การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ปริญญานิพนธ์

ของ

นายแพทย์สรรเสริญ หัวใจ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

มีนาคม 2555

การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ปริญญานิพนธ์

ของ

นายแพทย์สรรเสริญ หัวใจ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

มีนาคม 2555

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

บทคัดย่อ

ของ

นายแพทย์สรรเสริญ หัวใจ

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

มีนาคม 2555

สรรเสริญ หัวใจ. (2555). *การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง*. ปริญญานิพนธ์ วท.ม. (ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, กรรมการควบคุม: รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนตรี อุดมเพทายกุล.

ภูมิหลัง: ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นโรคผิวหนังอักเสบที่เป็นเรื้อรังเป็นๆหายๆ การสร้าง cathelicidin ที่ลดลงทำให้ผิวหนังของผู้ป่วยมีเชื้อ *Staphylococcus aureus* อยู่เป็นจำนวนมากกว่าผิวหนังปกติ ทำให้โรคกำเริบ มีการศึกษาพบว่าวิตามินดีสามารถกระตุ้นการสร้าง cathelicidin ได้ การรับประทานวิตามินดีเสริมน่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของวิตามินดีชนิดรับประทานต่อ *Staphylococcus aureus* colonization ที่ผิวหนัง อาการและอาการแสดงทางคลินิกของผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ 20 ราย นำมาสุ่มเลือกการรักษา แบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี (จำนวน 10 ราย) และกลุ่มที่ได้ยาหลอก (จำนวน 10 ราย) ทำการเพาะเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่รอยโรคพร้อมทั้งติดตามผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 4 โดยใช้ Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Mexameter, Corneometer ประเมินและติดตามระดับวิตามินดีในเลือดก่อนและหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 0 และ 4 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Wilcoxon Signed Ranks test, Mann-Whitney U test และ Spearman's rho test ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา: มีจำนวนผู้ป่วย 20 คน ระดับความรุนแรงน้อยและปานกลางจำนวน 11 (ร้อยละ 55) และ 9 (ร้อยละ 45) คน ตามลำดับ ที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่ากลุ่มที่ได้วิตามินดีมีจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization, คะแนน SCORAD และค่า erythema index ลดลง 46.5%, 55.9% และ12.2% ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ($p=0.022$, 0.028 และ 0.014 ตามลำดับ) และพบว่าระดับวิตามินดีในเลือดมีความสัมพันธ์กับจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization, คะแนน SCORAD และค่า erythema index ($r= -1$, $p<0.001$)

สรุปผล: การให้วิตามินดีเสริมทางปากสามารถลดจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization และทำให้ความรุนแรงของผื่นภูมิแพ้ผิวหนังลดลง

RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF ORAL VITAMIN D SUPPLEMENTATION FOR ATOPIC DERMATITS

AN ABSTRACT

BY

SUNSERN HUAJAI

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the

Doctor of Education degree in Development Education

at Srinakharinwirot University

March 2012

Sunsern Haujai. (2012). *Randomized controlled trial of oral vitamin D supplementation for atopic dermatitis.* Master thesis, M.S.(Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Assoc.Prof. Montree Udompataikul.

Background: Atopic dermatitis is a chronically relapsing, highly pruritic and inflammatory skin disease. *Staphylococcus aureus,* resulted from decreasing in cathelicidin production, constitutes 90% of bacterial flora on lesional skin which aggravate the acute exacerbation of the disease. The recent in vivo study showed that vitamin D can induce cathelicidin production. Oral supplementation of vitamin D might be beneficial in atopic dermatitis.

Objectives: To determine the effect of oral vitamin D supplementation on *Staphylococcus aureus* skin colonization and improvement of clinical manifestation in atopic dermatitis patients.

Method: Twenty atopic dermatitis patients were included in a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. They were randomly divided into two groups and treated for 4 weeks: placebo group (P) (n = 10) and vitamin D group, 2000 IU/day (D) (n = 10). Lesional skin surface culture for *Staphylococcus aureus* was done at week 0, 2 and 4. The clinical improvement was evaluated at week 0, 2 and 4 by the Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD score), mexameter and corneometer. Serum vitamin D levels were determined before and after the trail in some patients at week 0 and 4. Data were analyzed by Wilcoxon Signed Ranks test, Mann-Whitney U test and Spearman's rho test.

Results: We found mild and moderate AD in 11 (55%) and 9 (45%) children, respectively. *Staphylococcus aureus* colonization, SCORAD and erythema index were significantly reduced at the fourth week in group D by 46.5%, 55.9% and 12.2% at p=0.022, 0.028 and 0.014, respectively. There was correlation between serum vitamin D levels and *Staphylococcus aureus* colonization, SCORAD score, erythema index ($r = -1$, $p<0.001$).

Conclusion: Oral vitamin D supplementation can reduce *Staphylococcus aureus* colonization and improve clinical manifestation of atopic dermatitis patients

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ของ

สรรเสริญ หัวใจ

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ ดร. สมชาย สันติวัฒนกุล)

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. 2555

อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์ คณะกรรมการสอบปากเปล่า

.....ที่ปรึกษา .....ประธาน

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล) (ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์)

.....กรรมการ

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล)

.....กรรมการ

(ดร. มาลัย ทวีโชติภัทร์)

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนตรี อุดมเพทายกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยในทุกขั้นตอนของการวิจัยครั้งนี้ รวมถึงแนะนำข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัยมาตลอด

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์ ประธานกรรมการสอบสอบปากเปล่าวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะในการทำวิจัยนี้ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ในทุกขั้นตอนของการวิจัยและการเขียนปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ ดร. มาลัย ทวีโชติภัทร์ ที่ให้ความกรุณาร่วมเป็นกรรมการสอบสอบปากเปล่าวิทยานิพนธ์ตลอดจนให้คำแนะนำแก้ไขวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านในศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดจนให้คำแนะนำตลอดการวิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์ทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใดๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่บิดา มารดา

นายแพทย์สรรเสริญ หัวใจ

สารบัญ

บทที่		หน้า
1	**บทนำ**	1
	ความสำคัญของปัญหา	1
	วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
	ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
	สมมติฐานของงานวิจัย	3
	ขอบเขตของงานวิจัย	4
	ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา	4
2	**เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง**	5
	โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis/ atopic eczema)	5
	วิตามินดี	32
	กลไกและความสำคัญของวิตามินดีที่มีผลเกี่ยวข้องกับโรค Atopic dermatitis	51
3	**วิธีการดำเนินการวิจัย**	57
	รูปแบบการวิจัย	57
	กลุ่มเป้าหมาย	57
	การคำนวณขนาดตัวอย่าง	57
	อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	57
	การเลือกกลุ่มตัวอย่าง	59
	เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)	59
	เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)	60
	เกณฑ์ในการให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria)	60
	ขั้นตอนการวิจัย	62
	การประเมินผล	64
	สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	64

สารบัญ (ต่อ)

บทที่ **หน้า**

3 (ต่อ)

ระยะเวลาการทำวิจัย..... 65

แผนการดำเนินงานตลอดการวิจัย..... 65

แผนการถ่ายทอดเทคโนโลยีสู่กลุ่มเป้าหมาย..... 65

4 **ผลการวิจัย**..... 66

ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง..... 67

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละกลุ่ม..... 74

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง..... 82

ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ..... 101

5 **สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ**..... 104

อภิปรายผล..... 104

สรุป..... 113

ข้อเสนอแนะ..... 114

บรรณานุกรม..... 115

ภาคผนวก..... 130

ประวัติย่อผู้วิจัย..... 137

บัญชีตาราง

ตาราง **หน้า**

1 Resident skin flora..... 13

2 การศึกษาเกี่ยวกับ *Staphylococcus aureus* ที่ผิวหนังของผู้ป่วย atopic dermatitis 15

3 ลักษณะทางคลินิกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง..... 21

4 Eczema area and severity index (EASI score)..... 23

5 Rajka and Lengeland: Grading of severity of atopic dermatitis..... 24

6 การจำแนกยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ตามความแรง (potency)
เรียงลำดับจากมากไปหาน้อยโดยวิธี Vasoconstriction assay..... 27

7 ระดับค่าครึ่งชีวิต และ Biologic activity ของวิตามินดีและ Metabolite อื่นในเลือด.... 37

8 ขนาดของวิตามินดีที่ต้องการและค่าที่รับได้ต่อวันตามคำแนะนำของ AAP..... 42

9 ขนาดของวิตามินดีที่ต้องการต่อวันตามคำแนะนำของ Food and Nutrition Board (FNB)
of the Institute of Medicine..... 43

10 แสดง Dietary Reference Intakes (DRIs), ระดับวิตามินดีในเลือด (Serum 25(OH)D)
และ tolerable upper intake level ของวิตามินดีตามอายุ..... 43

11 แสดงค่า cut-point ของ serum 25 (OH) D..... 45

12 กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะ Hypovitaminosis D/ Vitamin D deficiency..... 46

13 ผลเปรียบเทียบลักษณะโดยทั่วไประหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง..... 67

14 การจัดกลุ่มตาม SCORAD ในแต่ละสัปดาห์..... 68

15 ผลระดับวิตามินดีในเลือด..... 69

16 อาการแสดงทางคลินิก (คะแนน SCORAD), objective measurement
(ค่าmexameter และ ค่า corneometer) และ จำนวน
Staphylococcal aureus colonization ของผู้ป่วยที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง
ก่อนและหลังการรักษาของ 2 กลุ่มตัวอย่าง..... 70

17 ข้อมูลผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังทั้ง 10 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก..... 72

18 ข้อมูลผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังทั้ง 10 คนที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี..... 73

บัญชีตาราง (ต่อ)

ตาราง **หน้า**

19 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า SCORAD ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก..... 74

20 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า SCORAD ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี..... 75

21 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า *Staphylococcus aureus* colonization ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก..... 76

22 การวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า *Staphylococcus aureus* colonization ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี..... 77

23 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า erythema index ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก..... 78

24 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า erythema index ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี..... 79

25 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า conductance ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก..... 80

26 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า conductance ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก..... 81

27 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า SCORAD กลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก..... 82

28 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า SCORAD กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี..... 82

29 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า SCORAD ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม..... 83

30 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก..... 85

31 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ของกลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี..... 85

บัญชีตาราง (ต่อ)

ตาราง **หน้า**

32 เปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม..... 86

33 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า erythema index กลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก 90

34 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า erythema index กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี 91

35 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า erythema index ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.... 91

36 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า conductance กลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก.... 92

37 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า conductance กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี.... 93

38 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า conductance ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม..... 93

39 ผลเปรียบเทียบอาการแสดงทางคลินิก (subscore ของคะแนน SCORAD) ของผู้ป่วยที่ก่อนและหลังการรักษาระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง..... 95

40 การรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีและได้รับการตรวจระดับวิตามินดีในเลือด..... 100

41 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบระดับความสัมพันธ์ของความรุนแรงของอาการแสดงทางคลินิกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (SCORAD), objective measurements (erythema index และ conductance) กับระดับวิตามินดีในเลือด..... 101

42 การเปรียบเทียบผลการศึกษาของแต่และงานวิจัยที่ผ่านมา..... 108

43 เปรียบเทียบการประเมินแต่ละ subscore ของการศึกษาครั้งนี้กับการศึกษาที่ผ่านมา 111

44 การเปรียบเทียบ 2 การศึกษาที่มีการหาความสัมพันธ์ระหว่าง serum vitamin D level กับ ความรุนแรงของโรค (SCORAD)..... 113

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ **หน้า**

1 T cell activation โดย superantigen……. 17

2 อาการแสดงของ superinfection โดย *Staphylococcus aureus*…….. 18

3 Fissure ของ ear lobe ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง…… 20

4 Vitamin D pathway…….. 34

5 กลไกของ Vitamin D3 activation และการสร้าง active vitamin D……. 34

6 สูตรโครงสร้างของวิตามินดีสอง……. 35

7 สูตรโครงสร้างของวิตามินดีสาม…… 36

8 เภสัชจลนศาสตร์ของวิตามินดี……... 39

9 ผลของวิตามินดีต่อ innate และ adaptive immunity…….. 52

10 cathelicidin gene expression โดย vitamin D3 ที่ keratinocyte…… 53

11 การกระตุ้นของ infection หรือ injury ทำให้มีการสร้าง cathelicidin เพิ่มขึ้น…… 54

12 วิตามินดีสามกระตุ้นการสร้าง cathelicidin (LL-37)…… 54

13 Corneometer CM 825®…… 58

14 Mexameter MX 16®…… 59

15 เปอร์เซนต์พื้นที่ผิวของร่างกายตามกฎ "rule of nine"……... 61

16 Consort flowchart…….. 66

17 ค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก……... 74

18 ค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี…….. 75

19 ค่าเฉลี่ยจำนวน *S. aurues* colonization ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก…. 76

20 ค่าเฉลี่ยจำนวน *S. aurues* colonization ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี…. 77

21 ค่าเฉลี่ย erythema index ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก…… 78

22 ค่าเฉลี่ย erythema index ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี…… 79

23 ค่าเฉลี่ย conductance ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก…… 80

24 ค่าเฉลี่ย conductance ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี…… 81

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ **หน้า**

25 เปรียบเทียบค่า SCORAD ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 84

26 เปรียบเทียบจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 87

27 ภาพถ่ายตัวอย่างจำนวน *Staphylococcus aureus* coloniztion culture ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ก่อนให้การรักษา สัปดาห์ที่ 2 และ สัปดาห์ที่ 4..... 88

28 ภาพถ่ายตัวอย่างจำนวน *Staphylococcus aureus* coloniztion culture ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี ก่อนให้การรักษา สัปดาห์ที่ 2 และ สัปดาห์ที่ 4..... 90

29 เปรียบเทียบค่า erythema index ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 92

30 เปรียบเทียบค่า conductance ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 94

31 เปรียบเทียบคะแนน Erythema ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 96

32 เปรียบเทียบคะแนน Edema ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 97

33 เปรียบเทียบคะแนน Excoriation ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 97

34 เปรียบเทียบคะแนน lichenification ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 98

35 เปรียบเทียบคะแนน dryness ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 98

36 เปรียบเทียบคะแนน pruritus ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 99

37 เปรียบเทียบคะแนน sleeplessness ของทั้ง 2 กลุ่ม..... 99

38 ความสัมพันธ์ระหว่าง Serum Vitamin D level กับ SCORAD..... 102

39 ความสัมพันธ์ระหว่าง Serum Vitamin D level กับ *Staphylococcus aureus* colonization..... 102

40 ความสัมพันธ์ระหว่าง Serum Vitamin D level กับ erythema index..... 103

41 ความสัมพันธ์ระหว่าง Serum Vitamin D level กับ conductance..... 103

บทที่ 1
บทนำ

ความสำคัญและที่มา

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis/ atopic eczema)[1] เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก ซึ่งพบได้ ในประชากรเด็กทั่วไป 10-20 % ในผู้ใหญ่ 1-3 %[2] จากการศึกษาความชุก (prevalence) ของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในประเทศไทย[3-4] พบว่าในกลุ่มเด็กอายุระหว่าง 6-7 ปี (ISAAC Phase III) ในกรุงเทพมหานคร พบร้อยละ 16.7 ส่วนในกลุ่มเด็กอายุ 13-14 ปี พบร้อยละ 9.6 และมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วถึง 3 เท่าตัวในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา [5] อาการสำคัญคือผิวหนังแห้ง คันมาก มีการอักเสบของผิวหนังและมีอาการเรื้อรังเป็น ๆ หาย ๆ ตำแน่งการกระจายของผื่นแตกต่างกันตามอายุ เมื่อเด็กโตขึ้นอาการจะดีขึ้น จะมีส่วนน้อยที่จะมีอาการไปจนถึงผู้ใหญ่ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีผื่นเกิดขึ้นภายในขวบปีแรก ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยมีผื่นเกิดขึ้นในช่วง 1-5 ขวบ และร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมีผื่นเกิดขึ้นหลัง 5 ขวบ โรคนี้เป็นโรคที่พบได้บ่อยในครอบครัวที่เป็นโรคภูมิแพ้ได้แก่ โรคหืด (asthma) โรคที่มีน้ำมูกเรื้อรังเป็นๆหายๆ (allergic rhinitis) และการแพ้อาหาร[6-7]

แม้ว่าโรคนี้จะไม่ได้เป็นรุนแรงถึงชีวิตแต่เป็นปัญหาที่พบได้บ่อย ถึงแม้จะสามารถรักษาให้อาการทุเลาลงได้ แต่ผู้ป่วยมักมีปัญหากลับมาเป็นซ้ำ และมีความเรื้อรังของโรค (chronic relapsing) ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันและจิตใจของผู้ป่วยรวมไปถึงสมาชิกในครอบครัว ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและสมาชิกในครอบครัวลดลง[8]

สาเหตุและพยาธิกำเนิด ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน โดยพื้นฐานทางพันธุกรรมที่มีในตัวผู้ป่วยเองหรือคนในครอบครัวโรคภูมิแพ้ เช่น หอบหืด แพ้อากาศ ร่วมกับภาวะทางภูมิคุ้มกันในร่างกายผู้ป่วย เมื่อมีปัจจัยกระตุ้น เช่น อาหารบางอย่าง สภาพอากาศ สิ่งระคายเคือง เช่น สารเคมี น้ำหอม สบู่ แป้ง ผงซักฟอก ตัวไรฝุ่น เหงื่อ เนื้อผ้าที่ระคายผิว การติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา การเกาและความเครียดร่วมกัน ทำให้เกิดผื่นและกระตุ้นให้ผื่นรุนแรงขึ้น

ในส่วนของหลักฐานทางพันธุกรรมนั้นพบว่าเกิดจาก filaggrin gene mutation (เช่นเดียวกับโรค icthyosis vulgaris) เป็นผลให้ผิวหนังแห้ง สูญเสียความชุ่มชื้น และมี skin barrier defect/ dysfunction[9-10] ทำให้เกิดการติดเชื้อเป็นภาวะแทรกซ้อนได้ง่ายกว่าผิวหนังปกติ โดยเฉพาะ *Staphylococcus aureus* และ herpes simplex virus ได้มากกว่าผิวหนังปกติ จึงทำให้มีการกำเริบของผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นๆหายๆ[11] ถึงแม้ว่าในภาวะที่ไม่มีการติดเชื้อ ผิวหนังของผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนังจะมี *Staphylococcus aureus*

colonization มากกว่าผิวหนังปกติ ซึ่งแบคทีเรียดังกล่าวสามารถ สร้าง proinflammatory factor กระตุ้น cutaneous immune system ได้[12] และพบว่าปริมาณ *Staphylococcus aureus* colonization ที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่เพิ่มขึ้น (SCORAD)[13] นอกจากนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะที่มากขึ้นเรื่อยๆ จะนำไปสู่การดื้อยาของเชื้อได้ โดยเฉพาะในกลุ่ม methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

การรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังใช้สารกลุ่มที่ให้ความชุ่มชื้น (moisturizing agents) พบว่าทำให้ความรุนแรงของโรคลดลง สามารถป้องกันการเกิดผื่นภูมิแพ้ผิวหนังและเพิ่มความทนทานของผิวหนังทำให้เกิดการแพ้ได้ยากขึ้น[14-15] นอกจากนั้นการรักษาที่มีงานวิจัยยืนยันผลชัดเจน เช่น ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ (โดยเฉพาะในช่วงที่อาการกำเริบ) ยาทากลุ่ม calcineurin inhibitor[15-16] ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทาน ยาปฏิชีวนะชนิดทาหรือรับประทาน กรณีที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย [17-18] อีกการรักษาหนึ่งที่มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง คือ การฉายแสง (UV phototherapy)[19] แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงมาก และยังกดการสร้างวิตามินดีจึงไม่เป็นที่นิยมในเด็ก[20]

ยังไม่พบการศึกษาใด ๆ ที่ยืนยันประสิทธิผลของวิตามินหรืออาหารเสริมต่าง ๆ ต่อการรักษาโรคผื่นผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนัง[21] ปัจจุบันมีการศึกษาทดลองหาความรู้ใหม่เพิ่มเติมมากมายเกี่ยวกับกลไกการทำงานของวิตามินดีและผลของวิตามินดีต่อภูมิคุ้มกัน พบว่า

1. ทำให้ภูมิคุ้มกันทั้ง innate และ adaptive immunity ดีขึ้นได้ และยังมี antibacterial effect โดยเป็นตัวควบคุม cathelicidin expression ซึ่งเป็น antimicrobial peptide (AMP) ตัวหนึ่งในผิวหนังสามารถลดอัตราการติดเชื้อที่ผิวหนัง (antibacterial effect) ซึ่งเป็นหนึ่งในสิ่งกระตุ้นให้เกิดการกำเริบของโรค [22-23] และทำให้การรักษาด้วย topical corticosteroid ได้ผลไม่ดีเท่าที่ควร

2. การศึกษาของ Tissa RH และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 [24] แบบมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังระดับปานกลางถึงรุนแรง (Rajka-Langeland score of 6, range 4-9) พบว่าการรับประทานวิตามินดี (oral vitamin D supplementation) 4000 IU ต่อวัน สามารถเพิ่ม cathelicidin expression ที่ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ที่ 21 วันหลังให้วิตามินดี เมื่อเทียบกับก่อนให้วิตามินดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ส่วนที่ผิวหนังปกติ ก็พบการเพิ่มขึ้นของ cathelicidin expression เช่นกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

3. การศึกษานำร่อง แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของ Sidbury R. และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 [25] ในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนังจำนวน 11 คน โดย 10 ใน 11 คนมีความรุนแรงน้อย (EASI score 10-18.6) อายุ 2-13 ปี (ค่ามัธยฐานอายุคือ 7 ปี) แล้วให้ ergocalciferol 1000 international unit ต่อวันนาน 1 เดือนเป็น

intervention พบว่าวิตามินดีสามารถทำให้ความรุนแรงของอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกรณีวัดผลเป็น Investigator's Global Assessment (IGA) score (p = 0.04) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวัดผลเป็น Eczema Area and Severity Index (EASI) score (p = 0.4, 95% confidential interval = -8.4 ถึง 3.7)

4. การศึกษาของ Peroni DG และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 [26] ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังจำนวน 37 คน (เพศชาย 17 คน เพศหญิง 20 คน) อายุ 8 เดือนถึง 12 ปี (ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 5.6 ปี) พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีในเลือด (serum vitamin D level) ที่ต่ำสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (SCORAD) ที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (r = -0.49, p = 0.02) และยังพบว่าความชุกของผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มี specific immunoglobulin E (IgE) ต่อ microbial antigens *(Staphylococcus aureus* enterotoxin และ *Malassezia furfur*) จะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับ ผู้ป่วย vitamin D deficiency และผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคมาก

5. การศึกษาของ Javanbakht MH และคณะ ในปี 201 1[27] แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (placebo) ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังความรุนแรงน้อยถึงมาก (SCORAD 10-70) จำนวน 45 คน อายุ 13-45 ปี พบว่าหลังจากให้ oral vitamin D3 supplement 1600 IU/วัน นาน 60 วัน สามารถลดคะแนน SCORAD ได้ 34.8% เทียบกับก่อนให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.004)

ดังนั้นงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจเพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของวิตามินดี ในการช่วยลด *Staphylococcus aureus* colonization ซึ่งจะทำให้อาการทางคลินิกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังดีขึ้น ลดภาวะแทรกซ้อนและการกำเริบของโรคได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวิตามินดีต่อ *Staphylococcus aureus* skin colonization อาการและอาการแสดงทางคลินิก ความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อทราบถึงประสิทธิผลของวิตามินดีต่อ Staphylococcus aureus skin colonization
2. เพื่อทราบถึงประสิทธิผลของวิตามินดีต่ออาการทางคลินิกและระดับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง
3. เพื่อนำผลที่ได้ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

สมมติฐานของงานวิจัย

1. วิตามินดีสามารถช่วยลดจำนวนเชื้อ Staphylococcus aureus ที่ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้
2. วิตามินดีสามารถช่วยทำให้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังดีขึ้นได้

ขอบเขตของงานวิจัย

เป็นการศึกษาประสิทธิผลของวิตามินดีในการลด *Staphylococcus aureus* skin colonization และลดความรุนแรงทางคลินิกของผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ในกลุ่มอาสาสมัครอายุตั้งแต่ 2 ปี ไม่จำกัดเพศ ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (SCORAD < 40) จากการให้วิตามินดีรับประทานเสริม ทำการตรวจร่างกายเพื่อดูความรุนแรงของโรค และ วัดจำนวนเชื้อ *Staphylococcus aureus* บนผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ประชากรที่ใช้ในการวิจัย อาสาสมัครอายุตั้งแต่ 2 ปี ไม่จำกัดเพศ เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง จำนวน 20 คน

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

ตัวแปรอิสระ คือ วิตามินดีรูปแบบรับประทาน (Oral form of vitamin D) ขนาด 2000 International Unit (IU) ต่อวัน

ตัวแปรตาม ได้แก่

1. จำนวน Staphylococcus aureus colonization
2. ระดับความรุนแรง (SCORAD) ของผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและนำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis/ atopic eczema)
2. วิตามินดี
3. กลไกและความสำคัญของวิตามินดีที่มีผลเกี่ยวข้องกับโรคผิวหนัง Atopic dermatitis

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis/ atopic eczema)

นิยาม[1]

Atopy/ atopic: ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อสารที่ทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ (allergens) ซึ่งอาจเกิดจากกรรมพันธุ์และสะท้อนถึงภาวะผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน (immune system)

Dermatitis คือ โรคผิวหนังอักเสบโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis / atopic eczema) เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่พบได้บ่อยในวัยเด็ก มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ คือ มีอาการคันมาก ผิวหนังแห้ง อักเสบ และมีการกำเริบเป็นระยะ ๆ ผู้ป่วยอาจมีระดับ IgE ในเลือดสูง และส่วนใหญ่มีประวัติส่วนตัวหรือประวัติครอบครัวเป็นโรคภูมิแพ้ เช่น โรคหืด (Asthma) โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis) เป็นต้น

ระบาดวิทยา[2-4]

ความชุก (prevalence) ของโรคนี้ในเด็กพบร้อยละ 10-20 ในประเทศพัฒนาแล้ว ส่วนใหญ่พบในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี เพศหญิงมากกว่าเพศชาย[28] จากการศึกษาความชุก ของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในประเทศไทย พบว่าในกลุ่มเด็กอายุระหว่าง 6-7 ปี (ISAAC Phase III) ในกรุงเทพมหานครพบร้อยละ 16.7 ส่วนในกลุ่มเด็กอายุ 13-14 ปี พบร้อยละ 9.6 และความชุกในผู้ใหญ่โดยการศึกษาในกลุ่มนักศึกษามหาวิทยาลัย ในกรุงเทพมหานคร เมื่อปี พ.ศ. 2518 พบร้อยละ 15.2 และจากรายงานในปี พ.ศ. 2540-2541 ซึ่งศึกษาในกลุ่มนักศึกษาเช่นเดียวกัน พบร้อยละ 9.4 ส่วนการศึกษาความชุกในอเมริกาพบร้อยละ 17 ในเด็กวัยเรียน[29] การศึกษาของ Leung ในปี 2003[5] พบ prevalence เพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่าตัวในช่วงเวลา 2 ทศวรรษ โดยเฉพาะประชากรที่อาศัยอยู่ในประเทศอุตสาหรรมที่พัฒนาแล้ว แต่ในเขตชนบทและในประเทศเกษตรกรรมซึ่งเป็นประเทศกำลังพัฒนาหรือยังไม่พัฒนายังคงมียังคงมีความชุกของโรคต่ำกว่ามาก สาเหตุที่มีการเพิ่มขึ้นของความชุกที่มากขึ้นเรื่อยๆนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกี่ยวข้องกับ hygiene hypothesis ที่เชื่อว่าการติดเชื้อในวัยเด็กเล็กที่มีสุขลักษณะที่ไม่ดี

อาจป้องกันการเกิดโรคได้[19] การศึกษาระบาดวิทยาในประเทศไทยล่าสุด รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวาณี วิสุทธิ์เสรีวงศ์ และคณะ แห่งคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พบความชุกร้อยละ 13.4 เพศหญิงมากกว่าเพศชาย (60 ต่อ 48 คน) อายุเฉลี่ย 60.3 ± 36.1 เดือน[30]

นอกจากนี้งานวิจัยของ Spergel JM และคณะในปี 2010[2] รายงานว่า มีความแตกต่างของบริเวณที่เกิดผื่นระหว่างในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วกับประเทศที่กำลังหรือยังไม่พัฒนา คือ ในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วจะมีผื่นที่บริเวณข้อพับมากกว่า จึงได้นำข้อมูลมาวิเคราะห์ประมวลผลเข้ากับ prevalence ที่แตกต่างกันของ 2 กลุ่มประเทศนี้ จึงคิดว่าน่าจะเป็นโรคผื่นแพ้ผิวหนังต่าง phenotype กัน (ลักษณะที่แสดงออก)

สาเหตุและพยาธิกำเนิด[31-32]

ปัจจุบันสาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นโรคที่มีสาเหตุที่ซับซ้อน ทั้งทางด้านพันธุกรรมที่ทำให้เกิด Defective skin barrier (structure abnormality of epidermis), defective immune response (immune system dysregulation) ด้านสิ่งแวดล้อมต่างๆ (allergens และ microbial antigens) ที่มากระตุ้นทำให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มากขึ้น โดยในปัจจุบันได้มีผู้ที่อธิบายถึงปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับอาการของโรคดังนี้

ปัจจัยทางพันธุกรรม (genetics) เชื่อว่าเกิดจาก loss-of-function nonsense or frameshift mutations[9,33-34] ของ epidermal barrier protein หรือ filaggrin/FLG (เช่นเดียวกับโรค ichthyosis vulgaris) ซึ่งมีความสำคัญต่อ epidermal barrier function และ hydration โดย filaggrin gene อยู่บน chromosome 1q21 เป็น protein ที่เป็นส่วนประกอบของ cell envelop ซึ่งจะสลายตัวได้เป็น natural moisturizing factor (NMF) ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า ถ้าเป็น null mutation จะทำให้มีความรุนแรงของโรคมากขึ้น ร่วมกับมี persistent phenotype และ null mutation ยังสัมพันธ์กับ early-onset atopic dermatitis ที่จะ persist จนถึง adulthood อีกด้วย[35-36] ส่วนสาเหตุที่กระตุ้นให้มีการอักเสบ (triggers of inflammation) ยังไม่เป็นที่แน่ชัด เมื่อมี filaggrin gene mutation ทำให้

1. มี downregulation ของ cornified envelope gene (filaggrin, loricrine): filaggrin รวมตัวกับ keratin intermediate filament และทำ cross-link เป็น cornified envelope ที่ทำหน้าที่เป็น skin barrier เมื่อระดับ filaggrin ลดลงจึงเป็นผลให้เกิด defective skin barrier ได้

2. ระดับของ ceramide ลดลง: intracellular lipids ประกอบด้วย ceramide (45%), cholesterol (25%), free fatty acid (15%), triglyceride และ cholesterol sulfate (2-5%) เมื่อมี filaggrin gene mutation ทำให้มี over expression ของเอนไซม์ sphingomyelin deacyclaseที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย (hydrolyze) ceramide sphingomyelin ระดับ ceramide ซึ่งเป็นส่วนประกอบ

สำคัญของ intracellular lipid จึงลดลง และระดับ ceramide ที่ลดลงจะทำให้ stratum corneum มี susceptibility ต่อ *Staphylococcus aureus* มากขึ้นอีกด้วย[37]

3. ระดับของ endogenous proteolytic enzymes เพิ่มขึ้น: ทำให้มี transepidermal water loss (TEWL) เพิ่มขึ้น เป็นผลให้ skin barrier function ลดลง[38]

4. Natural moisturizing factor (NMF) ลดลง: filaggrin จะถูกย่อยสลายเป็นกรดอะมิโนและ hydroscopic derivative (low molecular byproduct of keratohyalin/filaggrin catabolism) หรือที่เรียกว่า natural moisturizing factor (NMF) ทำหน้าที่สร้างความชุ่มชื้นให้ผิวหนัง (moisture retention, water holding capacity) เมื่อมี filaggrin gene mutation จึงทำให้ NMF ลดลง ผิวหนังจึงแห้ง[33]

มีการศึกษาวิจัยหลายชิ้นที่ได้มีการเปรียบเทียบสภาพผิวหนังในผู้ป่วย atopic dermatitis ทั้งที่ผิวแห้งและผิวหนังปกติ พบว่าผู้ป่วย atopic dermatitis มีการสูญเสียน้ำผ่านออกไปทางผิวหนังมากกว่าคนปกติซึ่งแสดงถึงภาวะการมี skin barrier function defect โดยเฉพาะในส่วนของ stratum corneum ดังนั้นผู้ป่วยจึงเกิดการระคายเคืองผิวได้ง่าย[39] ส่วนปริมาณน้ำในผิวหนังชั้น stratum corneum พบว่า ในผู้ป่วย atopic dermatitis จะมีค่าต่ำกว่าในคนปกติซึ่งแสดงถึงภาวะของผิวที่แห้งกว่าปกติ[40] อีกทั้งมีการศึกษาการมีสภาพเป็นกรด-ด่างของผิวหนัง พบว่าผิวหนังของผู้ป่วย atopic dermatitis มีค่าความเป็นด่างสูงกว่าคนปกติ[41]

ในปี 2011 มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง filaggrin gene mutation ว่าสัมพันธ์กับการติดเชื้อซ้ำซ้อน (recurrent skin infection) ในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนังอีกด้วย (odds ratio: 6.74; 95% confidence interval: 2.29-19.79)[42] นอกจากนั้น filaggrin ยังเกี่ยวข้องกับกระบวนการ epidermal differentiation และเพิ่มความยืดหยุ่นของผิวหนังชั้น stratum corneum (increase elasticity of stratum corneum) อีกด้วย[33]

พบว่าถ้าบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งเป็นโรคภูมิแพ้ เช่น ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) โรคหอบหืด (asthma) หรือโรคที่มีน้ำมูกเรื้อรังเป็นๆหายๆ (allergic rhinitis) ลูกจะมีโอกาสเป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ถึงร้อยละ 60 แต่ถ้าทั้งบิดาและมารดาเป็นโรคภูมิแพ้ ลูกก็จะมีโอกาสเป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้เพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 80 นอกจากนี้ ยังพบโรคภูมิแพ้สูงถึงร้อยละ 70 ในครอบครัวของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (6)

ปัจจัยทางระบบภูมิคุ้มกัน[6,30,43-44] พบว่าผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil และ IgE มากกว่าคนปกติ มีการสร้าง interferon gamma (IFN-γ) ลดลง และมีการสร้างสาร interleukin ชนิด IL-4, IL-5 และ IL-13 (T-helper 2 cytokines) เพิ่มมากขึ้นด้วย

มีการวิจัยพบว่า เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด monocyte ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมีการตายของเซลล์ (spontaneous apoptosis) ที่ช้าลงและไม่เกิดการตายของเซลล์เมื่อทำการกระตุ้นด้วย IL-4 อีกด้วย ดังนั้นด้วยเหตุนี้อาจทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมากกว่าคนปกติ

มีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจปริมาณ cytokines ในผิวหนังบริเวณต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง[45-46] พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ cytokine ที่แตกต่างกันในแต่ละบริเวณกล่าวคือ
บริเวณผิวหนังที่ปกติในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จะพบว่ามีระดับของ IL-4, IL13 เพิ่มมากขึ้น แต่ระดับของ IL-5, IL-12, IFN-γ และ mRNA มีปริมาณเท่าเดิม
บริเวณผิวหนังที่มีรอยโรคในระยะเฉียบพลัน (acute phase) ตรวจพบ IL-4, IL-5, IL-13 (T-helper 2 cytokines) และ mRNA เพิ่มมากขึ้น

บริเวณที่มีรอยโรคแบบเรื้อรัง (chronic phase) ตรวจพบ IL-5, GM-CSF, IL-12, IFN-γ (T-helper 1 cytokines), mRNA มากกว่าบริเวณที่มีรอยโรคแบบเฉียบพลัน แต่มีระดับ IL-4 และ IL-13 ลดลง

ใน acute phase IL-4 และ IL-13 ที่เพิ่มขึ้น ทำให้มีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T cell มาบริเวณรอยโรค โดยหากมีการอักเสบต่อไปจนถึงระยะเรื้อรัง (chronic) จะมีการเพิ่มขึ้นของ IL-5, GM-CSF, IL-12, Interferron gamma (IFN) ทำให้มีประชากรของเซลล์บริเวณรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงไป โดยมีเซลล์ชนิด eosinophil และ macrophage เพิ่มมากขึ้น และจากการที่มี IL-12 เพิ่มมากขึ้นทำให้มีการกระตุ้นให้สร้าง T-helper 1 เพิ่มมากขึ้นในระยะเรื้อรัง การเกิดการอักเสบเรื้อรัง มี eosinophil และ monocyte ที่มีชีวิตยืนยาวกว่าปกติ ซึ่งเป็นผลมาจากการที่ IL-5 เพิ่มมากขึ้นในระยะเรื้อรัง ประกอบกับมีการเพิ่มขึ้นของ GM-CSF, TNF-alpha, IFN gamma และสันนิษฐานว่าการเกาเรื้อรัง (scratch-itch cycle) เป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างสารเหล่านี้เพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ monocyte, Langerhan's cell และ eosinophil

T-helper 2 cytokines ทำให้ innate immunity เสียไป กล่าวคือ IL-4, IL-13 ที่เพิ่มขึ้นนี้ทำให้ antimicrobial peptides (โดยเฉพาะ cathelicidin และ beta defensin) ที่มีหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อทั้ง bacteria (โดยเฉพาะ *Staphylococcus aureus*), fungus และ virus ลดลง [47]

ต่อไปจะขอกล่าวถึง Innate immunity ที่สำคัญใน atopic dermatitis[44,48] ดังต่อไปนี้

1. Defective barrier: filaggrin gene mutation ที่ทำให้มี defective epidermal barrier ซึ่งได้กล่าวถึงไปแล้วในหัวข้อ genetic

2. Pattern recognition receptors (PRRs) และ pathogen-associated molecular pattern (PAMPs): เมื่อ PRRs ถูกกระตุ้นโดย PAMPs จะเกิดการกำจัด pathogen โดยขบวนการ

phagocytosis, opsonization, การกระตุ้นระบบ complement และ coagulation cascade, การกระตุ้น pro-inflammatory pathway และการกระตุ้น antimicrobial response ต่อไป[49-50] สำหรับ PRRs ดังกล่าวก็คือ Toll-like receptor (TLR) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกับ IL-1 receptor และปัจจุบันมีมากกว่า 10 TLRs ที่ถูกค้นพบ ซึ่งอยู่บน keratinocyte และ antigen-presenting cells (APCs) (17, 18) ส่วน PAMPs เช่น lipopolysaccharide (LPS) ของ gram-negative bacteria, lipoteichoic acid (LTA), peptidoglycan ของ gram-positive bacteria และ mannan ของ yeast/fungi เมื่อมีการกระตุ้น TLR จะเกิดการสร้าง antimicrobial peptide, เกิดการกระตุ้น dendritic cell maturation ซึ่งช่วยเพิ่ม antigen-presenting cell นั่นเอง

3. Antimicrobial peptides (AMP): cell ที่ผิวหนังที่สามารถสร้าง antimicrobial peptides หรือที่เรียกว่า endogenous antibiotic ได้แก่ keratinocytes, sebocyte, eccrine glands และ mast cells[51-52] ส่วน circulating cells ที่สามารถสร้าง antimicrobial peptides ได้แก่ neutrophil, natural killer cell (NK cell)[53] หน้าที่ของ AMP โดยรวมคือ ฆ่าเชื้อโรค, ทำหน้าที่เป็น chemical shield บนผิวหนังและยังเชื่อว่าเป็นตัว trigger และ coordinate การทำงานของทั้ง innate และ adaptive immunity ปัจจุบัน antimicrobial peptides ที่ถูกค้นพบมีมากกว่า 20 ชนิด แต่ที่มีการศึกษาและมีบทบาทมากใน atopic dermatitis คือ cathelicidin และ β-defensin[54-55]

3.1 Human beta defensin (HBD) มี 4 subtypes (1-4) โดย HBD 1 มีอยู่ในภาวะปกติของ epidermis และ sweat glands เมื่อมี bacterial infection หรือมีการหลั่ง cytokines IL-1, TNF-α จะมีการสร้าง HBD 2, 3[56] ตัวที่ sensitive ต่อ physiologic environment มากที่สุด คือ HBD 2

3.2 Cathelicidin (LL-37): 2 ขั้นตอนหลักของ cathelicidin expression และ function คือ

3.2.1 Transcription to mRNA: cathelicidin gene อยู่บน chromosome 3p21 จะถูก transcribed ไปเป็น cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP)

3.2.2 Post-translation processing to active peptide: CAMP ถูก translated ไปเป็น precursor protein ที่เรียกว่า human cationic antimicrobial protein 18 kDa (hCAP 18) ซึ่งเป็น AMP ที่ยัง inactive (nascent form) ถูกเก็บไว้ที่ lamellar body ใน keratinocyte และถูกหลั่งที่ granular และ spinous layer ของ epidermis จากนั้นถูก serine protease เปลี่ยนเป็น active form ที่เรียกว่า LL-37

cathelicidin expression จะเพิ่มขึ้นในภาวะ skin wounding, skin infection, skin barrier disruption และ skin inflammation แต่ใน atopic dermatitis นั้น inducibility ของ cathelicidin และ defensin นั้นลดลงอย่างมากจากผลของ cytokines ต่างๆ โดยเฉพาะ IL-4, IL-13[47,57] จึงเป็นเหตุผล

ของการติดเชื้อที่ผิวหนังจาก defective antimicrobial barrier ของผู้ป่วย atopic dermatitis ที่มากกว่าปกติกว่าคนทั่วไป กลไกการทำหน้าที่ของ cathelicidin มีทั้ง direct antimicrobial และเป็น defense molecule ใน innate immunity ดังนี้[54,58-59]

1. Disrupt bacterial membrane, viral envolopes

2. มี antifungal activity

3. กระตุ้น host immune response เรียกหน้าที่นี้ว่า alarmin activity of AMPs

4. เป็น Toll-like receptor signaling

5. ทำหน้าที่เสริมฤทธิ์ (synergize) กับ endogenous inflammatory mediators เพื่อที่จะเพิ่มการกระตุ้น specific inflammatory effectors

6. กระตุ้น pro-inflammatory cytokines secretions (IL 6, 8, 10) และ chemokines (interferon, monocyte chemotractant, macrophage inflammatory proteins)

4. Staphylococcal และ atopic immune system: โดยปกติแล้ว microorganisms colonization ของ healthy skin ส่วนใหญ่จะประกอบไปด้วย *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hemolyticus* และ *Staphylococcus hominis*[60] ส่วน *Staphylococcus aureus* colonizaltion พบได้ประมาณ 5 %[61] ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วย atopic dermatitis จะพบ *Staphylococcus aureus* colonizaltion ได้มากถึง 90% (lesional skin มากกว่า non lesional skin)[11] อธิบายได้จาก

4.1 defective skin barrier ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น

4.2 T-helper 2 cytokines ที่เพิ่มขึ้น (IL-4, IL-13) มีผลดังนี้

4.2.1 ยับยั้งการสร้าง HBD-2 และ HBD-3

4.2.2 ออกฤทธิ์โดยตรงกับ keratinocyte ในการ downregulate expression ของ LL-37

4.2.3 ยับยั้งการสร้าง IL-8 ทำให้กระบวนการของ phagocytosis ของ neutrophils ลดลง

4.2.4 Downreguate nitric oxide synthase (iNOS) gene expression ทำให้การสร้าง nitric oxide ที่ช่วยทำลายเชื้อ bacteria ลดลง

4.3 การศึกษาของ Ong และ Nomura[47,57] ยังพบว่า ในผู้ป่วย atopic dermatitis ทั้งใน acute และ chronic lesion นั้นมีปริมาณของ LL-37, HBD-2 และ HBD-3 (ซึ่งทั้ง 3 ตัว มี anti-Staphylococcal activity) ลดลงกว่า healthy skin อย่างมาก

ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม (Triggers of inflammation) สิ่งกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (allergens) ประกอบไปด้วย

อาหาร (food allergen) พบว่าผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังจะมีอาการผื่นแพ้จากอาหาร (Food allergy) ได้มากขึ้นกว่าคนปกติเล็กน้อย โดยในเด็กแข็งแรงปกติทั่วไปสามารถพบ food allergy ได้ประมาณ 8 %[62] ในเด็กโรคภูมิแพ้ผิวหนังพบอุบัติการณ์ของ food allergy เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยคือประมาณ 10% แต่ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรง อาหารอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผื่นกำเริบได้ โดยถ้าเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม moderate to severe case จะพบ IgE-mediated food allergy ได้ถึง 40%[63] อาหารที่พบบ่อยว่าทำให้เกิดอาการแพ้ ได้แก่ นมวัว ข้าวสาลี ไข่ อาหารทะเล โดยเฉพาะในเด็กเล็กถ้ามีอาการรุนแรงควรนึกถึง cow's milk protein allergy ร่วมด้วย หากสามารถหลีกเลี่ยงอาหารเหล่านี้ได้ พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น เมื่อทำการทดสอบภูมิแพ้กับอาหารแต่ละชนิดในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง พบว่ามีการแพ้อาหารหลายชนิด เมื่อได้รับการกระตุ้นให้เกิดอาการแพ้จะสามารถตรวจพบการเพิ่มขึ้นของทั้งระดับ histamine และ immunoglobulin E (IgE) (IgE-mediated reaction) ในเลือด มีการศึกษาพบว่า การงดรับประทานไข่หรือผลิตภัณฑ์ที่ทำจากไข่ เป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า IgE สูงต่อไข่[18] แต่ยังไม่มีหลักฐานว่าการงดรับประทานอาหารประเภทอื่นจะมีผลต่อการรักษาผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง

สารที่ทำให้เกิดภูมิแพ้ทางอากาศ (aeroallergen) พบว่าผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง สามารถถูกกระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ได้มากขึ้นเมื่อสัมผัสสารที่ทำให้เกิดภูมิแพ้ทางอากาศเช่น รังแค หญ้าและเกสรดอกไม้ นอกจากนี้ยังพบว่าไรฝุ่นก็สามารถทำให้เกิดอาการแพ้ที่มากขึ้นได้ โดยมีการวิจัยที่พบว่าหากสามารถลดจำนวนไรฝุ่นในบ้าน (House dust mite) ลงได้จะทำให้อาการของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังดีขึ้น

ภาวะติดเชื้อ (infection) ดังได้กล่าวแล้วว่า innate immunity ที่เสียไปเป็นผลให้มีการติดเชื้อที่ผิวหนังง่ายขึ้น โดยเฉพาะเชื้อประจำถิ่น *Staphylococcus aureus* ซึ่ง colonize อยู่บนผิวหนังของผู้ป่วยทุกคนที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ตัวเชื้อเองก็จะกระตุ้นการสร้าง IL-31 กระตุ้นการสร้างเอนไซม์ protease ยิ่งทำให้มีการติดเชื้อยิ่งๆ ขึ้นไปเป็นวงจร พบว่าเมื่อมีการรักษาการติดเชื้อผิวหนังด้วย anti-staphylococcal antibiotics ร่วมไปด้วยก็จะทำให้อาการทางคลินิกของโรคดีขึ้นตามไปด้วย ยิ่งไปกว่านั้น การศึกษาของ Zollner TM และคณะ[13] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังและวัด colonization ของ superantigen-producing *Staphylococcus aureus* พบว่าปริมาณของ superantigen-producing *Staphylococcus aureus* ที่มากขึ้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (SCORAD index) ที่มากขึ้นด้วย ส่วนการศึกษาของ Cho SH[64] ไม่พบว่ามี *Staphylococcus aureus* colonization ที่มากขึ้นในกลุ่มโรคผิวหนังอักเสบอื่นๆ เช่น psoriasis แต่พบมากขึ้นในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จึงเชื่อว่า *Staphylococcus aureus* มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดและเป็นตัวกระตุ้นสำคัญให้โรคผื่นผิวหนังอักเสบกำเริบ

จากการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของ Birnie AJ และคณะ[65] ยังไม่มี intervention ใดไม่ว่าจะเป็น oral anti-*Staphylococcus* antibiotics, antibacterial soaps, topical steroid ร่วมกับ antibiotic และ antifungus, antibacterial bath additives, topical antiseptic/antibiotic, การใช้ antibiotics หรือ antiseptic ร่วมกับ corticosteroids, silver impregnated textiles ที่มีประโยชน์ในการลดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

บทบาทของ *Staphylococcus aureus* ในโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง[60,66]

ผิวหนังปกติ (Healthy skin) จะประกอบด้วยเชื้อประจำถิ่น (skin microflora) มากมาย ไม่ว่าจะเป็น bacteria, fungus หรือ virus ซึ่งในที่นี้จะกล่าวเพียงส่วนที่เกี่ยวของกับงานวิจัยซึ่งคือเชื้อแบคทีเรีย ดังต่อไปนี้

Skin microflora อาจแบ่งใหญ่ๆ ได้เป็น

1. Resident microflora (เชื้อประจำถิ่นถาวร): คือเชื้อหลายชนิดหลายสายพันธ์ที่อาศัยอยู่ที่ผิวหนังอยู่แล้วโดยธรรมชาติและไม่ก่อโรค (colonize) อย่างเป็นสัดส่วนจำนวนคงที่ (proportionally constant numbers)

2. Transient microflora (เชื้อประจำถิ่นชั่วคราว): คือเชื้อที่มาอยู่ที่ผิวหนังแบบชั่วคราวจากการสัมผัสสิ่งแวดล้อมภายนอกโดยไม่ก่อโรคเช่นเดียวกัน ยกตัวอย่างเช่น *Streptococcus hemolyticus* group A ที่ปกติแล้วพบที่ mucosal surfaces แต่ก็เจอได้ที่ผิวหนังปกติได้ชั่วคราว เป็นต้น

ผิวหนังในแต่ละส่วนของร่างกายก็จะมีเชื้อประจำถิ่นแตกต่างกันไปทั้งด้านชนิดของเชื้อ จำนวนเชื้อ นอกจากนี้สิ่งแวดล้อมภายนอก (Climate, occlusion) หรือภายใน (เบาหวาน ยาบางชนิด) ก็มีผลต่อเชื้อประจำถิ่นด้วย อาจทำให้เกิด overgrowth จนกลายเป็นเชื้อก่อโรคได้ ยกตัวอย่างความหลากหลายของเชื้อประจำถิ่น ดังตาราง 1

ตาราง 1 แสดง resident skin flora

Resident skin flora	Skin site	Common skin infections
Aerobic cocci Micrococcae (e.g. *Micrococcus luteus*, *M. varians*)	Ubiquitous	
Coagulase- negative staphylococci (e.g. *Staphylococcus epidermidis, S. hemolyticus, S. hominis*)	Ubiquitous	Infections associated with devices in hospitalized patients
Coryneform organisms Corynebacteria (e.g. *Corynebacterium*, *minutissimum*, *C. tenuis)* Brevibacteria	Intertriginous areas Toe webs	Erythrasma, pitted keratolysis, trichomycosis palmellina Maceration
Propionibacteria *Propionibacterium acnes*, *P. granuslosum*	Head, upper trunk	Acne
Gram-negative rods Acinetobacter (e.g. *Acinetobacter calcoaceticus*)	Intertriginous areas	Gram-negative foot infection, wound infections, burns
Yeasts Malassezia (Pityrosporum) Candida	Head, shoulders Mucosa, nail fold	Tinea versicolor, *Pityrosporum folliculitis* Intertrigo, angular cheilitis, balanitis, paronychia

ดังตารางข้างต้นจะเห็นว่าเชื้อ *Staphylococcus aureus* ไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่ม resident skin flora และพบว่าที่ผิวหนังปกติในประชากรทั่วๆ ไปจะมีเชื้อ *S. aureus* เพียงน้อยกว่า 10% เท่านั้น แต่ที่ intertriginous skin ที่มีความชื้นหรือ occlusion area (ขาหนีบ รักแร้ ซอกเล็บเท้า) จะพบมี colonization มากขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม *S. aureus* บน squamous epithelium ของ anterior nares พบได้บ่อยและ 20% ของ normal population เป็น persistent carriers ได้

ในบริบทของผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนังนั้น อุบัติการณ์ของเชื้อประจำถิ่นจะแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง เมื่อเทียบกับ normal population โดยพบว่า *S. aureus* พบได้ 90% ของผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง (lesional skin) มีหลายการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง (ทั้ง lesional และ nonlesional skin) เทียบกับคนปกติ[67] ดังตาราง 2

ตาราง 2 แสดงการศึกษาเกี่ยวกับ *Staphylococcus aureus* ที่ผิวหนังของผู้ป่วย atopic dermatitis

Reference	Number of patients (number of controls)	*S. aureus* carrier rates in patients with AD lesional skin (%)	*S. aureus* carrier rates in patients with AD uninvolved skin (%)	*S. aureus* carrier rates in controls with healthy skin (%)	Sampling method
Leyden et al. (1974)	70	100 (exudative); >90 (lichenified)	70 (NS)	N/A	Detergent scrub
Aly et al. (1977)	39	93 (NS)	76 (NS); 79 (nasal)	N/A	Detergent scrub; nasal swab
Hauser et al. (1985)	21 (22)	100 (dermatitic); 89 (lichenified)	100 (either back or antecubital); 79 (back); 79	0 (middle back); 18 (antecubital)	Detergent scrub
Lever et al. (1988)	45	84 (NS)	56 (NS)	N/A	Contact plate
Williams et al. (1990)	20 (19)	91 (NS)	49 (NS)	11 (NS)	Contact plate
Goodyear et al. (1993)	50 (20)	74 (NS)	30 (NS); 20 (nasal)	0 (NS); 10 (nasal)	Contact plate; nasal swab
Ewing et al. (1998)	49	98 (NS)	80 (NS)	N/A	Detergent scrub
Matsui et al. (2000)	26	96 (NS)	31 (NS)	10 (NS)	nasal swab

N/A = not applicable because the study did not include a healthy control group; NS = localization not specified.

ในเชิงปริมาณของเชื้อพบว่าเชื้อที่ lesional และ nonlesional skin นั้น แตกต่างกันถึง 100-1000เท่า ความหนาแน่นของเชื้อที่ colonization แปรผันตรงกับความรุนแรงของโรค และอัตรา *Staphylococcus aureus* colonization ในผู้ป่วย intrinsic atopic dermatitis (elevated total serum IgE and/or presence of specific IgE sensitization) จะมากกว่าในผู้ป่วย extrinsic atopic dermatitis (normal total serum IgE and without any specific IgE sensitization) ปริมาณที่มากหรือน้อยของเชื้อที่ colonize นั้น ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยภายนอก (สิ่งแวดล้อม) และปัจจัยภายใน (cutaneous immune system) อีกด้วย

จากการศึกษาของ Kedzierska A และคณะในปี 2008[68] ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังจำนวน 87 คน (อายุ 23+/-11.5 ปี) ระดับความรุนแรง mild to severe (SCORAD 46.9+/-16.6) พบว่า colonization density ของ *S. aureus* ที่ lesional skin มากกว่า nonlesional skin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) และมี positive correlation กับความรุนแรงของโรค (P<0.001) และ total serum IgE (P<0.05) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Gong JQ ในปี 2008[69] ในผู้ป่วยจำนวน 327 คน (208 เป็น eczema, 119 คน เป็น atopic dermatitis) พบว่าในผู้ป่วยที่เป็น eczema สามารถเพาะเชื้อแบคทีเรียได้ 70.2% จาก lesional skin และ 32.7% ของ nonlesional skin จาก ซึ่งเป็น *S. aureus* จำนวน 47.3% และ 27.9% ตามลำดับ ส่วนในผู้ป่วย atopic dermatitis สามารถเพาะเชื้อแบคทีเรียได้ 74.8% จาก lesional skin และ 34.5% จาก nonlesional skin ซึ่งพบเป็น *S. aureus* จำนวน 79.8% และ 80.5%, ตามลำดับ และ colonization density ของ *S. aureus* ที่ lesional มากกว่าที่ nonlesional skin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่ม eczema และ atopic dermatitis (P < 0.01 และ P < 0.05 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังมี positive correlation กับความรุนแรงของรอยโรค (EASI score) ด้วย

พยาธิสรีรวิทยาของการที่มี *Staphylococcus aureus* colonization ที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วย atopic dermatitis นั้นยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด แต่เชื่อว่ามีกลไกที่เกี่ยวข้อง ดังต่อไปนี้

1. skin barrier defect เมื่อมี skin barrier disruption ก็ยิ่งทำให้เชื้อ *S. aureus* adhere ได้มากยิ่งขึ้น ยิ่งไปกว่านั้น T helper 2 cytokines ที่เพิ่มขึ้นก็ช่วยทำให้ binding ของ *S. aureus* กับผิวหนังดีขึ้น

2. atopic inflammation

3. การลดลงของ antimicrobial peptides/ AMPs (innate immunity) ได้แก่ HBD-2, HBD-3 (the most potent anti-staphylococcal AMP), และ LL-37 เนื่องจากถูกยับยั้งด้วย T-helper 2 cytokines (IL-4 IL-10 และ IL-13)

4. การลดลงของ sweat dermcidin

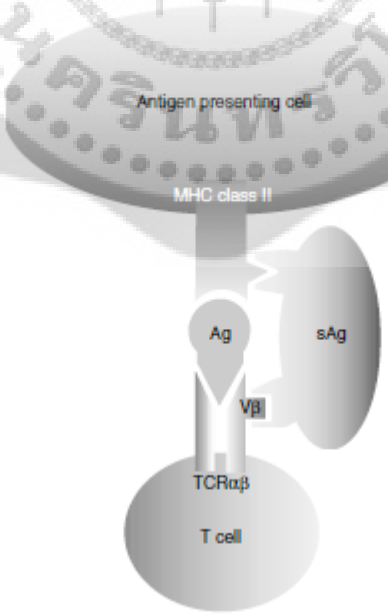
5. การลดลงของ cutaneous antimicrobial lipids ไม่ว่าจะเป็น sphingosine และ hexadecenoic acid (alteration of lipid composition within stratum corneum)

6. การเกาทำให้มี exposing extracellular matrix adhesins เช่น fibronectin และ fibrinogen มากขึ้นยิ่งทำให้การเกาะติด (binding) ของ *Staphylococcus aureus* ที่ผิวหนังมากขึ้น (64)

7. Bacterial superantigen และการเพิ่มขึ้นของ specific IgE production

Staphylococcal virulence factors

Superantigen คือ antigen ที่สามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันได้โดยไม่ต้องผ่าน antigen presenting cell (APC) (direct effect on T-cell activation) ดังรูปที่ 1 superantigen ของเชื้อ *S. aureus* ได้แก่ staphylococcal enterotoxin A, B, C, D และ toxic shock syndrome toxin-1 (TSS-1) พบว่าประมาณ 44-57% ของเชื้อ *S. aureus* ที่แยกได้จากผู้ป่วย atopic dermatitis สามารถสร้าง superantigens ได้ ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่าความรุนแรงของโรคสัมพันธ์กับ superantigen production อีกด้วย[70-71]



ภาพประกอบ 1 T cell activation โดย superantigen

Superantigen สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งทั้ง T-helper 1 (IL-4, IL-13) และ T helper-2 cytokines (IL-31 ซึ่งเป็นตัวสำคัญในกลไกการเกิดการคันที่รุนแรงมากกว่าปกติในผู้ป่วย atopic dermatitis) จากนั้น T-helper 2 cytokines ที่เพิ่มขึ้นจะนำไปสู่การสร้าง IgE (superantigen-specific IgE) ซึ่งกระตุ้น basophil ให้มีการหลั่ง histamine และ inflammatory mediators ยิ่งทำให้เกิดการคันมากขึ้นจนเกิดเป็น persistent itch-scratch cycle พบว่ามากกว่า 80% ของผู้ป่วย atopic dermatitis โดยเฉพาะกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมาก (severe atopic dermatitis) จะมีการสร้าง specific IgE ต่อ superantigens และระดับของ IgE เหล่านี้ก็ยังมีความสัมพันธ์ในทางเดียวกันกับความรุนแรงของโรคอีกด้วย

นอกเหนือไปจากการกระตุ้น T-cell ได้โดยตรงของ superantigens และการสร้าง specific IgE โดย B cell แล้ว superantigens ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ T regulatory cell ได้อีกด้วย ยิ่งทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ activity ของ effecter T cell และการอักเสบของผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง[72] ยิ่งไปกว่านั้นการศึกษาของ Hauk P และคณะ [73] ยังพบว่า superantigens ยังสามารถกระตุ้น glucocorticoid receptor β expression (*in vivo*) เป็นผลให้เกิด inhibition ของ α receptor และ corticosteroid insensitivity ตามมา จึงคิดว่าจุดมุ่งหมายของการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังอีกอย่างหนึ่งที่สำคัญคือการ ยับยั้งกลไกของ superantigen (neutralization of superantigen-mediated mechanism) ดังกล่าว ซึ่งต้องมีการศึกษาทางคลินิกต่อไป

ล่าสุด Travers JB และคณะ[74] ได้ค้นพบว่าระดับของ lipoprotein lipoteichoic acid (LTA) ที่เป็นส่วนประกอบของ *S. aureus* มีระดับสูงขึ้นและสัมพันธ์กับจำนวน bacterial colony-forming unit (CFU) และ EASI score ($P < 0.001$ และ 0.01 ตามลำดับ) ซึ่งก็อาจเป็นอีกกลไกหนึ่งที่ทำให้โรคกำเริบและติดเชื้อได้ง่าย

กลไกของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่กระตุ้นผื่นภูมิแพ้ผิวหนังให้มีอาการแย่ลงมีอีกหลายกลไก พอจะสรุปรวมจากที่กล่าวไปแล้ว ดังนี้

1. Poloclonal activation of T cells by staphylococcal superantigen
2. Induction of staphylococcal superantigen-specific IgE
3. Modulation of proinflammatory chemonkines and cytokines via Toll-like receptors
4. Subversion of T regulatory call functions by staphylococcal superantigens
5. Induction of steroid-resistance in T cell by staphylococcal superantigens
6. Enhancement of house dust mite sensitization by staphylococcal superantigens
7. Induction of keratinocyte cytotoxic by alpha-toxin

8. Molecular determinants of staphylococcal skin colonization รวมทั้ง surface polymers and proteins สามารถกระตุ้นให้เกิด adhesion และ aggregation ในการหลบเลี่ยงต่อ acquired and innate host defenses[75]

Nonsupergenic virulence factors ส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อ *S. aureus* ที่เรียกว่า peptidoglycan (PGN) และ lipoteichoic acid (LTA) จะเป็น agonists ของ Toll-like receptor 2 (TLR-2) นอกจากนั้น PGN ยังสามารถเพิ่มการผลิตของ granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF)[76] จาก keratinocyte ได้ เกิดการยับยั้ง monocyte apoptosis เป็นผลสู่ persistent inflammatory state ใน atopic dermatitis ส่วน LTA (จากการทดลองในหนู) สามารถกระตุ้น T-helper 2 cytokines (IL-4, IL-5)[77] นำไปสู่การการสร้าง specific IgE ที่เพิ่มมากยิ่งขึ้น

การวินิจฉัย

1. ลักษณะทางคลินิก

1.1 ประวัติ

1.1.1 การซักประวัติอาการทางผิวหนัง: ผื่นเริ่มเป็นเมื่อไร ระยะเวลาที่เป็นผื่น ตำแหน่งของผื่น อาการคัน การเกิดผื่นซ้ำ สิ่งแวดล้อมที่อาจมีส่วนทำให้เกิดผื่น

1.1.2 การซักประวัติและตรวจร่างกายทั่วไปโดยละเอียด

1.1.3 ประวัติภูมิแพ้ของตนเอง และครอบครัว เช่น อาการคันจมูก จาม น้ำมูกไหล หอบเหนื่อย หายใจมีเสียงวี้ด เป็นต้น

1.1.4 ประวัติการแพ้อาหาร (food allergen) ประวัติการแพ้สารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (airborne allergen)

1.1.5 โรคและภาวะอื่น ๆ ที่มีส่วนทำให้ผื่นมีความรุนแรงมากขึ้น เช่น การติดเชื้อ ที่ผิวหนัง (secondary infection) โดยความหมายของ secondary skin infection นั้นหมายถึงการติดเชื้อที่เกิดขึ้นอยู่บนผื่นผิวหนังที่มี underlying disease อยู่แล้ว เช่นในโรคกลุ่ม eczema หรือ inflammatory skin diseases ต่างๆ โดยเฉพาะ atopic dermatitis เป็นต้น

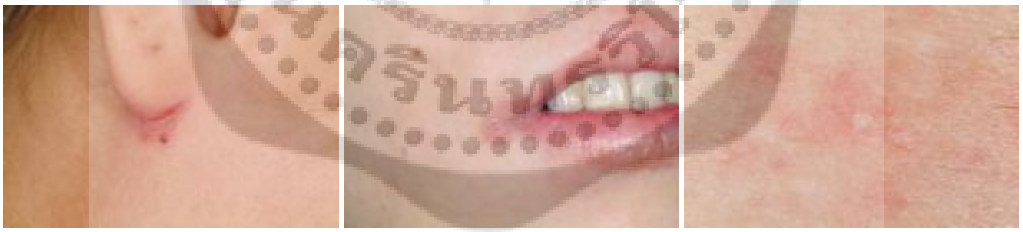
1.2 การตรวจร่างกาย นอกจากการตรวจร่างกายทั่วไปแล้ว ให้เน้นการตรวจผื่นดังนี้

1.2.1 ตรวจลักษณะผื่นเฉพาะของโรค (eczema) การกระจายของผื่น และอาการอื่น ๆ อย่างละเอียด อาจใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Hanifin (2001) ดังตาราง 3

1.2.2 ตรวจดูว่ามีผื่นผิวหนังอย่างอื่นที่อาจพบร่วมด้วย เช่น ผิวแห้ง (xerosis) กลากน้ำนม (pityriasis alba) เป็นต้น

1.2.3 ตรวจดูลักษณะผื่นว่ามีภาวะติดเชื้อผิวหนัง (secondary skin infection อาจเรียกการมี secondary skin infection ดังกล่าวว่า impetiginization ซึ่งมีลักษณะทางคลินิก เช่น crusting, periauricular fissuration หรือ small superficial pustules ดังภาพประกอบ 2, 3

ภาพประกอบ 2 อาการแสดงของ superinfection โดย *Staphylococcus aureus*



ภาพประกอบ 3 Fissure ของ ear lobe ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ตาราง 3 ลักษณะทางคลินิกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง[78]

Atopic dermatitis (AD) is the best viewed as a syndrome. Clinical findings that define this syndrome and clinical criteria of AD include:

Essential features (must be presented):

1. Pruritus
2. Eczema (acute, subacute, chronic)

Typical morphology and age-specific pattern (I)facial, neck and extensor involvement in infants and children; II) current or prior flexural lesions in any age group; III) sparing of groin and axillary regions)

3. Chronic or relapsing history

1. Important features (seen in most cases, adding support to diagnosis):
2. Early age of onset
3. Atopy
4. Personal and/or family history
5. IgE reactivity
6. xerosis
7. Associated features (this clinical associations help to suggest the diagnosis of AD but are too nonspecific to be used for defining or detecting AD for research or epidemiologic studies):
8. Atypical vascular responses (e.g. facial pollor, white dermatographism, delayed blanch response)
9. Keratosis pilaris/ hyperlinear palms/ ichthyosis
10. Ocular/ periorbital changes
11. Other regional finding (e.g. perioral change/ periauricular lesions)
12. Perifollicular accentuation/ lichenification/ prurigo lesions
13. Exclusionary conditions: it should be noted that a diagnosis of AD depends upon excluding conditions such as: scabies, seborrheic dermatitis, allergic contact dermatitis, ichthyosis, cutaneous lymphoma, psoriasis, and immune deficiency diseases.

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่มีความจำเป็นในการวินิจฉัยโรค ในกรณีที่ให้การรักษาอย่างถูกต้องและเหมาะสมแล้ว อาการไม่ดีขึ้นหรือมีอาการรุนแรงมากขึ้น อาจพิจารณาเลือกการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อหาปัจจัยกระตุ้นที่อาจทำให้โรคกำเริบ

2.1 การทดสอบทางผิวหนัง ได้แก่ skin prick test หรือ patch test

2.2 การทดสอบการแพ้อาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กเล็กที่มีอาการรุนแรง

2.3 การเจาะเลือด ตรวจ specific IgE ต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดต่าง ๆ

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

การรักษาผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังอย่างเหมาะสม สามารถช่วยป้องกันการกำเริบของผื่นได้ สามารถยกระดับคุณภาพชีวิต ทำให้ผู้ป่วยเข้าร่วมสังคมได้อย่างปกติ โดยมีขั้นตอนในการรักษา คือ

1. การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและครอบครัว
2. การประเมินความรุนแรงของโรค
3. การหลีกเลี่ยงปัจจัยหรือตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดการกำเริบของผื่น
4. การวางแผนการดูแลรักษา
5. การดูแลรักษาระยะยาว ตามระดับความรุนแรงของโรค
6. การป้องกัน
   6.1 Primary prevention
   6.2 Secondary prevention

แนวทางการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

เป้าหมายของการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง คือ พยายามควบคุมอาการต่าง ๆ ของโรค ป้องกันไม่ให้โรคกำเริบ และอยู่ในช่วงสงบนานที่สุดเท่าที่จะทำได้จนกว่าโรคจะหายไป

1. การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและครอบครัว

ผู้ป่วยและครอบครัว ควรได้รับการให้ความรู้เกี่ยวกับโรค สาเหตุ การดูแลป้องกัน รวมทั้งติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง เพื่อควบคุมอาการให้อยู่ในช่วงสงบนานที่สุด และเพื่อสร้างความสัมพันธ์ที่ดี ให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีส่วนร่วมในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาแบบ systematic review ของการให้ psychological and education intervention ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในปี 2008[79] พบ randomized controlled trail (RCT) ที่เข้าเกณฑ์เพียง 5 การศึกษา มีเพียง 1 การศึกษาเท่านั้นที่พบ significant improvement ทั้งในเรื่อง

ความรุนแรงของอาการทางคลินิก (อายุ 3 เดือน -7 ปี; p=0.0002, 8-12 ปี; p=0.003, 13-18 ปี, p=0.0001) และคุณภาพชีวิตของบิดามารดา (อายุ 3 เดือน -7 ปี; p=0.0001, 8-12 ปี; p=0.002)

2. การประเมินความรุนแรงของโรค

การจำแนกความรุนแรงของโรค อาจใช้

1. EASI (The Eczema Area and Severity Index) (ตาราง 4)
2. Rajka and Lengeland: Grading of severity of atopic dermatitis (ตาราง 5)
3. SCORAD (The scoring of atopic dermatitis)

แบ่งความรุนแรงของโรคออกเป็นระดับน้อย (Mild) ปานกลาง (Moderate) และรุนแรง (Severe)

ตาราง 4 Eczema area and severity index: calculation for patients 8 year of age and older [a (80)]

Body region	EASI score [b, c]
Head/Neck (H)	(E+I+Ex+L) x Area x 0.1
Upper limbs (UL)	(E+I+Ex+L) x Area x 0.2
Trunk (T)	(E+I+Ex+L) x Area x 0.3
Lower limbs (LL)	(E+I+Ex+L) x Area x 0.4
EASI = Sum of the above 4 body region scores	

[a] For children aged 0-7 years, proportionate areas were head/neck, 20%; upper limbs, 20%; trunk, 30%; and lower limbs, 30%.

[b] E=Erythema, I=induration/papulation, Ex=excoriation, L=lichenification which defined on a grading scale: 0=none; 1=mild; 2=moderate; 3= severe.

[c] Where area is defined on a 7-point ordinal scale: 0=no eruption; 1=<10%; 2=≥10%-29%; 3=≥30%-49%; 4=≥50%-69%; 5=≥70%-89%; and 6=≥90%-100%

EASI total score range from 0-72.

ตาราง 5 Rajka and Lengeland: Grading of severity of atopic dermatitis[81]

Item	Score	Description
Extent		**a) Childhood and adult phase**
	1	Less than approximately 9% of body area
	2	Involvement evaluated more than score1, less than score 3
	3	More than approximately 36% of body area
		b) Infantile phase
	1	Less than approximately 18% of the skin involved
	2	Involvement evaluated to be more than score 1, less than score 3
	3	More than 54% of the skin involved
Course	1	More than 3 months remission during a year
	2	Less than 3 months remission during a year
	3	Continuous course
Intensity	1	Mild itch, only exceptionally disturbing night sleep
	2	Itch, evaluated as more than score 1, less than score 3
	3	Severe itching, usually disturbing sleep
Total of Patient's score = sum of Extent, Course and Intensity scores		

Disease severity: Mild = score 3-4, Moderate= score 4.5-7.5, Severe= score 8-9.

SCORAD (The scoring of atopic dermatitis)[82]

The SCORAD Index is a composite score based on 3 subscores:

A = The extent score based on body surface area calculated using the "Rule of 9".

B = Intensity score based on 6 clinical findings in atopic dermatitis, namely erythema, edema or

papulations, oozing or crusting, excoriation, lichenification, dryness, graded on a scale of 0-3 (0-absent, 1- mild, 2- moderate, 3- severe).

C= The score for pruritus and sleep loss graded on a visual analog scale of 0 to10. The severity is based on the average extent for the last 3 days on nights.

Final formula for calculation of SCORAD is as follows: SCORAD = A/5 + 7(B/2) + C

Disease Severity: Mild ≤ 15, Moderate = 16-40, Severe > 40

นอกจากนี้ก็ยังมีอีกหลายวิธี ในการประเมินความรุนแรงของผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ซึ่งไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ ไม่ว่าจะเป็น Three Item Severity Score, Patient-oriented Eczema Measure (POEM), Basic Clinical Scoring System, Nottingham Eczema Severity Score, Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis, Six Area Six Sign Atopic Dermatitis severity score และ Investigators' Global Atopic Dermatitis Assessment ซึ่งวิธีต่างๆเหล่านี้ก็มีข้อเด่น ข้อด้อย validity, reliability ของ outcome, items ที่ใช้วัดในแต่ละ domain, น้ำหนักที่ให้ในแต่ละ domain ใน summary score แตกต่างกัน แต่จากการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบของ Jochen Schmitt[83] พบว่ามีเพียง EASI, POEM และ SCORAD เท่านั้นที่มี validity เพียงพอและแนะนำให้ใช้ใน clinical trials และ practice ประจำวัน

3. การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้และตัวกระตุ้น (allergen avoidance)

ผู้ป่วยอาจได้รับสารก่อภูมิแพ้ เช่น ไรฝุ่น แมลงสาบ สารเคมีและอาหารที่ก่อให้เกิดอาการแพ้ได้บ่อยโดยเฉพาะเด็กเล็ก เช่น ไข่ นมวัว ซึ่งสารก่อภูมิแพ้เหล่านี้อาจได้รับจากการสัมผัส การรับประทาน หรือหายใจ ดังนั้นการหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ และตัวกระตุ้น (เช่น ความร้อน ความเย็น ความเครียด) ถือเป็นหลักสำคัญประการหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วย นอกจากจะช่วยทำให้ผื่นดีขึ้นแล้วยังสามารถควบคุมอาการ และการใช้ยาในการรักษาอย่างเหมาะสม ดังนั้นในการตรวจทุกครั้ง แพทย์จึงต้องซักถามและสร้างความเข้าใจ เพื่อให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้และตัวกระตุ้นที่สามารถก่อให้เกิดผื่นภูมิแพ้ผิวหนังหรือทำให้ผื่นกำเริบได้

4. การวางแผนการดูแลรักษา

แนวทางการดูแลรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ประกอบด้วยปัจจัยหลายประการ ดังนี้

4.1 คำแนะนำทั่วไป (general consideration)

4.1.1 หลีกเลี่ยงการใส่เสื้อผ้าเนื้อหยาบที่อาจก่อให้เกิดอาการระคายเคืองได้ เช่น ผ้าขนสัตว์หรือผ้าใยสังเคราะห์ เป็นต้น ผ้าที่เหมาะสม คือ ผ้าฝ้าย ปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่เกี่ยวกับ antimicrobial fabrics พบว่า silver-coated textiles สามารถลด objective และ subjective symptoms ในผู้ป่วย atopic dermatitis ได้[84] นอกจากนั้นยังมี steroid-sparing effects[85] และ antimicrobial effects ต่อเชื้อ *Staphylococcus aureus*[86] อีกด้วย

4.1.2 หลีกเลี่ยงบริเวณที่มีอากาศร้อนจัด และหลีกเลี่ยงตัวกระตุ้นต่าง ๆ

4.1.3 หลีกเลี่ยงการเกาหรือการสัมผัสต่อสารระคายเคือง

4.1.4 คำแนะนำเกี่ยวกับอาหาร การควบคุมอาหารในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง[18] ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง อาหารอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผื่นกำเริบได้ ที่พบบ่อยได้แก่ ไข่ นมวัว ข้าวสาลี อาหารทะเล ถ้าสงสัยว่าผู้ป่วยมีการแพ้อาหารชนิดใดชนิดหนึ่ง อาจลองให้งดอาหารชนิดนั้น แล้วสังเกตว่าอาการดีขึ้นหรือไม่ ในกรณีที่สงสัยแพ้อาหารหลายชนิด หรือไม่แน่ใจว่าแพ้อาหารหรือไม่ ควรส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่อไป มีการศึกษาพบว่า การงดรับประทานไข่หรือผลิตภัณฑ์ที่ทำจากไข่ เป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า IgE สูงต่อไข่ แต่ยังไม่มีหลักฐานว่าการงดอาหารประเภทอื่นจะมีผลต่อการรักษาผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ยังไม่พบการศึกษาใด ๆ ที่ยืนยันประสิทธิภาพของน้ำมันปลา borage oil Evening primrose oil วิตามิน หรืออาหารเสริมต่าง ๆ ต่อการรักษาโรคผื่นผิวหนังภูมิแพ้

4.2 การอาบน้ำ (bathing) จะทำให้ผิวหนังได้รับความชุ่มชื้น ชะล้างเชื้อโรคและสิ่งสกปรกออกจากรอยโรค

4.2.1 การอาบน้ำไม่ควรจะใช้เวลานานเกินไป โดยอุณหภูมิของน้ำต้องไม่ร้อนหรือเย็นจัดจนเกินไป

4.2.2 หลังจากอาบน้ำ แนะนำให้ผู้ป่วยซับตัวหมาด ๆ แล้วทาสารเพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนัง (Emollient) ภายใน 3 นาที เพื่อให้เก็บความชุ่มชื้นของผิวหนังได้มากที่สุด สารเพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนังที่ดีไม่ควรมีส่วนประกอบของน้ำหอมและสารกันบูด

4.2.3 กรณีที่มีผื่น eczema ให้ผู้ป่วยทายารักษาก่อน แล้วจึงทาสารเพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนัง

4.2.4 ควรให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงครีมหรือน้ำยาทำความสะอาดที่มีส่วนผสมของสารฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Anti-septic) เช่น gentian-violet, povidone-iodine, triclocarban เป็นต้น เพราะอาจทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังได้ มีการศึกษาการใช้ low-dose triclosan (โครงสร้างคล้าย triclocarban) ร่วมกับ chlorhexidine (ซึ่งมี anti- staphylococcus activity ทั้งคู่) สามารถลด *S. aureus* colonization และทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นได้ เมื่อเทียบกับการใช้ tricosan ชนิดความเข้มข้นสูงแบบ monotherapy[87]

4.3 การทาสารเพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนัง (emollients) เป็นการรักษาขั้นแรกที่มีประสิทธิภาพ (สารเพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนังสามารถให้ความชุ่มชื้นกับผิวได้นาน 2- 6 ชั่วโมง ขึ้นกับชนิดของสารเพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนัง) และช่วยลดการใช้ยาทาสเตรอยด์ได้ โดยแนะนำให้ผู้ป่วยทาสารเพิ่มความชุ่มชื้นที่ผิวหนังบ่อยๆ

4.4 การใช้ยาทาสเตอรอยด์ (topical corticosteroid, TCS) ยาทาสเตอรอยด์เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการกำเริบของผื่น โดยแนะนำให้ ผู้ป่วยทายาสเตอรอยด์ที่มีฤทธิ์อ่อนหรือ

ปานกลาง วันละ 2 ครั้ง เมื่อควบคุมอาการได้ ควรลดการใช้ยาลงหรือหยุดยา อาจใช้ยาทาเป็นช่วงๆ หรือแนะนำให้ทายาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เพื่อควบคุมอาการกำเริบเป็นระยะๆ และควรใช้ยาทาสเตอรอยด์ที่มีฤทธิ์อ่อนที่สุดที่สามารถควบคุมโรคได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมาก สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาทาสเตอรอยด์ โดยการ occlusion

มีรายงานว่า Topical corticosteroid สามารถลดจำนวน *S. aureus* colonization ได้[69,88-89] อย่างไรก็ตาม topical corticosteroid ก็อาจเป็นแหล่งของเชื้อเองได้ถ้ามี *S. aureus* contamination จึงต้องให้คำแนะนำผู้ป่วยในเรื่องของการใช้และการเก็บรักษายาให้สะอาดอยู่เสมอด้วย และไม่มีหลักฐานยืนยันชัดเจนของการใช้ topical steroid/antibiotic combinations ว่าได้ผลดีเหนือกว่าการใช้ topical steroid alone[65]

ตาราง 6 การจำแนกยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ตามความแรง (potency) เรียงลำดับจากมากไปหาน้อย โดยวิธี Vasoconstriction assay[90]

Potency	Generic name	Trade name
Super-potent	Clobetasol propionate 0.05%	Dermovate
	Augmented betamethasone dipropionate 0.05%	Diprotop cream, ointment
Potent	Betamethasone dipropionate 0.05%	Diprosone ointment
	Desoximetasone 0.25%	Topicorte
Moderately potent	Betamethasone dipropionate 0.05%	Diprosone cream
	Amcinonide 0.1%	Visderm cream, lotion
	Triamcinolone acetonide 0.1%	TA cream 0.1%
	Mometasone furoate 0.1%	Elomet cream
	Betamethasone valerate 0.1%	Betnovate cream
	Fluocinolone acetonide 0.025%	Synalar cream
	Prednicarbate 0.1%	Dermatop cream
	Triamcinolone acetonide 0.02%	TA cream 0.02%
	Clobetasone butyrate 0.5%	Eumovate
Mild	Hydrocortisone 1-2%	Hydrocortisone cream
	Prednisolone 0.5%	Prednisil cream

4.5 การใช้ยาในกลุ่ม Topical calcineurin inhibitors ยากลุ่มนี้ใช้เป็น Second-line therapy ในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โดยจะช่วยลด หรือหลีกเลี่ยงการใช้ยาทาสเตอรอยด์ได้ มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัย ช่วยหยุดหรือทำให้โรคสงบได้ นานขึ้น และป้องกันการกำเริบได้ ทาวันละ 2 ครั้งตั้งแต่เริ่มมีอาการ เมื่อผื่นดีขึ้น จึงลดการทาเป็นวันละครั้งและหยุดใช้เมื่อผื่นหาย

ฤทธิ์ข้างเคียงของยา ในช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยา ผู้ป่วยอาจมีอาการแสบ ร้อน หรือแดงได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยผู้ใหญ่ อาการเหล่านี้มักจะหายไปภายใน 1 สัปดาห์ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงแสงแดดจัด ไม่ใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ และภูมิคุ้มกันบกพร่อง

การรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง มักพบการติดเชื้อซ้ำซ้อนของเชื้อแบคทีเรียและ ไวรัสอยู่บ่อยครั้ง หากพบผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัส ร่วมด้วย เช่น การติดเชื้อ Herpes simplex ควรรักษาการติดเชื้อดังกล่าวก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์หรือจนกว่าจะหาย ระหว่างนี้ควรหยุดการทายากลุ่ม topical calcineurin inhibitors[16]

การติดเชื้อแบคทีเรีย หากผู้ป่วยมีการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไม่รุนแรง ควรให้การรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย อาจไม่ต้องหยุดยาทา topical calcineurin inhibitors ในกรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรง หรือเป็นผู้ป่วยเด็ก ควรหยุดยา topical calcineurin inhibitors และรักษาการติดเชื้อให้หายก่อน

ถ้าจะให้วัคซีนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทากลุ่มนี้ ควรหยุดยา topical calcineurin inhibitors ก่อนการให้วัคซีน14 วัน และเริ่มทายาหลังการให้วัคซีน ครั้งสุดท้าย 14 วัน ในกรณีที่เป็น live- attenuated vaccine ช่วงระยะห่างระหว่าง การให้ยาและวัคซีนควรเพิ่มเป็น 28 วัน หรือเลือกใช้วัคซีนชนิดอื่น[15]

แนวทางในการใช้ยากลุ่ม Topical calcineurin inhibitors มีดังนี้

1. Tacrolimus
   - ใช้ในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ทุกระดับความรุนแรง
   - Tacrolimus 0.03% ใช้สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีจนถึง 15 ปี
   - Tacrolimus 0.1% ใช้สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่
2. Pimecrolimus
   - ใช้รักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงน้อยจนถึงปานกลาง
   - แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี

4.6 การใช้ยาปฏิชีวนะ

ในกรณีผู้ป่วยมีอาการและ/หรืออาการแสดงของการติดเชื้อ เช่น ไข้ purulent discharge, pustule, oozing, crusting และ widespread weeping discharge แนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทาภายนอก หรือชนิดรับประทานที่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ

Streptococcus pyogenes ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลานาน เพื่อป้องกันการดื้อยาของเชื้อ ในต่างประเทศนิยมทำ wound culture ก่อนรักษาด้วยเนื่องจาก prevalence ของเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ

การศึกษาของ Gong ในปี 2006[69] ในผู้ป่วย 327 คน (208 เป็น eczema และ 119 เป็น atopic dermatitis) โดยเปรียบเทียบประสิทธิผลของ mupirocin plus hydrocortisone butyrate (intervention group) เทียบกับ vehicle plus hydrocortisone butyrate (control group) ในแง่การลด EASI scores ในภาพรวมพบว่าเมื่อเทียบก่อนและหลังให้การรักษาของทั้ง intervention group และ control group มี good therapeutic effect (50-74% change in EASI score) ($P < 0.01$) แต่เมื่อเทียบประสิทธิผลต่อ EASI score (global therapeutic effects) ของทั้งสองกลุ่มพบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ทั้งในผู้ป่วย eczema และผู้ป่วย atopic dermatitis เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่ม eczema ที่ clinical score > 8 และ atopic dermatitis ที่ score > 7 พบว่าประสิทธิผลของ experimental (intervention) group เหนือกว่า control group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($P < 0.05$) ที่วันที่ 7 หลังการรักษาแต่ไม่แตกต่างกันที่วันที่ 14 หลังการรักษา จึงแนะนำว่าการใช้ antibiotic–corticosteroid combination มีประโยชน์ในป่วย moderate to severe eczema และ atopic dermatitis ส่วนใน early stages ของโรค ยิ่งรอยโรครุนแรงมากเท่าใด ประสิทธิผลของ antibiotic–corticosteroid combination ยิ่งดีมากเท่านั้น ดังนั้นจึงสรุปว่า ไม่มีความจำเป็นในการใช้ antibiotics ใน later stages ของโรคในผู้ป่วย mild eczema หรือ atopic dermatitis

การศึกษาของ Kedzierska A และคณะในปี 2008[68] ในผู้ป่วย mild to moderate atopic dermatitis จำนวน 87 พบ prevalence ของ chloramphenicol-resistant *S. aureus* ในผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมากกว่าใน healthy nasal carriers อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.01$) นอกจากนี้ยังพบ resistant ต่อ tetracycline, erythromycin, mupirocin, clindamycin และ penicillin อีกด้วย และแม้แต่ในผู้ป่วยคนเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบ lesional skin กับ nonlesional skin แล้วพบว่า เกือบ 35% ของ *S. aureus* strains จาก lesional skin มี antimicrobial sensitivity pattern ต่างจาก nonlesional skin ส่วนเรื่องของการดื้อยาพบว่ามีแนวโน้มการดื้อยาต่อ chloramphenicol, erythromycin และ fusidic acid เพิ่มขึ้นในวันที่ 75 หลังจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และพบมี Methicillin-resistant *S. aureus* ในผู้ป่วย 2 ราย

ในปี 2008 Andrew JB[65] ได้การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์ (Systematic review and meta-analysis) ของ interventions ต่างๆต่อการลดจำนวน *S. aureus* ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง พบว่ามีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ที่เข้าเกณฑ์จำนวน 21 การศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 1018 คน ใช้ intervention ต่างๆ กันไม่ว่าจะเป็น oral

antibiotics (3 การศึกษา), antibacterial soaps (1 การศึกษา), topical steroids ร่วมกับ antibacterials (10 การศึกษา), antibacterial bath additives (2 การศึกษา), topical antiseptic/antibiotics creams (4 การศึกษา) และsilver impregnated textiles (1 การศึกษา) พบว่าคุณภาพของการศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ต่ำ ไม่มีการศึกษาใดพบว่ามีประโยชน์ที่ชัดเจนในแง่ของ short-term eczema control ของ intervention ที่ใช้แม้ว่าหลายๆ intervention ดังกล่าวจะสามารถลดจำนวน *S. aureus* ที่ผิวหนังได้ก็ตาม จึงสรุปว่ายังไม่มีหลักฐานแน่ชัดในการใช้ antimicrobial intervention ใดๆที่ได้ประโยชน์ชัดเจนในการรักษาผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ

4.7 การใช้น้ำมันดิน (Tar/coal solutions) อาจใช้ได้ผลในผู้ป่วยบางราย ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับการใช้น้ำมันดินในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

4.8 การใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทาน เนื่องจากการศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านฮิสตามีนในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังยัง
ไม่ชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านฮิสตามีนในกลุ่ม Sedating สามารถลดอาการคันและเกาเนื่องจากการเกาทำให้โรคแย่ลง (ดังได้กล่าวแล้วในหัวข้อพยาธิกำเนิด) และช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ดีขึ้นด้วย

4.9 การใช้ยา systemic steroids การใช้ยาสเตอรอยด์ชนิดฉีดหรือรับประทาน อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงต่อร่างกายได้ เช่น กดการทำงานของฮอร์โมน การเจริญเติบโตในเด็ก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้เป็นประจำ
ในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ในกรณีที่โรคกำเริบรุนแรง ควบคุมด้วยยาทาไม่ได้ อาจใช้ systemic corticosteroids เช่น prednisolone ในขนาด 0.5-1 มก./กก. ต่อวัน เป็นระยะเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 1 สัปดาห์

4.10 การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (systemic immunomodulators) ยังมีข้อมูลน้อยในแง่ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยากดภูมิคุ้มกันชนิด รับประทานที่ใช้ในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงมาก ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Cyclosporine, azathioprine, และ mycophenolate ดังนั้นโดยทั่วไปจึงไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีอาการ
รุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั่วไป

4.11 การฉายแสงอัลตร้าไวโอเลต (Phototherapy) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือเด็กอายุมากกว่า 12 ปี แต่ไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในผู้ป่วยเด็กเล็ก

4.12 การช่วยเหลือผู้ป่วยด้านจิตใจ ความเครียดและคุณภาพชีวิต โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมีผลกระทบต่อสภาพจิตใจ ความเครียด คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และครอบครัว ได้แก่ การนอน การเรียน การทำงาน ฯลฯ ดังนั้นแพทย์จึงควรให้กำลังใจและให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยและครอบครัว

เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรค จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มทดลองของ Bae BG และคณะในปี 2011[91] เกี่ยวกับประสิทธิผลของการใช้ progressive muscle relaxation technique (PMR) กับผู้ป่วยผื่นผิวหนังอักเสบแล้วดูผลลัพธ์เรื่องความเครียด ความกังวล อาการคัน และ serologic parameters ต่างๆ (serum levels of nerve growth, neuropeptide Y, and Th2 cytokines (IL-4, IL-5, and IL-13)) พบว่าที่ baseline ความเครียดและความกังวลมี positive correlation กับคะแนนความคัน (pruritus score) (state anxiety: $R = 0.496$, $p = 0.014$; trait anxiety: $R = 0.423$, $p = 0.04$) ที่ 1 เดือนหลังการทำ PMR therapy ระดับความคันและ loss of sleep ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรักษา ($p < 0.001$) แต่ในกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนเรื่องของ anxiety score ก็เช่นเดียวกัน พบว่า ในกลุ่มที่ได้ PMR therapy จะมี significant improvement ($p = 0.005$) แต่ในเรื่องของ serologic parameters ต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกลุ่มที่ได้ PMR กับกลุ่มควบคุม จึงสรุปว่า PMR อาจมีประโยชน์ในการเป็น adjunctive modality ในการดูแลรักษาผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

5. การป้องกัน

5.1 Primary prevention มีข้อมูลจาก meta-analysis ว่าการให้นมแม่อย่างเดียว 4 เดือนแรก สามารถลดอุบัติการณ์ของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ โดยเฉพาะในกลุ่มที่ครอบครัวมีประวัติภูมิแพ้[92-93] ในกรณีที่กินนมแม่ไม่ได้ การใช้ extensively (B) หรือ partially hydrolyzed whey cow's milk formula (C) ในทารกกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) เช่น มีประวัติบิดา มารดา หรือพี่น้อง เป็นโรคภูมิแพ้รุนแรง สามารถลดการเกิดผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้[93-95] อย่างไรก็ตามควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ การป้องกันอื่นๆ เช่นการให้จุลินทรีย์สุขภาพ (probiotic) ได้แก่ *Lactobacillus* CG แก่มารดาขณะตั้งครรภ์และทารกแรกคลอด มีรายงานว่าสามารถลดอัตราการเกิดผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้[96-97]

5.2 Secondary prevention ให้หลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้และตัวกระตุ้นให้โรคกำเริบ การรักษาผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังดังกล่าวจะเห็นว่ามีหลายด้านไม่ว่าจะเป็นด้านสิ่งแวดล้อม จิตใจและยาต่างๆที่มีที่ใช้หลายชนิดซึ่งมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมทั่วโลกมากมายหลายการศึกษา ในปี 2000 Hoare C และคณะ[21] ได้ทำการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบและอภิวิเคราะห์ (Systematic review and meta-analysis) พบว่ามีหลักฐานแนะนำให้ใช้ oral cyclosporin, topical corticosteroids, psychological approaches และ ultraviolet light therapy แต่ไม่มีหลักฐานเพียงพอในการแนะนำให้ใช้ maternal allergen avoidance สำหรับการป้องกันโรค, oral antihistamines, Chinese herbs, dietary restriction, homeopathy, house dust mite reduction, massage therapy, hypnotherapy, evening primrose oil, topical coal tar และ topical doxepin

การพยากรณ์โรค[17,96-98,100]

โดยปกติอาการเริ่มแรกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังจะพบในช่วงวัยทารก โดยร้อยละ 50 พบอาการในช่วงขวบปีแรก และร้อยละ 85 พบในช่วง 5 ขวบปีแรก ร้อยละ 17 จะมีผื่นกำเริบเป็นช่วง ๆ จนถึงอายุ 7 ปี และอีกร้อยละ 20 ยังคงมีอาการเรื้อรังต่อไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 16.8 ที่เริ่มมีผื่นภูมิแพ้ในช่วงวัยผู้ใหญ่

นอกจากนี้ผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังส่วนใหญ่ มักมีอาการของโรคภูมิแพ้ระบบทางเดินหายใจควบคู่กัน โดยผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมีโอกาสเป็นโรคภูมิแพ้ของทางเดินหายใจตั้งแต่ร้อยละ 30-80 โดยร้อยละ 15 ถึง 30 ของผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมีอาการของโรคหืดร่วมด้วย โดยความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นถ้ามีประวัติของโรคภูมิแพ้ในครอบครัว นอกจากนั้นยังพบว่า เด็กที่มีอาการผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่รุนแรงจะมีโอกาสเกิดโรคหืดมากกว่าเด็กที่มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า

วิตามินดี

นิยาม (Definition)[101]

เดิมคำว่า วิตามินดี หมายถึง สารที่ได้จากการนำ Yeast ergosterol ไปอาบด้วยรังสีอัลตราไวโอเลต (UV) ซึ่งจะได้วิตามินดีหนึ่ง (vitamin D1) ซึ่งคือ ergosterol: lumisterol ในอัตราส่วน 1:1 เมื่อทำให้บริสุทธิ์ขึ้นได้วิตามินดีสอง (vitamin D2) หรือ ergocalciferol ต่อมาพบสารอีกชนิดหนึ่งที่มีสมบัติคล้ายวิตามินดีสอง คือ 7-dehydrocholesterol หรือ provitamin D3 ซึ่งเมื่อถูกรังสีอัลตราไวโอเลตจะเปลี่ยนเป็นวิตามินดีสาม (vitamin D3) หรือ cholecalciferol

ปัจจุบันคำว่า วิตามินดี หมายถึงกลุ่มสารเคมีพวก Sterol ที่มีคุณสมบัติทางชีวเคมีคล้ายคลึงกัน ได้แก่ alfacalciferol, calcifediol, calcitriol, cholecalciferol, dihydrotachysterol และ ergosterol แต่มีเพียง 2 รูป ที่เกี่ยวข้องกับทางโภชนาการ คือ

1. วิตามินดีสอง (ergocalciferol หรือ calciferol หรือ vitamin D2) สารแรกเริ่มคือ เออร์โกสเทอรอล (ergosterol หรือ provitamin D2) พบในยีสต์ เห็ด และพืช เมื่อได้รับแสงอัลตราไวโอเลต จะสามารถเปลี่ยนเป็นเออร์โกแคลซิเฟอรอล (ergocalciferol) หรือวิตามินดีสองได้ ร่างกายดูดซึมนำไปใช้ได้ แต่ในรูป ergosterol ไม่ถูกดูดซึม

2. วิตามินดีสาม (cholecalciferol หรือ activated 7-dehydrocholesterol หรือ calciol หรือ vitamin D3) พบในเซลล์ของคนและสัตว

การชีวะสังเคราะห์ (Biosynthesis) [102]

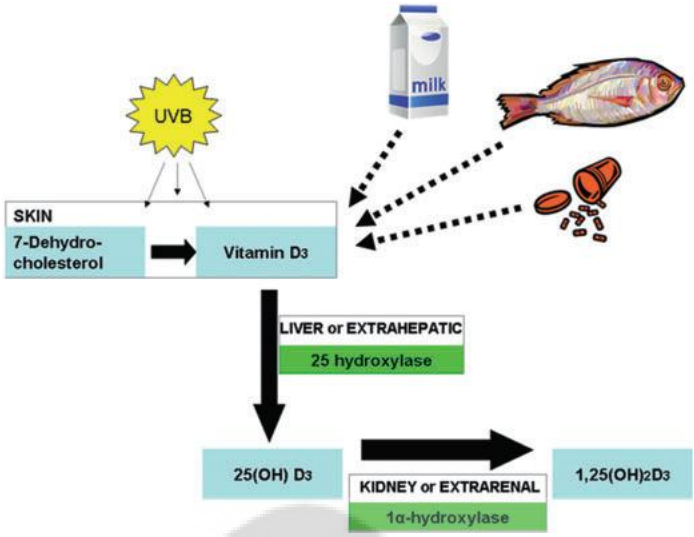
การสังเคราะห์ของวิตามินดีเกิดเช่นเดียวกับสารพวก strerol คือ ได้จากสารเริ่มต้นที่เป็น acetate และอาศัย acetate-melanovate pathway สารตัวกลางที่เกิดขึ้นตามลำดับคือ farnesyl

pyrophosphate, sqalene, oxidosqalene, lanosterol ในที่สุดได้สารตัวสุดท้ายคือ 5,7-sterols ได้แก่ ergosterol และ 7-dehydrocholesterol ซึ่งจะถูกเปลี่ยนต่อไปให้กลายเป็นวิตามินดีสอง (ergocalciferol) และวิตามินดีสาม (cholecalciferol) ได้ตามลำดับ โดยอาศัยแสงอัลตราไวโอเลต กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาทางเคมี (photochemical reaction) ที่เซลล์ใต้ผิวหนัง

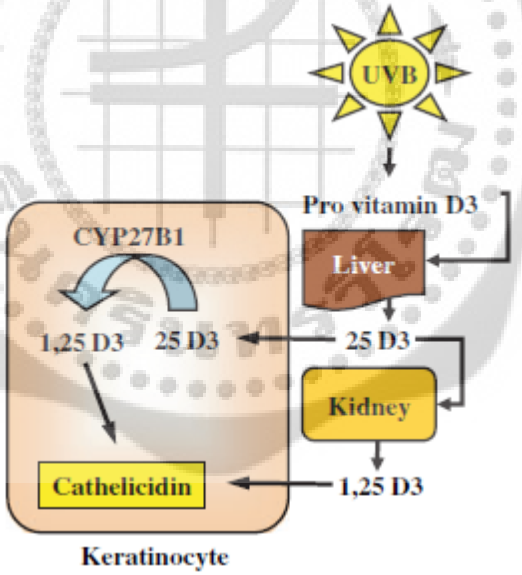
วิตามินดีจัดอยู่ในกลุ่มวิตามินจำพวกละลายในไขมัน (lipophilic) ร่างกายได้รับวิตามินดี 2 ทางด้วยกันคือ

1. อาหารที่รับประทานเข้าไป (exogenous) ดูดซึมทางลำไส้ ไปพร้อม ๆ กับอาหารที่มีไขมัน (fat) โดยการช่วยย่อยของน้ำดี (bile acid) วิตามินดีสอง และ provitamin D2 คือ ergosterol พบในเห็ด ราและยีสต์บางชนิด วิตามินดีสาม และ provitamin D3 พบมากในน้ำมันตับปลา และตับของสัตว์อื่นๆ นอจากนี้พบได้มากใน ไข่ นม เนยเทียม อาจพบใน chloroplast และ mitochondria ของพืชรูป ester และ glycosides

2. สร้างที่ผิวหนัง (endogenous) โดยที่ผิวหนังได้รับแสงอัลตราไวโอเลตบี (Ultraviolet B หรือ UVB) ความยาวคลื่น 270-320 นาโนเมตร (ดีที่สุดที่ 270-290 นาโนเมตร) จากแสงอาทิตย์จะกระตุ้น 7-dehydrocholesterol ที่อยู่ในผิวหนังให้เปลี่ยนเป็นวิตามินดีสาม (vitamin D3 หรือ cholecalciferol) จากนั้นวิตามินดีสามจะถูกเปลี่ยนเป็น 25- hydroxycholecalciferol (25(OH)D3) โดยเอนไซม์ vitamin D3 25-hydroxylase (CYP27A1)ที่ตับ แล้วถูกเปลี่ยนแปลงต่อเป็น 1 ,25 dihydroxycholecalciferol ($1,25(OH)_2D3$) ซึ่งเป็น active form ของวิตามินดี โดยเอนไซม์ 25 - hydroxyvitamin D3 1α-hydroxylase (CYP27B1) ที่ไต[103] ดังรูปที่ 4 ยิ่งไปกว่านั้น ที่ keratinocyte เองก็มีเอนไซม์สองตัวดังกล่าวที่สามารถผลิต active 1,25 vitamin D3 ได้โดยไม่ขึ้นกับการทำงานของตับและไต (independent of hepatic and renal hydroxylation)[104] ดังรูปที่ 5 ในรูปยังแสดงถึงการกระตุ้น keratinocyte ของวิตามินดี (ทั้ง endogenous และ exogenous) ในการสร้าง cathelicidin อีกด้วย ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป ถ้าได้รับแสงแดดนานเกินไป UV radiation จะเปลี่ยนรูปวิตามินดีเป็น lumisterol และ tachysterol เพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้เพื่อเป็นการป้องกัน ไม่ให้ร่างกายมีวิตามินดี มากเกินไปจากการถูกแสงแดดมากๆ



ภาพประกอบ 4 Vitamin D pathway



ภาพประกอบ 5 กลไกของ Vitamin D3 activation และการสร้าง active vitamin D

สมบัติทางกายภาพ (Physical property)[102]

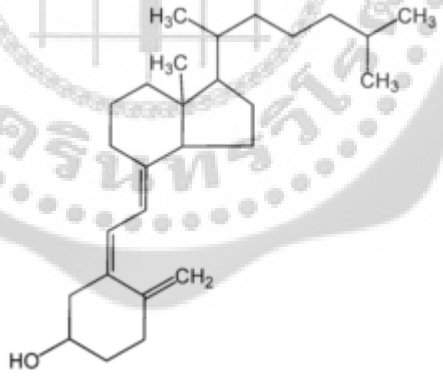
วิตามินดีสองหรือดีสามเป็นผลึกสีขาวหรือขาวออกเหลืองอ่อน ไม่มีกลิ่น ไวต่ออากาศ ความร้อน และแสง ไม่ละลายน้ำ แต่ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ (Alcohol) อีเทอร์ (Ether) คลอโรฟอร์ม (Chloroform) และไขมัน (fat) ถ้าอยู่ในน้ำมันจะคงทนต่อแสงและความร้อนได้ดี (140 องศาเซลเซียส)

คงทนต่อปฏิกิริยาออกซิเดชั่น (oxidation) กรดและด่างอ่อน (stable to heat, acid alkali and oxidation) แต่เสียง่ายเมื่อถูกอัลตราไวโอเลต สารละลายในตัวทำละลายที่ระเหยได้จะไม่คงตัว ควรเก็บในภาชนะกันแสงขวดสีน้ำตาลที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และปิดฝาให้สนิท เพื่อป้องกันการสูญเสีย

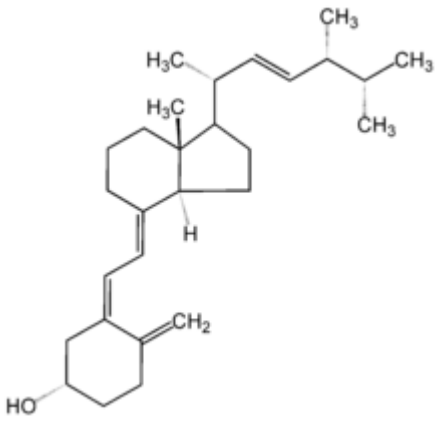
วิตามินดีสามก็มีลักษณะทางกายภาพคล้ายกันแต่ความคงตัวสูงกว่า ส่วนสารแรกเริ่มของวิตามินดี (provitamin D) จะเสียง่ายเมื่อถูกออกซิไดซ์ ละลายในตัวทำลายไขมันและไม่ละลายน้ำเช่นเดียวกับวิตามินดี

สมบัติทางเคมี (Chemical property)

วิตามินดีประกอบด้วยสารเคมี 2 ชนิดคือ วิตามินดีสองและวิตามินดีสาม สารทั้ง 2 ชนิดนี้มีโครงสร้างทางเคมีเป็น steroid คล้ายคลึงกันมาก มีความแตกต่างกันตรง side chain ของ C-17 ของวิตามินดีสอง จะมี double bond และมีการ methyl group ดังรูปที่ 6 และ 7 การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีจะมีผลต่อการออกฤทธิ์ เช่น การเกิด Epimerization ของหมู่ –OH ที่ C3 หรือการเปลี่ยนจาก –OH เป็น =O ทำให้ฤทธิ์ของวิตามินลดลงอย่างมาก



ภาพประกอบ 6 แสดงสูตรโครงสร้างของวิตามินดีสอง



ภาพประกอบ 7 แสดงสูตรโครงสร้างของวิตามินดีสาม

สมบัติทางชีวภาพ (Biological property)[102]

วิตามินดีสองและวิตามินดีสามมีฤทธิ์ทางชีวภาพใกล้เคียงกันในคน โดยมีหน้าที่ทั่วไปต่อร่างกายดังนี้

1. หน้าที่ต่อ metabolism ของแคลเซียม ฟอสเฟต และซิเตรต โดยช่วยกระตุ้นให้เซลล์ของลำไส้เล็กสร้างโปรตีนที่ทำหน้าที่จับแคลเซียม ส่งผ่านเข้ากระแสเลือด อาศัยกลไกโดยการเร่งการดูดซึมและการพา Ca^{2+} จากลำไส้เล็กเข้าสู่กระแสเลือด ทำหน้าที่คล้าย steroid hormone มี specific receptor ที่เซลล์บุผิว (mucosal cell) ของลำไส้เล็ก เร่งการสังเคราะห์โปรตีนซึ่งทำงานร่วมกับเอนไซม์ calcium-dependent ATPase และ Na^{+} ในการพา Ca^{2+} ผ่านเซลล์บุผิวลำไส้ นอกจากนี้ยังช่วยเร่งการดูดเร่งการดูดซึมของฟอสเฟต การเคลื่อนย้ายแคลเซียมและฟอสเฟตออกจากกระดูก และการดูดซึมของแคลเซียมและฟอสเฟตกลับที่ไต สรุปแล้วทำให้มีการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมและฟอสเฟตในกระแสเลือด เพื่อนำไปเสริมสร้างกระดูกและฟัน รวมทั้งเพิ่มปริมาณของซิเตรตในเลือด กระดูก ไต ลำไส้เล็ก และหัวใจ

2. หน้าที่ต่อโครงสร้างกระดูก โดยทำให้มีการเกาะของแร่ธาตุพวกแคลเซียม ฟอสเฟต แมกนีเซียมบนกระดูก มีการสร้างคอลลาเจน (collagen) ฟอสโฟไลปิด (phospholipid) และมิวโคโพลีแซคคาไรด์ (mucopolysaccharide) อย่างไรก็ตามวิตามินดีมีผลต่อการสลายกระดูกด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับการทำงานของฮอร์โมนพาราไธรอยด์ (parathyroid hormone) รวมทั้งปริมารของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด

3. หน้าที่ต่อกล้ามเนื้อ โดยเพิ่มฟอสเฟตในกล้ามเนื้อ ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อทำงานได้ดี ไม่อ่อนล้า

4. หน้าที่ต่อต่อมพาราไธรอยด์ (parathyroid gland) โดยควบคุมการหลั่งฮอร์โมนพาราไธรอยด์ไม่ให้มากเกินไป โดยกลไก negative feedback

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) [102,105-106]

วิตามินดีถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารในส่วนต้นของลำไส้เล็ก โดยอาศัยน้ำดีและไขมันในอาหาร (โดยวิตามินดีสามถูกดูดซึมได้ดีกว่าวิตามินดีสอง) ถ้ามีความบกพร่องในการดูดซึมไขมันจะมีผลเสียต่อการดูดซึมวิตามินดีเช่นกัน เช่น โรค chronic pancreatitis, celiac disease และ biliary obstruction จากนั้นถูกพาเข้าสู่กระแสเลือด เปลี่ยนแปลงเป็น metabolite หลายชนิดซึ่งมีระดับในเลือด ค่าครึ่งชีวิต (Half life) และ biologic activity แตกต่างกัน ดังตาราง 7

ตาราง 7 แสดงระดับค่าครึ่งชีวิต และ Biologic activity ของวิตามินดีและ Metabolite อื่นในเลือด

Metabolite	Plasma level	Half life	Biologic activity
Vitamin D3	2.3 ± 1.6 ng/mL	36 วัน	1
Vitamin D2	1.2 ± 1.4 ng/mL	-	2
25(OH)D3	27.6 ± 9.6 ng/mL	28 วัน	2-5
25(OH)D2	3.9 ± 3 ng/mL	-	2-5
1, 25$(OH)_2$D3	31 ± 9 pg/mL	2-4 ชั่วโมง	10

วิตามินดีจะรวมกับโปรตีนในเลือดที่เรียกว่า vitamin D binding protein (VDBD, transcalciferin) แล้วถูกขนส่ง (transportation) ไปที่ endoplasmic reticulum ของเซลล์ตับที่ซึ่งเกิดปฏิกิริยา hydroxylation อาศัยเอนไซม์ vitamin D3 25-hydroxylase โดยมี NADPH เป็นตัวช่วยได้เป็น 25-dihydroxycholecalciferol (25(OH)D) ซึ่งเป็นรูปแบบที่มีอยู่มากที่สุดในกระแสเลือดและเป็นรูปแบบที่นิยมตรวจวัด (vitamin D level measurement) มากที่สุดเนื่องจาก ปฏิกิริยา liver hydroxylation ดังกล่าวไม่มีตัวควบคุม จึงไม่มีตัวกวนระดับวิตามินดีในเลือด และ 25(OH)D มีค่าครึ่งชีวิตนานถึง 28-30 วัน ในทางคลินิกจึงใช้ค่า 25(OH)D เป็นดัชนีบอกสภาวะวิตามินดี

เมื่อได้ 25-dihydroxycholecalciferol (25(OH)D) แล้วจะถูกขนส่งไปที่ไต และเมื่อเข้าไปอยู่ในไมโตคอนเดรียของเซลล์ใน proximal tubules จะถูกเติมกลุ่ม OH ในตำแหน่ง 1α เกิด final step of hydroxylation (kidney hydroxylation) โดยเอนไซม์ 1α-hydroxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีตัวควบคุมหลายตัว กล่าวคือ 1α-hydroxylase จะถูก up-regulate โดย parathyroid hormone และ

ภาวะ hypophosphatemia แต่จะถูก down-regulate โดยภาวะ hyperphosphatemia เมื่อเกิด kidney hydroxylation จะได้เป็นสารออกฤทธิ์ของวิตามินดี (active form) คือ 1 ,25-dihydroxycholecalciferol (1, 25$(OH)_2$D3) ที่มีค่าครึ่งชีวิตเพียง 2-4 ชั่วโมง แต่มีฤทธิ์แรงกว่า 25(OH)D3 ประมาณ 2-5 เท่า ดังนั้นการสังเคราะห์ 1,25-$(OH)_2$D3 จึงต้องมีกลไกควบคุมอย่างเคร่งครัด นอกจากนี้ การเติมกลุ่ม OH ที่ไตอาจเกิดที่ตำแหน่งที่ 24 หรือ 26 ได้อีก จึงพบ 24,25$(OH)_2$D3; 1, 24, 25$(OH)_3$D3; 25, 26$(OH)_2$D3, และ 1,25,26-$(OH)_3$D3 แต่ทั้ง 4 รูปนี้มีฤทธิ์น้อย และจะเกิดมากขึ้นเมื่อมีวิตามินดีมากเกิน ทั้งนี้ทำให้บรรเทาภาวะเป็นพิษจากวิตามินดีลงได้บ้าง

1, 25$(OH)_2$D3 ส่วนใหญ่จับกับ vitamin D binding protein (VDBD, transcalciferin) อยู่ในกระแสเลือด ดังรูปที่ 5 แล้วนำไปสะสมไว้ที่ ตับ กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) เมื่อร่างกายต้องการจะถูกนำมาใช้ทำงาน โดยที่1 ,25-dihydroxycholecalciferol (1, 25 (OH)D3) ออกฤทธิ์โดยจับกับ Intracellular receptors ได้เป็น complex แล้วทำปฏิกิริยากับ vitamin D-response element ส่งผลให้เกิดฤทธิ์ของ vitamin D ดังนี้[105]

1. เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้มี (increased intestinal calcium absorption) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ต้องพึ่ง vitamin D มากที่สุด (vitamin D-dependent) กระตุ้นการสังเคราะห์ calcium transport protein (calbidin, cholecalcin) ที่ผนังลำไส้เล็ก ทำให้ดูดซึมแคลเซียมได้ดี ในภาวะที่ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง (hypocalcemia) จะทำงานร่วมกับพาราธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยการกระตุ้น การทำงานและการเพิ่มจำนวนของ osteoclast ทำให้มีการเคลื่อนย้ายแคลเซียมจากกระดูก เพื่อรักษาระดับแคลเซียมในเลือด

2. เพิ่มการดูดซึมฟอสฟอรัสที่ลำไส้ (increase intestinal phosphorus absorption) แต่เป็นแบบ vitamin D-independent ในภาวะที่ฟอสเฟตในเลือดต่ำลง (hypophosphatemia) จะออกฤทธิ์เคลื่อนย้ายฟอสเฟตจากกระดูกโดยไม่ต้องอาศัยการทำงานของพาราธัยรอยด์ฮอร์โมนเพื่อรักษาระดับฟอสฟอรัสในซีรั่ม

3. เพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมและฟอสเฟตที่ renal tubule

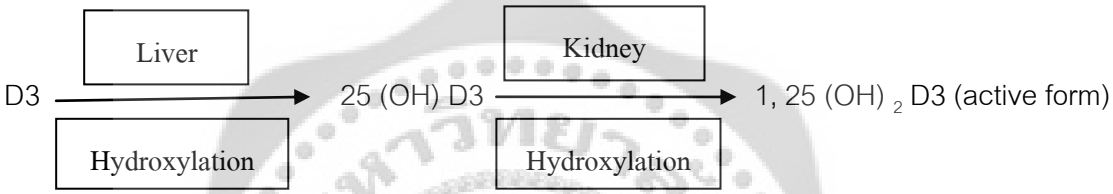
4. มีผลเพิ่มการสร้างกระดูกและฟันโดยตรง กล่าวคือ การเกาะจับของแคลเซียม (calcification) ของกระดูกและฟัน ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดมากพอ โดย 1,25-$(OH)_2D_3$ จะเข้าไปอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) กระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ calcium binding protein เพิ่มขึ้นทำให้พาแคลเซียมเข้าไปในกระดูกและฟันได้มากขึ้น พบว่า actinomycin D จะยับยั้งขบวนการนี้ได้

5. กดการหลั่ง parathyroid hormone (PTH) จาก parathyroid gland (negative feedback) นอกจากนั้น PTH ยังถูกกดการหลั่งจากระดับแคลเซียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นอีกด้วย

6. ยับยั้งการสร้างตัวมันเองที่ไตพร้อมกับเพิ่มการสร้าง inactive metabolite

วิตามินดีสองก็ทำปฏิกิริยา Hydroxylation ที่ตับได้ 25-hydroxyergocalciferol และทำปฏิกิริยา hydroxylation อีกครั้งที่ไตได้ 1, 25-dihydroxyergocalciferol

หลังจากได้รับเข้าสู่ร่างกาย ergocalciferol และ cholecalciferol จะออกฤทธิ์ค่อนข้างช้าแต่ยาวนาน ส่วน 1 ,25-dihydroxycholecalciferol จะออกฤทธิ์รวดเร็วกว่า แต่หมดฤทธิ์ไว วิตามินดีและ metabolite ของมันจะถูกขับออกทางปัสสาวะ(urinary excretion) และน้ำดี (biliary excretion) ได้เล็กน้อย



ภาพประกอบ 8 เภสัชจลนศาสตร์ของวิตามินดี

แม้ว่าจะมีโครงสร้างทางเคมีต่างกันแต่ทั้ง vitamin D2 และ vitamin D3 ก็มีประสิทธิผลในการเพิ่ม 25(OH)D ได้เท่ากัน (equivalent physiologic effects) แต่เหตุใดนั้นยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด ปัจจุบันถือว่า ทั้ง 2 รูปแบบไม่ว่าจะเป็น vitamin D2 หรือ vitamin D3 เป็น equal และ interchangeable แม้ว่าข้อมูลจากหลายการศึกษาคิดว่า vitamin D2 นั้นเป็น less ‘‘potent’’ ในการ maintain serum 25(OH)D เมื่อเทียบกับ vitamin D3[107-108] เนื่องจาก lower affinity ของ vitamin D2 ในการจับกับ vitamin D binding protein ทำให้มี การ clearance ที่รวดเร็ว จึงแนะนำว่าการรักษาโรคต่างๆหรือ supplementation ด้วย vitamin D นั้นควรใช้ vitamin D3 จะเหมาะสมกว่า vitamin D2 แต่การศึกษาของ Holick MF ในปี 2008[109] พบว่า D2 and D3 ให้ประสิทธิผลเท่ากัน (equally effective) ในการ maintain circulating concentrations ของ 25-hydroxyvitamin

ปัจจุบันมีการศึกษาค้นคว้าบทบาทของวิตามินดีอีกมากมาย ที่เห็นชัดเจนและมีหลักฐานยืนยันชัดเจนได้แก่

1. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Yamshchikiv AV และคณะในปี 2009[110] พบมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 13 การศึกษาที่เข้าเกณฑ์ พบว่ามีหลักฐานยืนยันชัดเจนในการใช้วิตามินดีเป็น adjunctive therapy สำหรับ tuberculosis, influenza, and viral upper respiratory tract illnesses

2. การศึกษาของ Selvarai P. ปี 2011[111] พบว่า Vitamin D3 สามารถ enhance macrophage phagocytosis ต่อเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* และเพิ่มการสร้าง antimicrobial peptide cathelicidin สำหรับฆ่าเชื้อ Mycobacterium tuberculosis และพบว่า VDR gene polymorphisms ควบคุมผลด้าน immunomodulatory ของ vitamin D3 และยังสัมพันธ์กับ AFB-negative sputum ระหว่างการรักษาด้วย ยาต้านวัณโรค จึงอธิบายว่า vitamin D มีบทบาทสำคัญในการเสริมสร้าง innate immunity ต่อ tubercle bacilli (TB) และบทบาทของ VDR gene ต่อการต้านเชื้อ TB

3. การศึกษาของ Hansdottir S ปี 2011[112] พบว่า 1α-hydroxylase ถูกสร้างขึ้นได้ที่ airway epithelium, alveolar macrophages, dendritic cells และlymphocytes จึงบ่งชี้ว่า active vitamin D สามารถถูสร้างขึ้นที่ปอด และ Vitamin D ที่ปอดนี้ ทำให้การหลั่ง antimicrobial peptide cathelicidin เพิ่มขึ้น, ลดการสร้าง chemokine, ยับยั้ง dendritic cell activation, และalteration ของ T-cell activation ผลดังกล่าวเป็นนำไปสู่ host responses ต่อสู้กับการติดเชื้อได้เป็นอย่างดีและยังป้องกันการเกิด allergic lung diseases เช่น asthma ซึ่งตรงกับการศึกษาเชิงระบาดวิทยาที่ว่า vitamin D deficiency เป็น predisposing factors ต่อ viral respiratory tract infections และ mycobacterial infections

4. การศึกษาของ Zold E ปี 2011[113] ทำการศึกษาเกี่ยวกับความสำพันธ์ของวิตามินดีกับ autoimmune diseases โดยพื้นฐานที่ว่า vitamin D สามารถ modulate immune system (ทั้ง innate and adaptive immune responses) เป็นผลให้มี immune-tolerance ของ self-structures ได้และมี anti-inflammatory properties ฉะนั้นภาวะ vitamin D deficiency จึงน่าจะมี immunologic response แบบ loss of tolerance ซึ่งตรงกับการศึกษา serum levels of vitamin D ในผู้ป่วย autoimmune or immune-mediated diseases หลายๆโรค (systemic lupus erythematosus, undifferentiated connective tissue disease, and type-1 diabetes mellitus) พบว่า มีค่าต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ศึกษาในสัตว์ทดลอง และ clinical studies ต่างๆ พบ 1,25-dihydroxyvitamin D3 or vitamin D receptor (VDR) agonists สามารถทั้งป้องกันและกดอาการแสดงของ type 1 diabetes, experimental autoimmune encephalomyelitis, rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erthyematosus (SLE) และ inflammatory bowel disease (IBD) จึงคิดว่า immune-regulatory role ของ vitamin D น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องใน pathogenesis ของ connective tissue diseases และการเพิ่ม vitamin D intakes อาจช่วยลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของ autoimmune disorders

แหล่งที่พบ (Sources)[102,105]

Natural dietary sources ของ vitamin D นั้นมีไม่มากนัก ไม่เหมือนกับวิตามินตัวอื่นๆ แหล่งที่พบมากที่สุดได้แก่ น้ำมันตับปลา (fish liver oil) รองลงมาได้แก่ fatty fish (เช่น ปลาแซลมอน ปลาซาดีน ปลาแม็คเคอร์เรก) และ ไข่แดง (egg yolk)

ปริมาณที่แนะนำตามความต้องการของร่างกาย

Recommended Dietary Allowance (RDA) คือ ปริมาณสารอาหารที่ควรได้รับประจำวัน ส่วน Adequate Intake (AI) คือ ปริมาณสารอาหารที่พอเพียงในแต่ละวัน ค่า RDA และ AI เป็นปริมาณที่แนะนำสำหรับแต่ละบุคคล ทั้ง 2 ค่า ความแตกต่างอยู่ที่การได้มา โดย RDA จะเป็นปริมาณที่ครอบคลุมความต้องการของบุคคลในกลุ่ม (ร้อยละ 97-98) สำหรับทารกซึ่งดื่มน้ำนมแม่และมีสุขภาพดีใช้ค่า AI ซึ่งหมายถึงค่าเฉลี่ยของปริมาณสารอาหารที่ได้รับจากน้ำนมแม่ สำหรับค่า AI ตามเพศและวัยอื่นๆ เชื่อว่าเป็นค่าที่เพียงพอสำหรับความต้องการของบุคคลในกลุ่มแต่ยังขาดข้อมูล หรือความไม่แน่นอนของข้อมูลที่จะนำไปกำหนดปริมาณที่บริโภคตามเปอร์เซ็นต์ความเชื่อมั่น

ปริมาณที่แนะนำของวิตามินดีโดย Thai RDA (recommended dietary allowances) คือ 200-400 IU (international unit) ต่อวัน โดยที่ 1 IU เท่ากับ specific biological activity ของวิตามินดีสาม (cholecalciferol) ที่เป็นสารผลึกมาตรฐาน 0.025 ไมโครกรัม (200 IU= 5 microgram หรือ 40 IU=1 microgram)

ในปี 2008 American academy of dermatology (AAD) และ American academy of Pediatrics (AAP) แนะนำว่า ไม่ว่าจะเป็นทารก (infant) วัยเด็ก (children) หรือวัยรุ่น (adolescents) ก็ตาม ควรได้รับวิตามินดีอย่างน้อยต่อวัน (minimum daily intake of vitamin D) ขนาด 400 IU โดยเริ่มทันทีหลังเกิด (เดิมแนะนำที่ 200 IU/day ของ vitamin D และให้เริ่มเสริมเมื่ออายุ 2 เดือนแล้วต่อเนื่องไปจนวันรุ่น) โดยขนาดที่แนะนำดังกล่าวนี้ได้จากการศึกษาหลักฐานต่างๆว่า มีความปลอดภัยร่วมกับมีอีกหลายการศึกษาที่ค้นพบและอ้างถึงบทบาทหน้าที่ใหม่ๆที่สำคัญของวิตามินดี เช่น ช่วยในเรื่องของ innate immunity และป้องกันโรคต่างๆ ได้เช่น เบาหวานชนิดที่ 1 และมะเร็ง เป็นต้น และปริมาณที่แนะนำดังกล่าวจะช่วยลดภาวะ vitamin D sufficiency หรือ deficiency ได้ ส่วนผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี ให้ 400 IU/วัน เช่นเดียวกัน ถ้าอายุ 71 ปีขึ้นไป ให้ 600 IU/วัน และในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการขาดวิตามินดีเช่น คนผิวดำ อาศัยอยู่ในภูมิประเทศที่ไม่มีแสงแดดเพียงพอ สูงอายุ อ้วน (BMI มากกว่า 30) หรือผู้ป่วยที่ต้องเลี่ยงแสงแดดเนื่องจากมีภาวะไวต่อแสง (photosensitivity) จะแนะนำวิตามินดี 1000 IU ต่อวัน[114-115] ตาราง 8

Food and Nutrition Board (FNB) of the Institute of Medicine (IOM)[116-117] จะแนะนำค่า daily Adequate Intake (AI) สำหรับ vitamin D ในเด็กน้อยกว่า 6 เดือน คือ 400 IU กรณีมากกว่า 6

เดือนถึงผู้ใหญ่อายุน้อยกว่า 70 ปีรวมถึงหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร แนะนำ 600 IU (เพื่อคงระดับ serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) ให้ได้อย่างน้อย 50 nmol/liter (20 ng/ml) ถ้าอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี แนะนำ 800 IU ดังตาราง 9

ในกลุ่มเสี่ยงอื่นที่ต้องการวิตามินดีมากกว่าปกติ เช่น คนสูงอายุ ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) National Osteoporosis Foundation แนะนำ 800 ถึง 1000 IU ต่อวัน[118] แต่บางความเห็นของผู้เชี่ยวชาญให้ได้ถึง 2000 IU ต่อวัน[119]

ส่วนค่าสูงสุดของวิตามินดีที่รับได้ต่อวัน (Upper levels of vitamin D intake หรือ tolerable upper intake level (TUIL) คือ highest average intake that is likely to pose no risk) AAP แนะนำว่าในทุกกลุ่มอายุไม่ควรเกิน 2000 IU (50 microgram) ต่อวัน ดังตารางที่ 8[120] ถ้ายึดถือตามคำแนะนำของ The US Government's Tolerable Upper Intake Level (UL) for vitamin D จะได้ค่าของวิตามินดีที่รับได้ต่อวันเป็น 4,000 IU ต่อวัน (โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคอ้วน) อย่างไรก็ตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญแนะนำค่าสูงสุดของวิตามินดีที่รับได้ต่อวันในผู้ใหญ่มากถึง 10,000 IU ต่อวันด้วย[121] ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Heaney RP ในปี 2005[122] และ Hathcock JN ในปี 2007[123]

ตาราง 8 ขนาดของวิตามินดีที่ต้องการและค่าที่รับได้ต่อวันตามคำแนะนำของ AAP

อายุ (ปี)	Adequate intake (AI)		Tolerable upper limit	
	Microgram/day	IU/day	Microgram/day	IU/day
0-70	10	400	50	2000
>70	15	600	50	2000
มีภาวะเสี่ยง	25	1000	50	2000

ตาราง 9 แสดงขนาดของวิตามินดีที่ต้องการต่อวันตามคำแนะนำของ Food and Nutrition Board (FNB) of the Institute of Medicine (IOM)

อายุ	Adequate intake (AI)	
	Microgram/day	IU/day
0-6 เดือน	10	400
6 เดือน-70 ปี, ตั้งครรภ์, ให้นมบุตร	15	600
มากกว่า 70 ปี	20	800

ล่าสุดในปี 2011 Institute of Medicine (IOM) ได้กำหนด Dietary Reference Intakes (DRIs), ระดับวิตามินดีในเลือด และ tolerable upper intake level ของวิตามินดีตามอายุขึ้นใหม่ดังตาราง 10[124]

ตาราง 10 แสดง Dietary Reference Intakes (DRIs), ระดับวิตามินดีในเลือด (Serum 25OHD) และ tolerable upper intake level ของวิตามินดีตามอายุ

Life-stage group	RDA (IU/d)	Serum 25OHD level (ng/ml)	UL (IU/d)
1–3 yr	600	20	2500
4–8 yr	600	20	3000
9–70 yr	600	20	4000
71+ yr	800	20	4000
Pregnant or lactating	600	20	4000
Infants			
0–6 months	400[c]	20	1000
6–12 months	400[c]	20	1500

การประเมินระดับวิตามินดีในเลือด (serum vitamin D level)

ค่า Serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration ถือเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีที่สุดของการประเมินความเพียงพอของวิตามินดี (vitamin D adequacy) เนื่องจากการสร้าง 25-hydroxyvitamin D ไม่ได้ถูกควบคุมโดยปัจจัยต่างๆ และ Serum 25-hydroxyvitamin D concentration ยังเป็นตัวที่สะท้อนถึง การดูดซึมวิตามินดีจากทั้งอาหารและที่สร้างได้จากผิวหนังอีกด้วย และยังมีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดนานถึง 15 วัน อย่างไรก็ตาม 25(OH)D ไม่ได้แสดงถึง vitamin D ที่ถูกเก็บในเนื้อเยื่อ วิธีการวัด serum 25OHD มีอยู่ด้วยกันหลายวิธี แต่ที่นิยมใช้กันได้แก่ antibody type methods และ liquid chromatography-based methods โดยวิธี liquid chromatography-mass spectrometric detection (LCMS) ถือเป็น gold standard[125] และจากการศึกษาของ Herrmann M และคณะ[126] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ accuracy ของวิธี liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC Tandem MS) ซึ่งเป็นวิธีใหม่ล่าสุดเทียบกับ radioimmunoassay (RIA) และ chemiluminescence immunoassay (ECLIA) ซึ่งเป็นที่ใช้กันแพร่หลายแบบ commercially พบว่าวิธี LC Tandem MS มี accuracy ระหว่าง 95-124% Intra- และ inter-assay precision คือ ≤ 7% และ ≤ 4% สำหรับ 25OH-D2 และ 25OH-D3 ตามลำดับ ค่า Correlations ระหว่างวิธีต่างๆ มีดังนี้ LC Tandem MS และ RIA: r=0.931; LC Tandem MS และ ECLIA: r=0.784; RIA vs. ECLIA: r=0.787 จึงสรุปว่า LC Tandem MS มี accuracy และ precision สำหรับ physiologically relevant 25OH-D concentrations ซึ่งสามารถเทียบได้กับ RIA

ส่วนการวัดปริมาณ 1 ,25 dihydroxyvitamin D (1,25$(OH)_2$D) เป็นการวัด activity จริง ๆ ของวิตามินดี แต่ไม่ได้สะท้อนถึงปริมาณวิตามินดี ที่ได้จากอาหารหรือจากการสังเคราะห์ขึ้นในผิวหนัง เพราะปริมาณวิตามินดี 1,25$(OH)_2$D ที่มีการสังเคราะห์ขึ้นในไต มีปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องอีกหลายชนิด เช่น แคลเซียม ฟอสเฟต และ ฮอร์โมนพาราไธรอยด์ รวมถึงหน้าที่การทำงานของไต (renal function) และยังมีค่าครึ่งชีวิตเพียง 15 ชั่วโมง ฉะนั้น ระดับ 1 ,25$(OH)_2$D จึงมีประโยชน์น้อยที่จะใช้เป็นดัชนีประเมินการขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) แต่จะมีประโยชน์สำหรับแพทย์ที่จะใช้ในการวินิจฉัยคนไข้ที่มีความผิดปรกติของ ระดับวิตามินดี 1 ,25$(OH)_2$D อันเนื่องมาจากโรคหรือภาวะบกพร่องที่มีการสืบทอดมาทางพันธุกรรม เช่น hereditary 1,25-$(OH)_2$ D resistant, vitamin D-dependent rickets type II เป็นต้น การวัดปริมาณวิตามิน 1 ,25$(OH)_2$D จะใช้น้ำยาสำเร็จรูป หรือส่งตัวอย่างไปวิเคราะห์ยังห้องปฏิบัติการที่รับทำการวิเคราะห์ (124)(125)

ในปี 2011 Institute of Medicine (IOM)[125] ได้กำหนดค่า cut-point ของ serum 25 (OH) D ดังตาราง 11

ตาราง 11 แสดงค่า cut-point ของ serum 25 (OH) D

Status	serum 25 (OH)D	
	nmol/liter	ng/ml
Increased risk of deficiency	<30	<12
Increased risk of inadequacy	>40	<16
Adequacy		
Adequacy	>50	>20
Increased risk of excess (UL)	>125	>50

ผลของการขาดวิตามินดี (Hypovitaminosis D/ Vitamin D deficiency)[105,127]

การขาดวิตามินดีจะนำไปสู่การดูดซึมของแคลเซียมและฟอสฟอรัสจากลำไส้เล็กได้น้อยลง ซึ่งเป็นแร่ธาตุสำคัญในกระดูกและฟัน จึงทำให้กระดูกและฟันไม่แข็งแรง ไม่สามารถรับน้ำหนักตัวได้ ทำให้กระดูกโค้งงอหรือผิดรูปร่าง โรคและภาวะที่เกิดจากการขาดวิตามินดี ที่สำคัญได้แก่

1. โรคกระดูกอ่อนในเด็ก (Ricket) มักพบในเด็กอายุ 1 -3 ขวบ ซึ่งเป็นระยะที่เด็กกำลังเจริญเติบโต จะทำให้กระดูกไม่แข็งแรง กระดูกที่รับน้ำหนัก เช่น กระดูกแขน กระดูกขา ส่วนปลายกระดูกจะบานออก

2. โรคกระดูกอ่อนในผู้ใหญ่ (Osteomalacia) เป็นโรคที่เกิดจากการขาดวิตามิน ดี และแคลเซียมในผู้ใหญ่ ความหนาแน่นของกระดูกจะน้อยกว่าปกติ

3. ฟันผุ (Dental caries) การขาดวิตามินดี จะนำไปสู่การที่ฟันจะฟอร์มตัวช้าและทำให้การฟอร์มตัวของฟันเสียไปด้วย มีหลายสิ่งที่ทำให้มีแนวโน้มเอียงที่จะเป็นโรคฟันผุ

4. ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (Hypocalcemia) ชาใบหน้า แขนขา ตะคริว (cramping) มือเท้าจีบ (carpopedal spasm) กล้ามเนื้อกระตุก (tetany) ถ้าแคลเซียมในเลือดต่ำมากอาจชัก (seizure) ได้

5. การศึกษาของ Matherson EM และคณะ ในปี 2010[128] พบว่าผู้ที่มีภาวะ vitamin D deficiency (serum vitamin D <20 ng/ml) จะมีความเสี่ยงของ MRSA nasal carriage เพิ่มขึ้น 2.04 เท่า (95% CI 1.09-3.84)

6. การศึกษาของ Ehlavel MS และคณะในปี 2011[129] เพื่อดูระดับวิตามินดีเลือดของผู้ป่วยโรคหืดพบว่า serum level ของ vitamin D เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมนั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และ Vitamin D levels ที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับการเกิด allergic disease และ serum IgE ที่มากขึ้น

ผู้ป่วยเด็กที่มีความเสี่ยงต่อภาวะ Hypovitaminosis D/ Vitamin D deficiency และมีความจำเป็นต้องตรวจคัดกรองค่า serum vitamin D level ร่วมกับให้วิตามินดี supplementation มีดังที่สรุปไว้ในตาราง 10[117]

ตาราง 12 กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะ Hypovitaminosis D/ Vitamin D deficiency

Children with poor growth
Children with delayed motor milestones, Dark-skinned infants
Exclusively breastfed infants who have not received vitamin D supplementation
Children who live at high latitudes during winter months
Children who require chronic glucocorticoid therapy
Children taking anticonvulsant medication (phenytoin, phenobarbital, carbamazipine, oxamazipine, clorazepate, clonazepam, ethosuximide, felbamate, gabapentin, levetiracetam, lamotrigine, primidone, topiramate, valproic acid)
Children with chronic diseases associated with malabsoption (cystic fibrosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, celiac disease, short gut syndrome)
Children who sustain fracture after minimal trauma

ผลทางห้องปฏิบัติการสำหรับช่วยวินิจฉัย Vitamin D deficiency ได้แก่ hypocalcemia, elevated PHT (เพื่อที่จะทำหน้าที่เพิ่ม serum calcium), hypophosphatemia จาก PTH ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการขับฟอสเฟตออกที่ไต (PTH-induced renal losses of phosphate) ค่า 1, $25(OH)_2D$ levels อาจต่ำ ปกติ หรือสูงก็ได้ ซึ่งเกิดจากมีการ upregulation ของ renal 1α-hydroxylase ผู้ป่วยบางคนอาจพบภาวะ metabolic acidosis ร่วมด้วย เนื่องจาก PTH ที่เพิ่มขึ้นทำให้เสีย bicarbonate ที่ไต (PTH-induced renal bicarbonate-wasting)

การรักษา คือให้ vitamin D supplement ร่วมกับ calcium และ phosphate การให้ vitamin D รักษามี 2 วิธี โดย ให้ vitamin D ขนาด 300,000–600,000 IU ทางปากหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2–4 ครั้ง/วัน หรืออาจให้เป็น high dose vitamin D ขนาด 2,000–5,000 IU/day นาน 4–6 สัปดาห์ ก็ได้ อย่างไรก็ตามทั้ง 2 วิธี หลังการรักษาแล้วควรให้ oral vitamin D 400 IU/วัน (อาจเป็นในรูปของ multivitamin) เสริม ตามหลังการรักษาด้วย

ผลของการได้รับมากเกินไป (Hypervitaminosis D/ Vitamin D toxicity)[105,127]

การได้รับวิตามินดีมากเกินความต้องการของร่างกายส่วนมากพบในกรณีที่ใช้ผิด (Misuse) มีการเสริมวิตามินมากเกินทั้งในรูปของวิตามินรวมและผลิตภัณฑ์อาหารเสริมต่างๆ (over-the-counter vitamin D supplement) หรืออาจเกิดจาก excessive intake ของ วิตามินดีสังเคราะห์ (synthesis vitamin D analog เช่น 25(OH) D หรือ 1, 25 $(OH)_2D$) แต่จะไม่เกิดจาก excessive exposure ต่อแสงแดด อาจเป็นเพราะว่า ultraviolet สามารถเปลี่ยน vitamin D3 และ precursor ของ vitamin D3 ไปเป็น inactive metabolite ได้

วิตามินดีเป็นพิษพบในรายที่บริโภคขนาด 300,000 - 800 ,000 IU ต่อวันเป็นระยะเวลานาน วิตามินดีขนาดประมาณ 30 ,000 IU ต่อวัน หรือมากกว่านี้จะทำให้เป็นอันตรายสำหรับทารก และประมาณ 50,000 IU ต่อวันอาจเป็นอันตรายสำหรับเด็ก

ระยะแรกจะมีอาการอ่อนเพลีย ปวดหัว ง่วงซึม (Somnolence) คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง การรับรสผิดปกติ (metallic taste) ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก ในเด็กเล็กอาจพบ poor feeding

ระยะหลังจะมีอาการซึ่งเป็นอาการจากแคลเซียมในเลือดมีระดับสูง เช่น ปัสสาวะมากกว่าปกติทั้งกลางวันและกลางคืน (polyuria และ nocturia) ดื่มน้ำมาก (polydipsia) เป็นผลให้เกิด dehydration และ hypernatremia เบื่ออาหาร กระวนกระวาย น้ำหนักตัวลด มีการสลายแคลเซียมออกมาจากกระดูกและมีการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้เพิ่มขึ้น ทำให้มีแคลเซียมและฟอสฟอรัส ในเลือดและในปัสสาวะสูง (hypercalcemia/ hypercalciruria and hyperphosphatemia/ hyperphosphaturia) ซึ่งแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่มีในเลือดอาจไปจับอยู่ตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ดังนี้ คือ

1. หัวใจ: เกิด arrhythmias, decreased Q-T interval ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจาก hypervitaminosis D

2. หลอดเลือด: เกิด hypertension

3. ไต: เกิด nephrolithiasis, nephrocalcinosis, chronic renal insufficiency, acute renal failure ในรายที่เป็นมากอาจถึงตายได้ ส่วนในรายที่ยังเป็นไม่มากนัก เพียงหยุดให้วิตามิน อาการต่างๆ จะหายไปใน 2-3 วัน

4. ตับอ่อน: เกิด pancreatitis

5. สมอง: เกิด lethargy, hypotonia, confusion, disorientation, depression, psychosis, hallucinations และ coma

ในส่วนของผลทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ตรวจหรือเป็น indicator ของภาวะ hypervitaminosis D หรือ vitamin D intoxication ได้แก่ hypercalcemia[124] ระดับ 25(OH)D ในเลือดมากกว่า 150 > ng/mL, hypophosphatemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis (เห็นได้จาก renal ultrasound) อย่างไรก็ตาม ระดับ 25(OH)D ในเลือดอาจอยู่ในเกณฑ์ปกติก็ได้ เนื่องจากในภาวะ hypervitaminosis D จะมี downregulation ของ renal 1-α hydroxylase ซึ่งเป็นผลจาก PTH ที่ลดลง ร่วมกับ hyperphosphatemia และผลโดยตรงของ $1,25(OH)_2D$ ฉะนั้นการวินิจฉัย hypervitaminosis D จะดูจากการที่มี hypercalcemia ร่วมกับระดับ serum vitamin D ที่เพิ่มขึ้นแม้ว่าจะยังอยู่ในเกณฑ์ปกติก็ตาม

การรักษาภาวะ hypervitaminosis D หรือ vitamin D intoxication จะเน้นไปที่การรักษาภาวะ hypercalcemia ดังต่อไปนี้

1. การให้ hydration (intravenous normal saline solution) ร่วมกับยาขับปัสสาวะ (diuretic drugs)

2. การให้ Glucocorticoids (prednisolone 1-2 mg/kg/day) จะช่วยลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ โดยการยับยั้งการทำงานของ $1, 25(OH)_2D$

3. Calcitonin จะช่วยลดระดับ calcium ในเลือดได้ โดยยับยั้ง bone resorption ซึ่งอาจมีประโยชน์ในแง่ของ adjunctive therapy เท่านั้น ไม่ใช่การรักษาหลัก เนื่องจากผลการตอบสนองไม่ดี

4. Intravenous or oral bisphosphonates ได้ผลดีโดยยาจะยับยั้ง bone resorption ของ osteoclasts

5. การล้างไต (Hemodialysis) ใช้ในกรณี severe hypercalcemia ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้น

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาภาวะ Vitamin D intoxication จะสามารถ fully recovered ได้ แต่เนื่องจาก vitamin D ถูกเก็บไว้ที่เนื้อเยื่อไขมัน นั้นระดับ serum vitamin D level อาจยังคงสูงอยู่ได้เป็นเดือน จึงมีความจำเป็นต้องติดตาม serum vitamin D level, serum calcium และ urine calcium เป็นระยะ

สารหรืออาหารเสริมฤทธิ์[102]

วิตามินดี จะทำงานได้ดีเยี่ยมเมื่อมีวิตามินเอ อย่างเพียงพอ หรือ เมื่อรับประทานอาหารที่มีวิตามิน เอร่วมด้วยถึง 10 ส่วน ต่อวิตามินดี 1 ส่วน น้ำมันตับปลามีวิตามินเอและวิตามินดีมากที่สุด สำหรับเกลือแร่โคลีน (choline) วิตามินซี ช่วยไม่ให้เกิดวิตามินดีเป็นพิษขึ้น นอกจากนี้แคลเซียม แมกนีเซียม และฟอสฟอรัสจะช่วยส่งเสริมวิตามิน ดี ในการทำงานให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

สารหรืออาหารต้านฤทธิ์[102]

1. สุรา (ethyl alcohol)

2. ยาสเตอรอยด์ (Coticosteroid drugs)

3. ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (oral contraceptive pills)

4. ยากันชัก (Dilantin) โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตวาย

5. ยาขับปัสสาวะ (diuretic drugs) เช่น ยากลุ่ม Thiazides เป็นต้น

6. ยา Digitalis ทำให้แคลเซียมสูงในเลือดและวิตามินดีจะไปเสริมฤทธิ์ของ Digitalis ทำให้หัวใจเต้นผิดปกติได้

7. แมกนีเซียม ซึ่งมีในยาลดกรด (antacid) บางชนิด ถ้าใช้ร่วมกับ Calciferiol หรือ Calcitriol ทำให้เกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดสูง (hypermagnesemia) ได้

เภสัชตำรับ (Preparations)[102]

1. Ergocalciferol USP, calciferol, vitamin D2: ออกฤทธิ์ภายใน 10-24 ชั่วโมงและเนื่องจากมีฤทธิ์ antirachitic สูง จึงใช้รักษาโรคกระดูกอ่อนอย่างรุนแรง โดยใช้ในขนาด 300 μg -1.25 mg ต่อวัน หรือรักษา vitamin D-resistant ricket ในขนาด 300 μg-25 mg ต่อวัน ส่วนการป้องกันโรคกระดูกอ่อนใช้ 10 μ g ต่อวัน (1 μ g มีความแรงเทียบเท่า 40 IU) ตำหรับนี้เป็นที่นิยมใช้กันทั่วไปเนื่องจากราคาถูกที่สุด รูปแบบมีทั้ง drop, capsule, tablets, oral solution

2. Cholecalciferol USP, vitamin D3: ประโยชน์คล้าย vitamin D2 แต่ถูกดูดซึมได้ดีกว่าและมีความคงตัวสูงกว่าจึงใช้เป็นองค์ประกอบในตำหรับวิตามินรวม ใช้รักษาอาการขาดหรือป้องกันการขาด ในขนาด 400-100 0 IU ต่อวัน มีการนำมาใช้ใน hypocalcemic tetany และ hypoparathyroidism ด้วย อาจใช้สำหรับ osteoporosis ในสตรีวัยหมดประจำเดือนหรือผู้สูงอายุ นอกจากนี้ยังมีอนุพันธ์ของ vitamin D ซึ่งมีความจำเพาะต่อ vitamin D binding protein (VDBP) ต่ำแต่มีความจำเพาะต่อ vitamin D receptor สูง จึงไม่ทำให้เกิดภาวะ hypercalcemia และ hypercalciuria แต่ใช้ประโยชน์เหมือนกัน คือ

3. Alfacalcidiol 1 α-hydroxyl vitamin D3: มีฤทธิ์มากกว่า vitamin D3 5-10 เท่า บัญชียาหลักแห่งชาติจัดให้เป็น first line drug ในผู้ป่วย vitamin D deficiency

4. Calcifediol USP 25-hydroxy vitamin D: มีฤทธิ์มากกว่า vitamin D3 2-5 เท่า ออกฤทธิ์ใน 2-6 ชั่วโมง ให้ผลในการักษา 15-20 วัน ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพื่อกันภาวะ hypocalcemia รูปแบบที่ใช้คือ capsule

5. Calcitriol, 1, 25-dihydroxy vitamin D3: มีฤทธิ์มากกว่า vitamin D3 5-10 เท่า ออกฤทธิ์ใน 2 ชั่วโมง ให้ผลในการักษา 1-2 วัน ใช้ในผู้ป่วยที่ต้องการฟอกไต หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถ metabolize erogsterol ได้ เพื่อควบคุมระดับของ calcium และ PTH และใช้ในผู้ป่วย hypoparathyroidism โดยให้ทางปากหรือฉีดเข้าเส้น นอกจากนี้ยังมีการนำมาใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน โดยการกินและการทาเพื่อลดความรุนแรงของผื่น

6. Calciprotriene: เป็นอนุพันธ์ของ vitamin D ที่ได้จากการสังเคราะห์ มีความจำเพาะกับ vitamin D receptor เหมือนกับ calcitriol แต่ผลต่อ metabolism ของ calcium น้อยกว่า 100-200 เท่า มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวและการเพิ่มจำนวนของ epidermal cell แต่กระตุ้นกระบวนการ cell differentiation ใช้ทารักษาผื่นสะเก็ดเงิน

7. Dihydrotachysterol USP: เป็น steroid ที่มีสูตรโครงสร้าง ergosterol ออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมง ให้ผลในการรักษา 2 อาทิตย์ มีฤทธิ์ antirachitic ต่ำ (5-10% ของ vitamin D2) แต่ hypocalcemic สูง การออกฤทธิ์เหมือน PTH จึงใช้แทน PTH ในระยะยาว นิยมใช้ใน hypocalcemia และเนื่องจากในขนาดสูงจะให้ผลต่อ calcium metabolization มากกว่าอนุพันธ์ของ vitamin D ตัวอื่นๆ จึงนิยมใช้ใน hypoparathyroidism เช่น infantile tetany, postoperative tetany ด้วย โดยเริ่มใช้ขนาด 800 µg-2.4 mg ต่อวัน และต่อไปให้ 200 µg-1 mg ต่อวัน ตำหรับนี้มีข้อห้ามใช้เช่นเดียวกับ vitamin D2 เนื่องจากช่วงเวลาในการให้ฤทธิ์สั้น จึงพบอาการค้างเคียงจาก hypercalcemia ไม่มากนัก รูปแบบที่ใช้มีทั้ง capsule, oral solution, tablets

8. Calcium with vitamin D tablets USP: ใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ช่วยในการดูดซึม calcium ในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการขาด vitamin D

9. Calcium and vitamin D with minerals tablets USP: ใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ให้ทั้งวิตามินและเกลือแร่

บทบาทของวิตามินดีต่อระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง[22,128,130,132]

Vitamin D3 และ skin immune defense (innate)

หน้าที่ของ Vitamin D นอกเหนือจากควบคุม calcium homeostasis และ bone metabolism และ ปัจจุบันยังพบว่าเป็นตัว regulator ที่สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนังทั้งชนิด innate และ adaptive อีกด้วย[133] (ภาพประกอบ 9) ในส่วนของ innate immunity วิตามินดีมีบทบาทดังนี้

1. เพิ่ม innate immunity ของผิวหนังและเพิ่มประสิทธิภาพของ antimicrobial defense ที่ epithelial surfaces โดยเป็นตัวควบคุม cathelicidin expression ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

2. ควบคุม keratinocyte proliferation, differentiation และ formation of an intact epidermal barrier

หลังจากการค้นพบว่าเซลล์หลายชนิดของ Adaptive immunity (เช่น T cell) มี vitamin D receptor (VDR) จึงพบบทบาทของวิตามินดี (ในที่นี้หมายถึง 1, 25$(OH)_2$D3) (pleiotropic effect) ต่อ adaptive immunity (*in vitro*) มากขึ้นดังนี้[134-135] ดังภาพประกอบ 9

1. ยับยั้ง T cell proliferation, cell cycle progression

2. ลดการสร้าง interferon (IFN)-gamma และ IL-2

3. เพิ่มการสร้าง IL-4 จากข้อ 2 และ 3 จึงสรุปว่า vitamin D ทำหน้าที่ shift T cell development จาก T-helper 1 เป็น T-helper 2 phenotype

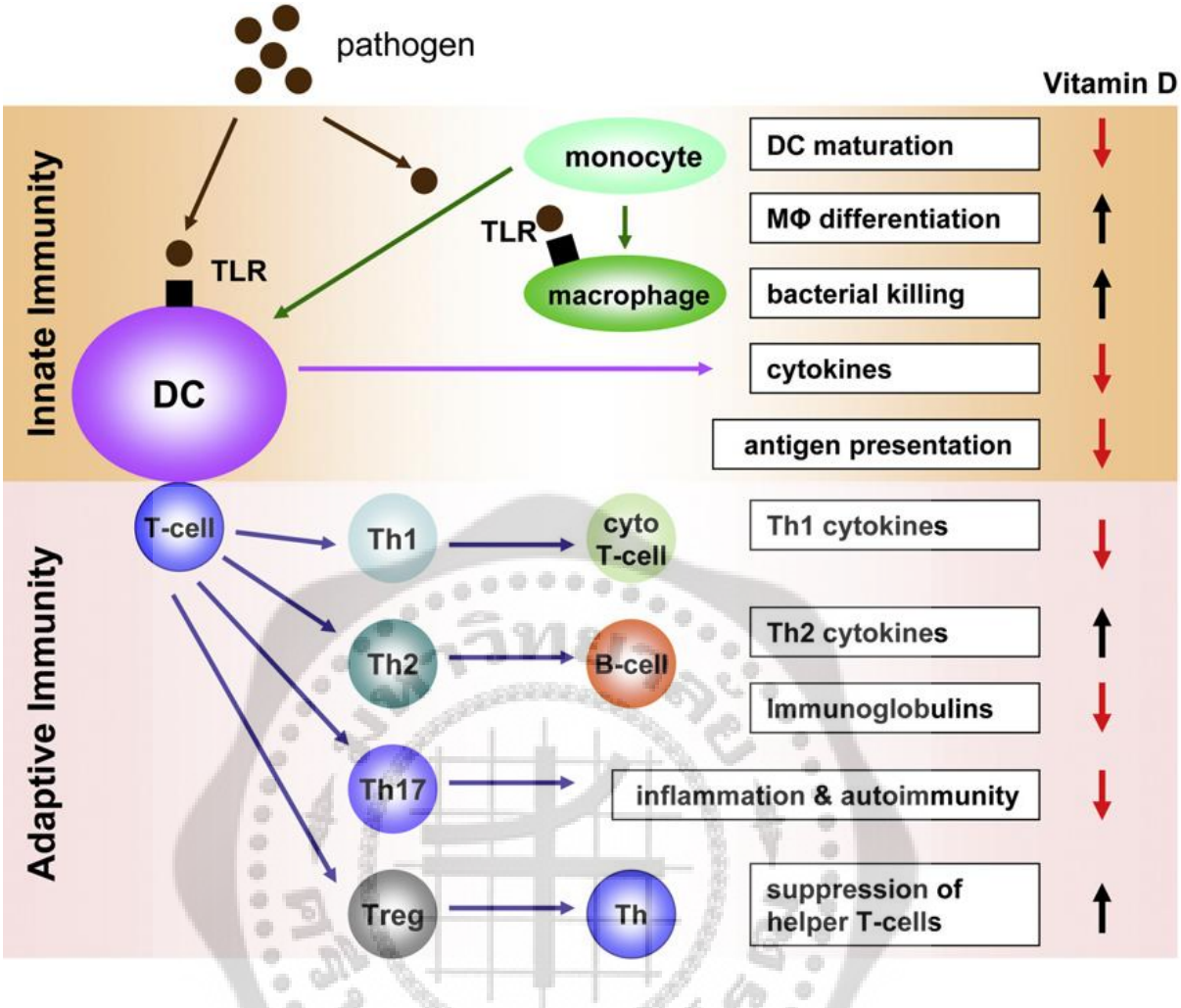
4. ยับยั้ง differentiation ของ monocyte ไปเป็น dendritic cell

5. Downregulate Langerhans cell (antigen presenting cell) activity

6. ลด skin homing markers บน T cell (จึงเป็นข้อสันนิษฐานว่า T cell-mediated skin disease ทั้งหลายที่เกี่ยวข้องกับ skin homing receptor expression นั้นสามารถรักษาให้ทุเลาได้ด้วย vitamin D supplement)

7. กระตุ้น regulatory T cell และ surface receptor expression บน antigen presenting cells เช่น dendritic cells

8. มี immunoregulatory properties และ potent immunomodulatory activities ต่อ dendritic cells, Th1 and Th17 cells และ B cells



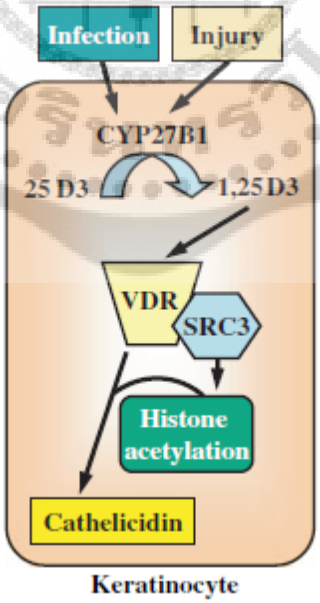
ภาพประกอบ 9 ผลของวิตามินดีต่อ innate และ adaptive immunity

การควบคุม Cathelicidin expression โดยวิตามินดี[22,132,136]

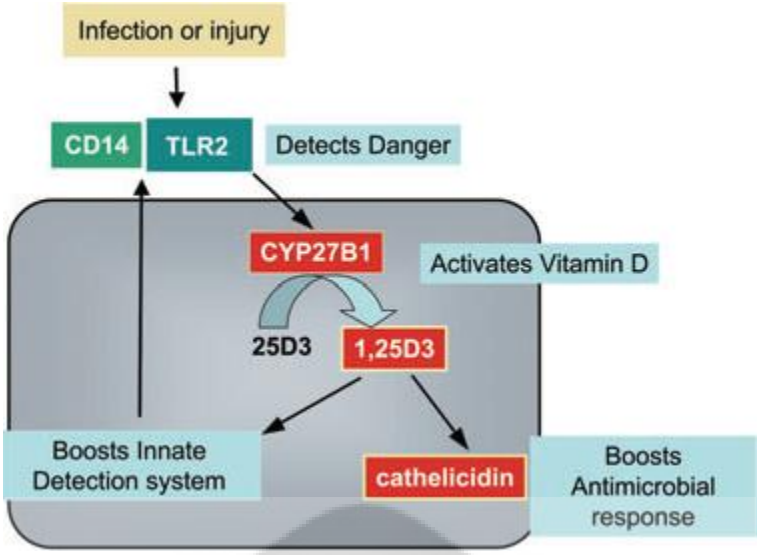
การเข้าใจถึง molecular element ของ cathelicidin expression มากขึ้นจะนำไปสู่การรักษาใหม่ (เช่นการให้ vitamin D supplementation) ของโรค skin inflammatory ที่ cathelicidin expression ที่ผิดปกติมาเกี่ยวข้องใน pathogenesis เช่น atopic dermatitis, rosacea, psoriasis ซึ่งในที่นี้ขอกล่าวถึงเฉพาะ atopic dermatitis

ดังได้กล่าวถึง antimicrobial peptide (AMP) โดยเฉพาะ cathelicidin มาบ้างแล้วในส่วนของสาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ว่า cathelicidin นั้นเป็นหนึ่งใน innate immunity สามารถถูกสร้างได้จากทั้ง keratinocyte, neutrophils และอื่นๆ โดย cathelicidin expression จะเพิ่มขึ้นในภาวะที่มี bacterial skin infection, cutaneous barrier disruption[137] ในปัจจุบันยังคงไม่มีการศึกษาและทราบถึง molecular regulation ของ cathelicidin expression ในเชิงของ cytokines หรือ mediators ต่างๆ จากการศึกษาของ Wang และคณะ[138] ค้นพบ vitamin D response element

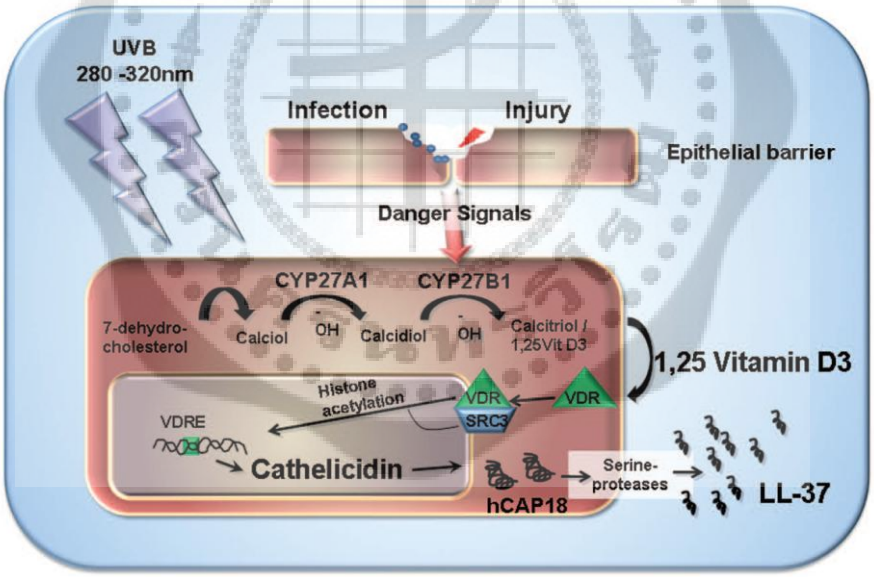
ใน cathelicidin promoter จึงเข้าใจมากขึ้นเกี่ยวกับ cathelicidin expression ที่ผิวหนัง อีกหลายการศึกษาก็ยืนยันว่า cathelicidin ที่ keratinocyte เป็น direct target ของ vitamin D3[136,138,140] และ vitamin D3 signaling cascade ที่พบ นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ cathelicidin ทั้งในแง่ recruitment ของ coactivators หรือ epigenetic changes[141] แต่ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่า cathelicidin ถูกกระตุ้นให้เพิ่มขึ้นโดย bacterial infection หรือ barrier disruption (wound) ได้อย่างไร ในปี 2007 Schauber[142] และคณะจึงพยายามหาคำตอบและพบว่าที่ monocyte และ keratinocyte มี 1 α-hydroxylase (CYP27B1) เกิดกระบวนการ hydroxylation ได้เป็น active form ของวิตามินดี (1, 25$(OH)_2$D3) ขึ้นมา ซึ่งกระบวนการ hydroxylation ดังกล่าวนี้อยู่ภายใต้การควบคุมของ inflammatory stimuli ร่วมกับ TLR2[142-143] จากนั้น activated vitamin D3 จับกับ vitamin D receptor (VDR) และจับกันเป็น complex กับ steroid receptor coactivator 3 (SRC3) ทำให้เกิด recruitment ของ histone acetyltransferase เกิดปฏิกิริยา histone acetylation และ transcription ของ cathelicidin gene ตามลำดับ ดังภาพประกอบ10 จึงสรุปว่า ในภาวะ skin injury หรือ bacterial infection จะมี expression ของ CYP27B1 เพิ่มขึ้นเป็นผลให้มี 1, 25$(OH)_2$D3 เพิ่มขึ้นซึ่งไปกระตุ้น cathelicidin ให้เพิ่มขึ้น ดังภาพประกอบ 11 และ 12



ภาพประกอบ 10 cathelicidin gene expression โดย vitamin D3 ที่ keratinocyte



ภาพประกอบ 11 การกระตุ้นของ infection หรือ injury ทำให้มีการสร้าง cathelicidin เพิ่มขึ้น



ภาพประกอบ 12 แสดงวิตามินดีสามกระตุ้นการสร้าง cathelicidin (LL-37)

บทบาทของ Cathelicidin และ vitamin D ใน atopic dermatitis

การศึกษาของนำร่อง Sidbury R และคณะ ในปี 2008 [25] แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (placebo) ในผู้ป่วยเด็ก winter-related atopic dermatitis โดยให้ vitamin D2 1000 IU/วัน เป็นเวลา 30 วัน พบว่าปัจจุบันมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของวิตามินดีกับภาวะหรือโรคต่างๆ พบว่า ภาวะ Vitamin D deficiency สัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคต่างๆ เช่น มะเร็งชนิด โรค autoimmune โรคติดเชื้อ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด [130] เป็นต้น ต่อไปจะขอกล่าวถึงบทบาทและความสำคัญของ vitamin D ใน atopic dermatitis ที่มีการศึกษาทดลองดังต่อไปนี้

การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมของ Hata TR ในปี 2008 [24] ที่ทำในผู้ป่วย atopic dermatitis ระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่าหลังการให้ oral vitamin D3 supplementation 4000 IU/วัน จากนั้นติดตามที่ 21 วัน พบว่า ในผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis lesional skin) นั้นมีการเพิ่มขึ้นของ cathelicidin expression (จากการตัดชิ้นเนื้อผิวหนังบริเวณที่มีผื่น แล้ววัด cathelicidin expression โดยวิธี qRT-PCR) เมื่อเทียบกับก่อนให้ vitamin D supplementation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ในส่วนของผิวหนังปกติ (normal skin) ก็พบมีการเพิ่มขึ้นของ cathelicidin expression เช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ดังเป็นที่รู้กันดีว่า UVB phototherapy เป็นหนึ่งในการรักษาของ atopic dermatitis โดยเฉพาะในกรณีรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ โดย UVB irradiation จะมีผลกับ T cells 1 และ T cell-mediated immune response (144) และดังที่กล่าวไปแล้วว่า UVB นั่นเองเป็น cutaneous vitamin D3 synthesis activator จึงสันนิษฐานได้ว่าหนึ่งในกลไกที่ทำให้ atopic dermatitis ดีขึ้นจากการรักษาด้วย UVB คือ UVB กระตุ้นการสร้าง vitamin D3 ที่ผิวหนัง ทำให้มี cathelicidin expression และ antimicrobial activity เพิ่มขึ้น [145] สามารถลด Investigator's Global Score (IGA) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.04$) และลด Eczema Area and Severity Index (EASI) score ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.4$)

การศึกษาของ Peroni DG และคณะ[26] ในปี 2011 ในผู้ป่วยเด็ก atopic dermatitis 37 คน โดยดูความรุนแรงของโรค (SCORAD) ร่วมกับ serum vitamin D level และ specific IgE (sIgE) ต่อ *Staphylococcus aureus* enterotoxins (allergic sensitization to staphylococcal superantigens) พบว่า ความรุนแรงของโรค atopic dermatitis ที่มากขึ้นสัมพันธ์กับ serum vitamin D level ที่น้อย (inverse correlation $r = -0.49$, $p = 0.002$) และสัมพันธ์กับ specific IgE ต่อเชื้อ *Staphylococcus aureus* enterotoxins ที่มากขึ้น

การศึกษาของ Mohammad HJ ในปี 2011 [27] แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (placebo) ในผู้ป่วยเด็ก atopic dermatitis 45 คน พบว่าหลังจากให้ oral vitamin D3 supplement 1600 IU/วัน นาน 60 วัน สามารถลดคะแนน SCORAD ได้ 34.8% เทียบกับก่อนให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.004$)

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial)

กลุ่มเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่มารับการรักษาโรคในกลุ่มผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) ที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร จำนวน 24 คน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากกการวิจัยของ Javanbakht MH[27] objective SCORAD ของกลุ่มที่ให้ vitamin D เทียบกับกลุ่มควบคุม พบความต่างของคะแนน SCORAD ที่ลดลงเท่ากับ 2.4 และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) เท่ากับ 1.8 จะได้ขนาดตัวอย่างของแต่ละกลุ่มเท่ากัน 10 คน รวมเป็น 20 คน โดย คำนวณจากสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างการทดลองแบบ Paired t-test และใช้โปรแกรมการคำนวณขนาดตัวอย่าง คือ PS-power and sample size calculation program version 3.0.34 ที่ 80% power และค่าความเชื่อมั่นที่ 0.05

เนื่องจากในโครงการวิจัยต้องทำการทดสอบหลายครั้งและติดตามผลหลังการทดสอบ อาจทำให้อาสาสมัครมารับการรักษาและติดตามผลไม่ต่อเนื่อง จึงได้กำหนด Dropout rate เป็น 20% ดังนั้นจึงทำการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 24 คน

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. วิตามินดีรูปแบบรับประทานขนาด 2000 IU และยาหลอก (placebo) โดยจะเหมือนกับวิตามินดีทั้งขนาด สี กลิ่น รสชาติและบรรจุภัณฑ์ ซึ่งผลิตโดยเภสัชกรที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ

2. ยาต้านฮิสตามีน Hydoxyzine

3. สารให้ความชุ่มชื้น (Emollient) และสบู่อาบน้ำยี่ห้อ Cetaphil®

4. อุปกรณ์สำหรับเก็บสิ่งส่งตรวจ (ไม้พันสำลี, น้ำเกลือปลอดเชื้อ) และอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อ *Staphylococcus aureus* (manitol salt sugar plate)

5. เครื่องมือหาค่าปริมาณน้ำในผิวหนัง (skin hydration, conductance) โดยใช้เครื่อง Corneometer® CM 825®

6. เครื่องมือหาค่าการระคายเคืองเป็นผื่นแดง (erythema index/ redness) โดยใช้เครื่อง Mexameter MX 16®

7. อุปกรณ์เจาะเลือด (syringe 5 ml, เข็มปีกผีเสื้อเบอร์ 25G), หลอดทดลอง clotted blood, กระดาษ ฟอยล์ (foil) กันแสง

8. เครื่องปั่นเหวี่ยงแยกซีรั่ม

9. กล้องดิจิตอล

10. แบบบันทึกข้อมูล

11. แบบประเมินผลข้างเคียงของวิตามินดี

12. เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนในการวิจัย

ภาพประกอบ13 Corneometer CM 825®

ภาพประกอบ14 Mexameter MX 16®

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยทำการเลือกกลุ่มอาสาสมัครอายุ 1 ปีขึ้นไป ที่มี ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง จำนวน 24 คน โดยอาสาสมัครสมัครใจและให้ความร่วมมือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยและใช้วิตามินดีเพื่อทำการทดสอบ

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ไม่จำกัดเพศ อายุมากกว่า 1 ปี

2. ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และผู้ปกครองของผู้ป่วยลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา (Informed Consent)

3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis/ atopic eczema) ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Hanifin and Rajka

4. ผู้ป่วยมีระดับความรุนแรงของโรคในกลุ่มโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังอยู่ที่ระดับ น้อย (Mild) ถึงปานกลาง (moderate) ตาม the scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) คือน้อยกว่า 40 คะแนน

5. มีระยะพัก (washout period) จาก oral corticosteroid เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จาก topical corticosteroid และ topical calcineurin inhibitor เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และจาก regular vitamin supplementation อย่างน้อย 6 เดือน

6. ผู้ที่เข้าร่วมโครงการต้องสามารถมาตรวจติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 4 ได้

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีโรคผิวหนังชนิดอื่นร่วมด้วยบนรอยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อใดๆร่วมด้วยบนรอยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (ไข้ purulent discharge, pustule, oozing, crusting และ widespread weeping discharge)
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ
4. ผู้ป่วยที่มีโรคตับ โรคไต
5. ผู้ป่วยที่รับประทานวิตามินดี กรดไขมัน (fatty acid) หรือวิตามิรวมที่มีส่วนผสมของวิตามินดี
6. ผู้ป่วยที่รับประทานยาปฏิชีวนะ ยาสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน ยากันชัก ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thaizide ยาลดกรด ยาระบาย (mineral oil), bile acid sequestrants (cholestyramine)
7. ผู้ป่วยที่ใช้สารทำความสะอาดที่มี่ anti-septic เป็นส่วนผสม

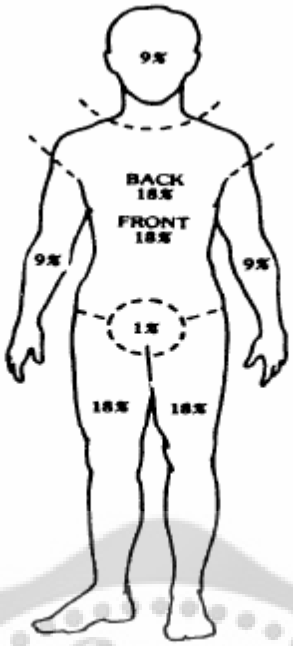
เกณฑ์ในการให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. ผู้ป่วยมีอาการกำเริบของผื่นมากขึ้น (flare up) กล่าวคือ มีอาการแห้ง แดง คัน รวมกับประเมินคะแนน SCORAD แล้วมีค่ามากกว่า 40
2. ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อที่รอยโรค (secondary infection on-top) กล่าวคือ มีไข้ purulent discharge, pustule, oozing, crusting และ widespread weeping discharge
3. ผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงของการเป็นพิษจากวิตามินดี (vitamin D toxicity) ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย ปวดหัว ง่วงซึม (Somnolence) คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง การรับรสผิดปกติ (metallic taste) ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก ปัสสาวะมากกว่าปกติทั้งกลางวันและกลางคืน (polyuria และ nocturia) ดื่มน้ำมาก (polydipsia) กระวนกระวาย

The scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)

แบ่งการให้คะแนนเป็น 3 ส่วน ได้แก่ A, B, C โดย

A = คะแนนขนาดของรอยโรค โดยประเมินขนาดของรอยโรคเป็นเปอร์เซ็นต์พื้นที่ผิวของร่างกาย โดยใช้"rule of nine" ที่ใช้ในการประเมินผู้ป่วยแผลไฟไหม้เป็นตัวประเมิน โดยประเมินเฉพาะบริเวณผื่นที่มีการอักเสบไม่รวมบริเวณที่มีเฉพาะผิวแห้ง



ภาพประกอบ 15 เปอร์เซนต์พื้นที่ผิวของร่างกายตามกฎ "rule of nine"

B = คะแนนรวมระดับความรุนแรงของโรคซึ่งประเมินโดยใช้อาการทางคลินิก 6 อย่าง ได้แก่ ความแดง (Erythema), ความบวม (Edema), ปริมาณน้ำเหลืองหรือสะเก็ด (Oozing or Crusting), รอยเกา (Excoriation), ความหนาของผื่น (Lichenification), ความแห้งของผิว (Dryness)

แต่ละอาการแบ่งการให้คะแนนระดับความรุนแรงเป็น 0-3

คะแนน 0 = absent = ไม่มีรอยโรค

คะแนน 1 = mild = มีรอยโรคเล็กน้อย

คะแนน 2 = moderate = มีรอยโรคปานกลาง

คะแนน 3 = severe = มีรอยโรครุนแรง

C = การให้คะแนนรวมระดับความคันและระดับการสูญเสียการนอนหลับโดยใช้ visual analog scale (VAS) ที่มีคะแนน 0 – 10 จากการประเมินโดยเฉลี่ยของ 3 คืนก่อนการประเมิน นำค่า A B C ที่ได้มาคำนวณคะแนน SCORAD โดยใช้สูตรคำนวณ

SCORAD = A/5 + 7(B/2) + C

นำค่า SCORADมาใช้แบ่งความรุนแรงของโรคได้ ดังนี้

เล็กน้อย (Mild) น้อยกว่า หรือเท่ากับ 15

ปานกลาง (Moderate) เท่ากับ 16-40

รุนแรง (Severe) มากกว่า 40

ขั้นตอนการวิจัย

1. หลังจากที่ได้ผู้ป่วยตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้า และออกจากการศึกษา (Inclusion and Exclusion Criteria) แล้ว ผู้ทำวิจัยอธิบายอย่างละเอียดเกี่ยวกับ จุดประสงค์ ขั้นตอนการทำ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย เกณฑ์ในการให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria)

2. ผู้ปกครองลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา (Informed Consent) กรณีผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปีบริบูรณ์

3. ผู้วิจัยสัมภาษณ์ผู้ปกครองและ/หรือผู้ป่วย เกี่ยวกับประวัติการเจ็บป่วยและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยตามแบบบันทึกข้อมูล

4. ผู้วิจัยตรวจร่างกายผู้ป่วยทุกระบบอย่างสมบูรณ์ โดยเฉพาะระบบผิวหนัง กล่าวคือ ประเมินความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังตาม SCORAD index และถ่ายภาพรอยโรคทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยกล้องดิจิตอล

5. วัดค่า objective measurement ของผิวหนังดังต่อไปนี้

5.1 ปริมาณน้ำในผิวหนัง (skin hydration, conductance) โดยใช้เครื่อง Corneometer CM 825® ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ (Relative Humidity) ร้อยละ 40-60 ทำการวัดหลังจากผู้ป่วยพัก 10-20 นาที และผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกวัดในที่ช่วงเวลาและระดับของแสงเดียวกันแต่ละครั้ง

5.2 ความระคายเคืองเป็นผื่นแดง (erythema index/ redness) โดยใช้เครื่อง Mexameter MX16®

6. ทำการเพาะเชื้อเพื่อหา *Staphylococcus aureus* colonization ตามขั้นตอนต่อไปนี้

6.1 การเก็บ specimen ใช้ sterile cotton swab ป้ายรอยโรคของผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ขนาด 1 ตารางนิ้ว แล้วใส่ใน normal saline solution (NSS) และส่งทำการเพาะเชื้อโดยเร็วที่สุด

6.2 การเพาะแยกเชื้อ *Staphylococcus aureus* จากผิวหนัง

6.2.1 นำตัวอย่างที่อยู่ใน normal saline solution (NSS) ดูดมา 100 µl นำมาเพาะเลี้ยงลงบนจานอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด Mannitol salt agar (MSA) (Himedia, India) ซึ่งเป็นอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีเกลือ (NaCl) ในปริมาณสูงมาก ซึ่งจะคัดเลือกเฉพาะเชื้อในสกุล (genus) *Staphylococcus* ให้เจริญเติบโตโดยวิธี spread plate จากนั้นนำไปบ่มที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ในตู้บ่มเชื้อ (incubator) ในสภาวะที่มีออกซิเจนซึ่งเป็นสภาวะที่เหมาะสมต่อการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย ที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทย์ศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

6.2.2 จากนั้นนำมาตรวจนับ *Staphylococcus aureus* ซึ่งมีลักษณะโคโลนีเป็นสีเหลืองและให้โซนใสสีเหลือง เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียสามารถหมักแมนนิทอลในอาหาร ได้สารที่เกิดขึ้นซึ่งเป็นกรด จะทำให้ฟีนอลเรด (phrnool red) ซึ่งเป็น pH indicator ที่ผสมอยู่ในวุ้นเปลี่ยนสีจากสีแดงเป็นสีเหลือง

6.2.3 นับจำนวนเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่เจริญในหน่วย colony forming unit ต่อ 1 มิลลิลิตร (CFU/ml)

7. เจาะเลือดผู้ป่วยปริมาณ 5 มิลลิลิตร ใส่ในหลอดทดลอง clotted blood นำไปปั่นแยกซีรั่มที่ความเร็ว 3500 รอบต่อนาที (rpm) เป็นเวลา 10 นาที เก็บซีรั่มที่ได้ใส่หลอดทดลองห่อกระดาษฟอยล์ (foil) กันแสง เพื่อส่งตรวจหาค่าระดับวิตามินดีในเลือด (serum vitamin D level, 25-OH vitamin D total) โดยวิธี chemiluminescence ที่ห้องปฏิบัติการชีวเคมีโรงพยาบาลรามาธิบดี

8. ทำการสุ่มผู้ป่วยก่อนให้การรักษาว่าจะให้อยู่ในกลุ่มใดของการรักษาด้วยวิธี computerized block randomization (Block of 4) ทำโดยบุคคลที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการวิจัยและ randomization code จะถูกเปิดเมื่อสิ้นสุดการวิจัยเท่านั้น (concealed) จะได้กลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

8.1 กลุ่มที่ได้รับ vitamin D: vitamin D ดังกล่าวถูกเตรียมโดยเภสัชกรที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ขนาดที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้เท่ากับ 2000 IU ต่อวัน รับประทานพร้อมอาหาร

8.2 กลุ่มที่ได้ยาหลอก (Placebo) ซึ่งถูกเตรียมโดยเภสัชกรที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีเช่นกัน ยาหลอกจะมีลักษณะเหมือนกัน (identical) กับ vitamin D ทั้งปริมาณ สี กลิ่น รสชาติและบรรจุภัณฑ์

9. ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการรักษาเช่นเดียวกันทุกคน กล่าวคือ ได้รับสารกลุ่มให้ความชุ่มชื้น (emollient) สบู่อาบน้ำ (cleanser) ยี่ห้อ Cetaphil® ใช้วันละ 2 ครั้งคือเช้าและเย็น และยาต้านอิสตามิน hydroxyxine 2 mg/kg/day แบ่งให้ 3 เวลา

10. ผู้ป่วยทุกรายถูกห้ามไม่ให้ใช้ยาฆ่าเชื้อทั้งชนิดกินและทา ยาสเตอรอยด์ทั้งชนิดกินและทา สบู่ยา สารเคมีฆ่าเชื้อ (anti septic product) ทุกชนิด รวมถึง oral vitamin supplementation อื่นๆ กรณีมีความจำเป็นต้องใช้จะถูกคัดออกจากการศึกษา (ตาม exclusion criteria)

11. ผู้ป่วยทุกรายได้รับอาหารและมีกิจกรรมในแต่ละวันตามปกติ (normal daily food intake and activities) ระหว่างการรักษาถ้าผู้ป่วยมีอาการของผื่นกำเริบมากขึ้น มีภาวะติดเชื้อผิวหนัง หรือมีผลข้างเคียงของยาซึ่งเป็นไปตาม discontinuation criteria จะให้เลิกจากการศึกษา

12. ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 ผู้วิจัยตรวจติดตามการรักษาผู้ป่วย โดยทำตามข้อ 4-6 อีกครั้ง พร้อมทั้งประเมินผลข้างเคียงจากยาที่ให้ไป และตรวจนับปริมาณยาที่เหลือเพื่อประเมินความร่วมมือในการรับประทานยา (compliance) และที่สัปดาห์ที่ 4 ทำตามข้อ 7 อีกครั้ง

การประเมินผล

ประเมินประสิทธิผลในการรักษา (Effectiveness of Therapy) โดยวัดจาก

1. การเพาะเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่รอยโรค เพื่อดู colonization ก่อนและหลังการรักษาที่ 2 และ 4 สัปดาห์

2. ผลการรักษาทางคลินิก (clinical outcome assessment) หลังการรักษาที่ 2 และ 4 สัปดาห์ ให้คะแนน SCORAD เปรียบเทียบกับรูปถ่ายก่อนให้การรักษา

3. Objective measurement ได้แก่ การระคายเคืองเป็นผื่นแดง (erythema index/ redness) โดย mexameter MX 16 และความชุ่มชื้นของผิวหนัง (conductance) โดย corneometer CM 825®

4. Serum vitamin D level ก่อนและหลังการรักษาที่ 4 สัปดาห์

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ในแต่ละกลุ่ม สรุปในรูปของร้อยละ ค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD รายงาน ลักษณะของค่าข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยได้แก่ ข้อมูลอายุ และข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร โดยใช้ ค่าเฉลี่ย (mean) ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) สำหรับข้อมูลที่ต่อเนื่อง (categorical data) และใช้ร้อยละสำหรับของข้อมูลที่ไม่มีเงื่อนไข ชนิดประเภท (categotical data) เพื่อเปรียบเทียบลักษณะของค่าพื้นฐานระหว่าง 2 กลุ่ม ใช้ student's t-test สำหรับข้อมูลที่ต่อเนื่อง (categorical data) และใช้ chi-square test สำหรับข้อมูลชนิดประเภท (categotical data)

2. ใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ในแต่ละสัปดาห์ของแต่และกลุ่ม ค่านัยสำคัญที่ 80% power และค่าความเชื่อมั่นที่ 0.05 ใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3. ใช้ Mann-Whitney U Test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของผลลัพธ์ของทั้ง 2 กลุ่ม

4. วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างความรุนแรงของโรคและระดับวิตามินดีในเลือดโดยใช้ Spearman's rho Test

5. การนำเสนอข้อมูลเป็นแผนภูมิและตาราง

ระยะเวลาการทำวิจัย

ใช้เวลาทั้งหมด 7 เดือน ตั้งแต่ ตุลาคม 2554- เมษายน 2555

แผนการดำเนินงานตลอดการวิจัย

กิจกรรม	ตุลาคม	พฤศจิกายน	ธันวาคม	มกราคม	กุมภาพันธ์	มีนาคม	เมษายน
จัดทำโครงร่างการวิจัย	x	x					
จัดทำแบบบันทึกข้อมูล		x					
การเก็บข้อมูล			x	x	X		
Data monitoring report			x	x	X		
วิเคราะห์ข้อมูล					X		
จัดทำรายงาน	x				X	x	
นำเสนอผลงานวิจัยและตีพิมพ์							x

แผนการถ่ายทอดเทคโนโลยีสู่กลุ่มเป้าหมาย

1. นำเสนอผลงานในงานประชุมใหญ่สามัญประจำปี 2555 สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทยและงานประชุมประจำปีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2. ลงตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ ปี 2555

บทที่ 4
ผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

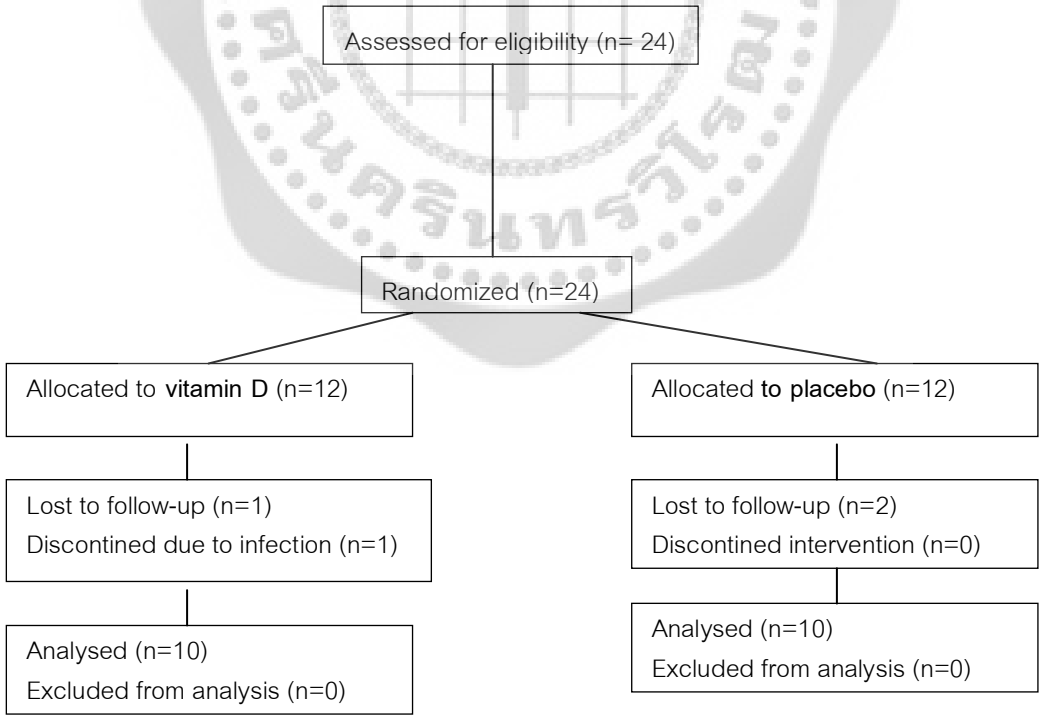
การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมนี้ผู้วิจัยมีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาผลของวิตามินดีชนิดรับประทานต่อ

1. *Staphylococcal aureus* colonization ที่ผิวหนัง (lesional skin) ที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 4

2. อาการแสดงทางคลินิก (Clinical signs) ของผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โดยใช้ Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) ร่วมกับ objective measurement ซึ่งได้แก่ erythema index และ conductance ที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 4

3. ระดับวิตามินดีในเลือดก่อนและหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 0 และ 4

โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 24 คน ไม่มาติดตามการรักษา 3 คน และ ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากมีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน ดังภาพประกอบ 16



ภาพประกอบ 16 แสดง Consort flowchart

ซึ่งผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากการทดลองแบ่งได้เป็น 3 ตอน คือ

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละกลุ่มและเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 3 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลประชากรศาสตร์

ผู้ป่วยที่มารับการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ มีจำนวนทั้งสิ้นทั้งหมด 20 คน เป็นเพศชายจำนวน 7 คน เพศหญิงจำนวน 13 คน แสดงดังตาราง 13

ตาราง 13 แสดงผลเปรียบเทียบลักษณะโดยทั่วไประหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	กลุ่มที่ได้ยาหลอก	กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	p-value
เพศ ชาย/หญิง	3/7	4/6	.639
อายุ ค่าเฉลี่ยของอายุ (ปี) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	7.97 6.95	8.59 5.93	.833

จากตาราง 13 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัย ที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังทั้งหมดส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 13 คน คิดเป็นร้อยละ 65.0 และเพศชายจำนวน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 35.0 ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 2 ถึง 18 ปี อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานวิตามินดี เท่ากับ 8.59 ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกเท่ากับ 7.97 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกัน

ทำการจัดกลุ่มผู้ป่วยเป็น mild และ moderate severity ดังตาราง 14

ตาราง 14 แสดงการจัดกลุ่มตาม SCORAD ในแต่ละสัปดาห์

SCORAD	จำนวน (คน)	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย SCORAD	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
ก่อนการรักษา				
Mild severity	11	55.0	11.46	2.66
Moderate severity	9	45.0	27.59	6.82
สัปดาห์ที่ 2				
Mild severity	12	60.0	10.06	2.53
Moderate severity	8	40.0	23.93	5.54
สัปดาห์ที่ 4				
Mild severity	16	80.0	8.44	3.32
Moderate severity	4	20.0	23.10	4.14

จากตาราง 14 พบว่า ก่อนการรักษาผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง มีค่า SCORAD ระดับ Mild severity ($\leq$15 คะแนน) จำนวน 11 คน (ร้อยละ 55.0) ค่าเฉลี่ย SCORAD คือ 11.46 และ Moderate severity (16-40คะแนน) จำนวน 9 คน (ร้อยละ 45.0) ค่าเฉลี่ย SCORAD คือ 27.59

สัปดาห์ที่ 2 มีค่า SCORAD ของระดับ Mild severity จำนวน 12 คน (ร้อยละ 60.0) ค่าเฉลี่ย SCORAD คือ 10.06 และ Moderate severity จำนวน 8 คน (ร้อยละ 40.0) ค่าเฉลี่ย SCORAD 23.93

สัปดาห์ที่ 4 มีค่า SCORADของระดับ Mild severity จำนวน 16 คน (ร้อยละ 80.0) ค่าเฉลี่ย SCORAD คือ 8.44 และ Moderate severity จำนวน 4 คน (ร้อยละ 20.0)

ผลการตรวจวัดระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วยจำนวน 8 คน ดังตาราง 15

ตาราง 15 แสดงระดับวิตามินดีในเลือด

ความรุนแรง (severity)	จำนวน (คน)	ระดับวิตาดีในเลือด (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	
		ก่อนการทดลอง	สัปดาห์ที่ 4
Mild severity	4	19.65(1.99)	21.80(4.07)
Moderate severity	4	15.93(1.61)	22.55(3.58)
รวม	8	17.79(2.60)	22.18(3.57)

จากตาราง 15 ค่าเฉลี่ยระดับวิตาดีในเลือดของผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงน้อยและปานกลางก่อนให้การรักษามีค่า 19.65 และ 15.93 ที่สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษามีค่า 15.93 และ 22.55 ตามลำดับ

ตลอดการทดลองไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการหรืออาการแสดงของ vitamin D toxicity หลังให้การรักษาได้วัด outcome ต่างๆ ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 ดังต่อไปนี้

ตาราง 16 แสดงอาการแสดงทางคลินิก (คะแนน SCORAD), objective measurement (ค่า erythema index และ conductance) และ จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization ของผู้ป่วยที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังก่อนและหลังการรักษาของ 2 กลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	กลุ่มที่ได้ยาหลอก	กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	p-value
SCORAD			
ก่อนการรักษา	19.21(10.61)	18.23(8.89)	.825
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	16.83(8.86)	14.38(7.24)	.507
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	14.70(7.76)	8.04(3.96)	.031
Staphylococcal aureus colonization (CFU/ml)			
ก่อนการรักษา	395.50(276.91)	387.50(246.22)	.946
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	376.50(276.15)	349.00(234.07)	.813
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	433.50(207.79)	207.50(143.96)	.011
Erythema index			
ก่อนการรักษา	564.40(35.31)	563.40(31.57)	.948
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	559.80(32.90)	545.60(33.86)	.354
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	549.90(28.97)	494.80(46.54)	.005
Conductance			
ก่อนการรักษา	26.77(10.68)	18.49(9.05)	0.078
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	29.47(10.95)	26.93(10.50)	.603
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	32.85(10.73)	35.69(8.72)	.545

ตาราง 16 พบว่าก่อนให้การรักษา กลุ่มที่ได้รับการรักษา ด้วยยาหลอกมีค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า Erythema index และ ค่า conductance เท่ากับ 19.21, 395.50 CFU/ml, 563.40 และ 26.77 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้การรับการรักษาด้วยการประทานวิตามินดี มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 18.23, 387.50 CFU/ml, 563.40 และ 18.49 ตามลำดับ ซึ่งสามารถเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติของคะแนน SCORAD, *Staphylococcal aureus* colonization, Erythema index และ conductance ก่อนทำการรักษาทั้ง 2 กลุ่มได้ด้วยการ

ทดสอบ t-Test ได้ค่า df = 18, Sig = 0.825, 0.946, 0.948 และ 0.078ตามลำดับ คือค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า Erythema index และ ค่า conductance ก่อนให้การรักษาในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิตินั้นเอง

ที่สัปดาห์ที่ 2 กลุ่มที่ได้การรักษาด้วยยาหลอก มีค่าเฉลี่ย คะแนน SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า Erythema index และ ค่า Corneometer เท่ากับ 16.83, 376.50, 559.80, 29.47 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 14.38, 349.00, 545.60, 26.93 ตามลำดับ ซึ่งสามารถเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติของคะแนน SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า Erythema index และ ค่า conductance หลังให้การรักษาทั้ง 2 กลุ่มได้ด้วยการทดสอบ t-Test ได้ค่า df = 18, Sig= 0.507, 0.813, 0.354 และ 0.603 ตามลำดับ คือค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า Erythema index และ ค่า conductance ที่สัปดาห์ที่ 2 ในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิตินั้น

ที่สัปดาห์ที่ 4 กลุ่มที่ได้การรักษาด้วยยาหลอก มีค่าเฉลี่ย คะแนน SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า Erythema index และ ค่า conductance เท่ากับ14.70, 433.50, 549.90 และ 32.85 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 8.04, 207.50, 494.80 และ 35.69 ตามลำดับ ซึ่งสามารถเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติของคะแนน SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า Erythema index และ ค่า conductanc หลังให้การรักษาทั้ง 2 กลุ่มได้ด้วยการทดสอบ t-Test ได้ค่า df = 18, Sig = 0.031, 0.011, 0.005 และ 0.545 ตามลำดับ คือค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD, *Staphylococcal aureus* colonization และ Erythema index หลังให้การรักษาทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันในทางสถิติที่ระดับ .05 ส่วนค่าเฉลี่ยคะแนน conductance ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ

ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมู ลการรักษาในแต่ละกลุ่มและเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วย 20 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือได้รับยาหลอก 10 คน และได้รับวิตามินดี 10 คน โดยทั้ง 20 คนนี้จะได้รับการประเมิน คะแนน SCORAD, นับจำนวน *Staphylococcus aureus* lesional skin colonization วัด objective measurement (Erythema index และ conductance) และ serum vitamin D level ได้ผลดังตารางที่ 17และ 18

ตาราง 17 แสดงข้อมูลโดยพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังทั้ง 10 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

ผู้ป่วย รายที่	เพศ	อายุ	สัปดาห์ที่ 0					สัปดาห์ที่ 2				สัปดาห์ที่ 4				
			SCORAD	*S. aureus* (CFU/ml)	Erythema index	conductance	Serum vitamin D level (ng/ml)	SCORAD	*S. aureus* (CFU/ml)	Erythema index	conductance	SCORAD	*S. aureus* (CFU/ml)	Erythema index	conductance	Serum vitamin D level (ng/ml)
1	หญิง	13 ปี 3 เดือน	14.5	285	572	34.3	17.7	12.9	275	570	30.5	10.5	235	551	27.8	18.1
2	ชาย	3 ปี 2 เดือน	22.6	550	585	24.1	ไม่ได้ตรวจ	18.6	495	581	22.4	16.9	460	566	16.1	ไม่ได้ตรวจ
3	หญิง	14 ปี 4 เดือน	33.4	755	599	27.7	15.8	28.9	725	590	16.9	25.1	690	577	15.5	17.6
4	หญิง	1 ปี 7 เดือน	11.1	155	536	40.1	ไม่ได้ตรวจ	10.9	150	533	39.5	8.1	160	531	33.3	ไม่ได้ตรวจ
5	ชาย	2 ปี 11 m	6.6	75	501	47.7	ไม่ได้ตรวจ	6	60	500	46.5	5.5	85	500	40.6	ไม่ได้ตรวจ
6	หญิง	18 ปี 2 เดือน	14.1	250	566	34.6	18.5	11.1	225	561	30.4	9.8	225	553	35.7	20.5
7	หญิง	17 ปี 3 เดือน	10.1	160	522	44.4	22.2	10.1	145	520	40.8	9.8	120	511	36.6	21.0
8	ชาย	2 ปี 6 เดือน	36.5	810	610	16.9	ไม่ได้ตรวจ	30.9	815	598	14.8	25.5	780	587	12.4	ไม่ได้ตรวจ
9	หญิง	5 ปี 3 เดือน	29.8	690	593	20.0	ไม่ได้ตรวจ	26.5	675	590	18.8	24.9	655	578	15.9	ไม่ได้ตรวจ
10	หญิง	1 ปี 6 เดือน	13.4	225	560	38.7	ไม่ได้ตรวจ	12.4	200	555	34.1	10.9	225	545	33.8	ไม่ได้ตรวจ

ตาราง 18 แสดงข้อมูลโดยพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังทั้ง 10 คนที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี

ผู้ป่วยรายที่	เพศ	อายุ	สัปดาห์ที่ 0					สัปดาห์ที่ 2				สัปดาห์ที่ 4				
			SCORAD	*S. aureus* (CFU/ml)	Erythema index	conductance	Serum vitamin D level (ng/ml)	SCORAD	*S. aureus* (CFU/ml)	Erythema index	conductance	SCORAD	*S. aureus* (CFU/ml)	Erythema index	conductance	Serum vitamin D level (ng/ml)
1	หญิง	15 ปี 5 เดือน	16.9	435	579	30.1	17.3	13	405	565	25.2	9.8	305	544	19.8	24.4
2	ชาย	6 ปี 6 เดือน	25.9	565	588	22.2	ไม่ได้ตรวจ	18.1	510	570	17.6	9.8	410	556	10.4	ไม่ได้ตรวจ
3	ชาย	3 ปี 6 เดือน	14.6	300	571	34.3	ไม่ได้ตรวจ	10.5	255	559	29.1	5.5	170	521	20.9	ไม่ได้ตรวจ
4	หญิง	2 ปี 0 เดือน	8	90	510	46.7	ไม่ได้ตรวจ	6.5	75	495	40.1	4.5	35	470	30.1	ไม่ได้ตรวจ
5	หญิง	1 ปี 1 เดือน	9.9	125	513	45.6	ไม่ได้ตรวจ	6	100	500	40.0	4.5	45	488	29.8	ไม่ได้ตรวจ
6	หญิง	14 ปี 4 เดือน	28.5	675	590	45.0	16.9	22.9	605	582	17.4	14.1	455	566	7.9	25.8
7	ชาย	4 ปี 9 เดือน	19.9	535	579	26.7	ไม่ได้ตรวจ	16.9	505	567	20.5	7.3	415	545	11.1	ไม่ได้ตรวจ
8	ชาย	7 ปี 7 เดือน	11.4	170	548	40.1	ไม่ได้ตรวจ	10.4	145	522	36.9	4.5	90	501	26.7	ไม่ได้ตรวจ
9	หญิง	17 ปี 1 เดือน	34.8	785	601	28.1	13.7	28.6	735	581	9.9	14.9	665	555	6.1	22.4
10	หญิง	13 ปี 0 เดือน	12.4	195	555	38.1	20.2	10.9	155	515	32.6	5.5	85	502	22.1	27.6

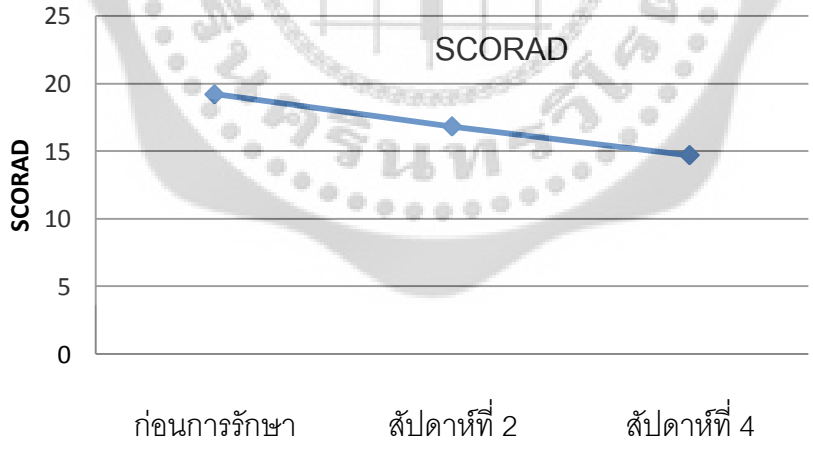
2.1 ผลการวิเคราะห์อาการและอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์อาการแสดงทางคลินิก *Staphylococcus aureus* colonization และ objective measurement ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ในช่วงระยะเวลาต่างๆกัน ด้วยการทดสอบ Wilcoxon Signed Ranks Test มีรายละเอียดดังนี้

ตาราง 19 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า SCORAD ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย$_1$	ค่าเฉลี่ย$_2$	P-Value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	19.21	16.83	.008
สัปดาห์ที่ 2-สัปดาห์ที่ 4	16.83	14.70	.005

จากตาราง 19 พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกมีค่า SCORAD ก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 2 กับสัปดาห์ที่ 4 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

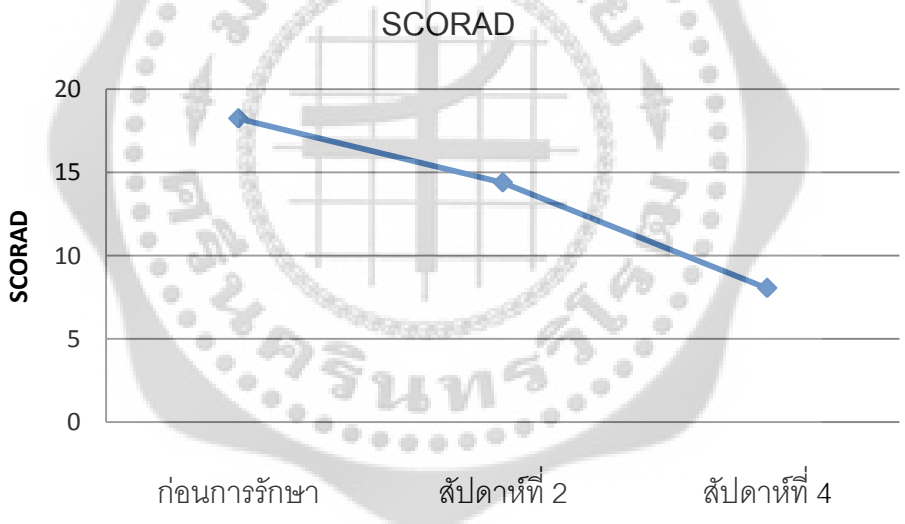


ภาพประกอบ 17 ค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก

ตาราง 20 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า SCORAD ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย$_1$	ค่าเฉลี่ย$_2$	P-Value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	18.23	14.38	.005
สัปดาห์ที่ 2-สัปดาห์ที่ 4	14.38	8.04	.005

จากตาราง 20 พบว่าผู้ป่วยที่ได้วิตามินดีมีค่า SCORAD ก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 2 กับสัปดาห์ที่ 4 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

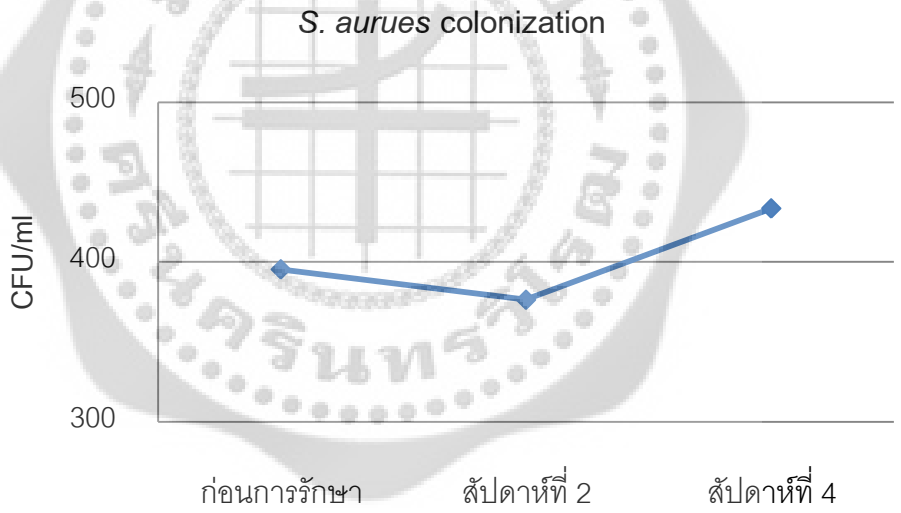


ภาพประกอบ 18 ค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี

ตาราง 21 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า *Staphylococcus aureus* colonization ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย$_1$	ค่าเฉลี่ย$_2$	P-Value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	395.50	376.50	.008
สัปดาห์ที่ 2-สัปดาห์ที่ 4	376.50	433.50	.138

จากตาราง 21 พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกมีจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ที่สัปดาห์ที่ 2 ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ที่สัปดาห์ที่ 4 มีจำนวนเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

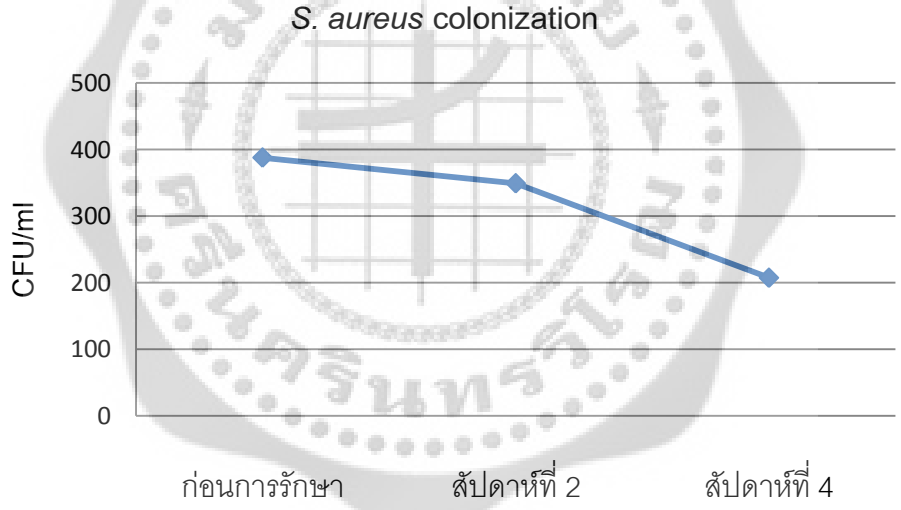


ภาพประกอบ 19 ค่าเฉลี่ยจำนวน *S. aurues* colonization ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก

ตาราง 22 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า *Staphylococcus aureus* colonization ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย$_1$	ค่าเฉลี่ย$_2$	P-Value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	387.50	349.00	.005
สัปดาห์ที่ 2-สัปดาห์ที่ 4	349.00	207.50	.005

จากตาราง 22 พบว่าผู้ป่วยที่ได้วิตามินดีมีจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 2 กับสัปดาห์ที่ 4 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

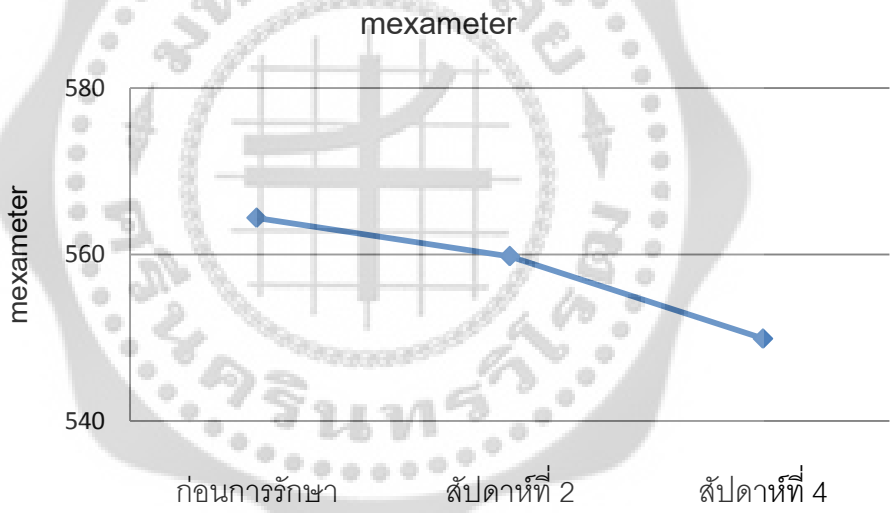


ภาพประกอบ 20 ค่าเฉลี่ยจำนวน *S. aurues* colonization ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี

ตาราง 23 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า erythema index ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย$_1$	ค่าเฉลี่ย$_2$	P-Value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	564.40	559.80	.005
สัปดาห์ที่ 2-สัปดาห์ที่ 4	559.80	549.90	.008

จากตาราง 23 พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกมีค่า erythema index ก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 2 กับสัปดาห์ที่ 4 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

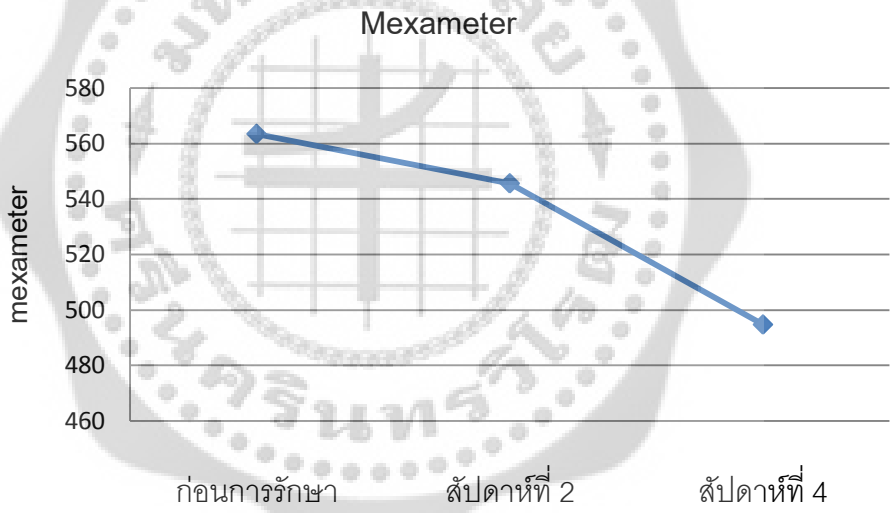


ภาพประกอบ 21 ค่าเฉลี่ย erythema index ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก

ตาราง 24 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า erythema index ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย$_1$	ค่าเฉลี่ย$_2$	P-Value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	563.40	545.60	.005
สัปดาห์ที่ 2-สัปดาห์ที่ 4	545.60	494.80	.005

จากตาราง 24 พบว่าผู้ป่วยที่ได้วิตามินดีมีค่า erythema index r ก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 2 กับสัปดาห์ที่ 4 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

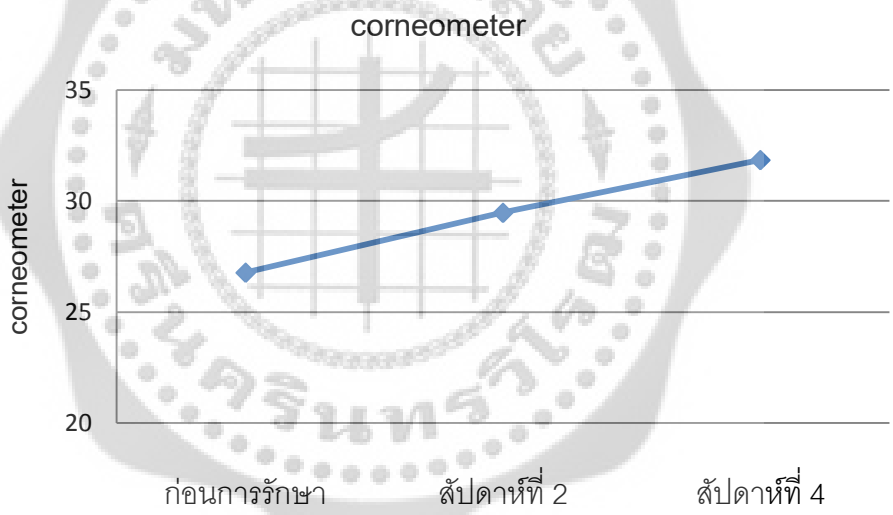


ภาพประกอบ 22 ค่าเฉลี่ย erythema index ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี

ตาราง 25 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า conductance ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย$_1$	ค่าเฉลี่ย$_2$	P-Value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	26.77	29.47	.037
สัปดาห์ที่ 2-สัปดาห์ที่ 4	29.47	31.85	.005

จากตาราง 25 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกมีค่า conductance ก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 2 กับสัปดาห์ที่ 4 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

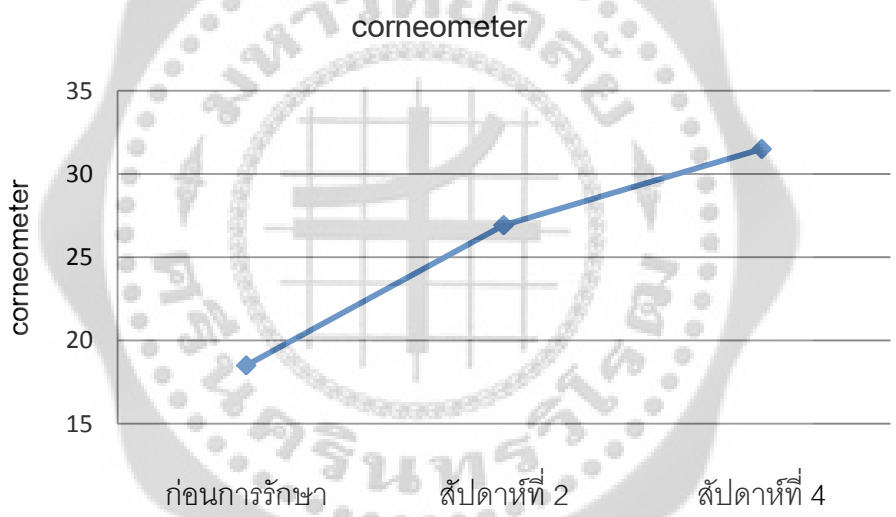


ภาพประกอบ 23 ค่าเฉลี่ย conductance ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก

ตาราง 26 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า conductance ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี

สัปดาห์	ค่าเฉลี่ย$_1$	ค่าเฉลี่ย$_2$	P-Value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 2	18.49	26.93	.005
สัปดาห์ที่ 2-สัปดาห์ที่ 4	26.93	31.50	.005

จากตาราง 26 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้วิตามินดีมีค่า conductance ก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 2 กับสัปดาห์ที่ 4 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 24 ค่าเฉลี่ย conductance ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี

2.2 ผลการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง

ผลการเปรียบเทียบระดับคะแนน SCORAD

ตาราง 27 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า SCORAD กลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก

ระยะเวลาที่ทำการประเมินคะแนน SCORAD	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ก่อนการรักษา	19.21	10.61	6.60	36.50
สัปดาห์ที่ 2	16.83	8.86	6.00	30.90
สัปดาห์ที่ 4	14.70	7.76	5.50	25.50

จากตาราง 27 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยาหลอกมีค่าคะแนน SCORAD สูงสุดก่อนได้รับการรักษาอยู่ที่ 36.50 และต่ำสุดอยู่ที่ 6.60 มีค่าเฉลี่ย 19.21และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 10.61 โดยในแต่ละสัปดาห์พบว่ามีค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานดังนี้

สัปดาห์ที่ 2 มีค่าคะแนน SCORAD เฉลี่ย 16.83 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 8.86

สัปดาห์ที่ 4 มีค่าคะแนน SCORAD เฉลี่ย 14.70 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 7.76

ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยระดับคะแนน SCORAD กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินยาหลอก มีค่าลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยระดับคะแนน SCORAD ลดลง ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 หลังการรักษาและลดลงเรื่อยๆจนถึงสัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา

ตาราง 28 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า SCORAD กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี

ระยะเวลาที่ทำการประเมินคะแนน SCORAD	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ก่อนการรักษา	18.23	8.89	8.00	34.80
สัปดาห์ที่ 2	14.38	7.24	6.00	28.60
สัปดาห์ที่ 4	8.04	3.96	4.50	14.90

จากตาราง 28 แสดงคะแนน SCORAD กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดีผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีค่าคะแนน SCORAD ก่อนทำการรักษาสูงสุดอยู่ที่ 34.80 และต่ำสุดอยู่ที่ 8.00 มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 18.23 และมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานอยู่ที่ 8.89 โดยในแต่ละสัปดาห์พบว่ามีค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานดังนี้

ในการนัดสัปดาห์ที่ 2 มีค่าคะแนน SCORAD เฉลี่ยอยู่ที่ 14.38 และมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานอยู่ที่ 7.24

ในการนัดสัปดาห์ที่ 4 มีค่าคะแนน SCORAD เฉลี่ยอยู่ที่ 8.04 และมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานอยู่ที่ 3.96

ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยระดับคะแนน SCORAD กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยระดับคะแนน SCORAD ลดลง ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 หลังการรักษาและลดลงเรื่อยๆ จนถึงสัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา

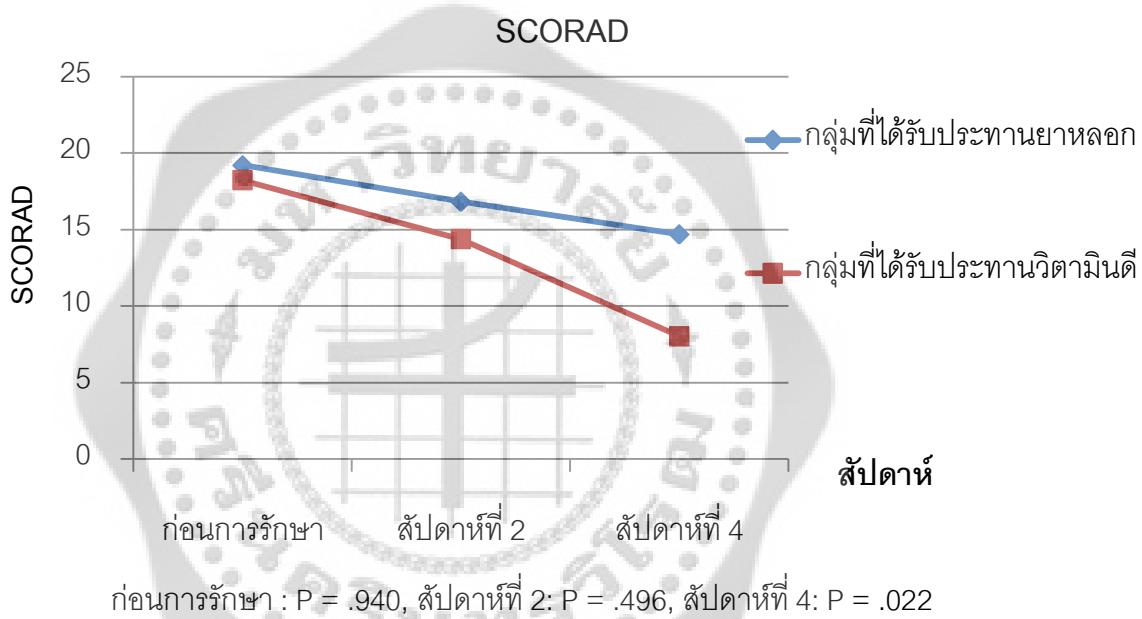
ตาราง 29 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า SCORAD ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยาหลอก กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี ก่อนและหลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 2 และ 4

กลุ่ม	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	P-Value
ก่อนการรักษา			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	19.21	10.61	.940
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	18.23	8.89	
สัปดาห์ที่ 2			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	16.83	8.86	.496
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	14.38	7.24	
สัปดาห์ที่ 4			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	14.70	7.76	.022
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	8.04	3.96	

จากตาราง 29 เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาประมวลผลโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่า ก่อนการทดลองมีค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ

การรักษาด้วยการรับประทานยาหลอก กับผู้ป่วยที่ได้ รับการรักษาด้วยวิตามินดีมีค่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.940)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยาหลอก กับผู้ป่วยที่ได้ รับการรักษาด้วยวิตามินดีในสัปดาห์ที่ 2 มีค่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.496) ส่วนในสัปดาห์ที่ 4 กลุ่มที่ได้วิตามินดีมีค่า SCORAD ลดลงร้อยละ 55.8 และเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก มีค่าแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.022)



ภาพประกอบ 25 เปรียบเทียบค่า SCORAD ของทั้ง 2 กลุ่ม มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์

ผลการเปรียบเทียบจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization

ตาราง 30 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก

ระยะเวลาที่ทำการประเมิน *Staphylococcus aureus* colonization	ค่าเฉลี่ย (CFU/ml)	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ก่อนการรักษา	395.50	276.91	75.00	810.00
สัปดาห์ที่ 2	376.50	276.15	60.00	815.00
สัปดาห์ที่ 4	433.50	207.79	220.00	780.00

ตาราง 31 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ของกลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี

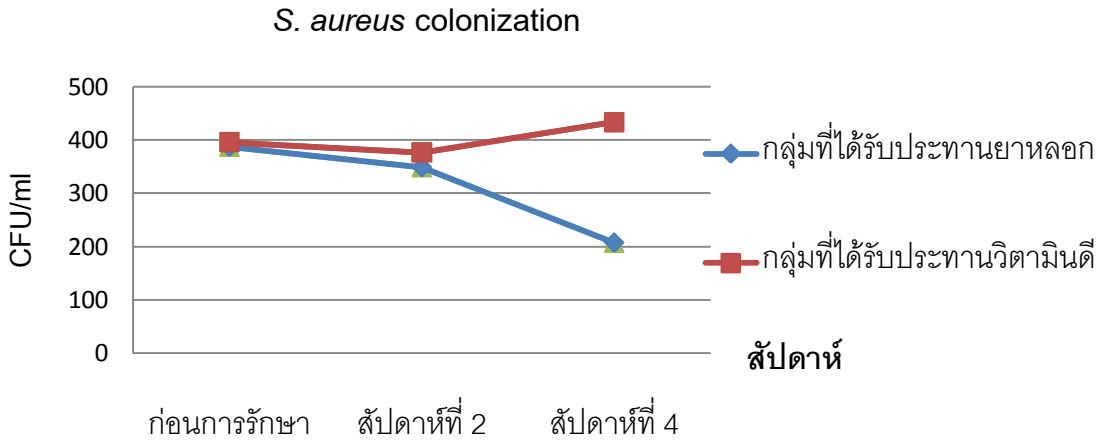
ระยะเวลาที่ทำการนับจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ก่อนการรักษา	387.50	246.22	90.00	785.00
สัปดาห์ที่ 2	349.00	234.07	75.00	735.00
สัปดาห์ที่ 4	207.50	143.96	35.00	465.00

ตาราง 32 เปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยาหลอก กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี ก่อนและหลังการรักษา สัปดาห์ที่ 2 และ 4

กลุ่ม	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	P-Value
ก่อนการรักษา			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	395.50	276.91	.940
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	387.50	246.22	
สัปดาห์ที่ 2			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	376.50	276.15	.850
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	349.00	234.07	
สัปดาห์ที่ 4			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	433.50	207.79	.028
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	207.50	143.96	

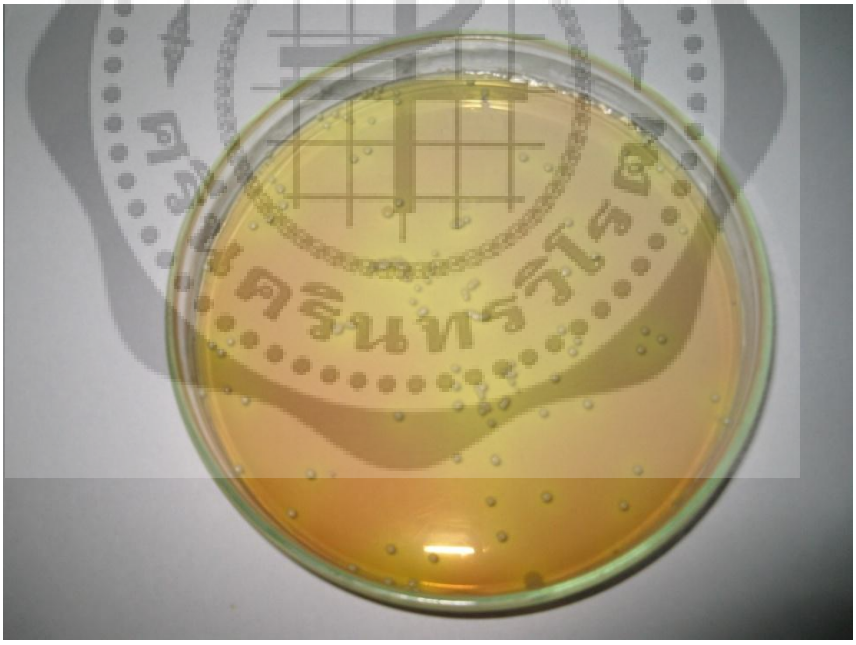
จากตาราง 32 เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาประมวลผลโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่า ก่อนการทดลองมีค่าเฉลี่ยของ *Staphylococcus aureus* colonization ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้การรับประทานวิตามินดี กับผู้ป่วยที่ได้การรักษาด้วยยาหลอก มีค่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.940)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้การรับประทานยาหลอก กับผู้ป่วยที่ได้การรักษาด้วยวิตามิน ดี ในสัปดาห์ที่ 2 มีค่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.850) ส่วนในสัปดาห์ที่ 4 กลุ่มที่ได้วิตามินดีมีจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ลดลง ร้อยละ 46.5 และเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก มีค่าแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.028)

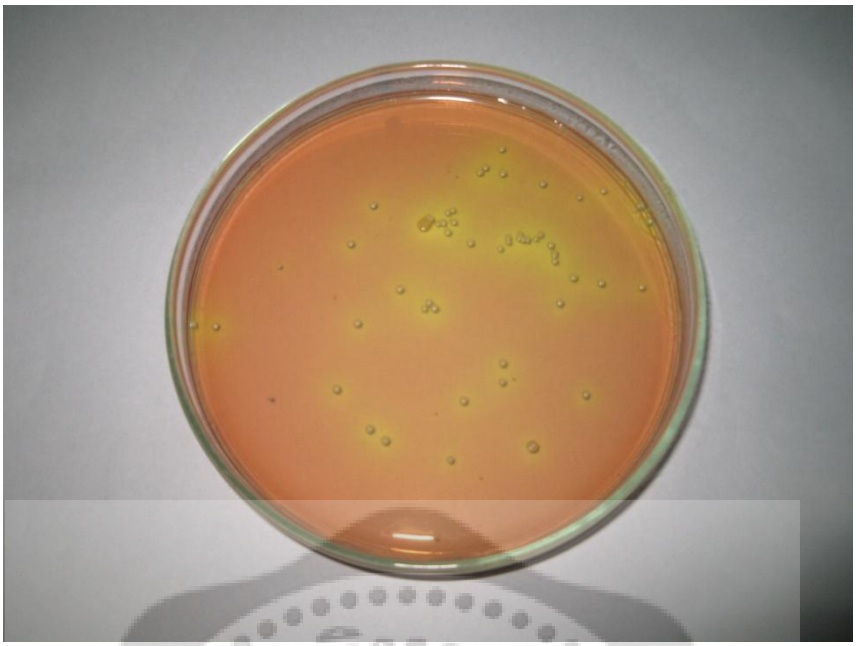


ก่อนการรักษา: P = .940, สัปดาห์ที่ 2: P = .850, สัปดาห์ที่ 4: P = .028

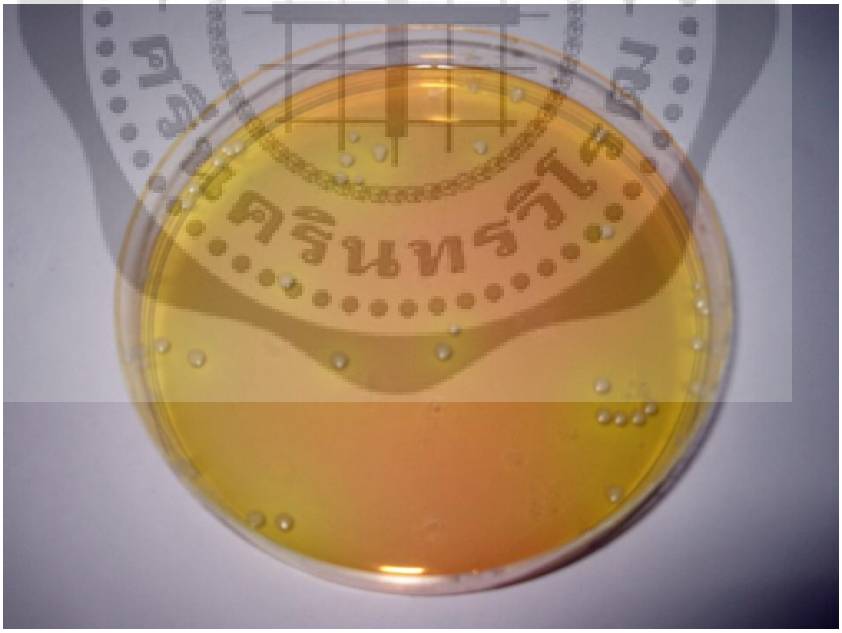
ภาพประกอบ 26 เปรียบเทียบจำนวน *S. aureus* colonization ของของทั้ง 2 กลุ่ม



ก่อนการรักษา (Placebo group)

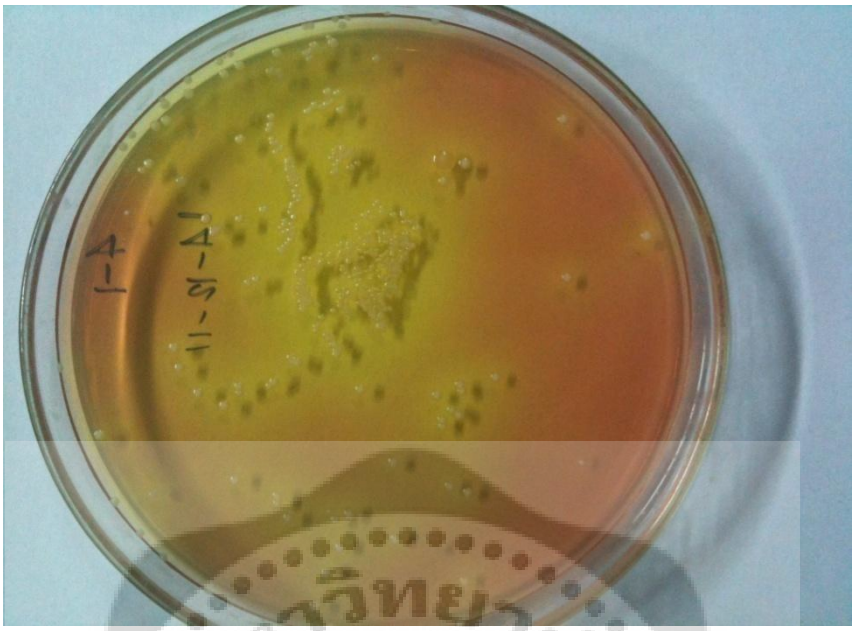


หลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 2 (placebo group)

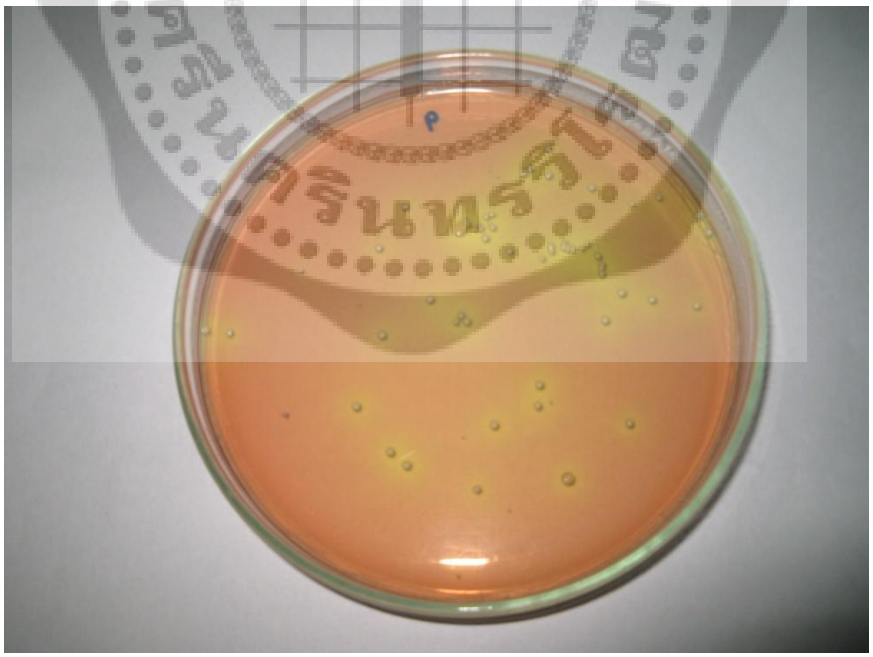


หลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 (placebo group)

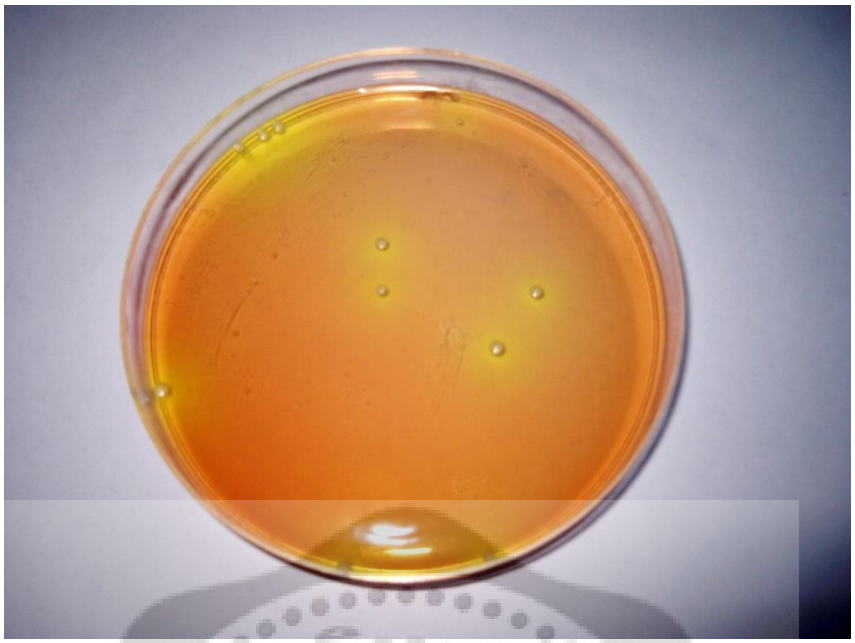
ภาพประกอบ 27 ภาพถ่ายตัวอย่างจำนวน *Staphylococcus aureus* coloniztion culture ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ก่อนให้การรักษา สัปดาห์ที่ 2 และ สัปดาห์ที่ 4



ก่อนการรักษา (Vitamin D group)



หลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 2 (vitamin D group)



หลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 (vitmin D group)

ภาพประกอบ 28 ภาพถ่ายตัวอย่างจำนวน *Staphylococcus aureus* coloniztion culture ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี ก่อนให้การรักษา สัปดาห์ที่ 2 และ สัปดาห์ที่ 4

ผลการเปรียบเทียบค่า erythema index

ตาราง 33 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า erythema index กลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก

ระยะเวลาที่ทำการประเมินค่า erythema index	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ก่อนการรักษา	564.40	35.31	501.00	610.00
สัปดาห์ที่ 2	559.80	32.90	500.00	598.00
สัปดาห์ที่ 4	549.90	28.97	500.00	587.00

ตาราง 34 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า erythema index กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี

ระยะเวลาที่ทำการประเมิน erythema index	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ก่อนการรักษา	563.40	31.57	510.00	601.00
สัปดาห์ที่ 2	545.60	33.86	495.00	582.00
สัปดาห์ที่ 4	494.80	46.54	421.00	556.00

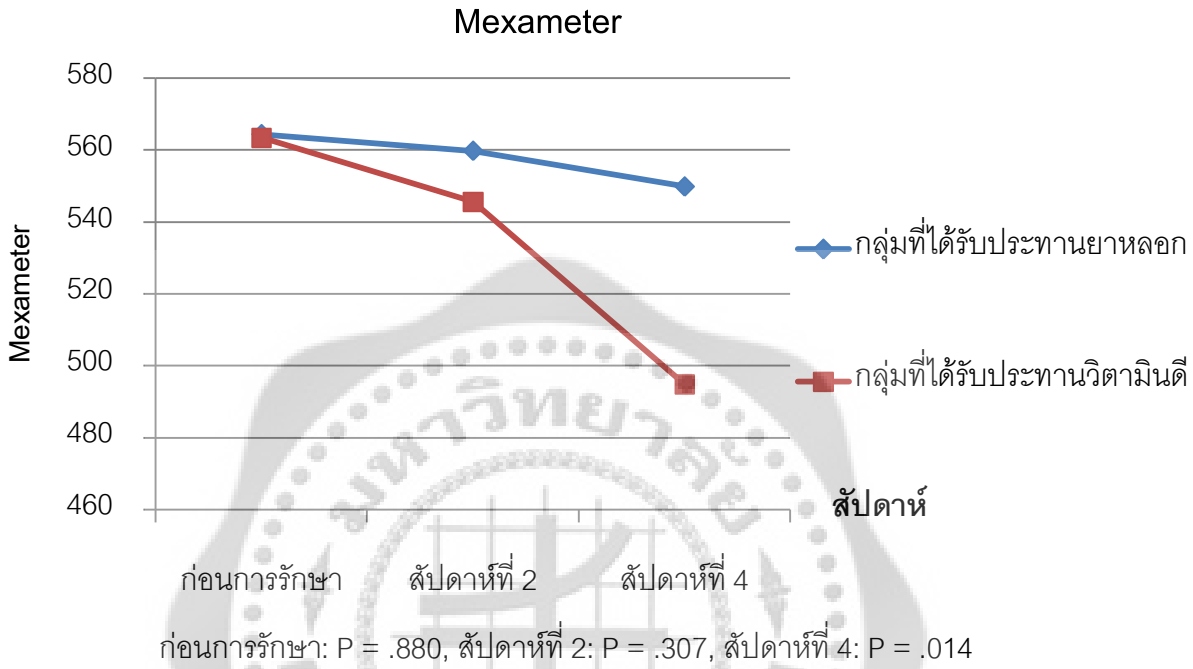
ตาราง 35 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า erythema index ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยาหลอก กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี ก่อนและหลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 2 และ 4

กลุ่ม	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	P-Value
ก่อนการรักษา			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	564.40	35.31	.880
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	563.40	31.57	
สัปดาห์ที่ 2			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	559.80	32.90	.307
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	545.60	33.86	
สัปดาห์ที่ 4			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	549.90	28.97	.014
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	494.80	46.54	

จากตาราง 27 เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาประมวลผลโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่า ก่อนการทดลองมีค่าเฉลี่ย ระดับ ค่า erythema index ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานวิตามินดี กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา หลอก มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.880)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับ ค่า erythema index ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานวิตามินดี กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา หลอก ในสัปดาห์ที่ 2 มีค่าไม่แตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ (P=.307) ส่วนในสัปดาห์ที่ 4 กลุ่มที่ได้วิตามินดีมีค่า erythema index ลดลงร้อยละ12.2 และเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก มีค่าแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.014)



ภาพประกอบ 29 เปรียบเทียบค่า erythema index ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์

ผลการเปรียบเทียบค่า conductance

ตาราง 36 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า conductance กลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก

ระยะเวลาที่ทำการประเมินค่า conductance	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ก่อนการรักษา	26.77	10.68	12.40	40.60
สัปดาห์ที่ 2	29.47	10.95	14.80	46.50
สัปดาห์ที่ 4	32.85	10.37	16.90	47.70

ตาราง 37 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่า conductance กลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี

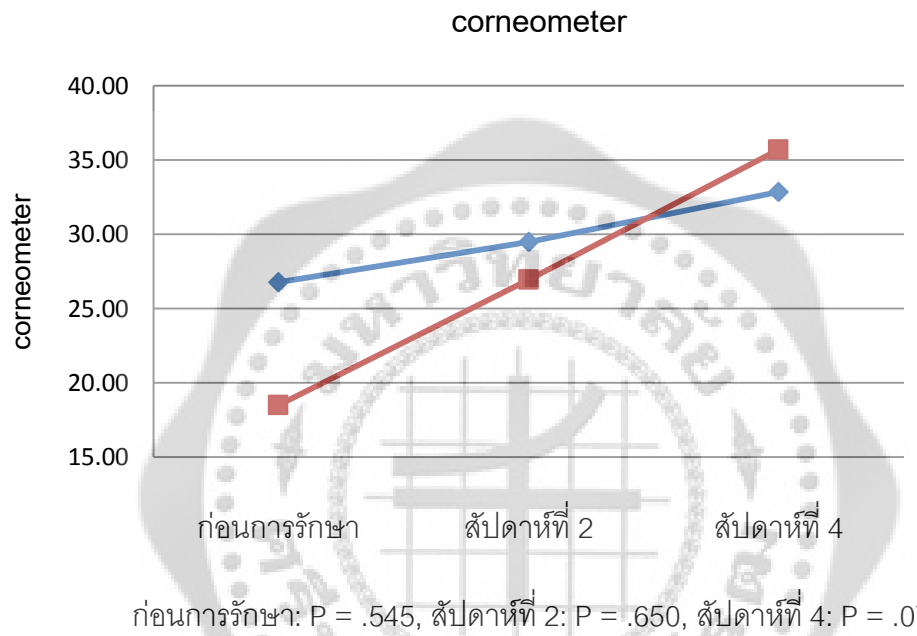
ระยะเวลาที่ทำการประเมินค่า conductance	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด
ก่อนการรักษา	18.49	9.05	6.10	30.10
สัปดาห์ที่ 2	35.69	10.50	9.90	40.10
สัปดาห์ที่ 4	35.69	8.72	22.2	46.70

ตาราง 38 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่า conductance ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้การรับประทานวิตามินดี กับผู้ป่วยที่ได้การรักษาด้วยยาหลอกก่อนและหลังการทดลอง สัปดาห์ที่ 2 และ 4

กลุ่ม	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	P-Value
ก่อนการรักษา			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	26.77	10.68	.078
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	18.49	9.05	
สัปดาห์ที่ 2			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	29.47	10.95	.650
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	26.93	10.50	
สัปดาห์ที่ 4			
กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก	32.85	10.37	0.545
กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	35.69	8.72	

จากตาราง 38 เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาประมวลผลโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่า ก่อนการทดลองมีค่าเฉลี่ยระดับค่า conductance ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้การรับประทานยาหลอก กับผู้ป่วยที่ได้การรักษาด้วยวิตามินดี มีค่าไม่แตกต่าง กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P= .545)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับค่า conductance ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้การรับประทานยาหลอก กับผู้ป่วยที่ได้การรักษาด้วยวิตามินดี ในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 4 มีค่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=.650 และ P = .078 ตามลำดับ) ค่า conductance กลุ่มที่ได้รับวิตามินดีที่สัปดาห์ที่ 4 ลดลงร้อยละ 48.2



ภาพประกอบ 30 เปรียบเทียบค่า conductance ของกลุ่ม ที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์

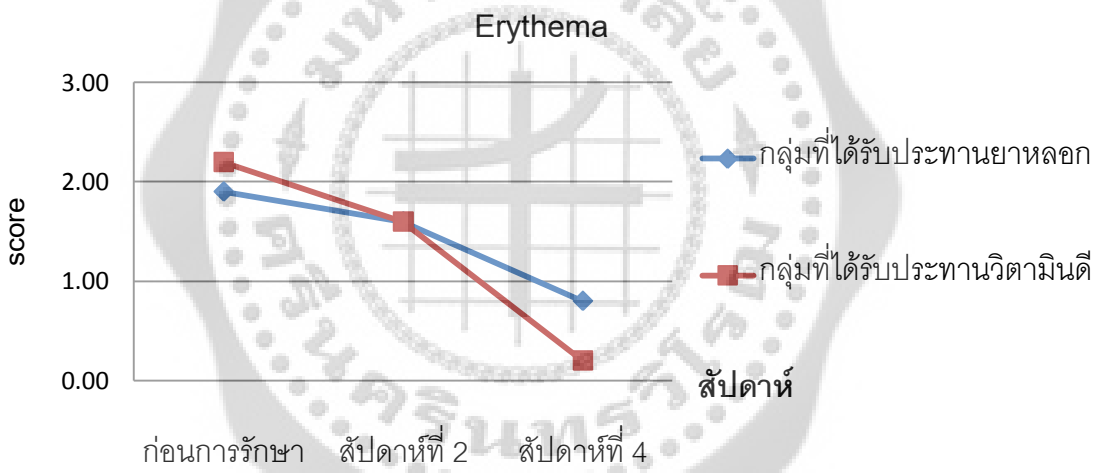
หลังจากเปรียบเทียบ 4 outcome หลักของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มแล้ว ผู้วิจัยได้ทำการเปรียบเทียบในแต่ละ subscore ของคะแนน SCORAD อันได้แก่ Erythema, Edema, Excoriation, Lichenification, Dryness (มีค่าคะแนน 0-3) และ Pruritus, Sleeplessness (มีค่าคะแนน 1-10) ได้ผลดังตาราง 31

ตาราง 39 แสดงผลเปรียบเทียบอาการแสดงทางคลินิก (subscore ของคะแนน SCORAD) ของผู้ป่วยที่ก่อนและหลังการรักษาระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	กลุ่มที่ได้ยาหลอก	กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	p-value
Erythema			
ก่อนการรักษา	1.90(0.88)	2.20(0.79)	0.423
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	1.60(0.70)	1.60(0.70)	0.734
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	0.80(0.42)	0.20(0.42)	0.009
Edema			
ก่อนการรักษา	2.10(0.74)	2.40(0.84)	0.328
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	1.70(0.67)	2.00(0.82)	0.392
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	1.30(0.48)	0.30(0.48)	0.001
Excoriation			
ก่อนการรักษา	1.50(0.85)	1.70(1.16)	0.609
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	1.20(0.63)	1.30(0.95)	0.837
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	1.10(0.32)	0.40(0.52)	0.004
Lichenification			
ก่อนการรักษา	1.80(1.03)	1.60(1.07)	0.669
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	1.40(0.70)	1.20(0.79)	0.565
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	1.20(0.92)	1.00(0.82)	0.574
Dryness			
ก่อนการรักษา	1.90(0.88)	2.10(0.88)	0.602
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	1.60(0.70)	1.70(0.67)	0.707
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	1.30(0.48)	1.10(0.32)	0.276
Pruritus			
ก่อนการรักษา	5.40(1.35)	5.00(1.33)	0.486
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	5.00(.94)	4.30(.67)	0.092
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	4.20(1.03)	2.50(.53)	0.001

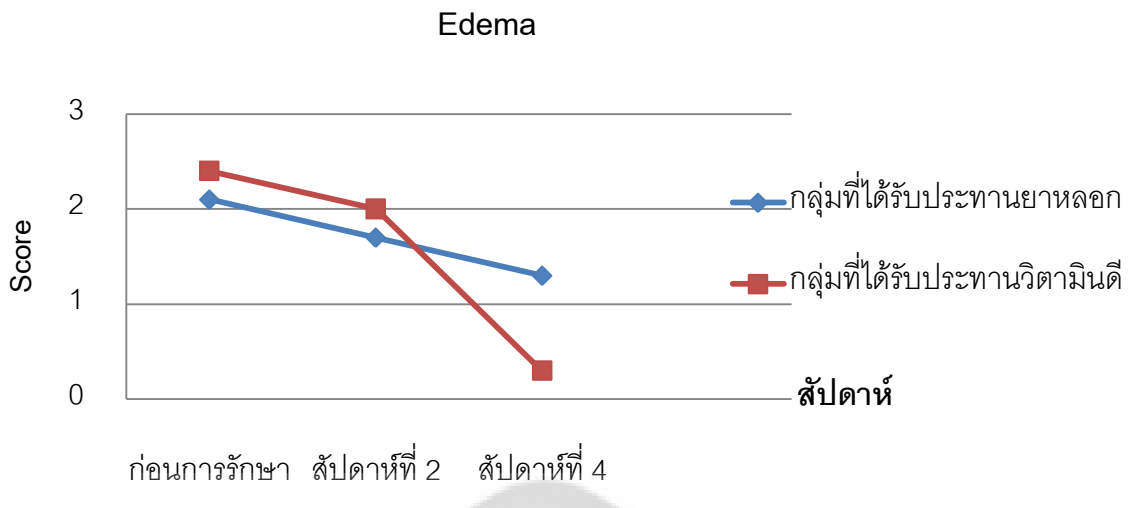
ตาราง 39 (ต่อ)

ตัวแปร	กลุ่มที่ได้ยาหลอก	กลุ่มที่ได้รับประทานวิตามินดี	p-value
Sleeplessness			
ก่อนการรักษา	3.00(1.33)	3.40(.84)	0.364
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 2	2.60(1.35)	2.20(1.23)	0.482
หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4	2.00(1.25)	1.80(.79)	0.936

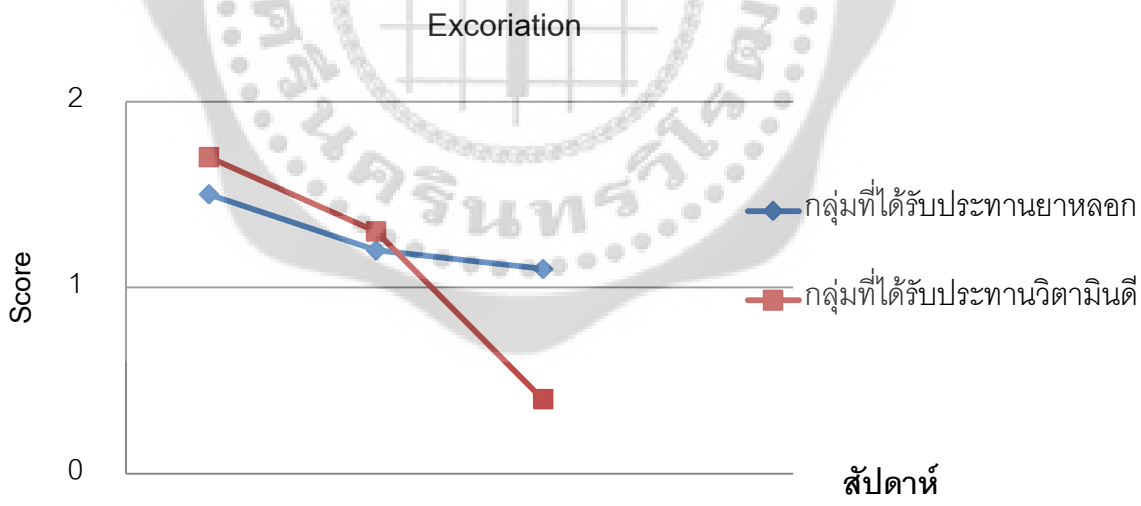


ก่อนการรักษา: P = 0.423, สัปดาห์ที่ 2: P = 0.734, สัปดาห์ที่ 4: P = 0.009

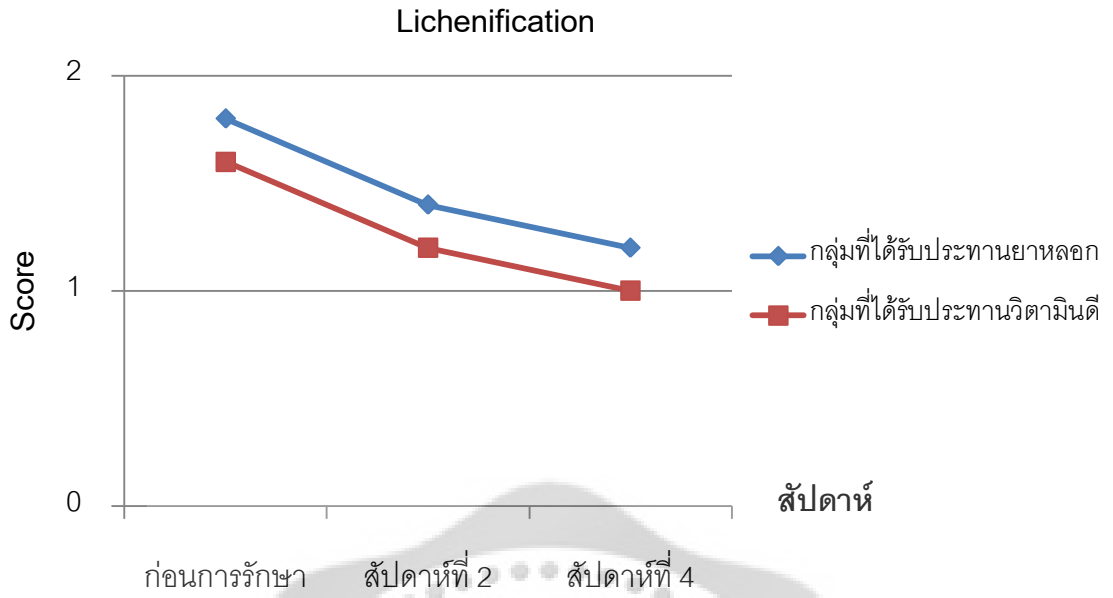
ภาพประกอบ 31 เปรียบเทียบคะแนน Erythema ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์



ภาพประกอบ 32 เปรียบเทียบคะแนน Edema ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์

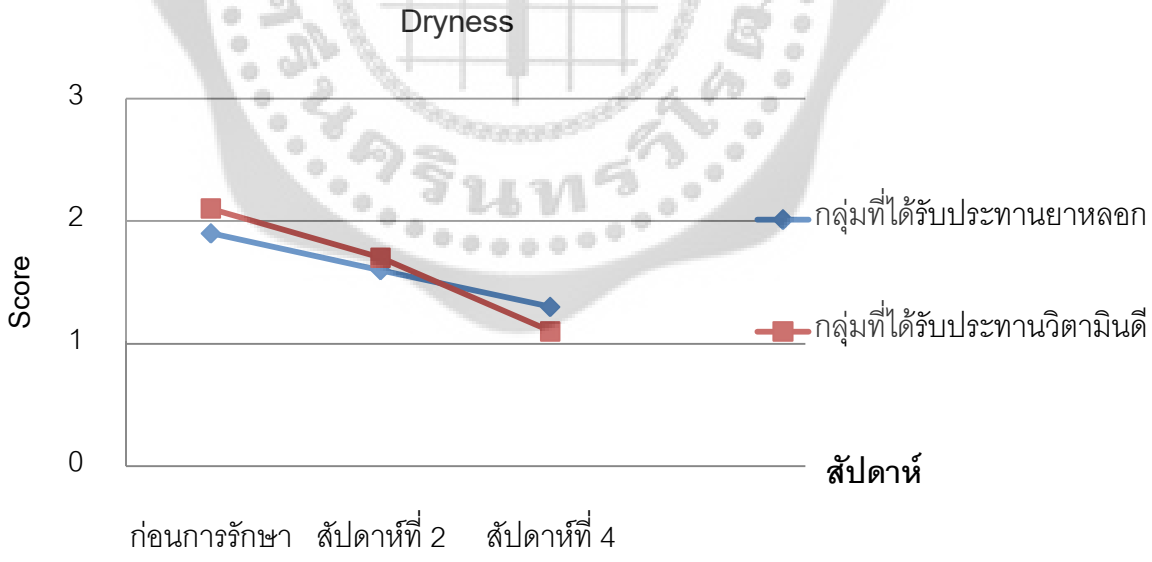


ภาพประกอบ 33 เปรียบเทียบคะแนน Excoriation ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์



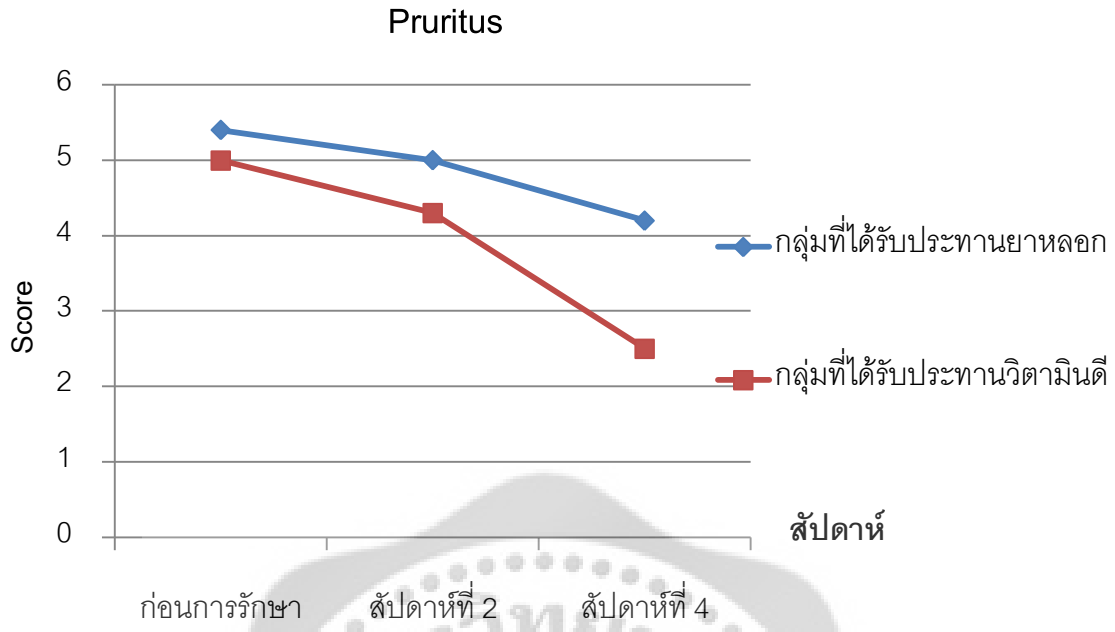
ก่อนการรักษา: P = 0.669, สัปดาห์ที่ 2: P = 0.565, สัปดาห์ที่ 4: P = 0.574

ภาพประกอบ 34 เปรียบเทียบคะแนน lichenification ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์



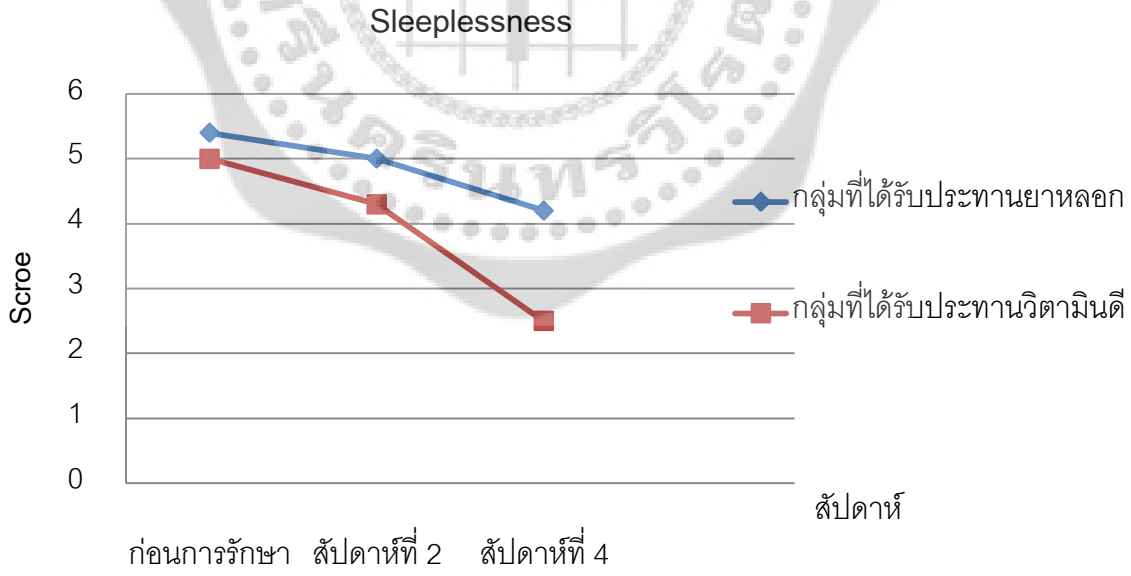
ก่อนการรักษา: P = 0.602, สัปดาห์ที่ 2: P = 0.707, สัปดาห์ที่ 4: P = 0.276

ภาพประกอบ 35 เปรียบเทียบคะแนน dryness ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์



ก่อนการรักษา: P = 0.486, สัปดาห์ที่ 2: P = 0.092, สัปดาห์ที่ 4: P = 0.001

ภาพประกอบ 36 เปรียบเทียบคะแนน pruritus ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การรับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์



ก่อนการรักษา: P = 0.364, สัปดาห์ที่ 2: P = 0.482, สัปดาห์ที่ 4: P = 0.936

ภาพประกอบ 37 เปรียบเทียบคะแนน sleeplessness ของกลุ่มที่ได้การรับประทานยาหลอก กับกลุ่มที่ได้การ รับประทานวิตามินดี มีค่าลดลงหลังการรักษาในแต่ละสัปดาห์

การศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวน 4 คนที่ได้รับวิตามินดีพร้อมทั้งตรวจวัดระดับวิตามินดีในเลือดด้วย ผลดังตาราง 40

ตารางที่ 40 แสดงการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีและได้รับการตรวจระดับวิตามินดีในเลือด

	สัปดาห์ที่ 0					สัปดาห์ที่ 4				
ผู้ป่วยรายที่	SCORAD	*S. aureus* (CFU/ml)	erythema index	conductance	Serum vitamin D level (ng/ml)	SCORAD	*S. aureus* (CFU/ml)	erythema index	conductance	Serum vitamin D level (ng/ml)
1	16.9	435	579	30.1	17.3	9.8	305	544	19.8	24.4
6	28.5	675	590	45.0	16.9	14.1	455	566	7.9	25.8
9	34.8	785	601	28.1	13.7	14.9	665	555	6.1	22.4
10	12.4	195	555	38.1	20.2	5.5	85	502	22.1	27.6

จากตารางพบว่าผู้ป่วยทั้ง 4 คนที่ได้รับวิตามินดีมีคะแนน SCORAD, จำนวน *Staphylococcus aureus* colonization, ค่า erythema index และค่า conductance จากก่อนรักษาไปสัปดาห์ที่ 4 เป็นไปในแนวทางดีขึ้น พร้อมกับระดับวิตามินดีในเลือดที่เพิ่มขึ้นในทุกราย

ตอนที่ 3 ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ

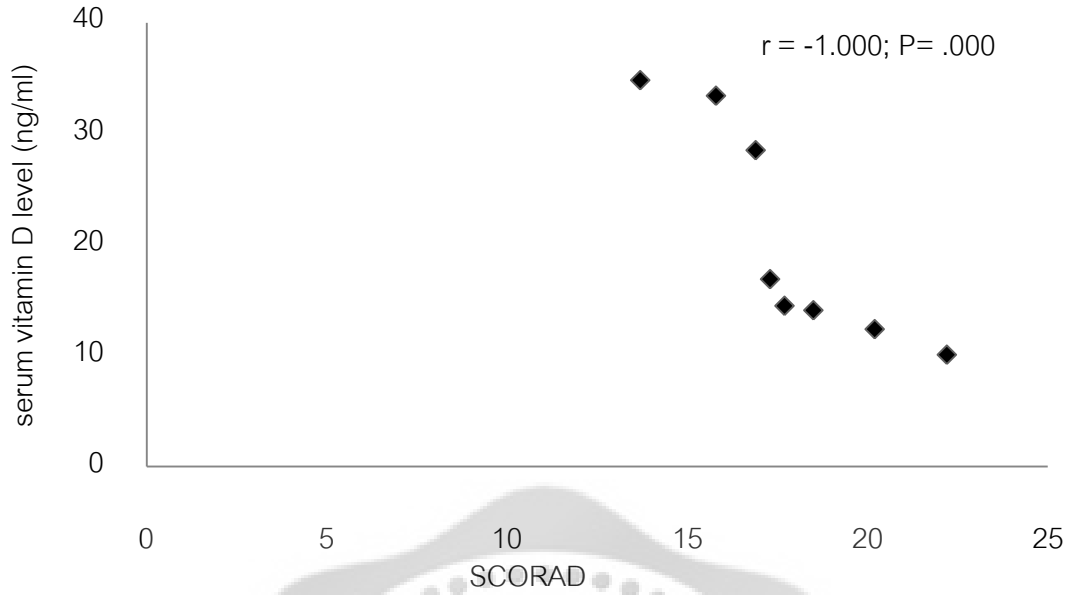
ผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของอาการแสดงทางคลินิกโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (SCORAD), objective measurement (erythema index และ conductance) **กับระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วยก่อนการรักษา**

ตาราง 41 ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบระดับความสัมพันธ์ของความรุนแรงของอาการแสดงทางคลินิกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (SCORAD), objective measurement (mexameter และ corneometer) กับระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วยก่อนการรักษา

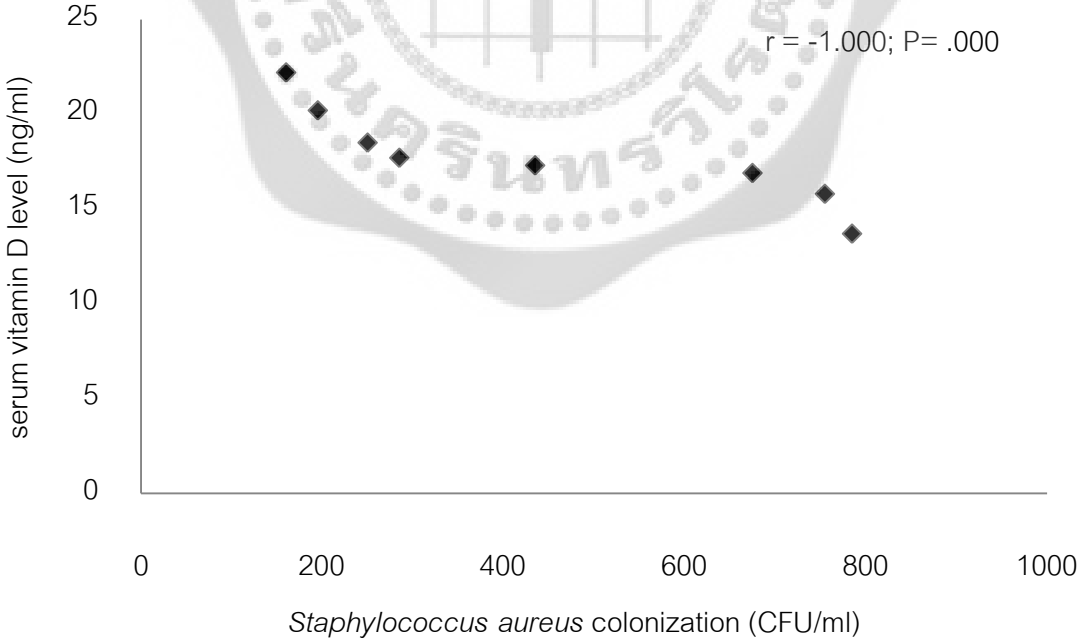
กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	P-Value
SCORAD-ระดับวิตามินดีในเลือด	0.000
Staphylococcus aureus colonization –ระดับวิตามินดีในเลือด	0.000
erythema index - ระดับวิตามินดีในเลือด	0.000
Conductance - ระดับวิตามินดีในเลือด	0.102

จากตาราง 41 พบว่า อาการแสดงทางคลินิกของความรุนแรง (SCORAD), *Staphylococcus aureus* colonization และค่า erythema index มีความสัมพันธ์กับ ระดับวิตามินดีในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05 ส่วนค่า Conductance กับระดับวิตามินดีในเลือด ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Spearman's rho test)

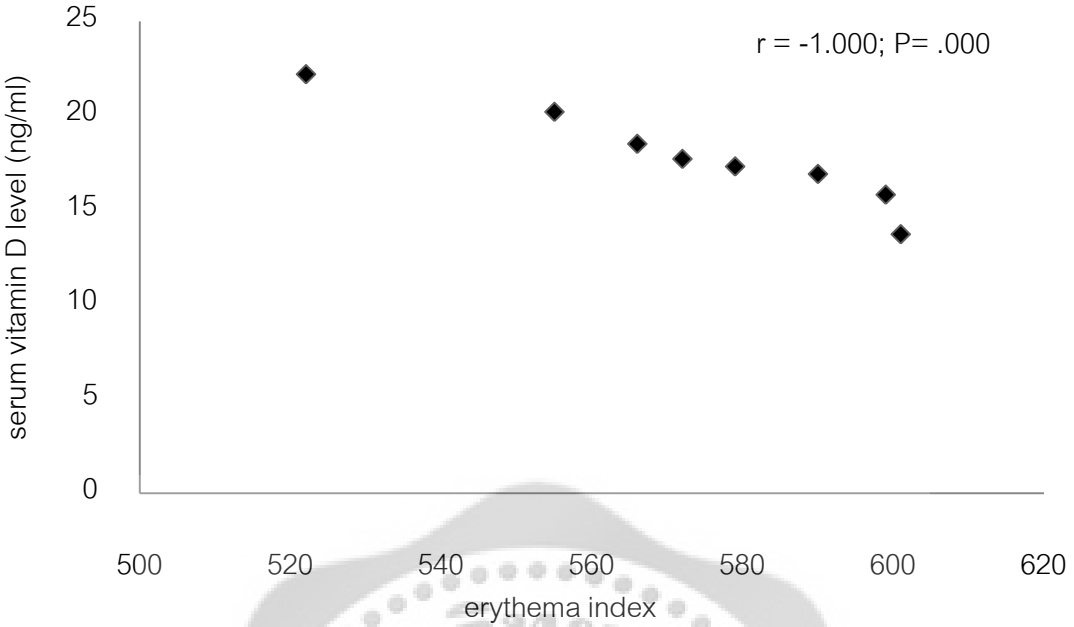
ผู้วิจัยได้จัดทำภาพประกอบแสดงระดับความสัมพันธ์อาการและอาการแสดงทางคลินิกความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังกับระดับวิตามินดีในร่างกายของผู้ป่วย ให้เห็นชัดเจน ดังต่อไปนี้



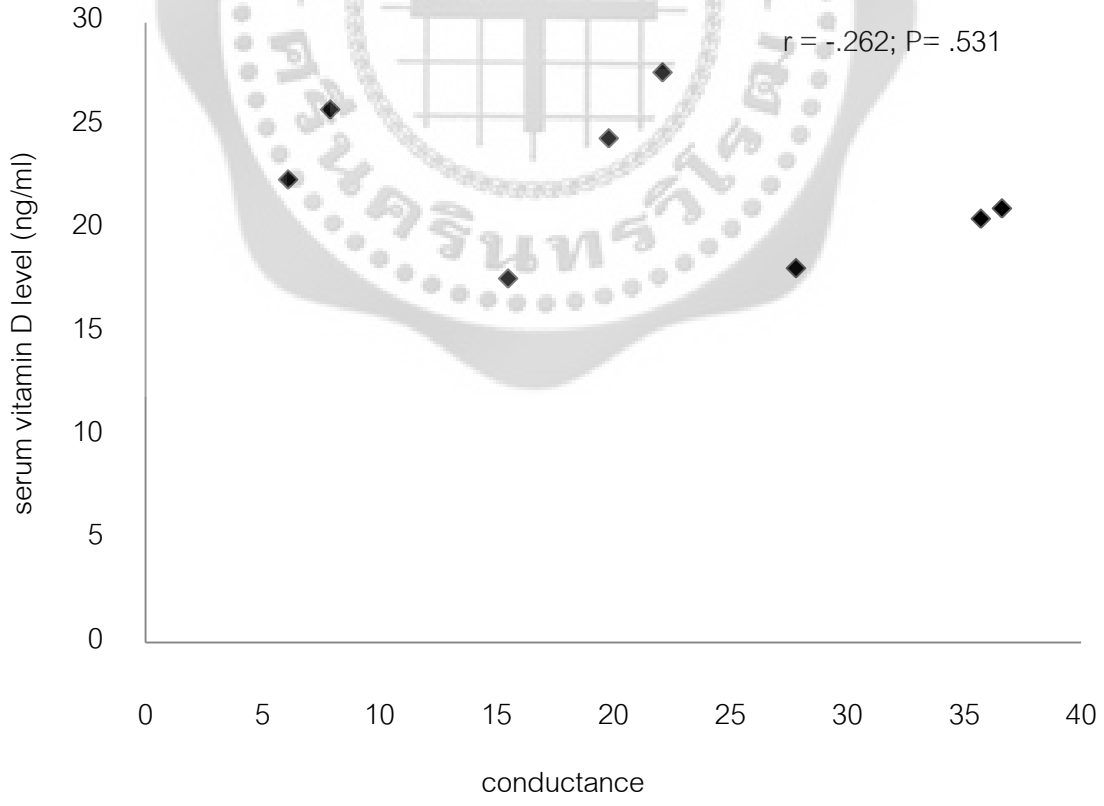
ภาพประกอบ 38 ความสัมพันธ์ระหว่าง Serum Vitamin D level กับ SCORAD



ภาพประกอบ 39 ความสัมพันธ์ระหว่าง Serum Vitamin D level กับ *S. aureus* colonization



ภาพประกอบ 40 ความสัมพันธ์ระหว่าง Serum Vitamin D level กับ erythema index



ภาพประกอบ 41 ความสัมพันธ์ระหว่าง Serum Vitamin D level กับ conductance

บทที่ 5
สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายข้อมูลทั่วไป

เพศ ในการศึกษาวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยมีอัตราผู้ป่วยหญิงต่อผู้ป่วยชายประมาณ 1.9 ต่อ 1 (13:7) เช่นเดียวกับการรายงานของ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวาณี วิสุทธิ์เสรีวงศ์ และ คณะ[30] และ Kang K[28] แต่ยังไม่มีการศึกษาวิจัยในอดีต แสดงให้เห็นว่าเพศเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดผื่นภูมิแพ้ผิวหนังแตกต่างกัน

อายุ การศึกษาวิจัยครั้งนี้มี 8 คนใน 20 คน (ร้อยละ 40) ที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี จากการศึกษาวิจัยในอดีตพบว่าผื่น ภูมิแพ้ผิวหนังมีอุบัติการณ์การเกิดพบบ่อยในเด็กซึ่งพบได้ 10-20% ในประชากรเด็กทั่วไปและพบได้ 1-3% ในผู้ใหญ่ (2) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาเชิงระบาดวิทยาของ Spergel JM. (2) ที่พบว่าทั่วไปแล้วผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมักพบมากในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี โดย ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีผื่นเกิดขึ้นภายในขวบปีแรก ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยมีผื่นเกิดขึ้นในช่วง 1-5 ขวบ ส่วนอายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างมีค่า 8.28 ปี ใกล้เคียงกับการศึกษา ความชุกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในประเทศไทยพบว่าในกลุ่มเด็กอายุระหว่าง 6-7 ปี (ISAAC Phase III) ในกรุงเทพมหานคร พบร้อยละ 16.7 (3, 4)

ความรุนแรง ในผู้ป่วยจำนวน 20 คน มีผู้ป่วยที่มีความรุนแรงน้อย 11 คน (ร้อยละ 55) ค่าเฉลี่ย SCORAD คือ 11.46 และความรุนแรงปานกลาง 9 คน (ร้อยละ 45) ค่าเฉลี่ย SCORAD คือ 27.59 จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีหลายวิธีที่ใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคเพื่อใช้ในการรักษาและติดตามอาการ แต่ไม่มีการรายงานว่ามีระดับความรุนแรงใดมากกว่ากัน เพราะเนื่องจากธรรมชาติของโรค (natural history) เป็นโรคเรื้อรังเป็นๆหายๆ (chronic relapsing) มีช่วงที่โรคสงบ (remission) และมีช่วงที่กำเริบ (aggravation) ฉะนั้นในผู้ป่วยแต่ละคนอาจมีความรุนแรงแตกต่างกันไปในแต่ละช่วงอายุ ยิ่งอายุมากขึ้นเรื่อยๆ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็จะมีความรุนแรงน้อยลงจนหายได้ (outgrown) เนื่องจากงานวิจัยครั้งนี้ได้ตัดผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมาก (severe severity, SCORAD $>$ 40) เนื่องจากกลุ่มที่มีความรุนแรงมากจำเป็นต้องให้ topical corticosteroid ที่เป็น first line therapy แต่การศึกษานี้ต้องการดูผลของวิตามินดีต่ออาการแสดงทางคลินิก จึงไม่ต้องการให้ topical corticosteroid มาเป็นปัจจัยกวนกวน (confounding factor) กลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยนี้จึงมีเฉพาะระดับความรุนแรงน้อยและปานกลาง

ทีสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ของการรักษาของทั้ง 20 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่มีความรุนแรงน้อย, ปานกลาง เป็น 12 (ร้อยละ 60), 8 (ร้อยละ 40) และ 16 (ร้อยละ 80), 4 (ร้อยละ 20) ตามลำดับ ทำให้เห็นว่าโดยรวม

แล้วมีอาการดีขึ้น (กลุ่มความรุนแรงน้อยมีจำนวนมากขึ้น) โดยยังไม่ได้เปรียบเทียบว่าเป็นผลจาก intervention (วิตามินดี) หรือไม่ น่าจะกล่าวได้ว่าการให้เพียงการรักษามาตรฐาน (standard treatment) เช่น สารให้ความชุ่มชื้น (moisturizer), สารทำความสะอาด (cleanser), ยาต้านฮีสตามีน ก็ทำให้อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยดีขึ้นได้

ระดับวิตามินดีในเลือด งานวิจัยนี้ให้วิตามินดีเป็น Intervention เพื่อดูประสิทธิผลต่ออาการทางคลินิก, *Staphylococcal aureus* colonization และ objective measurement (ค่า erythema index และค่า conductance) จึงได้มีการตรวจ ระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วยด้วย พบว่ามีเพียง 2 ใน 8 ราย เท่านั้นที่มีระดับวิตามินดีในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ค่าปกติ > 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในเลือดทั้ง 8 คน คือ 17.79 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (n=8 คน) ซึ่งต่ำกว่าค่าปกติ การศึกษาในครั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายได้รับอาหารและมีกิจกรรมในแต่ละวันตามปกติ ไม่ได้ถูกจำกัดแต่อย่างใด นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงน้อยมีระดับวิตามินดีในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงมาก (19.65 และ 15.93 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ) ซึ่งจะกล่าวต่อไปในเรื่องของความสัมพันธ์ของตัวแปร (ระดับวิตามินดีในเลือดและความรุนแรงของผื่นผิวหนังอักเสบ)

คะแนน SCORAD, *Staphylococcal aureus* colonization, objective measurement (erythema index และ conductance) **ก่อนการรักษา**

ก่อนการรักษา เมื่อเปรียบเทียบคะแนน SCORAD, *Staphylococcal aureus* colonization, objective ค่า erythema index และค่า conductance ของทั้ง 2 กลุ่มประชากร พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= .825, .946, .948, และ .545 ตามลำดับ)

อภิปรายผลการวิเคราะห์ข้อมูลและเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง

ผลการวิเคราะห์อาการและอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

เมื่อวิเคราะห์ดูความเปลี่ยนแปลงของแต่ละ outcome ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้ยาหลอก (N=10) พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 2 ค่า SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า erythema index และค่า conductance เปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนรักษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.008, 0.008, 0.005 และ 0.005 ตามลำดับ) ส่วนที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่า ค่า SCORAD, ค่า erythema index และค่า conductance เปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่

2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.005, 0.008 และ 0.037ตามลำดับ) แต่ จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization แม้ว่ามีจำนวนเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 2 ไป 4 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.138)

เมื่อวิเคราะห์ดูความเปลี่ยนแปลงของแต่ละ outcome ในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ได้วิตามินดี (N=10) พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 2 ค่า SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, erythema index และ conductance เปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.005 ในทุกค่า) ส่วนที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่า ค่า SCORAD, จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization, ค่า erythema index และค่า conductance เปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.005 ในทุกค่า)

จากผลการศึกษาข้างต้นจะเห็นว่า แม้กลุ่มที่ได้รับเพียงการรักษามาตรฐาน (cleanser, moisturizer สำหรับผื่นภูมิแพ้ผิวหนังและยาต้านอิสตามีน) ก็ยังมีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นในทุก outcome ที่ทำการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลางนั้นสามารถดีขึ้นได้ด้วยเพียงการรักษามาตรฐานเท่านั้น เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มที่ได้วิตามินดี พบว่าก็เป็นไปในทางเดียวกันคือดีขึ้นเรื่อยๆ ยิ่งไปกว่านั้น ค่า p ที่ได้ยังมีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอีกด้วย แสดงให้เห็นว่าวิตามินดีมีผลในการช่วยให้อาการแสดงทางคลินิกและจำนวน *Staphylococcal aureus* colonization ของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (ในที่นี้คือความรุนแรงน้อยและปานกลาง) ดีขึ้นได้

ผลการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง

ที่สัปดาห์ที่ 2 หลังการรักษา ผลการศึกษาทั้ง 4 ค่า (SCORAD, *Staphylococcal aureus* colonization, objective ค่า erythema index และค่า conductance) ของทั้ง 2 กลุ่ม เป็นไปในทางที่ดีขึ้น แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่างแล้ว ยังพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= .496, .850, .307, และ .650 ตามลำดับ)

ที่สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา ผลการศึกษาทั้ง 3 ค่าของทั้ง 2 กลุ่ม เป็นไปในทางที่ดีขึ้นเช่นเดียวกัน แต่จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization ของกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีจำนวนเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่างแล้ว พบว่ามี 3 ค่า (SCORAD, *Staphylococcal aureus* colonization และ erythema index) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= .022, .028, และ .014 ตามลำดับ) ส่วนค่า conductance นั้นพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=.078)

การศึกษาของ Tissa RH และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 [24] แบบมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังระดับปานกลางถึงรุนแรง (Rajka-Langeland score of 6, range 4-9) โดยให้รับประทานวิตามินดี (oral vitamin D supplementation) 4,000 IU ต่อวัน เป็น intervention แล้ววัด cathelicidin expression ด้วยการตัดชิ้นเนื้อ 2mm-punch biopsy ส่งตรวจ qRT-PCR ที่สัปดาห์ที่ 0 และ 3 พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 3 หลังให้วิตามินดี กลุ่ม AD lesional skin มีระดับ cathelicidin expression เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนให้วิตามินดี ($p < 0.01$) ส่วนกลุ่ม normal skin และ AD non-lesional skin ก็มีระดับ cathelicidin expression เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ส่วนกลุ่ม สามารถนำมาอภิปรายผลการวิจัยครั้งนี้ได้ว่า ที่สัปดาห์ที่ 2 ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันเนื่องจาก cathelicidin expression จากวิตามินดีที่ให้ยังไม่เพิ่มขึ้น แต่เมื่อมาถึง สัปดาห์ที่ 4 ทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากกลุ่มที่ได้วิตามินดีมีค่า cathelicidin expression เพิ่มขึ้นแล้ว จึงสามารถช่วยลดจำนวน *Staphylococcal aureus* colonization ได้ทำให้ความแดงของผื่นลดลง (ค่า erythema index ดีขึ้น) คะแนน SCORAD จึงดีขึ้น และแตกต่างกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่าง นัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า conductance ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน สรุปได้ว่าวิตามินดีไม่มีผลกับความชุ่มชื้นที่ผิวหนัง

จากการทบทวนวรรณกรรม มีการศึกษาของ Javanbakht MH ในปี 2011[27] และ Sidbury R[25] ในปี 2008 ที่มีการให้วิตามินดีเป็น intervention ในการวิจัย แล้ววัด outcome เป็นอาการทางคลินิก (SCORAD, EASI score, investigator's Global Assessment (IGA)) แต่ยังไม่มีการศึกษาใดดูผลของวิตามินดีต่อจำนวน *Staphylococcal aureus* colonization เมื่อนำการศึกษาข้างต้นมาเปรียบเทียบกับงานวิจัยครั้งนี้ สรุปได้ดังตาราง 42

ตาราง 42 แสดงการเปรียบเทียบผลการศึกษาของแต่และงานวิจัยที่ผ่านมา[25, 27]

	Sidbury R (2008)	Javanbakht MH (2011)	Our study (2012)
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	11	45	20
ช่วงอายุ (ปี)	2-13 (median=7)	13-45 (mean=25.95)	2-18 (mean=8.28)
ความรุนแรงของโรค	Mild (range EASI 10 to 18.6)	Mild to severe (mean SCORAD=34.2)	Mild to moderate (mean SCORAD=19.5)
Intervention	Vitamin D2 1000 IU/day	Vitamin D3 1600 IU/day	Vitamin D2 2000 IU/day
Day of improvement	28 days	60 days	28 days
Improved outcomes	EASI score: p= 0.40 (95%CI -8.4 to 3.7) IGA score: ร้อยละ 80 ในกลุ่มที่ได้วิตามินดี และร้อยละ 17 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (p=0.04)	SCORAD: ร้อยละ 34.8 (p=0.004)	SCORAD: ร้อยละ 55.8 (p=0.022)
	-	-	*S. aureus* colonization: ร้อยละ 46.5 (p=0.028)
	-	-	Mexameter: ร้อยละ 12.2 (p=0.014)
	-	-	Corneometer: ร้อยละ 48.2 (p=0.078)

จากตารางพบว่า เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Sidbury R. ที่กลุ่มตัวอย่างมีอายุ จำนวน ความรุนแรงของโรคและ Time of improvement ใกล้เคียงกับกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาในครั้งนี้ แต่ขนาดของวิตามินดีที่ให้ต่ำกว่าของการศึกษาในครั้งนี้ครึ่งหนึ่ง (1000 IU/day ต่อ 2000 IU/day) และ Sidbury R. ใช้ EASI score และ IGA เป็นตัวชี้วัด พบว่าเมื่อดูที่ EASI score แล้ว ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน คือ mean change ของกลุ่มวิตามินดีและกลุ่มยาหลอกเท่ากับ -4.6 และ -2.2 ตามลำดับ (P= 0.40 (95%CI -8.4 to 3.7)) แต่ถ้าใช้ IGA เป็นตัวชี้วัดจะพบว่าวิตามินดีมีผลทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้น ซึ่งอาจเป็นได้จากการให้ขนาดของวิตามินดีที่ต่ำเกินไปได้

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Javanbakht MH ซึ่งใช้ SCORAD เป็นตัวชี้วัดเช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ร้อยละของ improvement ของ Javanbakht MH ต่ำกว่าของการศึกษาครั้งนี้ (ร้อยละ 34.8 ต่อ 55.8) และ Time of improvement ในการศึกษาของ Javanbakht MH ยังมีเวลายาวนานกว่าการศึกษาครั้งนี้ (60 วัน ต่อ 28 วัน) อาจเป็นได้จาก กลุ่มตัวอย่างของ Javanbakht MH เป็น Mild to severe แต่การศึกษาครั้งนี้เป็นเพียง Mild to moderate และขนาดของวิตามินดีที่ให้ในการศึกษาของ Javanbakht MH ก็ต่ำกว่าของ การศึกษาครั้งนี้ ฉะนั้นนอกจากความรุนแรงของโรคที่มีผลกับ percent improvement และ Time of improvement แล้ว ขนาดของวิตามินดีที่ให้ก็น่าจะมีผลด้วย

การศึกษาในครั้งนี้เลือกใช้ขนาดของวิตามินดีเป็น 2000 IU ต่อวัน เนื่องจากเป็นค่าที่ไม่เกิน tolerable upper intake level ตามที่ Institute of Medicine (IOM) แนะนำ[124] และจากการศึกษาของ Javanbakht MH[27] ได้ใช้ขนาด 1600 IU ต่อวันก็พบว่าทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้น

การศึกษาครั้งนี้ได้วิเคราะห์แต่ละคะแนนย่อยของ SCORAD ด้วย ซึ่งได้แก่ Erythema, Edema or papulation, Excoriation, Lichenification, Dryness, Pruritus และ Sleeplessness เช่นเดียวกับการศึกษาของ Javanbakht MH[27] แต่การศึกษาครั้งนี้ ทั้ง 20 คน ไม่มีผู้ป่วยคนใดที่มีคะแนน oozing or crusting เนื่องจากเป็นอาการแสดงของ secondary bacterial infection ซึ่งเป็น 1 ใน exclusion criteria เพราะเนื่องจากถ้าผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อร่วมด้วยจำเป็นต้องให้การรักษาด้วย topical หรือ oral antibiotic ซึ่งจะเป็นปัจจัยกวน (confounding factor) ต่อจำนวน *Staphylococcal aureus* colonization ได้

จากการวิเคราะห์คะแนนย่อยเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่างพบว่า ก่อนการรักษา คะแนน Erythema, Edema or papulation, Excoriation, Lichenification, Dryness, Pruritus และ Sleeplessness ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.423, 0.328, 0.609, 0.669, 0.602, 0.486 และ 0.364 ตามลำดับ) เช่นเดียวกับในสัปดาห์ที่ 2 (p= 0.734, 0.392, 0.837, 0.565, 0.707, 0.092 และ 0.482 ตามลำดับ) แต่ในสัปดาห์ที่ 4 พบว่า ค่า Erythema, Edema, Excoriation, Pruritus ในทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่างแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.009, 0.001, 0.004, 0.001 ตามลำดับ) ส่วน Lichenification, Dryness และ Sleeplessness ไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.574, 0.276 และ 0.936 ตามลำดับ)

จะเห็นว่าค่า Erythema ลดลงเรื่อยๆ ในทุกสัปดาห์ในทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่าง เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่างจะพบว่า กลุ่มที่ได้วิตามินดีมีค่า Erythema ลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับค่า mexameter ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ส่วนค่า Edema, Excoriation และ Pruritus ก็เปลี่ยนแปลงไปในทางเดียวกันกับ Erythema จึงอาจกล่าวได้ว่า วิตามินดีที่สามารถเพิ่ม cathelicidin expression (ตามการศึกษาของ Tissa RH และคณะ[24]) เป็นผลให้จำนวน *Staphylococcal aureus* colonization ลดลง ทำให้ช่วยลด acute inflammatory parameters ดังกล่าว (erythema, erythema index, edema, excoriation และ pruritus) ซึ่งตรงกับการทบทวนวรรณกรรมว่า Superantigen สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งทั้ง T-helper 1 (IL-4, IL-13) และ T helper-2 cytokines (IL-31 ซึ่งเป็นตัวสำคัญในกลไกการเกิดการคันที่รุนแรงมากกว่าปกติในผู้ป่วย atopic dermatitis) จากนั้น T-helper 2 cytokines ที่เพิ่มขึ้นจะนำไปสู่การสร้าง IgE (superantigen-specific IgE) ซึ่งกระตุ้น basophil ให้มีการหลั่ง histamine และ inflammatory mediators ยิ่งทำให้เกิดการคันมากขึ้นจนเกิดเป็น persistent itch-scratch cycle นอกเหนือไปจากการกระตุ้น T-cell ได้โดยตรงของ superantigens และการสร้าง specific IgE โดย B cell แล้ว superantigens ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ T regulatory cell ได้อีกด้วย ยิ่งทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ activity ของ effecter T cell และการอักเสบของผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง[70]

ส่วนค่า Lichenification, Dryness และ Sleeplessness ที่ไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้น ค่า Dryness ก็เปลี่ยนแปลงไปในทางเดียวกันกับค่า conductance ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น ทำ

ให้ยิ่งชัดขึ้นว่า วิตามินดีที่ให้นั้นไม่ได้มีผลต่อความชุ่มชื้นของผิวหนัง (skin barrier) แต่อย่างใด แต่ที่ความชุ่มชื้นของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่มีค่ามากขึ้นเรื่อยๆนั้น เป็นผลจากการรักษาด้วยสารให้ความชุ่มชื้น สารทำความสำอาดผิวที่เหมะสมกับผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง รวมทั้งการให้คำแนะนำเกี่ยวกับการดูแลผิวแห้งและการอาบน้ำด้วย ส่วนค่า Lichenification เมื่อเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน เนื่องจากวิตามินดีที่มีผลลดจำนวน *Staphylococcal aureus* colonization นั้นไม่ได้มีผลกับความหนาของผิวหนัง (Lichenification) ซึ่งเป็นอาการแสดงที่บ่งถึง chronic eczema หรือการเกาบ่อยๆจนทำให้ผิวหนังหนาตัวขึ้น แต่ถ้ามีการติดตามผู้ป่วยไปนานกว่านี้อาจเห็นการเปลี่ยนแปลงของ Lichenification ของทั้ง 2 กลุ่มได้มากขึ้นกว่านี้ เนื่องจากสันนิษฐานว่าถ้าอาการคันน้อยลงทำให้เกาลดลง ความหนาของผิวหนังก็น่าจะลดลงด้วย

เมื่อทำการเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Javanbakht MH[27] ในเรื่องของการประเมินแต่ละ subscore สรุปได้ดังตาราง 43

ตาราง 43 เปรียบเทียบการประเมินแต่ละ subscore ของการศึกษาครั้งนี้กับการศึกษาที่ผ่านมา

Subscores	P-value	
	Javanbakht MH	Our study
Day of improvement (days)	60	28
Erythema	0.09	0.009
Edema	0.21	0.001
Excoriation	0.19	0.004
Lichenification	0.03	0.574
Dryness	0.4	0.276
Pruritus	0.009	0.001
Sleeplessness	0.85	0.936

จากตารางเห็นว่า งานวิจัยของ Javanbakht MH มีเพียง Lichenification และ Pruritus เท่านั้นที่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าเมื่อมีการติดตามอาการนานขึ้นจะทำให้ lichenification (chronicity) ลดลงได้ ส่วนงานวิจัยในครั้งนี้ค่าที่มีการเปลี่ยนแปลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติล้วนแล้วแต่เป็น acute inflammatory parameters ทั้งสิ้น คือ Erythema, Edema, Excoriation และ Pruritus

อภิปรายผลการวิจัยเชิงวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ

จากการศึกษาพบว่า serum vitamin D level มีความสัมพันธ์ (inverse correlation) กับความรุนแรงของโรค (SCORAD) (เช่นเดียวกับการศึกษาของ Peroni DG และคณะในปี 2011), จำนวน *Staphylococcus aureus* colonization และค่า erythema index อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05 (r = -1.000; P= .000) แต่ไม่สัมพันธ์กับค่า Conductance (r = .619; P= .102) การพบความสัมพันธ์ระหว่าง serum vitamin D level กับ SCORAD นั้นเป็นตามสมมติฐาน เนื่องจากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับผลของวิตามินดีต่อผิวหนัง พบว่า vitamin D สามารถเพิ่ม cathelicidin expression ซึ่งตัว cathelicidin เองทำหน้าที่เป็น antimicrobial peptode (AMP)[24] ทำให้ จำนวน *Staphylococcus aureus* colonization ลดลง จึงเห็นว่าผู้ป่วยที่มีระดับ serum vitamin D level ต่ำจะมี จำนวน *Staphylococcus aureus* colonization มาก

ส่วนค่า Conductance นั้นไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ serum vitamin D level เพราะวิตามินดีไม่ได้มีผลต่อความชุ่มชื้นของผิวหนังหรือต่อ skin barrier แต่อย่างใด ซึ่งจะเห็นพ้องกับข้อมูลข้างต้นว่า ค่า Conductance หลังการรักษาทั้งสัปดาห์ที่ 2 และ 4 เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่างแล้ว พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ยังไม่มีงานวิจัยใดศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง serum vitamin D level กับ จำนวน *Staphylococcus aureus* colonization และ objective measurement (ค่า erythema index และ ค่า Conductance) มีเพียงการศึกษาของ Peroni DG และคณะ เท่านั้นที่ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง serum vitamin D level กับ ความรุนแรงของโรค (SCORAD) เมื่อทำการเปรียบเทียบกับงานวิจัยในครั้งนี้ สรุปได้ดังตาราง 44

ตาราง 44 แสดงการเปรียบเทียบ 2 การศึกษาที่มีการหาความสัมพันธ์ระหว่าง serum vitamin D level กับความรุนแรงของโรค (SCORAD)

	Peroni DG (2011)[26]	Our study (2012)
อายุ (ปี)	8-12 (ค่าเฉลี่ย 5.6)	2-18 (ค่าเฉลี่ย 8.28)
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (ชาย/หญิง)	37 (20/17)	8 (0/8)
ความรุนแรงของโรค	Mild 9 คน (ร้อยละ 24) Moderate 13 คน (ร้อยละ35) Severe 15 คน (ร้อยละ41)	Mild 4 คน (ร้อยละ 50) Moderate 4 คน(ร้อยละ 50)
คะแนน SCORAD (mean ± SD)	Mild 13.4 ± 6.5 Moderate 39.9 ± 8.7 Severe 60.9 ± 8.0	Mild 11.46 ± 2.66 Moderate 27.59 ± 6.82
Serum vitamin D level (mean ± SD)	Mild 36.9±15.7 Moderate 27.5±8.3 Severe 20.5±5.9	Mild 19.65±1.99 Moderate 15.93±1.61
Correlation	r = -0.49, p = 0.002	r = -1, p = 0.000

สรุป

การให้วิตามินดีเสริมทางปาก (oral vitamin D supplementation) ในเด็กโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังระดับน้อยและปานกลาง สามารถลดจำนวน *Staphylococcus aureus* colonization และทำให้อาการและอาการแสดงทางคลินิก (SCORAD), ค่า erythema index ดีขึ้นได้ และระดับวิตามินดีในเลือดที่ต่ำสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น ดังนั้นอาจใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาทดลองในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้น และมีความหลากหลายของกลุ่มประชากร รวมถึงความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันมากขึ้น อันจะนำมาสู่วิธีการรักษาที่ได้ผลและเฉพาะเจาะจงในกลุ่มประชากรรวมถึงกลุ่มความรุนแรงของโรคต่อไป

2. ควรมีการศึกษาทดลองเป็นระยะเวลาที่นานขึ้น เพื่อติดตามผลการรักษาหลังจากที่รอยโรคดีขึ้นแล้ว จนกระทั่งรอยโรคหาย อีกทั้งเพื่อดูการกลับมาเป็นซ้ำที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลังจากการสิ้นสุดการศึกษาในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น เพื่อที่จะได้บอกถึงประสิทธิผลระยะยาวของวิตามินดี รวมถึงอาการหรืออาการแสดงที่อาจเกิดขึ้นได้เมื่อได้รับวิตามินดีในระยะยาว เนื่องจากโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นโรคที่เรื้อรังเป็นๆหายๆ

3. ควรมีการศึกษาวิจัยในการเสริมวิตามินดีทางปากในการรักษาโรคผิวหนังอื่นๆที่มีพยาธิสภาพการเกิดโรคที่คล้ายคลึงกัน และ/หรือโรคทางผิวหนังอื่นๆ ที่เสี่ยงกับการติดเชื้อแบคทีเรียต่างๆนอกเหนือไปจาก *Staphylococcus aureus* เพราะ cathelicidin นั้นไม่ได้เป็น antimicrobial peptide ที่เจาะจงกับ *Staphylococcus aureus* เท่านั้น เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยและวงการแพทย์ต่อไป

4. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมว่านอกเหนือจากวิตามินดีที่สามารถกระตุ้น cathelicidin expression ให้มากขึ้นแล้ว ตัว anolog ของวิตามินสามารถกระตุ้น cathelicidin expression ได้หรือไม่ เพื่อที่จะพัฒนาต่อไปเป็นยาชนิดทา เพื่อง่ายต่อการใช้และไม่ต้องกังวลเรื่อง systemic side effect ของวิตามินดี

5. ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของวิตามินดีขนาดต่างๆที่เหมาะสมเพื่อที่จะได้ใช้ขนาดน้อยที่สุดที่ได้ผลการรักษามากที่สุด

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004 May;113(5):832–6.
2. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010 Aug;30(3):269–80.
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733–43.
4. Vichyanond P, Sunthornchart S, Singhirannusorn V, Ruangrat S, Kaewsomboon Visitsunthorn N. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema among university students in Bangkok. *Respir Med*. 2002 Jan;96(1):34–8.
5. Leung DYM BT. Atopic dermatits. *Lancet*. 2003 Jan;11(361):151–60.
6. Langeveld-Wildschut EG, Bruijnzeel PL, Mudde GC, Versluis C, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bihari IC, et al. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000 May;105(5):1008–16.
7. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical presentations of food allergy. *Pediatr. Clin. North Am.* 2011 Apr;58(2):315–326, ix.
8. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003 Dec;49(6):1088–95.
9. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat. Genet.* 2007 May;39(5):650–4.

10. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006 Apr;38(4):441–6.
11. Ong PY, Leung DYM. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010 Aug;30(3):309–21.
12. Schlievert PM, Strandberg KL, Lin Y-C, Peterson ML, Leung DYM. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, and its relevance to atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 Jan;125(1):39–49.
13. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, Von Mallinckrodt C, Wagner TO, Brade V, et al. Colonization with superantigen-producing Staphylococcus aureus is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2000 Jul;30(7):994–1000.
14. Kucharekova M, Van De Kerkhof PCM, Van Der Valk PGM. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Derm.* 2003 Jun;48(6):293–9.
15. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic). *J Dermatolog Treat.* 2003;14(Suppl 1):5–16.
16. Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2004 Dec;151 Suppl 70 Dec 2004:3–27.
17. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RAC, De Prost Y, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br. J. Dermatol.* 2003 May;148 Suppl 63:3–10.
18. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004 Mar;50(3):391–404.

19. Buys LM. Treatment options for atopic dermatitis. *Am Fam Physician.* 2007 Feb 15;75(4):523–8.

20. Vähävihu K, Ylianttila L, Salmelin R, Lamberg-Allardt C, Viljakainen H, Tuohimaa P, et al. Heliotherapy improves vitamin D balance and atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2008 Jun;158(6):1323–8.

21. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000;4(37):1–191.

22. Schauber J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp. Dermatol.* 2008 Aug;17(8):633–9.

23. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2011 Jun;7(6):337–45.

24. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 Oct;122(4):829–31.

25. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br. J. Dermatol.* 2008 Jul;159(1):245–7.

26. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br. J. Dermatol.* 2011 May;164(5):1078–82.

27. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2011 Jun;22(3):144–50.

28. Kang K PA, Nedorost ST SS, Copper KD. *Atopic dermatits.* Dermatology. second ed Mosby; 2000. p. 181–95.

29. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000 Oct;43(4):649–55.

30. Wisuthsarewong W, Viravan S. Diagnostic criteria for atopic dermatitis in Thai children. *J Med Assoc Thai.* 2004 Dec;87(12):1496–500.

31. Boguniewicz M. Update on atopic dermatitis: insights into pathogenesis and new treatment paradigms. *Allergy Asthma Proc.* 2004 Oct;25(5):279–82.

32. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol. Rev.* 2011 Jul;242(1):233–46.

33. Nomura T, Sandilands A, Akiyama M, Liao H, Evans AT, Sakai K, et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007 Feb;119(2):434–40.

34. Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A, et al. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan. *J. Invest. Dermatol.* 2008 Jun;128(6):1436–41.

35. Barker JNWN, Palmer CNA, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J. Invest. Dermatol.* 2007 Mar;127(3):564–7.

36. Weidinger S, Rodríguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, Illig T, et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2007 Mar;127(3):724–6.

37. Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by Staphylococcus aureus. *J. Invest. Dermatol*. 2002 Aug;119(2):433–9.

38. Sator P-G, Schmidt JB, Hönigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003 Mar;48(3):352–8.

39. Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 1985;65(2):102–5.

40. Berardesca E, Fideli D, Borroni G, Rabbiosi G, Maibach H. In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Derm. Venereol.* 1990;70(5):400–4.

41. Lodén M, Olsson H, Axéll T, Linde YW. Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin. *Br. J. Dermatol.* 1992 Feb;126(2):137–41.

42. Cai SCS, Chen H, Koh W-P, Common JEA, van Bever HP, McLean WHI, et al. Filaggrin Mutations are Associated with Recurrent Skin Infection in Singaporean Chinese Patients with Atopic Dermatitis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011 Jul 25 [cited 2011 Aug 17]; Retrieved from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21790526

43. Robert LM, Jenny K, Dieter M. *Innate and adaptive immunity of th skin.* FitZpatrick s Dermatology in Internal Medicine 7th edition. McGraw-Hill; 2008. p. 95–114.

44. Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 Oct;10(5):463–8.

45. Banfield CC, Callard RE, Harper JI. The role of cutaneous dendritic cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2001 May;144(5):940–6.

46. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schöpf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut AG, Ruzicka T, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol. Today.* 1998 Aug;19(8):359–61.

47. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2002 Oct 10;347(15):1151–60.

48. Mrabet-Dahbi S, Maurer M. Innate immunity in atopic dermatitis. *Curr. Probl. Dermatol.* 2011;41:104–11.

49. Kuhlman M, Joiner K, Ezekowitz RA. The human mannose-binding protein functions as an opsonin. *J. Exp. Med.* 1989 May 1;169(5):1733–45.

50. Matsushita M, Fujita T. Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. *J. Exp. Med.* 1992 Dec 1;176(6):1497–502.

51. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J. Immunol.* 2003 Mar 1;170(5):2274–8.

52. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schittek B, Garbe C, Gallo RL. Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2002 Nov;119(5):1090–5.

53. Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L, et al. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood.* 2000 Nov 1;96(9):3086–93.

54. Schauber J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 Aug;122(2):261–6.

55. Witkowska D, Bartyś A, Gamian A. *[Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics]*. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2008;62:694–707.

56. Liu AY, Destoumieux D, Wong AV, Park CH, Valore EV, Liu L, et al. Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *J. Invest. Dermatol.* 2002 Feb;118(2):275–81.

57. Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, Jones JF, Wong C, Streib JE, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity.* 2006 Mar;24(3):341–8.

58. Hata TR, Gallo RL. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2008 Jun;27(2):144–50.

59. Peric M, Koglin S, Ruzicka T, Schauber J. *[Cathelicidins: multifunctional defense molecules of the skin]*. Dtsch. Med. Wochenschr. 2009 Jan;134(1-2):35–8.

60. Lin Y-T, Wang C-T, Chiang B-L. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Dec;33(3):167–77.

61. Williams RE, Gibson AG, Aitchison TC, Lever R, Mackie RM. Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1990 Oct;123(4):493–501.

62. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy.* 2001 May;56(5):403–11.

63. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998 Mar;101(3):E8.

64. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001 Aug;108(2):269–74.

65. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD003871.

66. Donald YM Leung PY ong. *Role of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis*. Atopic Dermatitis. second. informa healthcare; p. 309–19.

67. Lübbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(9):641–54.

68. Kedzierska A, Kapińska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M, Wójcik K, Kedzierska J. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in Staphylococcus aureus strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. *Br. J. Dermatol.* 2008 Dec;159(6):1290–9.

69. Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol*. 2006 Oct;155(4):680–7.

70. Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J. Invest. Dermatol.* 1999 Feb;112(2):171–6.

71. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000 Apr;105(4):782–7.

72. Ou L-S, Goleva E, Hall C, Leung DYM. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. J. Allergy Clin. Immunol. 2004 Apr;113(4):756–63.

73. Hauk PJ, Leung DY. Tacrolimus (FK506): new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001 Feb;107(2):391–2.

74. Travers JB, Kozman A, Mousdicas N, Saha C, Landis M, Al-Hassani M, et al. Infected atopic dermatitis lesions contain pharmacologic amounts of lipoteichoic acid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 Jan;125(1):146–152.e1–2.

75. Otto M. Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Rev Dermatol.* 2010 Apr;5(2):183–95.

76. Matsubara M, Harada D, Manabe H, Hasegawa K. Staphylococcus aureus peptidoglycan stimulates granulocyte macrophage colony-stimulating factor production from human epidermal keratinocytes via mitogen-activated protein kinases. *FEBS Lett.* 2004 May 21;566(1-3):195–200.

77. Matsui K, Nishikawa A. Lipoteichoic acid from Staphylococcus aureus enhances allergen-specific immunoglobulin E production in mice. *Clin. Exp. Allergy*. 2003 Jun;33(6):842–8.

78. Hanifin JM. *Defining atopic dermatitis and assessing its impact: seeking simplified, inclusive and internationally applicable criteria*. Oregon; 2001.

79. Ersser SJ, Latter S, Sibley A, Satherley PA, Welbourne S. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD004054.

80. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp. Dermatol*. 2001 Feb;10(1):11–8.

81. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1989;144:13–4.

82. Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr. Probl. Dermatol.* 2011;41:149–55.

83. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007 Dec;120(6):1389–98.

84. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 May;20(5):534–41.

85. Juenger M, Ladwig A, Staecker S, Arnold A, Kramer A, Daeschlein G, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Curr Med Res Opin.* 2006 Apr;22(4):739–50.

86. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schäfer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce Staphylococcus aureus colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* (Basel). 2003;207(1):15–21.

87. Wohlrab J, Jost G, Abeck D. Antiseptic efficacy of a low-dosed topical triclosan/chlorhexidine combination therapy in atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2007;20(2):71–6.

88. Hung S-H, Lin Y-T, Chu C-Y, Lee C-C, Liang T-C, Yang Y-H, et al. Staphylococcus colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. Ann. *Allergy Asthma Immunol.* 2007 Jan;98(1):51–6.

89. Xhauflaire-Uhoda E, Thirion L, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Comparative effect of tacrolimus and betamethasone valerate on the passive sustainable hydration of the stratum corneum in atopic dermatitis. *Dermatology* (Basel). 2007;214(4):328–32.

90. Leenutaphong V, Kulthanan K, Wattanakrai P, Ophaswongse S. Clinical practical use for topical steroid usage. *Thai J Dermatol.* 2000;16:204–8.

91. Bae BG, Oh SH, Park CO, Noh S, Noh JY, Kim KR, et al. Progressive Muscle Relaxation Therapy for Atopic Dermatitis: Objective Assessment of Efficacy. *Acta Dermato-Venereologica* [Internet]. 2011 Aug 31 [cited 2011 Sep 10]; Retrieved from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879233

92. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001 Oct;45(4):520–7.

93. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics.* 2008 Oct;122(4):812–24.

94. von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann H-E, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003 Mar;111(3):533–40.

95. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Aug;15(4):291–307.

96. Anderson PC, Dinulos JG. Atopic dermatitis and alternative management strategies. Curr. Opin. *Pediatr.* 2009 Feb;21(1):131–8.

97. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy.* 2000 Nov;30(11):1604–10.

98. Kay J, Gawkrodger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994 Jan;30(1):35–9.

99. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004 May;113(5):925–31.

100. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol. 2005 Apr;52(4):579–82.

101. Blackman MR 1. CP, Cragg G, Levine M, Moss J. Encyclopedia of dietary supplements 2005.

102. ศิริวรรณ สุทธจิตต์. สารกลุ่มวิตามินดี. *คู่มือสุขภาพเกี่ยวกับวิตามิน.* The Knowledge Center; 2005. p. 93–121.

103. Lips P. Vitamin D physiology. Prog. Biophys. Mol. Biol. 2006 Sep;92(1):4–8.

104. Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma. *Endocrinology*. 1989 Feb;124(2):655–60.

105. Larry A. Greenbaum. *Rickets and Hypervitaminosis D.* Nelson Textbook of Pediatrics 18th Edition. 18th ed Elsevier; 2008. p. 49–58.

106. van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr. Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S125–134.

107. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Nov;89(11):5387–91.

108. Binkley N, Gemar D, Woods A. Effect of vitamin D2 or vitamin D3 supplementation on serum 25OHD. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):350.

109. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Mar;93(3):677–81.

110. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009 Aug;15(5):438–49.

111. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam. Horm.* 2011;86:307–25.

112. Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam. Horm*. 2011;86:217–37.

113. Zold E, Barta Z, Bodolay E. Vitamin D deficiency and connective tissue disease. *Vitam. Horm.* 2011;86:261–86.

114. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1142–52.

115. Casey CF, Slawson DC, Neal LR. VItamin D supplementation in infants, children, and adolescents. *Am Fam Physician*. 2010 Mar 15;81(6):745–8.

116. Ströhle A. [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. *Med Monatsschr Pharm.* 2011 Aug;34(8):291–8.

117. Laurie A Minarich MD, Janet H. Silverstein MD. *Vitamin D update and Institute of Medicine recommendations* [Internet]. 2011 [cited 2011 Sep 11]. Retrieved from: http://www.modernmedicine.com/modernmedicine/Modern+Medicine+Now/Vitamin-D-update-and-Institute-of-Medicine-recomme/ArticleStandard/Article/detail/713596

118. Dawson-Hughes B. A revised clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Jul;93(7):2463–5.

119. Heaney RP. Barriers to optimizing vitamin D3 intake for the elderly. *J. Nutr.* 2006 Apr;136(4):1123–5.

120. Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1735S–9S.

121. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J. Nutr.* 2006 Apr;136(4):1117–22.

122. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005 Oct;97(1-2):13–9.

123. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007 Jan;85(1):6–18.

124. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jan;96(1):53–8.

125. Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intake for vitamin d: where do we go here? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Oct;96(10):2987–96.

126. Herrmann M, Harwood T, Gaston-Parry O, Kouzios D, Wong T, Lih A, et al. A new quantitative LC tandem mass spectrometry assay for serum 25-hydroxy vitamin D. *Steroids*. 2010 Dec 12;75(13-14):1106–12.

127. Mark A. Sperling. Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Saunders; 2008.

128. Matheson EM, Mainous AG 3rd, Hueston WJ, Diaz VA, Everett CJ. Vitamin D and methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal carriage. Scand. *J. Infect. Dis*. 2010 Jul;42(6-7):455–60.

129. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;43(3):81–8.

130. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol. Metab. *Clin. North Am.* 2010 Jun;39(2):365–379, table of contents.

131. Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatol Ther.* 2010 Feb;23(1):13–22.

132. Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schauber J. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol.* 2011 Jan;3(1):18–22.

133. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Jul;19(4):383–8.

134. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol.* 2001 Nov 1;167(9):4974–80.

135. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010 Aug;30(3):397–409.

136. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Ruzicka T, Schauber J. Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D3. *Arch. Dermatol. Res.* 2010 Aug;302(6):401–8.

137. Dorschner RA, Pestonjamasp VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A Streptococcus. *J. Invest. Dermatol.* 2001 Jul;117(1):91–7.

138. Wang T-T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004 Sep 1;173(5):2909–12.

139. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.* 2005 Jul;19(9):1067–77.

140. Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, Hammarsjo A, Törmä H, Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J. Invest. Dermatol*. 2005 May;124(5):1080–2.

141. Schauber J, Oda Y, Büchau AS, Yun Q-C, Steinmeyer A, Zügel U, et al. Histone acetylation in keratinocytes enables control of the expression of cathelicidin and CD14 by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J. Invest. Dermatol.* 2008 Apr;128(4):816–24.

142. Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J. Clin. Invest.* 2007 Mar;117(3):803–11.

143. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006 Mar 24;311(5768):1770–3.

144. Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells-from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem. Photobiol.* 2008 Feb;84(1):10–8.

145. Gläser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schröder JM, et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009 May;123(5):1117–23.

ภาคผนวก

แบบ วจ. 03/2554

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

สำหรับผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถแสดงความยินยอมได้ด้วยตนเอง

เขียนที่ ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

วันที่.....

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....หมู่ที่.....

ซอย.....ถนน.....แขวง/ตำบล..... .....

เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

เป็นผู้มีอำนาจกระทำการแทนนาย/นาง/นางสาว/เด็กชาย/เด็กหญิง.....

มีความเกี่ยวข้องเป็น.....

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของนายแพทย์สรรเสริญ หัวใจ และรองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนตรี อุดมเพทายกุล เรื่อง **การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง**

ข้อ 2. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจโดยมิได้มีการบังคับขู่เข็ญหลอกลวงแต่ประการใดและจะให้ความร่วมมือในการวิจัยทุกประการ

ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นรวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยโดยละเอียดแล้วจากเอกสารคำอธิบายโครงการวิจัย

ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับจะเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่าหากมีอันตรายใดๆอันเกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าวข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลจากคณะผู้วิจัยโดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและจะได้รับค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าวตลอดจนมีสิทธิ์ได้รับค่าทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามสมควร

ข้อ 6. ข้าพเจ้าได้รับทราบแล้วว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์บอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้และการบอกเลิกโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อการดูแลรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้อ 7. นายแพทย์สรรเสริญ หัวใจ หัวหน้าโครงการวิจัยได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่างๆ ของโครงการตลอดจน ประโยชน์ของการวิจัยรวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่างๆที่อาจจะเกิดขึ้นในการเข้าร่วมโครงการนี้ให้ข้าพเจ้าทราบและตกลงรับผิดชอบตามคำรับรองในข้อ 5 ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้วเห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้าจึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญพร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ.....

ผู้ยินยอม

(.....)

ลงชื่อ.....

หัวหน้าโครงการวิจัย

(..... ..)

ลงชื่อ.....

พยาน

(.....)

ลงชื่อ.....

พยาน

(.....)

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล……..

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

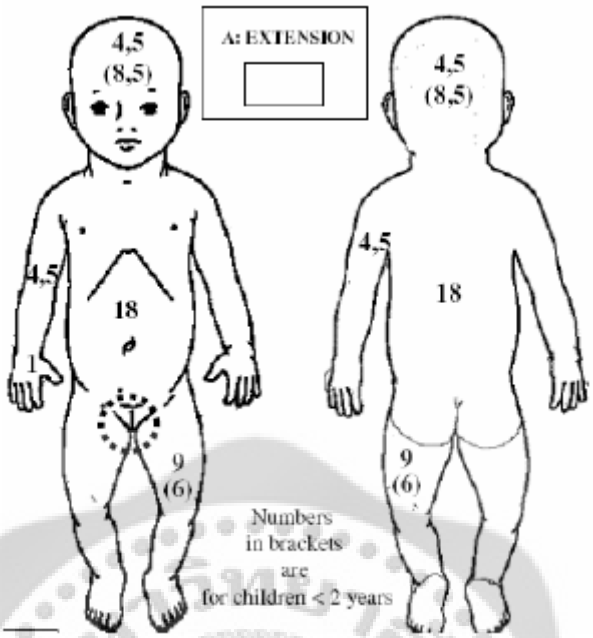
เรื่อง การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (Patient demographic information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. วัน/ เดือน/ปี ที่เก็บข้อมูล…… Date
2. ชื่อ/ นามสกุล…….. Name
3. Hospital Number …….. HN
4. บ้านเลขที่…… Address
5. เบอร์โทรศัพท์…..... Phone number
6. เพศ…..1. ชาย……. 2. หญิง Sex
7. อายุ……ปี Age
8. โรคประจำตัว โรคตับ โรคไต (8.1) มี..... (8.2) ไม่มี.....
9. ประวัติการใช้ topical steroid (9.1) มี..... (9.2) ไม่มี.....
10. ประวัติการใช้ systemic steroid หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ (10.1) มี..... (10.2) ไม่มี.....
11. ประวัติการใช้ยาหรือวิตามินเสริมเป็นประจำ (11.1) มี..... (11.2) ไม่มี.....
12. สารที่ใช้ทำความสะอาดผิว (12.1) มี..... (12.2) ไม่มี.....

ตรวจร่างกาย



1. SCORAD: A=extension: week 0 ..... week 2…….. week 4

B=intensity: week 0 ..... week 2……week 4

Criteria	Intensity	Week 0	Week 2	Week 4
Erythema				
Edema/papules				
Oozing/crusts				
Excoriations				
Lichenification				
Dryness				

(0= absent, 1= mild, 2= moderate, 3= severe)

C= Subjective symptoms

Prutitus (0-10) week 0.....week 2……week 4

Loss of sleep (0-10) week 0..... week 2……week 4

Total: SCORAD= A/5+ 7(B/2) + C= week 0 .....week 2……week 4

2. Objective measurement

2.1 skin hydration by Corneometer®

2.2. erythema index/ redness by Mexameter®

3. Infection on-top lesions มี..... ไม่มี.....

4. *Staphylococcus aureus* colonization week 0.....week 2……week 4

5. ปริมาณยาที่เหลือ ……. (ml)

6. ผลข้างเคียง เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน เบื่ออาหาร ปัสสาวะมากผิดปกติและบ่อย กล้ามเนื้อไม่มีแรงรู้สึกเหนื่อยอ่อนเพลีย มี.....ไม่มี.....

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรัง ที่พบได้บ่อยในวัยเด็กซึ่งจะมีอาการผิวหนังแห้งเป็นขุย อักเสบแดง และคันมาก มักเป็นๆ หายๆ ส่วนใหญ่จะเป็นมาตั้งแต่ทารก แต่จะดีขึ้นเมื่อโตเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ แต่มีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่หายและยังมีอาการเรื้อรังต่อไปจนโต สาเหตุของโรคไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากกรรมพันธุ์และมีสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้นให้ผื่นรุนแรงขึ้น

ตัวกระตุ้น

1. ผิวแห้ง
2. การอาบน้ำผิดวิธี
3. เหงื่อ
4. สารระคายเคืองต่างๆ เช่น ผ้าเนื้อหนาหรือสาก ผ้าไนล่อน ผ้าขนสัตว์ ผงซักฟอก น้ำยาปรับผ้านุ่ม สบู่และแป้งบางชนิด หรือผลิตภัณฑ์ที่มีน้ำหอม เป็นต้น
5. การเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ เช่น ความเครียด ความวิตกกังวล
6. อากาศร้อน หรือหนาวเกินไป
7. การติดเชื้อ

ข้อแนะนำเพื่อการควบคุมอาการผื่นภูมิแพ้

การหลีกเลี่ยงสารที่ก่อให้เกิดการแพ้ และตัวกระตุ้น เป็นสิ่งสำคัญที่สุดผู้ปกครองควรสังเกตผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เพื่อหาปัจจัยกระตุ้นข้างต้น แล้วหลีกเลี่ยงสิ่งนั้น

การเลือกสารให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง

- ควรเลือกชนิดที่ไม่มีน้ำหอม
- ควรทาหลังจากอาบน้ำเสร็จภายใน 3 นาที

การอาบน้ำอย่างถูกวิธี

- ควรใช้เวลาอาบน้ำ 5-10 นาทีก็พอ
- ไม่ควรอาบน้ำที่ร้อนจัด
- ควรใช้สบู่เหลวสูตรอ่อนโยน

เสื้อผ้าที่เหมาะสม

- เสื้อผ้าเนื้อนิ่ม และใส่สบาย เช่น ผ้าฝ้าย
- ซักเสื้อผ้าใหม่ก่อนสวมใส่
- ไม่ใช้ผงซักฟอกที่มีสูตรน้ำหอม

หมั่นตัดเล็บให้สั้น เพื่อป้องกันอันตรายต่อผิวขณะเกา สำหรับเด็กอ่อนแนะนำให้ใส่ถุงมือขณะนอนเพื่อป้องกันการเกาขณะหลับ

ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	นายสรรเสริญ หัวใจ
วันเดือนปีเกิด	28 กุมภาพันธ์ 2523
สถานที่เกิด	อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	518/72 เดอะรูมคอนโดมิเนียม ซอยลาดพร้าว 32 ถ. ลาดพร้าว แขวงจันทรเกษม เขตจตุจักร กรุงเทพมหานคร 10900
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	-
สถานที่ทำงานในปัจจุบัน	ศูนย์ผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ประวัติการศึกษา

พ.ศ.2538	มัธยมศึกษาตอนต้นจากโรงเรียนสาธิตมหาวิทยาลัยขอนแก่น
พ.ศ. 2541	มัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา
พ.ศ. 2547	แพทยศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
พ.ศ. 2552	วุฒิบัตรกุมารเวชศาสตร์
พ.ศ. 2555	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา