ระยะเวลาที่การเก็บข้อมูล ประมาณตั้งแต่ กรกฎาคม 2566 ถึง ธันวาคม 2566 รวมเวลา 5 เดือน

กิจกรรม	เดือน								
	ก.พ. 66	มี.ค. 66	เม.ย 66	พ .ค . 66	มิ.ย. 66	ก.ค.- ธ.ค.66	ม.ค. 67	ก.พ. 67	มี.ค. 67
1.วางแผนโครงร่างงานวิจัยบท1-3	/								
2.สอบปากเปล่าโครงร่างงานวิจัย (Proposal)			/						
3.ส่งคำขอต่อคณะกรรมการจริยธรรม			/	/					
4.ส่งขอทุน			/	/					

กิจกรรม	เดือน
5.ได้ผลการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรม	/
6.เริ่มรับประกาศอาสาสมัคร (Recruitment)	/
7.ดำเนินการวิจัย	/ /
8.สรุปผลงานวิจัย	/
9.สอบจบงานวิจัย	/
10.ส่งตีพิมพ์งานวิจัย	/

งบประมาณ

ค่าใช้จ่าย	จำนวนเงิน (บาท)
Active phase	
1.ค่ายา Resiskin (20 คน, 10g/200 บาท)	4,000
2,ค่ายา 1% Hydrocortisone (20 คน, 10g/30 บาท)	600
3.ค่ายา 0.1%Triamcenolone acetate (40 คน/40 บาท)	1,600
Maintenance phase	
1.ค่า Placebo (20 คน, 30g/10 บาท)	400
2.ค่ายา Resiskin (20 คน, 30g/600 บาท)	24,000
Active phase	
1.ค่ายา Resiskin (10g)	30
2,ค่ายา 1% Hydrocortisone (10g)	30
3.ค่ายา 0.1%Triamcenolone acetate (10g)	30
Maintenance phase	
1.ค่า Placebo (10g)	70
2.ค่ายา Resiskin (10g)	70

ค่าใช้จ่าย	จำนวนเงิน (บาท)
ด้านอุปกรณ์	
❖ ค่าเอกสาร	5,000
❖ ค่าสถานที่	20,000
❖ ค่าอุปกรณ์	15,000
ค่าตีพิมพ์วิจัย	100,000
ด้านบุคลากร	
1.ค่าเดินทางผู้เข้าร่วมวิจัย (250/ครั้ง/คน (6 ครั้ง)	60,000
2.ค่าตอบแทนผู้ช่วยวิจัย (2 คน)	20,000
ค่าใช้จ่ายจำนวนเงิน	220,000 (สองแสนสองหมื่นบาทถ้วน)

แหล่งที่มาของเงินทุน

บริษัท Qualisk

บทที่ 4
ผลการวิจัย

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ 1% Hydrocortisone เทียบกับ 7% Ectoine ครีม ในการรักษาโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะเฉียบพลัน และการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้7% Ectoine ครีม กับ Placebo ในการรักษาโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะโรคสงบ โดยเป็นการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีการปิดสองทาง โดยโครงการวิจัยนี้ได้รับการรับรองด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลถูกแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนหลักดังนี้:

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลการประเมินรอยโรค ของอาสาสมัครก่อนเริ่มการรักษา
2. การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงรอยโรคหลังได้รับการรักษา
3. การตรวจสอบอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกิดขึ้นระหว่างการเข้าร่วมโครงการ

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกก่อนการรักษาของอาสาสมัคร

อาสาสมัครที่ผ่านการคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัยอายุ 18 ปีเป็นต้นไป และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะเฉียบพลัน รวมทั้งสิ้น จำนวน 40 คน อยู่กลุ่มที่ได้รับ1% Hydrocortisone จำนวน 20 คน และกลุ่มที่ได้รับ7% Ectoine ครีม จำนวน 20 คน ทั้งนี้ในระหว่างดำเนินโครงการวิจัย มีอาสาสมัครที่ออกจากโครงการทั้งสิ้นจำนวน 8 คน โดยที่อยู่ในกลุ่ม

-1% Hydrocortisone จำนวน 2คน

- รักษารอยโรคระยะเฉียบพลันไม่หาย 2 คน

-7% Ectoine ครีม 6 จำนวน

- รักษารอยโรคระยะเฉียบพลันไม่หาย 1 คน
- ไม่สะดวกมาติดตามการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังฯ 5 คน

ดังนั้นจะเหลืออาสาสมัครโรคผิวหนังชนิดซีบอเรอิคเดอมาไตติสบริเวณใบหน้าระดับน้อยถึงปานกลางในระยะโรคสงบ จำนวน 32 คน อยู่กลุ่มที่ได้รับ 7% Ectoine ครีม จำนวน 16 คน

และกลุ่มที่ได้รับ Placebo จำนวน 16 คน ทั้งนี้ในระหว่างดำเนินโครงการวิจัย มีอาสาสมัครที่ออกจากโครงการทั้งสิ้นจำนวน 2 คน โดยที่อยู่ในกลุ่ม

-7% Ectoine ครีม 1 จำนวน

-ไม่สะดวกมาติดตามการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังฯ 2 คน

ตาราง 13 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในช่วงระยะเฉียบพลัน

ข้อมูลพื้นฐาน	**กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 1% Hydrocortisone (N=20)**	**กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 7% Ectoine (N=20)**	P-value
เพศ (จำนวน,ร้อยละ)			
เพศชาย	15(75.00%)	12(60.00%)	0.311
เพศหญิง	5(25.00%)	8(40.00%)	
อายุ (ค่ามัธยฐาน,ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	30.5(29.0,38.5)	33(28.0,36.5)	0.978
โรคประจำตัว (จำนวน,ร้อยละ)			
มี	4(20.00%)	4(20.00%)	1.000
ประเภทโรคประจำตัว			
ภูมิแพ้	3(15.00%)	1(5.00%)	0.605
ความดัน	0(0.00%)	1(5.00%)	1.000
เบาหวาน	1(5.00%)	1(5.00%)	1.000
ไขมันสูง	0(0.00%)	2(10.00%)	0.487
ระยะห่างในการกำเริบ (สัปดาห์)	3.70±2.89	2.80±2.21	0.280
ประวัติในการรักษา			
เคย	8(40.00%)	9(45.00%)	0.749
SEDASI score	11.75±5.40	9.25±4.82	0.131

จากตารางในด้านลักษณะทางประชากรของระยะเฉียบพลัน พบว่า ข้อมูลการกระจายตัวของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยใกล้เคียงกัน โดยจะแบ่งออกเป็น เพศ อายุ โรคประจำตัว ระยะห่างการกำเริบประวัติในการรักษา และ SEDASI score

กลุ่มที่ได้รับ 1% hydrocortisone มีจำนวนเพศชาย 15 ราย (75%) และเพศหญิง 5 ราย (25%) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับครีม 7% ectoine มีจำนวนเพศชาย 12 ราย (60%) และเพศหญิง 8 ราย (40%) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันแล้วไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.311$) แสดงให้เห็นถึงการกระจายของเพศที่ใกล้เคียงกันระหว่างสองกลุ่มทดลอง

ค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่ม1% hydrocortisone เท่ากับ 30.5 ปี ค่าพิสัยระหว่าง ควอไทล์ คือ 29.8,38.5 ปี ส่วนในกลุ่ม7% ectoine เท่ากับ 33 ปี ค่าพิสัยระหว่าง ควอไทล์ คือ 28,36.5 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.9784$) แสดงให้เห็นว่าอายุเฉลี่ยของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มอยู่ในช่วงวัยผู้ใหญ่ตอนต้นถึงกลาง และมีลักษณะใกล้เคียงกัน

เมื่อพิจารณาประวัติโรคร่วม (underlying disease) พบว่าในทั้งสองกลุ่มมีผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วม จำนวน 16 ราย (80%) และมีโรคร่วมจำนวน 4 ราย (20%) เท่ากัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.000$)

เมื่อพิจารณาประเภทของโรคร่วมที่พบในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับ 1% hydrocortisone มีผู้ป่วยที่เป็นโรค allergic rhinitis จำนวน 3 ราย (15%) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) จำนวน 1 ราย (5%) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ 7% ectoine มีผู้ป่วยที่เป็นโรค allergic rhinitis จำนวน 1 ราย (5%) ความดันโลหิตสูงจำนวน 1 ราย (5%) เบาหวาน 1 ราย (5%) และไขมันในเลือดสูง 2 ราย (10%) เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของการกระจายโรคร่วมระหว่างกลุ่ม พบว่าไม่มีชนิดของโรคร่วมใดที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ allergic rhinitis ($p = 0.605$), hypertension ($p = 1.000$), diabetes mellitus ($p = 1.000$) และ dyslipidemia ($p = 0.487$)

สำหรับช่วงห่างของของระยะเฉียบพลัน (interval of active phase) กลุ่ม 1%hydrocortisone มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 3.7 สัปดาห์ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ±2.89 ส่วนกลุ่ม7% ectoine มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 2.8 สัปดาห์ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ±2.21 แม้กลุ่มหลังจะมีระยะเวลาการเป็นโรคสั้นกว่า แต่การเปรียบเทียบทางสถิติพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.2801$)

ในด้านประวัติการได้รับการรักษามาก่อน พบว่ากลุ่ม1% hydrocortisone มีอาสาสมัครที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 12 ราย (60%) และเคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 8

ราย (40%) ขณะที่กลุ่ม7% ectoine มีอาสาสมัครที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 11 ราย (55%) และเคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 9 ราย (45%) โดยไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.749)

สำหรับคะแนน SEDASI (Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index) ซึ่งใช้ประเมินระดับความรุนแรงของโรค ณ วันที่เริ่มต้นการรักษา (Day 0) พบว่ากลุ่ม1% hydrocortisone มีค่าเฉลี่ย 11.75 (±5.40) ขณะที่กลุ่ม7% ectoine มีค่าเฉลี่ย 9.25 (±4.82) เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติแล้วพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.131) แสดงให้เห็นว่าทั้งสองกลุ่มมีระดับความรุนแรงของโรคที่ใกล้เคียงกันก่อนเริ่มการรักษา

ตาราง 14 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในช่วงระยะโรคสงบ

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 7% Ectoine (N=16)	กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Placebo (N=16)	P-value
เพศ (จำนวน,ร้อยละ)			
เพศชาย	13(81.25%)	10(62.5%)	0.433
เพศหญิง	3(18.75%)	6(37.5%)	
อายุ (ค่ามัธยฐาน,ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)	29.5(27.5,33.0)	34(29.5,40.0)	0.038*
โรคประจำตัว (จำนวน,ร้อยละ)			
มี	3(18.75%)	2(12.50%)	1.000
ประเภทโรคประจำตัว			
ภูมิแพ้	1(6.25%)	1(6.25%)	1.000
ความดัน	1(6.25%)	0(0.00%)	1.000
เบาหวาน	0	1(6.25%)	1.000
ไขมันสูง	2(12.50%)	0(0.00%)	0.484
ระยะห่างในการกำเริบ (สัปดาห์)	2(2,4)	3(2,4)	0.751
ประวัติในการรักษา			0.723
เคย	8(50.00%)	7(43.75%)	
SEDASI score	3.88±1.67	3.88±2.92	1.000
IGA	1(0,1)	1(0,1)	0.267
PGA	1(0,1)	0.5(0,1)	0.540

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยระยะโรคสงบ

จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในระยะเฉียบพลันและมีอาการทุเลาจนเข้าสู่เกณฑ์โรคสงบ ได้มีผู้ป่วยจำนวน 32 รายที่สามารถเข้าสู่ระยะติดตามผลในช่วงโรคสงบ โดยผู้วิจัยได้แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยครีม 7% Ectoine จำนวน 16 ราย และกลุ่มที่ได้รับครีม Placebo จำนวน 16 ราย

เมื่อพิจารณาด้านเพศ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับครีม Ectoine มีอาสาสมัครเพศชายจำนวน 13 ราย (81.25%) และเพศหญิงจำนวน 3 ราย (18.75%) ในขณะที่กลุ่ม Placebo มีเพศชายจำนวน 10 ราย (62.5%) และเพศหญิงจำนวน 6 ราย (37.5%) การเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.433$) แสดงให้เห็นว่าการกระจายของเพศค่อนข้างสม่ำเสมอระหว่างกลุ่ม

ค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่ม Ectoine เท่ากับ 29.5 ปี (ช่วงพิสัยระหว่างควอไทล์: 27.5 – 33 ปี) ขณะที่กลุ่ม Placebo มีค่ามัธยฐานที่สูงกว่าอย่างชัดเจน คือ 34 ปี (ช่วงพิสัยระหว่างควอไทล์: 29.5 – 40 ปี) ซึ่งเมื่อทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบแล้ว พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0377$) แสดงให้เห็นว่ากลุ่ม Placebo มีแนวโน้มที่จะเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า

ในด้านของโรคร่วม (underlying disease) กลุ่ม Ectoine มีอาสาสมัครที่ไม่มีโรคร่วม 13 ราย (ร้อยละ 81.25) และมีโรคร่วม 3 ราย (ร้อยละ 18.75) ขณะที่กลุ่ม Placebo มีผู้ไม่มีโรคร่วม 14 ราย (ร้อยละ 87.5) และมีผู้มีโรคร่วมเพียง 2 ราย (ร้อยละ 12.5) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบแล้วไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 1.000$) เมื่อพิจารณาประเภทของโรคร่วม (type of underlying disease) ในกลุ่มที่ได้รับครีม 7% Ectoine และกลุ่มที่ได้รับ Placebo พบว่าทั้งสองกลุ่มมีผู้ป่วยที่มีโรคร่วมใกล้เคียงกัน ในกลุ่มที่ได้รับครีม 7% Ectoine พบอาสาสมัครที่มีโรค allergic rhinitis จำนวน 1 ราย (6.25%), โรค hypertension 1 ราย (6.25%) และโรค dyslipidemia จำนวน 2 ราย (12.5%) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Placebo พบอาสาสมัครที่มีโรค allergic rhinitis 1 ราย (6.25%) และโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) 1 ราย (6.25%) แต่ไม่พบผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงหรือไขมันในเลือดสูงในกลุ่มนี้เมื่อเปรียบเทียบการกระจายตัวของโรคร่วมแต่ละชนิดระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่มีชนิดใดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ Allergic rhinitis ($p = 1.000$), Hypertension ($p = 1.000$), Diabetes mellitus ($p = 1.000$) และ Dyslipidemia ($p = 0.484$)

สำหรับช่วงห่างของของระยะเฉียบพลัน (interval of active phase) พบว่ากลุ่ม Ectoine มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการเป็นอยู่ที่ 2 สัปดาห์ ค่าพิสัยระหว่าง ควอไทล์ คือ 2,4) ส่วนกลุ่ม Placebo อยู่ที่ 3 สัปดาห์ ค่าพิสัยระหว่าง ควอไทล์ คือ 2,4 โดยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.7505)

เมื่อพิจารณาประวัติการได้รับการรักษาก่อนหน้านี้ พบว่ากลุ่ม Ectoine มีอาสาสมัครที่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 8 ราย (50%) และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนอีก 8 ราย (50%) ขณะที่กลุ่ม Placebo มีผู้ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 7 ราย (43.75%) และไม่เคยรักษามาก่อนจำนวน 9 ราย (56.25%) โดยไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (p = 0.723)

ในด้านการประเมินความรุนแรงของโรค ณ วันที่เริ่มต้นการรักษาในระยะโรคสงบ (Day 0) โดยใช้แบบประเมิน SEDASI พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากัน คือ 3.88 (กลุ่ม Ectoine ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = ±1.67, กลุ่ม Placebo ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = ±2.92) แสดงให้เห็นถึงความรุนแรงของโรคที่ใกล้เคียงกันก่อนเริ่มการรักษาในระยะนี้ (p = 1.000)

นอกจากนี้ การประเมินระดับความรุนแรงทางคลินิกโดยใช้คะแนน IGA (Investigator's Global Assessment) พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ย IGA เท่ากันคือ 1 (ช่วงพิสัยระหว่างควอไทล์: 0–1) และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.2673) ส่วนคะแนน PGA (Patient Global Assessment) พบว่ากลุ่ม Ectoine มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1 (ช่วงพิสัยระหว่างควอไทล์: 0–1) ขณะที่กลุ่ม Placebo มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 0.5 (ช่วงพิสัยระหว่างควอไทล์: 0–1) ซึ่งแม้ว่าคะแนนของกลุ่ม Placebo จะต่ำกว่าเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.5398)

โดยสรุป ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มในระยะโรคสงบมีความใกล้เคียงกันในหลายปัจจัยหลัก ยกเว้นในด้านอายุที่กลุ่ม Placebo มีอายุมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ตอนที่ 2 ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล

1. ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูลในระยะเฉียบพลัน

ตาราง 15 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ SEDASI score ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

SEDASI	7%Ectoine (N=20)	P-value	Remission person	1% Hydrocortisone (N=20)	P-value	Remission person	P-value **เปรียบเทียบ 2กลุ่ม**
D0	9.25±4.82	Ref	0	11.75±5.40	Ref	0	0.622
D14	6.80±4.01	0.019	9	5.50±3.10	<0.001	11	
D28	6.06±3.45	0.002	10	4.76±4.04	<0.001	17	
D42	5.18±5.06	0.001	13	5.82±3.97	<0.001	18	

1.1 **คะแนน** SEDASI (Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index)

ในระยะเฉียบพลันของโรค ได้มีการประเมินผลการรักษาโดยใช้คะแนน SEDASI ที่ Day 0, 14, 28 และ 42 โดยเปรียบเทียบทั้งภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่มทดลอง 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับครีม 7% Ectoine และกลุ่มที่ได้รับครีม 1% Hydrocortisone

ที่ baseline (Day 0) พบว่าคะแนนเฉลี่ย SEDASI ของกลุ่ม7% Ectoine อยู่ที่ 9.25 ± 4.82 และกลุ่ม 1% Hydrocortisone เท่ากับ 11.75 ± 5.40 โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.622$) แสดงให้เห็นว่าทั้งสองกลุ่มมีความรุนแรงของโรคที่ใกล้เคียงกันก่อนเริ่มการรักษา

เมื่อเข้าสู่ Day 14 พบว่าคะแนนเฉลี่ย SEDASI ลดลงในทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่ม7%Ectoine ลดลงเหลือ 6.8 ± 4.01 และกลุ่ม 1% Hydrocortisone ลดลงเหลือ 5.5 ± 3.10 ซึ่งการเปรียบเทียบกับ baseline ภายในกลุ่มพบว่าทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.019$ สำหรับ Ectoine และ $p < 0.001$ สำหรับ Hydrocortisone) อย่างไรก็ตาม

ใน Day 28 คะแนน SEDASI ของกลุ่ม Ectoine ลดลงต่อเนื่องเป็น 6.06 ± 3.45 ขณะที่กลุ่ม Hydrocortisone ลดลงเหลือ 4.76 ± 4.04 ทั้งสองกลุ่มยังคงมีความแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญ

มาถึง Day 42 กลุ่ม Ectoine มีค่าเฉลี่ย SEDASI อยู่ที่ 5.18 ± 5.06 และกลุ่ม Hydrocortisone อยู่ที่ 5.82 ± 3.97 ทั้งสองกลุ่มยังแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อการรักษาในระดับที่ดี โดยค่า p-value ภายในกลุ่มยังคงมีนัยสำคัญ (p = 0.001 และ <0.001 ตามลำดับ)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย SEDASI ระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่ม Hydrocortisone ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.620)

1.2 **การประเมินด้วย** IGA (Investigator's Global Assessment)

ตาราง 16 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ IGA score ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

IGA	7%Ectoine (N=20)		Remission person	1% Hydrocortisone (N=20)		Remission person	P-value **เปรียบเทียบ 2กลุ่ม**
D0			0			0	
D14	2.20±1.58	Ref	9	1.65±1.23	Ref	11	0.789
D28	1.63±1.36	0.014	10	1.24±1.30	0.364	17	
D42	1.36±1.86	0.027	13	2.64±1.91	0.058	18	

ในช่วงเวลาการรักษาระยะเฉียบพลัน ได้ประเมินคะแนน IGA เพื่อดูระดับความรุนแรงของโรคโดยรวมที่แพทย์ประเมิน โดยที่ Day 14 ค่าเฉลี่ยในกลุ่ม7% Ectoine เท่ากับ 2.2 ± 1.58 และในกลุ่ม 1%Hydrocortisone เท่ากับ 1.65 ± 1.23

อย่างไรก็ตาม ใน Day 28 คะแนน IGA ของกลุ่ม Ectoine ลดลงเป็น 1.63 ± 1.36 โดยพบว่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline (p = 0.014) ในขณะที่กลุ่ม Hydrocortisone ลดลงเหลือ 1.24 ± 1.30 แต่เมื่อเปรียบเทียบ baselineแล้วไม่พบความแตกต่างที่ชัดเจน (p = 0.364)

ที่ Day 42 กลุ่ม Ectoine ลดลงต่อเนื่องเหลือ 1.36 ± 1.86 โดยพบว่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.027) เมื่อเทียบกับ baseline ขณะที่กลุ่ม Hydrocortisone มีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 2.64 ± 1.91 แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.058)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย IGAI ระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่ม Hydrocortisone ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.789)

1.3 การประเมินด้วย PGA (Patient Global Assessment)

ตาราง 17 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ IGA score ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

PGA	7%Ectoine (N=20)		Remission person	1% Hydrocortisone (N=20)		Remission person	P-value **เปรียบเทียบ 2 กลุ่ม**
D0			0			0	
D14	2.05±1.88	Ref	9	1.40±1.27	Ref	11	0.590
D28	1.63±1.75	0.043	10	1.59±1.66	0.706	17	
D42	1.18±1.72	0.011	13	1.55±1.37	0.759	18	

การประเมินโดยผู้ป่วยเองในรูปแบบ PGA แสดงผลเชิงสอดคล้องกับ IGA โดยที่ Day 14 กลุ่ม Ectoine มีค่าเฉลี่ย PGA เท่ากับ 2.05 ± 1.88 ขณะที่กลุ่ม Hydrocortisone เท่ากับ 1.4 ± 1.27 (p = 0.590)

ใน Day 28 พบว่า PGA ในกลุ่ม Ectoine ลดลงเป็น 1.63 ± 1.75 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.043) ขณะที่กลุ่ม Hydrocortisone อยู่ที่ 1.59 ± 1.66 โดยไม่มีนัยสำคัญ (p = 0.706)

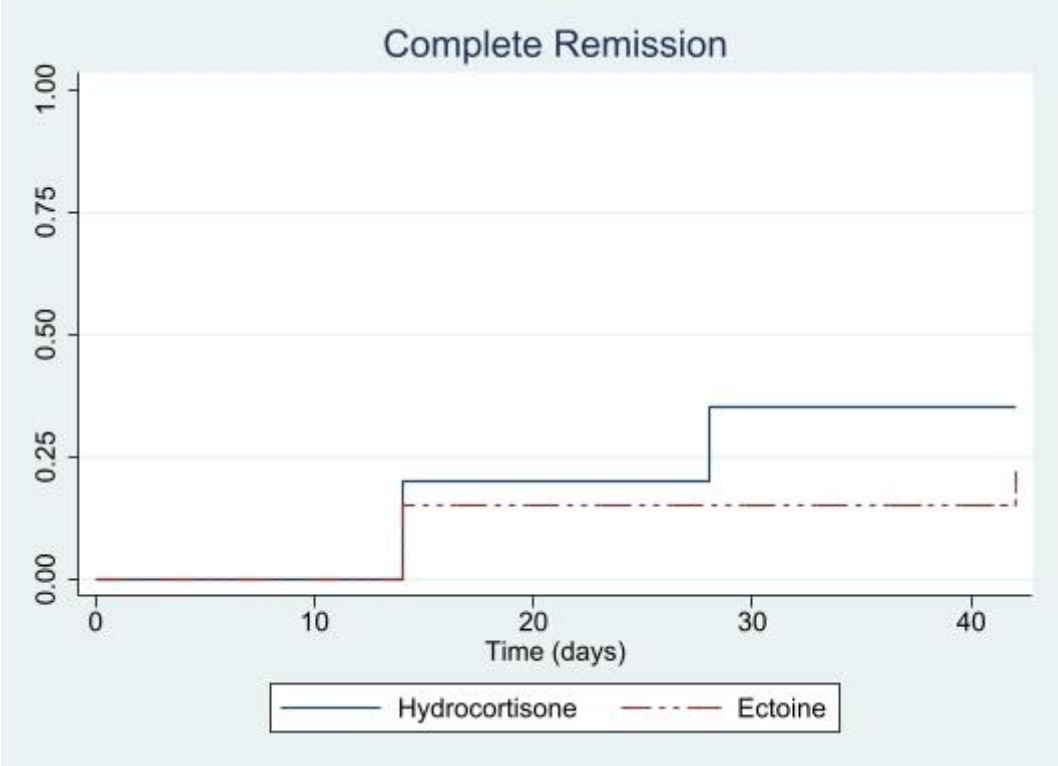
ที่ Day 42 คะแนน PGA ในกลุ่ม Ectoine ลดลงเหลือ 1.18 ± 1.72 ซึ่งยังคงมีความแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.011) ส่วนกลุ่ม Hydrocortisone อยู่ที่ 1.55 ± 1.37 (p = 0.759)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย PGA ระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่ม Hydrocortisone ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.590)

1.4 **อัตราการหายสมบูรณ์** (Complete Remission Rate)

ตาราง 18 ตารางแสดงอัตราการหาย Complete remission ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

Complete remission	7%Ectoine (N=20)		1% Hydrocortisone (N=20		p-value **เปรียบเทียบ2 กลุ่ม***
	Accumulate N	%	Accumulate N	%	
D0					
D14	3	15	4	20	0.358
D28	3	15	7	35	
D42	4	20	7	35	



ภาพประกอบ 17 Complete remission graph

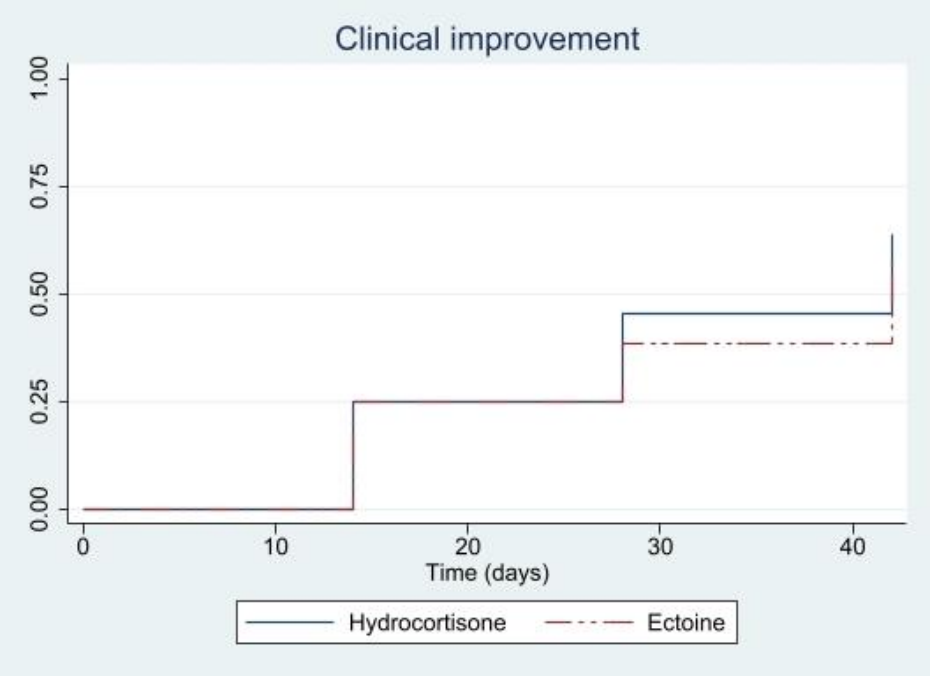
จากการติดตามในช่วงเฉียบพลัน พบว่าอัตราการหายสมบูรณ์ (IGA = 0) ของกลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 15% ใน Day 14 และ Day 28 และเพิ่มขึ้นเป็น 20% ใน Day 42 ขณะที่กลุ่ม Hydrocortisone มีอัตราการหายที่สูงกว่า โดยอยู่ที่ 20% ใน Day 14 และเพิ่มเป็น 35% ในทั้ง Day 28 และ Day 42

แม้อัตราการหายของกลุ่ม Hydrocortisone จะสูงกว่าทุกช่วงเวลา แต่เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ Log-rank test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างกลุ่ม (p = 0.358)

1.5 **อัตราการดีขึ้นทางคลินิก** (Clinical Improvement)

ตาราง 19 ตารางแสดงอัตราการหาย Clinical improve ในช่วงระยะเฉียบพลันเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

Clinical improve	7%Ectoine (N=20)		1% Hydrocortisone (N=20		p-value **เปรียบเทียบ2 กลุ่ม***
	Accumulate N	%	Accumulate N	%	
D0					
D14	5	25	5	25	0.871
D28	7	35	8	40	
D42	9	45	10	50	



ภาพประกอบ 18 Clinical improve graph

เมื่อพิจารณาอัตราการดีขึ้นทางคลินิก (Clinical improvement) พบว่า กลุ่ม Ectoine มีอัตราการดีขึ้นเพิ่มขึ้นจาก 25% (Day 14) เป็น 35% (Day 28) และ 45% (Day 42) ส่วนกลุ่ม Hydrocortisone เพิ่มขึ้นจาก 25% เป็น 40% และ 50% ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญในทุกช่วงเวลา (p = 0.871)

2. ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูลในระยะโรคสงบ

ตาราง 20 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ SEDASI score ในช่วงระยะโรคสงบเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

SEDASI	7%Ectoine (N=16)	Relapse person	P-value	Placebo (N=16)	Remission person	P-value	P-value **เปรียบเทียบ 2กลุ่ม**
D0	3.86±1.67	0		3.86±2.92	0		0.615
D28	6.5±5.58	5	0.015*	7.63±3.77	12	<0.001*	
D56	4.67±3.08	9	0.192	6.75±4.57	15	0.040*	
D84	6.6±2.88	13	0.013*	2.00±N/A	15	0.746	

2.1 การเปลี่ยนแปลงคะแนน SEDASI

ในช่วงเริ่มต้นของระยะโรคสงบ (Day 0) คะแนนเฉลี่ย SEDASI ของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกันมาก โดยกลุ่มที่ได้รับ 7% Ectoine มีค่าเฉลี่ย 3.86 ± 1.67 และกลุ่มที่ได้รับ Placebo มีค่าเฉลี่ย 3.86 ± 2.92 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 1.000)

เมื่อเข้าสู่ Day 28 พบว่าคะแนน SEDASI เพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่ม Ectoine เพิ่มเป็น 6.5 ± 5.58 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p = 0.015) และกลุ่ม Placebo เพิ่มเป็น 7.63 ± 3.77 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p < 0.001) สะท้อนการเริ่มกำเริบของโรคในผู้ป่วยบางราย

ใน Day 56 คะแนนของกลุ่ม Ectoine ลดลงเป็น 4.67 ± 3.08 ขณะที่กลุ่ม Placebo ยังคงสูงที่ 6.75 ± 4.57 โดยพบว่าความแตกต่างภายในกลุ่ม Placebo มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p = 0.040) ส่วนกลุ่ม Ectoine ไม่แตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.192)

ใน Day 84 คะแนน SEDASI ของกลุ่ม Ectoine เพิ่มเล็กน้อยเป็น 6.6 ± 2.88 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p = 0.013) ส่วนกลุ่ม Placebo มีค่าเฉลี่ยลดลงเหลือ 2 การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.746)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย SEDASIระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่ม Hydrocortisone ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.615)

2.2 **การเปลี่ยนแปลงคะแนน** IGA

ตาราง 21 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ IGA ในช่วงระยะโรคสงบเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

IGA	7%Ectoine (N=16)	Relapse person	P-value	Placebo (N=16)	Remission person	P-value	P-value **เปรียบเทียบ 2กลุ่ม**
D0	0.81±0.66	0		0.75±0.77	0		0.081
D28	1.79±1.67	5	0.014*	3.38±1.63	12	<0.001*	
D56	1.89±1.62	9	0.063	2.00±0.82	15	0.056*	
D84	2.60±1.52	13	<0.001*	1±N/A	15	0.836	

คะแนน IGA ที่ Day 0 อยู่ในระดับต่ำทั้งสองกลุ่ม Ectoine 0.81 ± 0.66 และ Placebo 0.75 ± 0.77

ใน Day 28 กลุ่ม Ectoine มีคะแนนเพิ่มขึ้นเป็น 1.79 ± 1.67 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p = 0.014) ส่วนกลุ่ม Placebo เพิ่มเป็น 3.38 ± 1.63 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p < 0.0001) แสดงให้เห็นว่าความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้นในกลุ่ม Placebo อย่างชัดเจน

Day 56 กลุ่ม Ectoine มีคะแนน 1.89±1.62 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p = 0.063) ส่วนกลุ่ม Placebo 2±0.82 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p=0.056)

Day 84 กลุ่ม Ectoine มีคะแนน 2.6±1.52 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p < 0.0001) ส่วนกลุ่ม Placebo 1 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p=0.056)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย IGA ระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่ม Hydrocortisone ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.081)

2.3 การเปลี่ยนแปลงคะแนน PGA

ตาราง 22 ตารางแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมินรอยโรคโดยใช้ PGA ในช่วงระยะโรคสงบ เปรียบเทียบ 2 กลุ่ม

PGA	7%Ectoine (N=16)	Relapse person	P-value	Placebo (N=16)	Remission person	P-value	P-value **เปรียบเทียบ 2กลุ่ม**
D0	0.63±0.62	0		0.50±0.52	0		0.085
D28	1.57±1.91	5	0.041*	2.93±1.61	12	<0.001*	
D56	1.33±1.66	9	0.063*	2.75±2.06	15	0.001*	
D84	2.80±2.28	13	<0.001*	1.00±N/A	15	0.597	

คะแนน IGA ที่ Day 0 อยู่ในระดับต่ำทั้งสองกลุ่ม Ectoine 0.63±0.62 และ Placebo 0.5±0.52

ใน Day 28 กลุ่ม Ectoine มีคะแนนเพิ่มขึ้นเป็น 1.57±1.91มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p = 0.041) ส่วนกลุ่ม Placebo เพิ่มเป็น 2.93±1.61 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p < 0.001

Day 56 กลุ่ม Ectoine มีคะแนน 1.33±1.66 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p = 0.063) ส่วนกลุ่ม Placebo 2.75±2.06 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (0.001)

Day 84 กลุ่ม Ectoine มีคะแนน 2.8±2.28 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline (p < 0.001) ส่วนกลุ่ม Placebo 1 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับbaseline (p=0.597)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย PGA ระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่ม Hydrocortisone ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.085)

2.4 อัตราการกำเริบของโรค (Relapse Rate)

ตาราง 23 ตารางแสดงRelapse rate

Relapse rate	7%Ectoine (N=16)		Placebo (N=16)		p-value เปรียบเทียบ 2 กลุ่ม*
	N	%	N	%	
D0					0.065
D28	5	31.25	12	75.00	
D56	9	56.25	15	93.75	
D84	13	81.25	15	93.75	

กลุ่ม Ectoine มีอัตราการ relapse ที่ต่ำกว่ากลุ่ม Placebo อย่างต่อเนื่องในทุกช่วงเวลา:

-Day 28: Ectoine = 31.25%, Placebo = 75%

-Day 56: Ectoine = 56.25%, Placebo = 93.75%

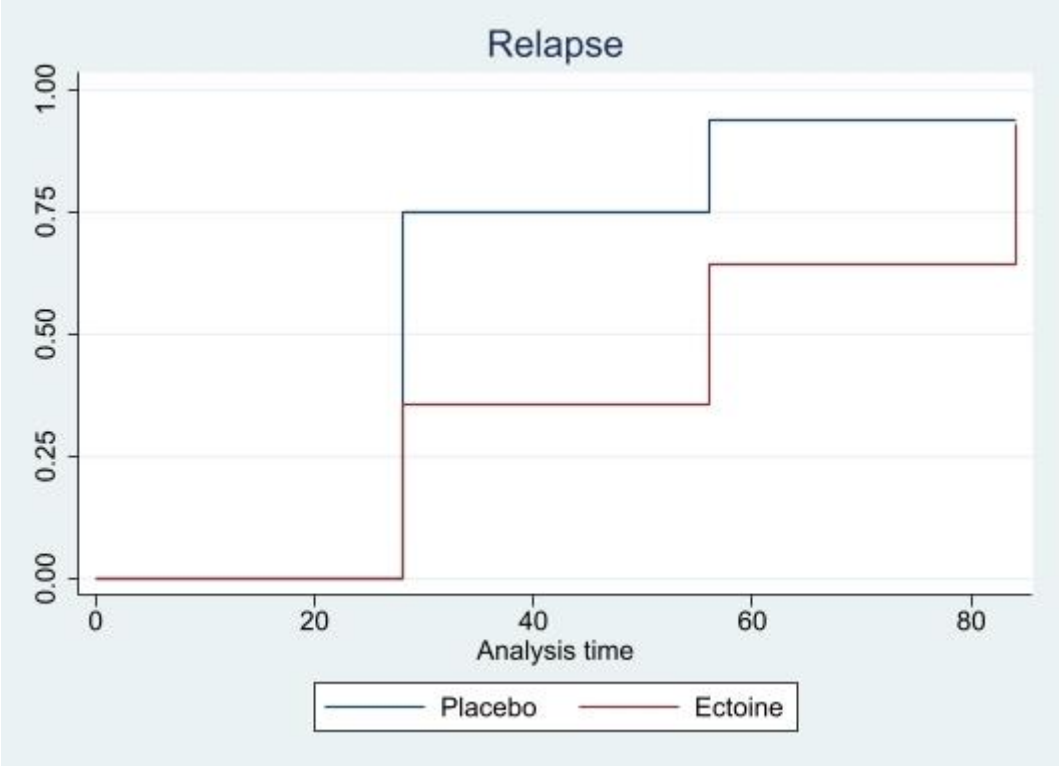
-Day 84: Ectoine = 81.25%, Placebo = 93.75%

แม้ว่า Ectoine มีแนวโน้มอัตราการ relapse ที่ต่ำกว่ากลุ่ม Placebo แต่ค่า p จาก Log-rank test ยังอยู่ที่ 0.065 ซึ่งยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ

2.5 ระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำ (Time to Relapse)

ระยะเวลาเฉลี่ยก่อนเกิด relapse ในกลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 56 วัน ในขณะที่กลุ่ม Placebo อยู่ที่ 28 วัน ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญใกล้เคียง (p = 0.065) บ่งชี้ว่า Ectoine อาจช่วยยืดระยะเวลาควบคุมโรคได้ยาวนานกว่า

2.6 การกลับมาเป็นซ้ำ



ภาพประกอบ 19 **Time to Relapse graph**

กราฟ Kaplan–Meier ที่แสดงในภาพนี้แสดงการเปรียบเทียบอัตราการเกิด **relapse** หรือการกลับมาเป็นซ้ำของโรคผิวหนังซีบอเรอิกเดอร์มาไตติสระหว่างกลุ่มที่ได้รับครีม 7% Ectoine และกลุ่มที่ได้รับ Placebo ในระยะโรคสงบ (Maintain phase) ตลอดช่วงเวลาการติดตาม 84 วัน

การแปลความหมายของกราฟ

- แกนแนวตั้ง (y-axis): แสดง **อัตราสะสมของผู้ที่เกิด relapse** (proportion relapsed) โดยค่ามากขึ้นหมายถึงมีผู้ป่วยที่โรคกำเริบมากขึ้น

- แกนแนวนอน (x-axis): เป็น **ระยะเวลาติดตาม (Analysis time)** ในหน่วยวัน (Day 0 – Day 84)

- เส้นสีน้ำเงิน: กลุ่ม Placebo

- เส้นสีน้ำตาลแดง: กลุ่ม Ectoine

วิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา

- **ช่วง Day 0–28**: ทั้งสองกลุ่มไม่มีเหตุการณ์ relapse เลย อัตราการกลับเป็นซ้ำยังอยู่ที่ 0%

- **Day 28**: เริ่มเห็นการกำเริบของโรคชัดเจน โดยกลุ่ม Placebo มีอัตรา relapse พุ่งขึ้นไปถึง 75% ในขณะที่กลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 31.25% เท่านั้น

- **Day 56**: กลุ่ม Placebo เกิด relapse เพิ่มขึ้นจนถึง 93.75% ส่วนกลุ่ม Ectoine ค่อย ๆ ไต่ระดับขึ้นเป็น 56.25%

- **Day 84**: กลุ่ม Placebo คงที่ (ไม่มีการเพิ่มขึ้นอีกเพราะ relapse เกือบครบแล้ว) ส่วนกลุ่ม Ectoine เพิ่มเป็น 81.25% ซึ่งยังต่ำกว่ากลุ่ม Placebo อยู่พอสมควร

- จากตารางก่อนหน้า การเปรียบเทียบอัตราการ relapse ด้วย **Log-rank test** ได้ค่า **p = 0.065** ซึ่งแม้จะไม่ถึงเกณฑ์นัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แต่ก็อยู่ในระดับใกล้เคียงมาก

ตอนที่ 3 การ**ตรวจสอบอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกิดขึ้นระหว่างการเข้าร่วมโครงการ**

ในการศึกษาครั้งนี้ ได้มีการเฝ้าระวังและบันทึกอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ครีมทั้งในช่วงระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ 1% Hydrocortisone และครีม 7% Ectoine ในระยะเฉียบพลัน และ7% Ectoine ครีมกับ Placebo ในระยะโรคสงบ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

3.1 **ผลข้างเคียงในระยะเฉียบพลัน** (Active phase)

ตาราง 24 ตารางแสดงผลข้างเคียงระยะเฉียบพลัน

Side effect	7%Ectoine N(%)	1% Hydrocortisone N(%)	p-value
พบ	4(20.00%)	2(10.00%)	0.661
-ระคายเคือง	1	0	
-สิว	1	1	
-คัน	4	1	
ไม่พบ	16(80.00%)	18(90.00%)	

จากอาสาสมัครทั้งหมด 40 รายที่เข้าสู่ระยะเฉียบพลัน พบว่ามีผู้ที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งสิ้น 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 ของอาสาสมัครทั้งหมด โดยจำแนกได้ดังนี้

- กลุ่มที่ได้รับครีม 7% Ectoine มีจำนวนอาสาสมัครที่รายงานอาการข้างเคียง 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ของกลุ่ม (4/20 ราย) โดยอาการที่พบได้แก่ Irritation 1 ราย Acne 1 ราย Itching 4 ราย

- กลุ่มที่ได้รับครีม 1% Hydrocortisone มีจำนวนอาสาสมัครที่รายงานอาการข้างเคียง 2 ราย (10%) โดยมีอาการดังนี้ Acne 1 ราย Itching 1 ราย

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการข้างเคียงระหว่างกลุ่มไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.661)

3.2 **ผลข้างเคียงในระยะโรคสงบ** (Maintain phase)

ตาราง 25 ตารางแสดงผลข้างเคียงระยะโรคสงบ

Side effect	7%Ectoine N(%)	Placebo N(%)	p-value
พบ	0(0.00%)	1(6.25%)	1.000
-ระคายเคือง			
-สิว		1	
-คัน			
ไม่พบ	14(100.00%)	15(93.75%)	

ในช่วงระยะโรคสงบ มีอาสาสมัครเข้าสู่ระยะนี้รวมทั้งหมด 32 ราย (Ectoine 16 ราย, Placebo 16 ราย) และได้รับการติดตามผลเรื่องความปลอดภัยต่อเนื่อง โดยผลการติดตามพบว่า:

- กลุ่มที่ได้รับ 7% Ectoine ไม่มีรายงานอาการข้างเคียงเลย (0/16 ราย หรือ 0%) ตลอดช่วงระยะเวลา 84 วันของการติดตาม

- กลุ่มที่ได้รับ Placebo มีอาสาสมัคร 1 ราย (6.25%) ที่รายงานว่ามีสิวขึ้น (acne) ซึ่งเป็นอาการในระดับเล็กน้อย ไม่ต้องหยุดการรักษา และหายเองได้ในภายหลัง

แม้จะพบอาการข้างเคียงในกลุ่ม Placebo แต่เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบกับกลุ่ม Ectoine แล้วไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 1.000)

บทที่ 5
สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของครีม 7% Ectoine กับครีม 1% Hydrocortisone ในระยะเฉียบพลัน และเปรียบเทียบกับ Placebo ในระยะโรคสงบ โดยใช้ตัวชี้วัดหลักประกอบด้วยคะแนน SEDASI, IGA, PGA อัตราการหายสมบูรณ์ (Complete Remission), การดีขึ้นทางคลินิก (Clinical Improvement), ผลข้างเคียง (Side effects), อัตราการกลับเป็นซ้ำ (Relapse Rate) และระยะเวลาที่โรคกลับมาเป็นซ้ำ (Time to Relapse) ซึ่งแบ่งการวิเคราะห์ผลออกเป็นสองช่วง ได้แก่ ระยะเฉียบพลัน (Active Phase) และระยะโรคสงบ (Maintain Phase) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ Ectoine ในบริบทของการรักษาแบบครบวงจรทั้งการรักษาระยะสั้นและการควบคุมระยะยาว

1. SEDASI

ระยะเฉียบพลันของโรค (Active Phase) พบว่าค่าคะแนน SEDASI ซึ่งสะท้อนระดับความรุนแรงของโรคลดลงอย่างชัดเจนภายในทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับ 1% Hydrocortisone มีค่าเฉลี่ยแนวโน้มลดลง SEDASI เริ่มต้นที่ 11.75 ± 5.40 ลดลงเป็น 5.5±3.10 ณ วันที่ 14 เหลือ 4.76±4.04 ณ วันที่ 28 และ 5.82 ± 3.97 ณ วันที่ 42 โดยหากเทียบกับ baseline จะพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ 7% Ectoine เริ่มต้นที่ 9.25 ± 4.82 ลดลงเป็น 6.8±4.01 ณ วันที่ 14 เหลือ 6.06±3.45 ณ วันที่ 28 และ 5.18 ± 5.06 ณ วันที่ 42 โดยหากเทียบกับ baseline จะพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.019$, $p=0.002$, $p=0.001$ ตามลำดับ) โดยความแตกต่างระหว่างกลุ่ม 1% Hydrocortisone และ 7% Ectoine ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.620$) แสดงถึงประสิทธิภาพในการลดอาการที่เทียบเคียงกันได้ระหว่างสองกลุ่มทดลอง

ในระยะโรคสงบ (Maintain Phase) กลุ่มที่ได้รับ 7% Ectoine มีค่าเฉลี่ย 3.86 ± 1.67 ณ วันที่ 0 เพิ่มขึ้นเป็น 6.5 ± 5.58 ณ วันที่ 28 และ 4.67 ± 3.08 ณ วันที่ 56 สุดท้าย 6.6±2.88 ณวันที่ 84 ในขณะกลุ่มที่ได้รับ Placebo มีค่าเฉลี่ย 3.86 ± 2.92 ณ วันที่0 เพิ่มเป็น 7.63 ± 3.77 ณ วันที่ 28 และ 6.75 ± 4.57 ณ วันที่ 56 สุดท้ายมีค่าเฉลี่ยลดลงเหลือ 2 ณ วันที่ 84 ผลการติดตามพบว่าคะแนน SEDASI เพิ่มขึ้นทั้งสอง แต่กลุ่มที่ได้รับครีม Ectoine มีระดับการเพิ่มขึ้นที่ช้ากว่า แสดงให้เห็นถึงการควบคุมอาการที่ดีกว่าและชะลอการกำเริบของโรคได้ชัดเจน แม้ค่าความแตกต่างจะไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.615$)

2. IGA

ค่า IGA ซึ่งประเมินโดยแพทย์ในระยะกำเริบ พบว่ากลุ่ม Hydrocortisone มีค่าเฉลี่ยลดลงจาก 1.65±1.23 เหลือ1.24±1.30 และ 2.64 ± 1.91 ณ วันที่ 14, 28, 42 ตามลำดับ โดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline ส่วนกลุ่ม Ectoine ลดลงจาก 2.2±1.58 เหลือ 1.63±1.36 และ 1.36 ± 1.86 ณ วันที่ 14, 28, 42 ตามลำดับ โดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline (p=0.014 และp=0.027) แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่มพบว่ายังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.789)

ในด้านการประเมินคะแนน IGA ของระยะโรคสงบ พบว่าในกลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 0.81 ± 0.66, 1.79 ± 1.67, 1.89±1.62 และ 2.6±1.52 ณ วันที่ 0,28, 56, 84 ตามลำดับ มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติวันที่ 28 และ 84 ในขณะที่ Placebo พบคะแนน 0.75 ± 0.77, 3.38 ± 1.63, 2±0.82 และ 1 ณ วันที่ 0,2 28, 56, 84 ตามลำดับ มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติวันที่ 28 และ 56เมื่อเทียบกับ baseline และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย IGA ระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่มPlacebo ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.081)

3. PGA

ในด้านการประเมินคะแนน PGA ของระยะโรคกำเริบ พบว่าในกลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 2.05±1.88, 1.63±1.75และ 1.18±1.72 ณ วันที่ 14,28 และ 42 ตามลำดับ มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติวันที่ 28 และ 42 เมื่อเทียบกับ baseline ในขณะที่ Hydrocortisone อยู่ที่ 1.4±1.27, 1.59±1.66 และ 1.55±1.37 ณ วันที่ 14,28 และ 42 ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย IGA ระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่ม Placebo ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.085)

ในด้านการประเมินคะแนน PGA ของระยะโรคสงบ พบว่าในกลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 0.63±0.62, 1.57±1.91, 1.33±1.66และ 2.8±2.28 ณ วันที่ 0,28, 56, 84 ตามลำดับ มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติวันที่ 28, 56 และ 84เมื่อเทียบกับ baseline ในขณะที่ Placebo พบคะแนน 0.5±0.52, 2.93±1.61, 2.75±2.06 และ 1 ณ วันที่ 0,2 28, 56, 84 ตามลำดับ มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติวันที่ 28 และ 56เมื่อเทียบกับ baseline และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย IGA ระหว่าง 2 กลุ่ม Ectoine และกลุ่ม Placebo ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (p = 0.085)

4. Complete Remission

ในแง่ของอัตราการหายสมบูรณ์ (Complete Remission) ซึ่งประเมินจากสัดส่วนของผู้ที่มี SEDASI = 0 พบว่าในกลุ่ม Hydrocortisone มีอัตราการหายที่ Day 42 เท่ากับ 35% ในขณะที่กลุ่ม Ectoine เท่ากับ 20% ถึงแม้อัตราในกลุ่ม Hydrocortisone จะสูงกว่า แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วย Log-rank test แล้วไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.358) แสดงให้เห็นว่า Ectoine แม้จะให้ผลช้ากว่าเล็กน้อยแต่ยังคงมีแนวโน้มที่ดีต่อการหายของโรคอย่างต่อเนื่องในระยะเวลาไล่เลี่ยกัน

5. Clinical improve

สำหรับอัตราการดีขึ้นทางคลินิก (Clinical Improvement) ซึ่งวัดจากผู้ป่วยที่มีคะแนน SEDASI ลดลงจาก baseline อย่างน้อย 50% พบว่าใน Day 42 กลุ่ม Hydrocortisone มีอัตราเท่ากับ 50% ขณะที่กลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 45% โดยไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (p = 0.871) ยิ่งเน้นย้ำว่าครีม Ectoine สามารถให้ผลลัพธ์ที่เทียบเคียงกับ Hydrocortisone ในระยะสั้นได้อย่างน่าพึงพอใจ

6. Relapse rate

ในแง่ของอัตราการกลับเป็นซ้ำ (Relapse Rate) พบว่า ณ Day 28 กลุ่มที่ได้รับ Ectoine มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเท่ากับ 31.25% ขณะที่กลุ่ม Placebo สูงถึง 75% ใน Day 56 อัตราในกลุ่ม Ectoine เพิ่มเป็น 56.25% แต่ยังต่ำกว่ากลุ่ม Placebo ซึ่งอยู่ที่ 93.75% และใน Day 84 กลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 81.25% ขณะที่ Placebo อยู่ที่ 93.75% แม้ความแตกต่างจะยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญ (Log-rank p = 0.065) แต่แนวโน้มที่สม่ำเสมอในทุกช่วงเวลายืนยันว่า Ectoine มีศักยภาพในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ดีกว่า

7. Time to relapse

นอกจากนี้ ระยะเวลาที่ใช้จนเกิด relapse (Time to Relapse) ก็พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Ectoine มี median time to relapse เท่ากับ 56 วัน ขณะที่กลุ่ม Placebo มีเพียง 28 วัน แสดงให้เห็นว่า Ectoine สามารถยืดระยะเวลาที่ควบคุมอาการได้ยาวนานกว่าถึงสองเท่าแม้ความแตกต่างจะยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญ (Log-rank p = 0.065)

8. อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

ด้านความปลอดภัย กลุ่ม Ectoine พบอาการไม่พึงประสงค์รวม 4 ราย (20%) ส่วนใหญ่เป็นอาการคัน สิว และระคายเคืองเล็กน้อย ส่วนกลุ่ม Hydrocortisone พบ 2 ราย (10%) โดยทั้งหมดไม่มีรายใดต้องหยุดการรักษา และอาการหายได้เอง โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.661) ยืนยันถึงความปลอดภัยในระดับที่ยอมรับได้ของครีม Ectoine

ในแง่ของความปลอดภัยในระยะโรคสงบ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ ในกลุ่มที่ได้รับครีม 7% Ectoine ตลอดระยะเวลา 84 วันของการติดตาม ขณะที่กลุ่ม Placebo พบอาการสิวใน 1 ราย (6.25%) โดยไม่จำเป็นต้องหยุดการรักษา แสดงให้เห็นว่าครีม Ectoine ไม่เพียงแต่มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคในระยะยาว แต่ยังมีความปลอดภัยในระดับที่เหมาะสมสำหรับการใช้ต่อเนื่อง

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาวิจัยแบบสุ่มและปกปิดสองฝ่าย (randomized double-blind controlled trial) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของครีม 7% Ectoine ในการรักษาโรคผิวหนังซีบอเรอิกเดอมาไตติส (seborrheic dermatitis) บริเวณใบหน้า พบว่าครีม Ectoine มีแนวโน้มที่จะให้ผลในการควบคุมอาการของโรคได้ใกล้เคียงกับการรักษาด้วยครีม 1% Hydrocortisone ในระยะเฉียบพลัน และให้ผลดีกว่าครีม Placebo ในระยะโรคสงบ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงศักยภาพของ Ectoine ในการเป็นทางเลือกทั้งในการรักษาระยะสั้นและการควบคุมโรคระยะยาว

ในระยะเฉียบพลันของโรค พบว่าคะแนน SEDASI ซึ่งใช้ประเมินความรุนแรงของโรคลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายในกลุ่มทั้งสอง โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม Ectoine และ Hydrocortisone ซึ่งสะท้อนว่า Ectoine อาจมีประสิทธิภาพในการลดอาการของโรคได้เทียบเท่ากับการใช้สเตียรอยด์ แม้ค่าเฉลี่ย SEDASI ในกลุ่ม Hydrocortisone จะลดลงเล็กน้อยมากกว่า แต่เมื่อพิจารณาค่าทางสถิติแล้ว ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญ จึงสามารถตีความได้ว่า Ectoine เป็นทางเลือกที่ปลอดภัยและไม่ลดทอนประสิทธิภาพ

นอกจากนี้ค่าคะแนน IGA และ PGA ซึ่งประเมินโดยแพทย์และผู้ป่วยตามลำดับ ต่างแสดงให้เห็นแนวโน้มว่ากลุ่ม Ectoine มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนและต่อเนื่องกว่า โดยที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline ซึ่งแสดงถึงความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อผลลัพธ์ของการรักษาด้วย Ectoine ทั้งนี้อาจสะท้อนถึงคุณสมบัติในการลดการอักเสบแบบ non-steroidal และลดการระคายเคืองที่ส่งผลต่อความรู้สึกส่วนตัวของผู้ป่วยได้ดี

ในแง่ของอัตราการหายสมบูรณ์ (complete remission) และการดีขึ้นทางคลินิก (clinical improvement) ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม โดยใน Day 42 กลุ่ม Hydrocortisone มีอัตราการหายเท่ากับ 35% ขณะที่ Ectoine อยู่ที่ 20% และอัตราการดีขึ้นทางคลินิกของ Hydrocortisone อยู่ที่ 50% ส่วน Ectoine อยู่ที่ 45% แสดงให้เห็นว่าแม้ Hydrocortisone จะออกฤทธิ์เร็วและแรงกว่า แต่ Ectoine มีแนวโน้มตอบสนองต่อเนื่องและ

ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จึงอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการใช้สเตียรอยด์ในระยะยาว

เมื่อเข้าสู่ระยะโรคสงบ (maintain phase) ผลการติดตามพบว่ากลุ่ม Ectoine มีแนวโน้มในการควบคุมอาการได้ดีกว่ากลุ่ม Placebo อย่างชัดเจน ทั้งในแง่ของคะแนน SEDASI, IGA, และ PGA โดยเฉพาะใน Day 28 และ Day 56 ที่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยอย่างเด่นชัด แม้จะยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญในเชิงสถิติทุกตัวแปร แต่ลักษณะของการเปลี่ยนแปลงในกลุ่ม Ectoine เป็นไปอย่างค่อยเป็นค่อยไป ไม่รุนแรง และมีรูปแบบที่ต่อเนื่อง ซึ่งถือเป็นสัญญาณที่ดีในแง่ของการควบคุมระยะยาว

ข้อมูลที่น่าสนใจอีกประการคืออัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) ซึ่งในกลุ่ม Ectoine พบอัตราการกำเริบที่ต่ำกว่ากลุ่ม Placebo ในทุกช่วงเวลาอย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะใน Day 28 (31.25% เทียบกับ 75%) และ Day 56 (56.25% เทียบกับ 93.75%) แม้ค่า p จาก Log-rank test จะอยู่ที่ 0.065 ซึ่งยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็สะท้อนแนวโน้มชัดเจนว่า Ectoine มีผลต่อการยืดระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำ โดยระยะเวลา median time to relapse ของกลุ่ม Ectoine อยู่ที่ 56 วัน เทียบกับ 28 วันในกลุ่ม Placebo

ความปลอดภัยของการใช้1%Hydrocotisone, 7% Ectoine และ Placebo

ผลข้างเคียงจากการใช้ครีม Ectoine ถือว่าต่ำและไม่รุนแรง โดยในระยะเฉียบพลันพบเพียง 4 ราย (20%) มีอาการคันหรือระคายเคือง ซึ่งหายเองได้โดยไม่ต้องหยุดยา และในระยะโรคสงบไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เลยตลอด 84 วันของการติดตาม ซึ่งตอกย้ำถึงความปลอดภัยและเหมาะสมสำหรับการใช้ในระยะยาว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้สเตียรอยด์ เช่น เด็ก, ผู้สูงอายุ, หรือผู้ที่มีผิวบางจากการใช้ยาต่อเนื่อง

ในภาพรวม การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าครีม 7% Ectoine ไม่เพียงแต่มีประสิทธิภาพในการรักษาระยะเฉียบพลันของโรคผิวหนังชีบอเรอิกเดอมาไตติสได้เทียบเท่ากับการใช้ครีม 1% Hydrocortisone แต่ยังสามารถใช้เป็นแนวทางในการควบคุมอาการระยะยาวได้ดีกว่า Placebo โดยมีผลข้างเคียงต่ำและปลอดภัยในระยะยาว ผลลัพธ์นี้ส่งเสริมให้ Ectoine อาจกลายเป็นทางเลือกที่น่าสนใจ สำหรับผู้ป่วยที่ต้องการเลี่ยงการใช้สเตียรอยด์หรือจำเป็นต้องใช้ผลิตภัณฑ์ที่อ่อนโยนแต่ยังคงประสิทธิภาพ

ข้อดีของการวิจัย

1. เป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองฝ่าย (Randomized Double-Blind Controlled Trial) ช่วยลด bias ทั้งจากผู้ป่วยและผู้ประเมินผล

2. ออกแบบครอบคลุมทั้งระยะเฉียบพลันและระยะโรคสงบ ซึ่งสะท้อนลักษณะทางธรรมชาติของโรคและการรักษาแบบครบวงจร

3. มีการใช้หลายตัวชี้วัดที่ครอบคลุม ทั้งเชิงคลินิก (SEDASI, IGA, PGA) และผลลัพธ์ทางผู้ป่วย (PGA, relapse rate)

4. ประเมินความปลอดภัยอย่างต่อเนื่องทั้งระยะสั้นและระยะยาว โดยพบว่า 7% Ectoine มีอัตราอาการไม่พึงประสงค์ต่ำและไม่รุนแรง

5. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่เพียงไม่กี่งานที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้Ectoin เพื่อสามารถใช้ Ectoine เป็นทั้งตัวเลือกการรักษาระยะเฉียบพลัน และการป้องกันการกำเริบในระยะโรคสงบได้ในอนาคต

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. ขนาดกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย (N=40 เฉียบพลัน, N=32 โรคสงบ) ซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการตรวจหาความแตกต่างเล็กน้อยทางสถิติ

2. ไม่มีข้อมูล adherence ที่เป็นเชิงปริมาณ เช่น การวัดจำนวนครั้งที่ทาครีมจริงต่อวัน

3. ไม่ได้นำปัจจัยกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมหรือพฤติกรรมการใช้ชีวิตมาวิเคราะห์ร่วม เช่น สภาพผิว การใช้ผลิตภัณฑ์อื่น การพักผ่อน หรืออาหาร

ข้อเสนอแนะ

1. เพิ่มการตรวจแบบ Objective

2. ควรใช้วิธีประเมินความสม่ำเสมอในการใช้ยาของผู้ป่วย เช่น บันทึกการทายา (treatment diary), การนับจำนวนหลอดครีมที่ใช้หมด หรือสอบถามแบบ standardized scale เพื่อช่วยแยกแยะว่า relapse เกิดจากปัจจัยของยา หรือพฤติกรรมของผู้ใช้

3. เพิ่มการประเมินคุณภาพชีวิต เช่น DLQI (Dermatology Life Quality Index) เพื่อสะท้อนผลของการรักษาต่อชีวิตประจำวัน ความมั่นใจ และปฏิสัมพันธ์ทางสังคม

4. ศึกษาปัจจัยกระตุ้นเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับการกำเริบ เช่น พฤติกรรมการดูแลผิว, ความเครียด, การนอนหลับ, การสัมผัสสารระคายเคือง, อาหาร หรือการใช้ผลิตภัณฑ์ร่วม

บรรณานุกรม

1. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2018 May; 10(3): 207-15.

2. Caffarelli C, Giannetti A, Giannì G, et al. Anti-inflammatory and biologic drugs for atopic dermatitis: a therapeutic approach in children and adolescents. Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1214963.

3. Gary G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Feb; 6(2): 44-9.

4. Cheong WK, Yeung CK, Torsekar RG, et al. Treatment of Seborrhoeic Dermatitis in Asia: A Consensus Guide. Skin Appendage Disord. 2016 May; 1(4): 187-96.

5. Berk T, Scheinfeld N. Seborrheic dermatitis. P t. 2010 Jun; 35(6): 348-52.

6. Araya M, Kulthanan K, Jiamton S. Clinical Characteristics and Quality of Life of Seborrheic Dermatitis Patients in a Tropical Country. Indian J Dermatol. 2015 Sep-Oct; 60(5): 519.

7. Del Rosso JQ. Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management. J Clin Aesthet Dermatol. 2011 May; 4(5): 32-8.

8. De Luca C, Valacchi G. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli. Mediators Inflamm. 2010; 2010: 321494.

9. Sampaio AL, Mameri AC, Vargas TJ, et al. Seborrheic dermatitis. An Bras Dermatol. 2011 Nov-Dec; 86(6): 1061-71; quiz 72-4.

10. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. Am Fam Physician. 2015 Feb 1; 91(3): 185-90.

11. Kastarinen H, Oksanen T, Okokon EO, et al. Topical anti-inflammatory agents for seborrhoeic dermatitis of the face or scalp. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 19; 2014(5): Cd009446.

12. Stratigos JD, Antoniou C, Katsambas A, et al. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A double-blind comparative study. J Am Acad Dermatol. 1988 Nov; 19(5 Pt 1): 850-3.

13. Papp KA, Papp A, Dahmer B, et al. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. J Am Acad Dermatol. 2012 Jul; 67(1): e11-5.

14. Katsambas A, Antoniou C, Frangouli E, et al. A double-blind trial of treatment of seborrhoeic dermatitis with 2% ketoconazole cream compared with 1% hydrocortisone cream. Br J Dermatol. 1989 Sep; 121(3): 353-7.

15. Medansky R, Lepaw MI, Shavin JS, et al. Mometasone furoate cream 0.1% vs. hydrocortisone cream 1% in the treatment of seborrhoeic dermatitis. Journal of Dermatological Treatment. 1992 1992/01/01; 3(3): 125-8.

16. Firooz A, Solhpour A, Gorouhi F, et al. Pimecrolimus cream, 1%, vs hydrocortisone acetate cream, 1%, in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, investigator-blind, clinical trial. Arch Dermatol. 2006 Aug; 142(8): 1066-7.

17. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, et al. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0·1% cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. British Journal of Dermatology. 2004 2004/11/01; 151(5): 1071-5.

18. Okokon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, et al. Topical antifungals for seborrhoeic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 2; (5): Cd008138.

19. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Van Cutsem J, et al. Kefoconazofe 2% Emulsion in the Treatment of Seborrheic Dermatitis. International Journal of Dermatology. 1991 1991/11/01; 30(11): 806-9.

20. Skinner RB, Jr., Noah PW, Taylor RM, et al. Double-blind treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream. J Am Acad Dermatol. 1985 May; 12(5 Pt 1): 852-6.

21. Unholzer A, Varigos G, Nicholls D, et al. Ciclopiroxolamine cream for treating seborrheic dermatitis: a double-blind parallel group comparison. Infection. 2002 Dec; 30(6): 373-6.

22. Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O, et al. Comparative efficacy and safety of

bifonazole 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrhoeic dermatitis. Mycoses. 1993 Sep-Oct; 36(9-10): 325-31.

23. Dreno B, Moyse D. Lithium gluconate in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicenter, randomised, double-blind study versus placebo. Eur J Dermatol. 2002 Nov-Dec; 12(6): 549-52.

24. Attarzadeh Y, Asilian A, Shahmoradi Z, et al. Comparing the efficacy of Emu oil with clotrimazole and hydrocortisone in the treatment of seborrheic dermatitis: A clinical trial. J Res Med Sci. 2013 Jun; 18(6): 477-81.

25. Seckin D, Gurbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2007 2007/03/01; 21(3): 345-50.

26. Koc E, Arca E, Kose O, et al. An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. J Dermatolog Treat. 2009; 20(1): 4-9.

27. Green CA, Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: II. Response of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. Br J Dermatol. 1987 Feb; 116(2): 217-21.

28. Chosidow O, Maurette C, Dupuy P. Randomized, open-labeled, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis. Dermatology. 2003; 206(3): 233-40.

29. Rigopoulos D, Katsambas A, Antoniou C, et al. Facial seborrheic dermatitis treated with fluconazole 2% shampoo. Int J Dermatol. 1994 Feb; 33(2): 136-7.

30. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. Lancet. 1994 Sep 24; 344(8926): 883.

31. Warshaw EM, Wohlhuter RJ, Liu A, et al. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2007 Aug; 57(2): 257-64.

32. Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment

in the treatment of seborrheic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003 Jul; 49(1): 145-7.

33. Wu PC, Huang IH, Liu CW, et al. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Sep; 19(9): 1265-9.

34. Warshaw EM, Wohlhuter RJ, Liu A, et al. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007 2007/08/01/; 57(2): 257-64.

35. Kim BS, Kim SH, Kim MB, et al. Treatment of facial seborrheic dermatitis with pimecrolimus cream 1%: an open-label clinical study in Korean patients. J Korean Med Sci. 2007 Oct; 22(5): 868-72.

36. Kim HO, Yang YS, Ko HC, et al. Maintenance Therapy of Facial Seborrheic Dermatitis with 0.1% Tacrolimus Ointment. Ann Dermatol. 2015 Oct; 27(5): 523-30.

37. Cicek D, Kandi B, Bakar S, et al. Pimecrolimus 1% cream, methylprednisolone aceponate 0.1% cream and metronidazole 0.75% gel in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a randomized clinical study. J Dermatolog Treat. 2009; 20(6): 344-9.

38. A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI). Journal of the American Academy of Dermatology. 2017; 76(6): AB18.

39. Swinyer LJ, Decroix J, Langner A, et al. Ketoconazole gel 2% in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis. Cutis. 2007 Jun; 79(6): 475-82.

40. Zirwas M, Draelos ZD, DuBois J, et al. 28588 Efficacy and safety of roflumilast foam 0.3% in patients with seborrheic dermatitis in a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase 2 study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021; 85(3): AB47.

41. Campione E, Mazzilli S, Lanna C, et al. The Effectiveness of a New Topical Formulation Containing GSH-C4 and Hyaluronic Acid in Seborrheic Dermatitis: Preliminary Results of an Exploratory Pilot Study. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019; 12: 881-5.

42. Shuster S, Meynadier J, Kerl H, et al. Treatment and prophylaxis of seborrheic dermatitis of the scalp with antipityrosporal 1% ciclopirox shampoo. Arch Dermatol. 2005 Jan; 141(1): 47-52.

43. Kim TW, Mun JH, Jwa SW, et al. Proactive treatment of adult facial seborrhoeic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment: randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-centre trial. Acta Derm Venereol. 2013 Sep 4; 93(5): 557-61.

44. Ghodsi SZ, Abbas Z, Abedeni R. Efficacy of Oral Itraconazole in the Treatment and Relapse Prevention of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Clin Dermatol. 2015 Oct; 16(5): 431-7.

45. Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs. 1980 Feb; 19(2): 119-34.

46. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

47. Dekio I, Morita E. The weight of a finger-tip unit of ointment in 5-gram tubes. The Journal of dermatological treatment. 2011 10/01; 22: 302-3.

48. Aung T, Aung S. Selection of an effective topical corticosteroid. Australian Journal for General Practitioners. 2021 08/23; 50: 651-5.

49. Coondoo A, Phiske M, Verma S, et al. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. Indian Dermatol Online J. 2014; 5(4): 416-25.

50. Di Gioacchino M, Bruni F, Sodo A, et al. Ectoine hydration, aggregation and influence on water structure. Molecular Physics. 2019 08/02; 117: 1-9.

51. Peters P, Galinski EA, Trüper HG. The biosynthesis of ectoine. FEMS Microbiology Letters. 1990; 71(1-2): 157-62.

52. T B, Jebbar M, Y R, et al. Ectoine accumulation and osmotic regulation in Brevibacterium linens. Microbiology. 1993 01/01; 139: 129-36.

53. Kauth M, Trusova OV. Topical Ectoine Application in Children and Adults to Treat Inflammatory Diseases Associated with an Impaired Skin Barrier: A Systematic Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Feb; 12(2): 295-313.

54. Graf R, Anzali S, Buenger J, et al. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. Clinics in dermatology. 2008 07/01; 26: 326-33.

55. Buenger J, Driller H. Ectoin: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. Skin Pharmacol Physiol. 2004 Sep-Oct; 17(5): 232-7.

56. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, et al. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: Results from a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. British Journal of Dermatology. 2017 05/01; 176.

57. Buommino E, Schiraldi C, Baroni A, et al. Ectoine from halophilic microorganisms induces the expression of hsp70 and hsp70B′ in human keratinocytes modulating the proinflammatory response. Cell stress & chaperones. 2005 02/01; 10: 197-203.

58. Unfried K, Krämer U, Sydlik U, et al. Reduction of neutrophilic lung inflammation by inhalation of the compatible solute ectoine: a randomized trial with elderly individuals. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 2573-83.

59. Marini A, Reinelt K, Krutmann J, et al. Ectoine-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial. Skin Pharmacol Physiol. 2014; 27(2): 57-65.

60. Hon KL, Kung JS, Ng WGG, et al. Testing an Ectoin Containing Emollient for Atopic Dermatitis. Curr Pediatr Rev. 2019; 15(3): 191-5.

61. Wilkowska A, Grubska-Suchanek E, Nowicki R. Evaluation of safety and efficacy of Dermaveel in treatment of atopic dermatitis. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2015 2015/10/01/; 2(4): 128-33.

62. Canpolat F, Erkoçoğlu M, Tezer H, et al. Hydrocortisone acetate alone or combined with mupirocin for atopic dermatitis in infants under two years of age - a randomized double blind pilot trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16(14): 1989-93.

63. Russo F, Linares M, Iglesias M, et al. Reconstruction Techniques of Choice for the Facial Cosmetic Units. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2017; 108(8): 729-37.

64. Baek JH, Park CW, Choi KM, et al. The Atopic Dermatitis Antecubital Severity score: validity, reliability, and sensitivity to change in patients with atopic dermatitis. Int J Dermatol. 2015; 54(12): 1382-9.

ภาคผนวก

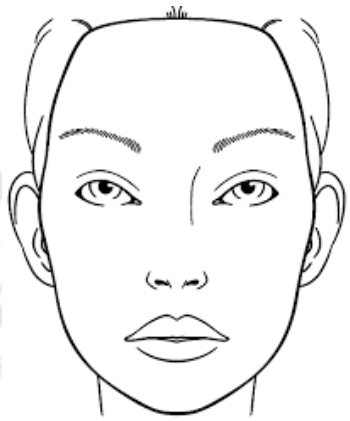
สำหรับแพทย์ประเมิน

NO. code _____

<u>ก่อนทำการรักษาระยะเฉียบพลัน</u> (T0)

1. วันที่ตรวจ _____

2. ตำแหน่งที่พบรอยโรค



<u>หมายเหตุ</u> ใช้เครื่องหมายวงกลมในตำแหน่งมีรอยโรค

3. ความรุนแรงของแต่ละอาการ (Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI))

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
พื้นที่ (กว้าง x ยาว หน่อยเซนติเมตร)				
พื้นที่รอยโรค (กว้าง x ยาว หน่อยเซนติเมตร)				

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
บริเวณที่เป็น (Extension) (0-6)	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6
ลักษณะที่พบ (Presentation pattern) (0-3)	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3
ความขุย (Scale) (0-3)	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3

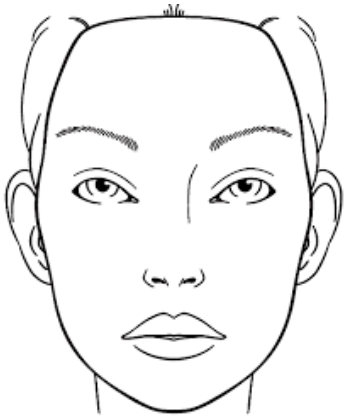
	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
ความแดง (Erythema) (0-3)	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3
คะแนนรวมแต่ละพื้นที่				
คะแนนรวมทั้งหมด (Total score)				
สรุประดับความรุนแรง (Severity)		1-14 Mild 15-29 Moderate 30-44 Severe >45 Very severe		

สำหรับแพทย์ประเมิน

NO. code _____

<u>ระหว่างระยะเฉียบพลัน</u> <u>(Line official, T1,T2)</u>

1. วันที่ตรวจ _____
2. ตำแหน่งที่พบรอยโรค



<u>หมายเหตุ</u> ใช้เครื่องหมายวงกลมในตำแหน่งมีรอยโรค

3. ความรุนแรงของแต่ละอาการ (Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI))

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
พื้นที่ (กว้าง x ยาว หน่อยเซนติเมตร)				
พื้นที่รอยโรค (กว้าง x ยาว หน่อยเซนติเมตร)				
บริเวณที่เป็น (Extension) (0-6)	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6
ลักษณะที่พบ (Presentation pattern) (0-3)	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
ความขุย (Scale) (0-3)	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3
ความแดง (Erythema) (0-3)	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3
คะแนนรวมแต่ละพื้นที่				
คะแนนรวมทั้งหมด (Total score)				
สรุประดับความรุนแรง (Severity)	1-14 Mild 15-29 Moderate 30-44 Severe >45 Very severe			

4. การหายของรอยโรค Investigator's global assessment ประเมินจากขนาดของรอยโรค

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
Completely clear (0) รอยโรคหาย 100%				
Almost clear (1) ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline				
Mild (2) พบรอยโรคหลงเหลือช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline				
Moderate (3) พบรอยโรคหลงเหลือช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline				

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
Severe (4) พบรอยโรคหลงเหลือเท่ากับ 100% เปรียบเทียบกับ baseline				
Worse (5) พบรอยโรคหลงเหลือมากกว่า baseline				

4.อาการไม่พึงประสงค์

( ) เส้นเลือดฝอย

( ) รอยแตกลาย

( ) สิว

( ) ขนขึ้นบริเวณที่ทาครีม

( ) สีผิวบริเวณที่ทาครีมผิดปกติ

( ) แสบระคาย

( ) รูขุมขนอักเสบ

( ) คัน

( ) แดง

( ) อื่นๆ โปรดระบุ _____

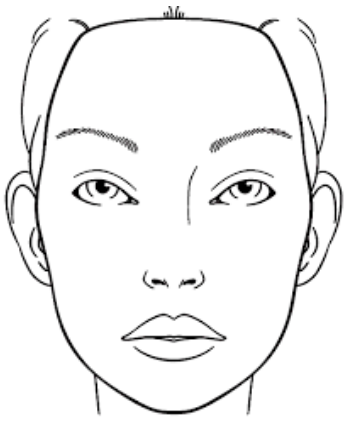
สำหรับแพทย์ประเมิน

NO. code _____

<u>ระยะโรคสงบ</u> <u>(Line official,T3,T4,T5)</u>

1. วันที่ตรวจ _____

2. ตำแหน่งที่พบรอยโรค



หมายเหตุ ใช้เครื่องหมายวงกลมในตำแหน่งมีรอยโรค

3. ความรุนแรงของแต่ละอาการ (Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI))

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
พื้นที่ (กว้าง x ยาว หน่อยเซนติเมตร)				
พื้นที่รอยโรค (กว้าง x ยาว หน่อยเซนติเมตร)				
บริเวณที่เป็น (Extension) (0-6)	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6	No visible lesions = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
ลักษณะที่พบ (Presentation pattern) (0-3)	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3	No visible lesions = 0 Few small scattered patches = 1 Multiple and/or clustered patches = 2 Large and/or confluent patches = 3
ความขุย (Scale) (0-3)	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3	None = 0 Tiny scales = 1 Medium-size thicker scales = 2 Large, thickened scales = 3
ความแดง (Erythema) (0-3)	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3	None = 0 Pink = 1 Pink-red = 2 Intense red = 3
คะแนนรวมแต่ละพื้นที่				
คะแนนรวมทั้งหมด (Total score)				
สรุประดับความรุนแรง (Severity)	1-14 Mild 15-29 Moderate 30-44 Severe >45 Very severe			

4. การหายของรอยโรค Investigator's global assessment ประเมินจากขนาดของรอยโรค

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
Completely clear (0) ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear), ไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำ				
Almost clear (1) ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบการกลับมาเป็นซ้ำช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline				
Mild (2) พบการกลับมาเป็นซ้ำช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline				
Moderate (3) พบการกลับมาเป็นซ้ำช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline				

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
Severe (4) พบการกลับมาเป็นซ้ำ 100% เปรียบเทียบกับ baseline				
Worse (5) พบรอยโรคกำเริบมากกว่า baseline				

3. อาการไม่พึงประสงค์

( ) เส้นเลือดฝอย

( ) รอยแตกลาย

( ) สิว

( ) ขนขึ้นบริเวณที่ทาครีม

( ) สีผิวบริเวณที่ทาครีมผิดปกติ

( ) แสบระคาย

( ) รูขุมขนอักเสบ

( ) คัน

( ) แดง

( ) อื่นๆ โปรดระบุ _____

สำหรับคนไข้ประเมิน

NO. code _____

<u>ก่อนทำการรักษาระยะเฉียบพลัน</u> <u>(T0)</u>

1.เพศ_____ อายุ_____อาชีพ_____ โรค

ประจำตัว_____

2.วันที่ตรวจ _____

3.ยาที่ใช้เป็นประจำ

_____

4.ท่านมีอาการผื่นผิวหนังอักเสบชนิดซีบอเรอิคเป็นประจำหรือไม่

( ) ไม่ใช่

( ) ใช่

กรณีหากมีอาการเป็นประจำ พบว่าเป็นบ่อยเท่าใด (เช่น 3 เดือน/ครั้ง)

_____

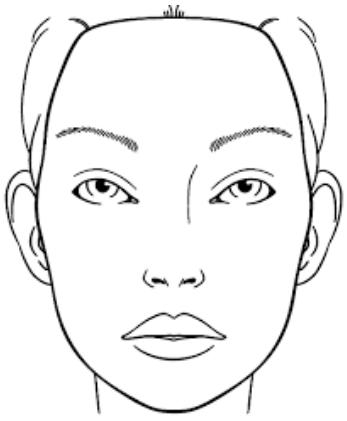
5.ท่านเคยเข้ารับการรักษาผื่นผิวหนังอักเสบชนิดซีบอเรอิคมาก่อนหน้านี้หรือไม่

( ) ไม่เคย

( ) เคย

6. กรณีหากเคยเข้ารับการรักษาผื่นผิวหนังอักเสบชนิดซีบอเรอิคมาก่อนหน้านี้ ครั้งสุดท้ายที่ท่านได้รับการรักษา (ทั้งยาทาและยากิน) ก่อนมาศูนย์ผิวหนัง มศว. _____ เดือน (กรณีมากกว่า 12 เดือน โปรดระบุเป็นจำนวนปี _____ ปี)

7.ตำแหน่งที่พบรอยโรค



<u>หมายเหตุ</u> ใช้เครื่องหมายวงกลมในตำแหน่งมีรอยโรคที่มีผื่นแดง หรือ ขุยบริเวณใบหน้า

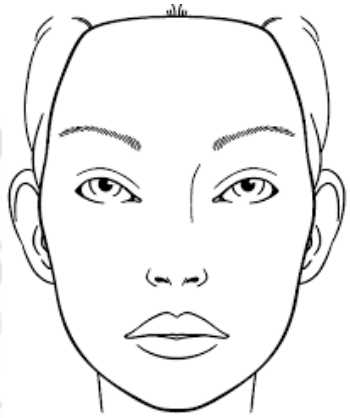
สำหรับคนไข้ประเมิน

NO. code _____

<u>ระหว่างระยะเฉียบพลัน</u> <u>(Line official, T1,T2)</u>

1.วันที่ตรวจ _____

2.ตำแหน่งที่พบรอยโรค



<u>หมายเหตุ</u> ใช้เครื่องหมายวงกลมในตำแหน่งมีรอยโรคที่มีผื่นแดง หรือ ขุยบริเวณใบหน้า

3.การหายของรอยโรค (**Patient's global assessment**) ประเมินจากขนาดของรอยโรค

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
Completely clear (0) รอยโรคหาย 100%				
Almost clear (1) ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบรอยโรคหลงเหลือ ช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline				

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
Mild (2) พบรอยโรคหลงเหลือช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline				
Moderate (3) พบรอยโรคหลงเหลือช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline				
Severe (4) พบรอยโรคหลงเหลือเท่ากับ 100% เปรียบเทียบกับ baseline				
Worse (5) พบรอยโรคหลงเหลือมากกว่า baseline				

4.อาการไม่พึงประสงค์

( ) เส้นเลือดฝอย

( ) รอยแตกลาย

( ) สิว

( ) ขนขึ้นบริเวณที่ทาครีม

( ) สีผิวบริเวณที่ทาครีมผิดปกติ

( ) แสบระคาย

( ) รูขุมขนอักเสบ

( ) คัน

( ) แดง

( ) อื่นๆ โปรดระบุ _____

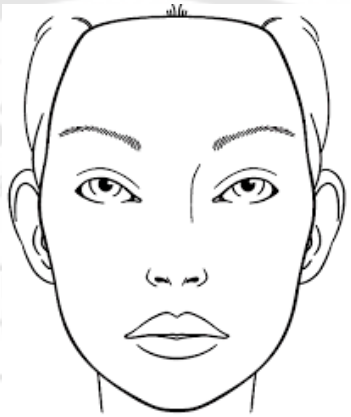
สำหรับคนไข้ประเมิน

NO. code _____

<u>ระยะโรคสงบ</u> <u>(Line official,T3,T4,T5)</u>

1. วันที่ตรวจ _____

2. ตำแหน่งที่พบรอยโรค



<u>หมายเหตุ</u> ใช้เครื่องหมายวงกลมในตำแหน่งมีรอยโรคที่มีผื่นแดง หรือ ขุยบริเวณใบหน้า

3. การหายของรอยโรค (**Patient's global assessment**)ประเมินจากขนาดของรอยโรค

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
Completely clear (0) ไม่ปรากฏอาการของโรค (Completely clear), ไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำ				
Almost clear (1) ระดับความรุนแรงของโรคแทบไม่ปรากฏ (Almost clear), พบ				

	จมูก	หน้าผาก	แก้มซ้าย	แก้มขวา
การกลับมาเป็นซ้ำช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 25% เปรียบเทียบกับ baseline				
Mild (2) พบการกลับมาเป็นซ้ำช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 25 ถึงน้อยกว่า 50% เปรียบเทียบกับ baseline				
Moderate (3) พบการกลับมาเป็นซ้ำช่วงระหว่างมากกว่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 100% เปรียบเทียบกับ baseline				
Severe (4) พบการกลับมาเป็นซ้ำ 100% เปรียบเทียบกับ baseline				
Worse (5) พบรอยโรคกำเริบมากกว่า baseline				

4. อาการไม่พึงประสงค์

( ) เส้นเลือดฝอย

( ) รอยแตกลาย

( ) สิว

( ) ขนขึ้นบริเวณที่ทาครีม

( ) สีผิวบริเวณที่ทาครีมผิดปกติ

( ) แสบระคาย

( ) รูขุมขนอักเสบ

( ) คัน

( ) แดง

( ) อื่นๆ โปรดระบุ _____

ประวัติผู้เขียน