

การศึกษาเปรียบเทียบปฏิบัติการทดสอบภูมิแพ้ที่เกิดและปริมาณที่เกิดในปัสสาวะ
ระหว่างผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารที่เกิดที่รับประทานคีเลต ซิงค์และยาหลอก

ปริญญานิพนธ์

ของ

แพทย์หญิง สวรริน รักบัว

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2550

การศึกษาเปรียบเทียบปฏิบัติการทดสอบภูมิแพ้ชนิดเกิดและปริมาณชนิดเกิดในปัสสาวะ
ระหว่างผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารชนิดเกิดที่รับประทานคีเลต ซิงค์ และ ยาหลอก

ปริญญานิพนธ์

ของ

แพทย์หญิง สวรริน รักบัว

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2550

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาเปรียบเทียบปฏิบัติการทดสอบภูมิแพ้ชนิดและปริมาณชนิดในปัสสาวะ
ระหว่างผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารชนิดที่รับประทานคือเลต ซิงค์ และ ยาหลอก

ปริญญานิพนธ์
ของ
แพทย์หญิง สวรริน รักบัว

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

พฤษภาคม 2550

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

สวริน รักบัว.(2550). การศึกษาเปรียบเทียบปฏิกิริยาการทดสอบภูมิแพ้ชนิดเกิดและปริมาณชนิดเกิดใน
ปัสสาวะระหว่างผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารชนิดเกิดที่รับประทานคีเลต ซิงค์และยาหลอก ปริญญา
นิพนธ์ วท.ม.(ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ,
คณะกรรมการควบคุม: รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล, ศาสตราจารย์
นายแพทย์ ปิติ พลังวชิรา.

ภูมิหลัง: โรคผื่นแพ้สัมผัสสารชนิดเกิดเป็นโรคที่พบบ่อย อาการเรื้อรัง การรักษามาตรฐานมี
เพียงรักษาตามอาการและแนวทางอื่นคือให้ยาเพิ่มการขับโลหะชนิดเกิดออกจากร่างกาย โดยให้
รับประทานยาไดซัลไฟแรม ซึ่งผลการรักษาค่อนข้างดีแต่มีผลเป็นพิษต่อดับ จึงไม่นิยมใช้ ปัจจุบันมีการ
ใช้ยาที่มีแร่ธาตุสังกะสีในรูปของ ซิงค์ ซัลเฟต มารักษาโรคนี้เป็นยาที่ปลอดภัย ได้ผลการรักษาค่อนข้าง
ดี แต่มีการทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อยและไม่มีกลุ่มควบคุม จึงไม่สามารถสรุปผลการรักษาได้
อย่างชัดเจน

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาที่มีแร่ธาตุสังกะสีในรูป คีเลต ซิงค์ใน
ผู้ป่วยโรคผื่นแพ้สัมผัสโลหะชนิดเกิด เทียบกับยาหลอกโดยประเมินจากการทำ patch test และ ระดับ
โลหะชนิดเกิดในปัสสาวะ

วิธีการวิจัย: ผู้ป่วยโรคผื่นแพ้สัมผัสโลหะชนิดเกิด30รายที่ได้รับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังแบ่งเป็น
2 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คน นำมาสุ่มเลือกยาที่ใช้ในการรักษา คือ คีเลต ซิงค์45 มิลลิกรัมต่อวัน(1 เม็ด
วันละ 3 ครั้ง) และยาหลอก โดยรับประทานยา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกคนได้รับการทดสอบ Patch test
ด้วย 5% nickel sulfate อ่านผลตามระบบICDRGและเก็บปัสสาวะเพื่อส่งตรวจระดับโลหะชนิดเกิดด้วย
วิธี Atomic absorption Spectrophotometry (VARIAN 220Z) ก่อนและหลังการรักษา นอกจากนี้ยัง
มีการสุ่มเจาะเลือดในผู้ป่วย กลุ่มละ 2 รายเพื่อตรวจวัดระดับโลหะชนิดเกิดในเลือดเพื่อหาระดับ
ความสัมพันธ์ของระดับโลหะชนิดเกิดในเลือดและปัสสาวะและประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยทั้งหมด
ด้วยแบบสอบถาม ที่ 2 และ 4 สัปดาห์ สถิติที่ใช้ในการประเมินผล ใช้ chi square test สำหรับเปรียบเทียบ
ผล patch test และ unpaired t-test สำหรับเปรียบเทียบระดับโลหะชนิดเกิดในปัสสาวะ

ผลการทดลอง: หลังสิ้นสุดการรักษา ผู้ป่วย 93.33% มีผล Patch test reaction ลดลงอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$)เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ผลของระดับโลหะชนิดเกิดในปัสสาวะ
ทั้งสองกลุ่มเพิ่มขึ้นแต่ไม่แตกต่างทางสถิติ (Zinc $p=0.608$, Placebo $p=0.565$)และผลของระดับ
โลหะชนิดเกิดในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และไม่สัมพันธ์กับระดับ

โลหะหนักเกิดในปัสสาวะเนื่องจากสุ่มเจาะในผู้ป่วยจำนวนน้อยจึงไม่สามารถเปรียบเทียบทางสถิติได้ ผลข้างเคียงจากการตอบแบบสอบถามคือผู้ป่วยที่ได้รับยาซีเลต ซิงค์ มีอาการ คลื่นไส้ (10%) และ diarrhea (6.6%) โดยจะเป็นเฉพาะช่วงแรกที่ได้รับประทานยา

สรุป: ซีเลต ซิงค์ เป็นยาที่สามารถใช้ในการรักษาโรคผื่นแพ้สัมผัสสารหนักเกิดได้ดี สามารถลดปฏิกิริยา patch test ได้ และสามารถใช้ในการรักษาร่วมกับการรักษามาตรฐานในปัจจุบันได้ โดยมีผลข้างเคียงน้อย การประเมินผลการรักษาสามารถทำได้โดย patch test ซึ่งทำได้ง่ายและบ่งบอกถึงผลการรักษาได้ดีกว่าการตรวจระดับหนักเกิดในปัสสาวะ

COMPARATIVE STUDY IN NICKEL PATCH TEST REACTION AND URINE NICKEL LEVEL IN
NICKEL CONTACT DERMATITIS PATIENTS BETWEEN CHELATED ZINC AND PLACEBO

AN ABSTRACT
BY
SAWARIN RUCKBUA

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

Sawarin Ruckbua.(2007). *Comparative study of nickel patch test reaction and urine nickel level in nickel contact dermatitis patients treated with chelated zinc and placebo.*
Master thesis, M.S.(Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Assoc.Prof. Montree Udompataikul, Prof.Piti Palungwachira.

Background : Contact dermatitis from nickel is a common form of allergic contact dermatitis and its history is often chronic. The standard treatment is supportive and another alternative way is the use of oral chelating drug. Disulfiram(Antabuse) has successfully been used in the treatment of severe nickel dermatitis to a certain extent, but its major side-effect is liver toxicity. Recently, studies have shown that zinc in the form of zinc sulfate played an integral role in the treatment with satisfactory results. Those studies, however, were conducted with a small sample size and no control group was included in the studies. The studies then may not provide valid results.

Objective: To compare the patch test reaction and the urine nickel level in nickel contact dermatitis patients treated with chelated zinc and control

Method: 30 Thai patients with nickel contact dermatitis were double-blind and randomly divided into 2 groups. The treatment group was given chelated zinc 45 mg/day in three divided doses whereas the control group was provided with a placebo, each of which lasted for 4 weeks. Clinical outcomes were evaluated before and at the end of the treatment by the patch test with 5% nickel sulfate in petrolatum which was interpreted by the ICDRG system . The level of urine nickel concentration was measured at baseline and after treatment. Two patients from each group were randomly selected to measure the level of serum zinc concentration to determine the correlation of urine and serum nickel. The patient satisfaction questionnaires were first administered at the end of the second week, and again at the end of the treatment. A chi square was used to compare patch test reactions between the two groups, while an unpaired t-test was used to compare urine nickel levels between the groups.

Results: The significant improvement of patch test reactions after 4 weeks of the treatment period was observed among 93.33% of the patients in the zinc treatment group compared to those in the control group ($P=0.001$). However, the urine nickel levels of the patients in both groups were increased, but no statistical significance was found (zinc $p = 0.608$, control $p = 0.565$). The level of serum nickel concentration of the zinc treatment

group was higher than that of the control group, but no correlation between urine and serum nickel levels was found. This may be because the level of serum nickel concentration was randomly examined among a small number of patients in the zinc treatment group. Mild reversible side-effects of nausea (10%) and diarrhea (6.6%) were found based on the results of the questionnaires

Conclusion: Short course of chelated zinc therapy can be considered a good option in the treatment of nickel contact dermatitis, and it can be used along with the standard treatment with few reversible side effects. The investigation of urine nickel level is not the good indicator of the treatment. The patch test is preferable to perform and shows the effectiveness of the treatment.

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ ศาสตราจารย์นายแพทย์ ปิติ พลังวชิรา กรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์ที่ได้ให้คำปรึกษาแก่ผู้วิจัยตลอดการวิจัย และแนะนำแนวทางการอภิปรายและสรุปผลตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยครั้งนี้อย่างใกล้ชิด เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด รวมถึงแนะนำข้อมูลต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัยตลอดมา

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นิตยา ไตรภิญโญภาพ กรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำและเสนอแนะสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น และขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์ ที่กรุณาร่วมเป็นกรรมการสอบปากเปล่าวิทยานิพนธ์ตลอดจนให้คำแนะนำแก้ไขวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณ คุณ ลำไย ม่วงกล้วย พยาบาลประจำศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒที่ให้ความช่วยเหลือ นัดหมายผู้ป่วย ตลอดจนให้คำแนะนำผู้ป่วยตลอดการวิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์ผิวหนัง และเพื่อน ๆ แพทย์ทุกท่านที่ให้คำปรึกษาและช่วยเหลือผู้วิจัยโดยตลอด รวมถึง อาจารย์ณัฐฐา เหมินทร์สำหรับ การที่ช่วยเหลือในด้านต่างๆและทำให้งานวิจัยออกมาสำเร็จด้วยดี

ท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดาและครอบครัว ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษารวมถึงขอบคุณ นายแพทย์พูลเกียรติ สุขนวลวิช ผู้ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับหัวข้องานวิจัยนี้และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยโดยตลอดจนสำเร็จการศึกษา

แพทย์หญิง สวริน รักบัว

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย.....	2
ความสำคัญของการวิจัย.....	2
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
สมมุติฐานในการวิจัย.....	3
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
โรคผื่นแพ้สัมผัส.....	4
การทดสอบ Patch Test.....	10
โรคผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิล.....	16
แร่ธาตุสังกะสี(Zinc).....	19
ซิงค์ อะมิโน แอซิด คีเลต.....	26
การวิเคราะห์หาปริมาณโลหะนิกเกิล ในตัวอย่างชีวภาพ.....	29
3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	31
กลุ่มเป้าหมาย.....	31
อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	31
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	31
ขั้นตอนการวิจัย	32
การประเมินผล.....	32
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	33
4 ผลการวิจัย.....	34
ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	34
ผลการทดลองและการเปรียบเทียบทางสถิติ.....	41

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	47
อภิปรายผล.....	53
สรุป.....	56
ข้อเสนอแนะ.....	57
บรรณานุกรม.....	58
ภาคผนวก.....	65
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	72

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 สารที่ใช้ทดสอบใน Standard patch test.....	12
2 การแปลผล Patch test	13
3 สารที่มีโลหะนิกเกิลเป็นส่วนประกอบ.....	17
4 อาหารที่มีแร่ธาตุสังกะสี.....	20
5 ขนาดของแร่ธาตุสังกะสีที่แนะนำให้รับประทานต่อวัน.....	21
6 ระดับสูงสุดของแร่ธาตุสังกะสี ที่รับประทานได้โดยไม่เกิดพิษ.....	24
7 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วย	32
8 ข้อมูลบริเวณรอยโรคผื่นแพ้สัมผัสของผู้ป่วย.....	37
9 สาเหตุของโลหะที่ทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัสสารนิกเกิล.....	37
10 ระยะเวลาที่เป็นโรคผื่นแพ้สัมผัสนิกเกิล.....	38
11 โรคประจำตัวของผู้ป่วย.....	38
12 ผลการทำทดสอบ Patch Test ในกลุ่มผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารนิกเกิล.....	39
13 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาผลของ patch test	41
14 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์ผลของ Patch test	42
15 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของระดับนิกเกิลในปัสสาวะ.....	43
16 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของระดับนิกเกิลในปัสสาวะ.....	44
17 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์ของระดับนิกเกิลในปัสสาวะ.....	45
18 ระดับนิกเกิลในเลือดของผู้ป่วย.....	45

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 ระยะกระตุ้น (Induction phase).....	6
2 ระยะเกิดปฏิกิริยา (Eliciting phase)	7
3 โครงสร้างของ metal amino acid chelates.....	49
4 กระบวนการการดูดซึมของโลหะ.....	50
5 ภาพผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิล.....	72
6 ผลการทดสอบ patch test เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา.....	72

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

โรคผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิล (Nickel contact dermatitis) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มารักษาในหน่วยโรคผิวหนัง เป็นโรคที่มีปัญหาในการรักษาบ้างพอสมควร เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการผื่นผิวหนังอักเสบหลังจากการสัมผัสโลหะนิกเกิล ซึ่งพบมากในวัสดุที่ผู้ป่วยใช้ในชีวิตประจำวัน โดยเป็นส่วนประกอบของเครื่องประดับต่างๆ เช่น สร้อย ตุ้มหู นาฬิกา กระดุมที่เป็นโลหะ หัวเข็มขัด หรือโลหะที่เป็นเครื่องใช้ในครัวเรือน เป็นต้น หลังจากสัมผัสผู้ป่วยจะมีอาการคัน และเกิดผื่นแพ้บริเวณที่สัมผัสสาร เมื่อเข้ารับการรักษาอาการจะดีขึ้นแต่ไม่นานมักจะเป็นขึ้นมาใหม่เพราะบางครั้งไม่สามารถหลีกเลี่ยงสารที่แพ้ได้⁽¹⁾ ทำให้ผู้ป่วยต้องมาโรงพยาบาลบ่อยครั้ง และรู้สึกว่าโรคนี้เป็นโรคเรื้อรังรบกวนชีวิตประจำวันเป็นอย่างมาก

แพทย์สามารถสืบหาสาเหตุของสารที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดอาการแพ้จากการซักประวัติถึง การสัมผัสสาร ตรวจร่างกาย และ ตรวจทดสอบด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิลที่ผิวหนัง (Patch test) การรักษาทำได้แต่เพียงการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ แต่ยังไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคได้นอกจากการหลีกเลี่ยงสารที่แพ้เท่านั้น ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ทราบว่าสาเหตุการทำให้เกิดอาการผื่นแพ้คืออะไร เพราะบางครั้งหลีกเลี่ยงสารที่น่าจะเป็นสาเหตุของการแพ้ตามที่แพทย์แนะนำแล้ว การเกิดผื่นก็ยังเป็นอยู่เพราะบางครั้งโลหะนิกเกิลก็แฝงอยู่ในสารบางอย่างที่ไม่น่าจะมี เช่น สีทาเปลือกตา หรือโทรศัพท์มือถือเป็นต้น และในประเทศไทย การให้ข้อมูลแก่ผู้บริโภคในด้านนี้ยังมีไม่มากนัก

การรักษาผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิลด้วยยา ยังไม่มีการรักษาโดยเฉพาะเจาะจง นอกจากการรักษาตามอาการด้วยยาสเตียรอยด์และสารให้ความชุ่มชื้นเป็นต้น ปัจจุบันแพทย์พยายามหาแนวทางการรักษาอื่น ๆ โดยจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบว่ามีการใช้ยา ไดซัลไฟรัม (Disulfiram) ซึ่งเป็นสารที่สามารถจับกับโลหะนิกเกิลและลดระดับโลหะนิกเกิลในร่างกายซึ่งได้ผลค่อนข้างดีแต่มีผลข้างเคียงเป็นพิษต่อตับ ทำให้ไม่สามารถใช้เป็นยาที่รักษาเป็นแนวทางมาตรฐานในปัจจุบัน⁽²⁾

เมื่อได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับบทบาทของแร่ธาตุสังกะสี กับอาการแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิล คือมีการใช้ในการรักษาผู้ป่วย โดยให้รับประทาน ซิงค์ ซัลเฟต (Zinc sulfate) ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 30 วัน คิดเป็นแร่ธาตุสังกะสีปริมาณ 68.19 มิลลิกรัมต่อวัน ผลจาก

การศึกษา พบว่า อาการผู้ป่วยที่มีอาการผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิล ดีขึ้นหรือในบางรายหายดี ปฏิริยาทางผิวหนังจากการทำการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิลที่ผิวหนังลดลง และอาการผื่นคันบริเวณที่สัมผัสโลหะนิกเกิล หายไปหลังการรักษาเพียง 2-3 วัน นอกจากนี้ยังตรวจปริมาณโลหะนิกเกิลในปัสสาวะพบว่าปริมาณต่ำลง เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณก่อนรับประทานยา⁽³⁾ แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยจำนวนน้อย ไม่มีกลุ่มควบคุม (Control group) และไม่ได้วัดปริมาณโลหะนิกเกิลในปัสสาวะทุกราย ผลที่ได้จึงไม่สามารถเชื่อถือและนำไปใช้อ้างอิงในการรักษาเป็นแนวทางมาตรฐานได้

จากข้อมูลที่ได้มาทั้งหมดทำให้เกิดแนวคิดในการวิจัยครั้งนี้ขึ้น โดยมุ่งเน้นในการวัดปฏิริยาของผิวหนังจากการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิลที่ผิวหนัง โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการกินยาซีเลตซิงค์ (Chelated zinc) ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของแร่ธาตุสังกะสีนอกจากซิงค์ ซัลเฟตโดยมีข้อดีกว่าคือไม่มีปัจจัยอื่นรบกวนการดูดซึมเหมือนในซิงค์ ซัลเฟตและซิงค์ในรูปแบบเกลือชนิดอื่น⁽⁴⁻⁶⁾ และมุ่งหาความแตกต่างระหว่างระดับของโลหะนิกเกิล ในปัสสาวะของผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิล ที่ได้รับการรักษาด้วยซีเลตซิงค์ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (Placebo) เพื่อหาบทบาทของ ซีเลตซิงค์ ในการลดระดับโลหะนิกเกิลในร่างกายผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลที่ได้น่าจะเป็นประโยชน์ทั้งในแง่ของการเป็นแนวทางใหม่ในการรักษาผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิลต่อไป

ความมุ่งหมายของการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ตั้งความมุ่งหมายไว้ดังนี้

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปฏิริยาของผิวหนังจากการแพ้โลหะนิกเกิล ในผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิลโดยเทียบระหว่างผู้ป่วยที่รับประทานยาซีเลตซิงค์ เทียบกับยาหลอก
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับโลหะนิกเกิลในปัสสาวะของผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิลในผู้ป่วยที่รับประทานยาซีเลตซิงค์ เทียบกับยาหลอก

ความสำคัญของการวิจัย

ในการวิจัยนี้จะทำให้ทราบถึงผลของยา ซีเลตซิงค์ ในการรักษาผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิล ซึ่งข้อมูลที่ได้จะมีความสำคัญต่อแนวทางการรักษาโรคในปัจจุบันเพราะเป็นโรคที่พบได้บ่อย และการเกิดซ้ำสูงเนื่องจากมีวัสดุมากมายในชีวิตประจำวันที่มีส่วนประกอบของโลหะนิกเกิล การรักษา มีเพียงรักษาตามอาการและเลี่ยงการสัมผัสเท่านั้น และมีบางสถาบัน ที่ใช้ยานี้ในการรักษาโรคแต่ก็ยังไม่เป็นแนวทางมาตรฐาน หากยา ซีเลตซิงค์ ทำให้โลหะนิกเกิลในร่างกายลดลง โดยวัดจากระดับของโลหะนิกเกิลในปัสสาวะของผู้ป่วยในกลุ่มที่รับประทานยาซีเลตซิงค์ได้ ต่ำกว่าระดับโลหะนิกเกิลของ

คนที่กินยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ หรือยา คีเลต ซิงค์ สามารถ ลดปฏิกิริยาของผิวหนังจากการแพ้โลหะ นิกเกิลได้ จะทำให้แนวทางในการรักษาโรคนี้มีมากขึ้น และสามารถใช้เป็นการรักษามาตรฐาน โดยจะ ร่วมกับการรักษาด้วยยาในปัจจุบัน หรือใช้ลดการเห่อของผื่นแพ้ ในกรณีที่ไม่สามารถเลี่ยงการสัมผัส สารนิกเกิลได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ประกอบอาชีพที่เกี่ยวข้องกับโลหะนิกเกิล นอกจากนี้ยังอาจเป็น แนวทางการทำวิจัยในการรักษาโรคอื่นที่มีภาวะระดับโลหะหนักในร่างกายสูงในแนวทางเดียวกัน

ในขณะเดียวกันหากผลการวิจัยพบว่าระดับของโลหะนิกเกิลในปัสสาวะผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัส โลหะนิกเกิลในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน จะส่งผลถึงว่า ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องให้การรักษา โดยใช้ ยา คีเลต ซิงค์ ในผู้ป่วยโรคนี้อีกเพราะไม่สามารถลดระดับโลหะนิกเกิลในร่างกาย และอาจ ส่งผลถึงการวิจัยในอนาคตที่จะหายาอื่นมาทดแทน ในการรักษาโรคนี้ต่อไป

ขอบเขตของการวิจัย

ผู้ที่มารับบริการในศูนย์ผิวหนังที่เป็นโรคผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิลโดยมีอาการขณะมารับการ รักษาหรือไม่มีอาการ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร จำนวน 30 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยาคีเลต ซิงค์ และกลุ่มที่รับประทานยาหลอก

สมมุติฐานในการวิจัย

ปฏิกิริยาของผิวหนังจากการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิลในผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิล หลังการกินยา คีเลต ซิงค์จะลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนกินยาและระดับของโลหะนิกเกิลในปัสสาวะ เมื่อวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Atomic absorption spectrophotometry ลดลงหลังกินยาโดยเทียบกับยา หลอก

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. โรคผื่นแพ้สัมผัส (Allergic contact dermatitis)
2. วิธีการทดสอบ Patch test
3. โรคผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิล (Nickel contact Dermatitis)
4. แร่ธาตุสังกะสี (Zinc)
5. ซิงค์ อะมิโน แอซิด คีเลต (Zinc amino acid chelated ,Qualimed ®)
6. เทคนิคการตรวจวัดระดับแร่ธาตุสังกะสีในปัสสาวะด้วยวิธี Atomic absorption spectrophotometry โดยเครื่อง VARIAN รุ่น 220Z

1.โรคผื่นแพ้สัมผัส (Contact dermatitis)⁽⁷⁻⁸⁾

โรคผื่นแพ้สัมผัส หมายถึงการอักเสบของผิวหนังที่เกิดเมื่อผิวหนังสัมผัสกับสารภายนอกที่เป็นสาเหตุ แบ่งตามกลไกของการเกิดผื่นออกเป็น 5 ชนิด คือ

1. ผื่นผิวหนังอักเสบจากการสัมผัส (Allergic contact dermatitis)
2. ผื่นผิวหนังอักเสบจากการระคายเคือง (Irritant contact dermatitis)
3. ผื่นผิวหนังอักเสบเนื่องจากพิษของสารร่วมกับแสง (Phototoxic contact dermatitis)
4. ผื่นผิวหนังอักเสบเนื่องจากแพ้สารร่วมกับแสง (Photoallergic contact dermatitis)
5. ปฏิกิริยาที่เกิดจากการสัมผัสสารอย่างฉับพลัน (Immediate contact reaction)

จากสถิติผื่นแพ้สัมผัสเป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดในจำนวนโรคผิวหนังอักเสบทั้งหมดที่ห้องตรวจโรคผิวหนัง โรงพยาบาลศิริราช พบถึงร้อยละ 6.53 ของโรคผิวหนังทั้งหมดระหว่างปี พ.ศ. 2528 - 2532 และ จากสถิติของสถาบันโรคผิวหนังระหว่างปี พ.ศ.2544-2546 มีผู้ป่วยประมาณ ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยนอกทั้งหมด เกิดได้ในทุกเพศและวัย จะพบผื่นสัมผัสจากสารก่อระคาย มากกว่าจากสารก่อภูมิแพ้โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มือ โดยสารที่พบบ่อย 3 อันดับแรกคือ Nickel sulfate, Potassium dichromate และ Fragrance mix⁽¹⁾

1.1 พยาธิสรีรวิทยาและสาเหตุ^(7, 8)

การเกิดผื่นสัมผัสเกิดจากการอักเสบของผิวหนังโดยฤทธิ์ต่างๆของสารสื่อกลาง (Mediators) ซึ่งหลั่งออกมาจากกลไกของการเกิดโรค สารที่สำคัญคือ ฮิสตามีน, Leukotriens

(LT), Platelet activating factor (PAF), Intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1), Prostaglandins (PGD), ทั้งหมดเหล่านี้จะทำให้เกิดผลคือ มีการดึงเซลล์ทั้งนิวโทรฟิล, อีโอสิโนฟิล และ มาสต์เซลล์ มาบริเวณที่อักเสบ มีการขยายตัวของหลอดเลือด มีการกระตุ้นT-lymphocyte และผลที่สุดก็เกิดการทำลายของเซลล์ลักษณะทางคลินิกมักจะเป็นผื่นผิวหนังอักเสบ

สารที่ทำให้เกิดผื่นสัมผัส ในปัจจุบันมีมากขึ้น มีมากกว่า 85,000 ชนิด ในสิ่งแวดล้อม สารส่วนมากสามารถทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังได้ในปริมาณที่มากพอ มีสารมากกว่า 2,800 ชนิด ที่พบว่าเป็นสารก่อภูมิแพ้ ดังนั้นการเกิดผื่นสัมผัสจึงเกิดได้ง่ายและบ่อยมากขึ้น สารเหล่านี้สามารถทำให้เกิดผื่นสัมผัสโดยกลไกทั้ง 5 ชนิดคือ

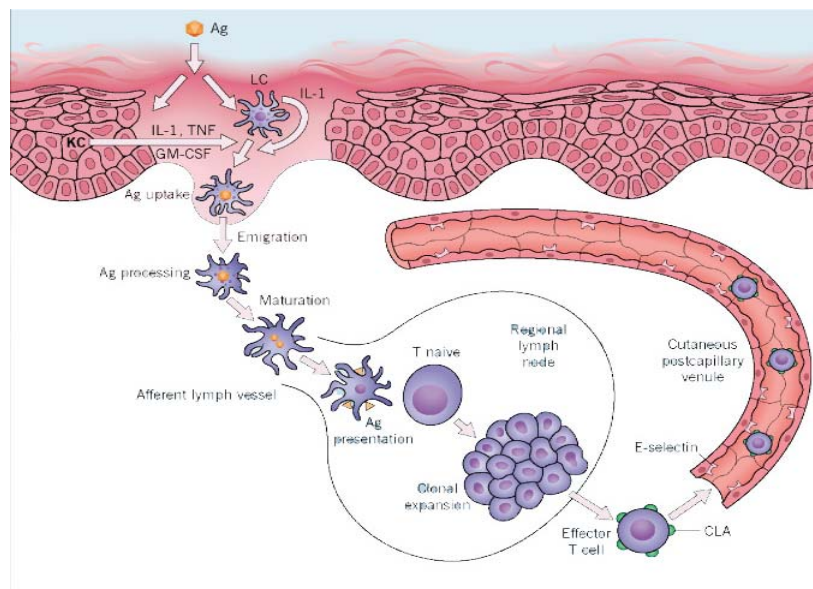
1. Irritant contact dermatitis เกิดจากการที่ผิวสัมผัสกับสารที่เป็นพิษ หรือระคายเคือง เช่น กรดสนุ๊ป ทำให้เกิดการหลั่งสาร Prostaglandins และ Leukotrienes ไปกระตุ้นมาสต์เซลล์ ให้หลั่งฮิสตามีน, Platelet activating factor, กระตุ้นการชุมนุมของนิวโทรฟิล

2. Allergic contact dermatitis เกิดจากการที่ผิวหนังสัมผัสกับสารที่บุคคลนั้นแพ้ (Allergen) ซึ่งเป็นสารเคมีธรรมดา เช่น โลหะนิกเกิล น้ำหอม เกิดจากกระบวนการใน Cell mediated immunity หรือ Delayed type hypersensitivity ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นแบ่งเป็นสองระยะคือ

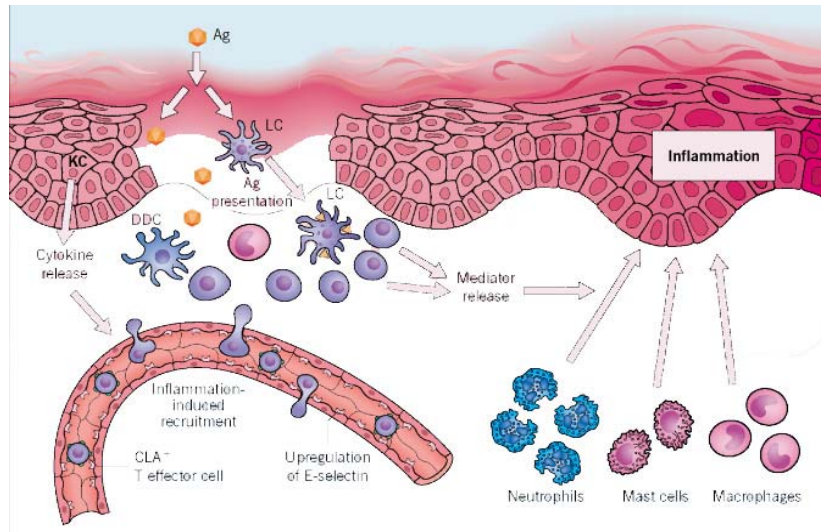
ระยะกระตุ้น (Induction phase) เมื่อสารก่อภูมิแพ้ ซึ่งเป็นสารที่มีโมเลกุลน้อยกว่า 500 Dalton ซึ่งสามารถผ่านผิวหนังไปได้ เป็น Hapten หรือ Incomplete antigen เมื่อผ่านผิวหนังไปได้แล้วก็จะเข้าไปจับกับ MHC Class I และ MHC Class II บนผิวของ Langerhans cell (LCs) ที่ทำหน้าที่เป็น Antigen presenting cell ต่อมา Langerhans cell ที่ถูกกระตุ้นจะหลั่ง interleukin(IL)- 1β ไปกระตุ้น Keratinocytes ให้หลั่ง Tumor necrosis factor(TNF)- α และ Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) ทำให้ Langerhans cell เคลื่อนที่ไปยังท่อน้ำเหลืองได้ง่าย โดยระหว่างทางจะผ่านกระบวนการต่างๆ และ กลายเป็นเซลล์ที่ maturation เมื่อ Langerhans cell เข้าไปยังท่อน้ำเหลืองแล้วไปจับกับ T-lymphocyte ที่ lymph node โดยผ่านกระบวนการที่ถูกกระตุ้น (Process of sensitization) ซึ่งมี T-lymphocyte บางตัวเท่านั้นที่ถูกกระตุ้นได้ T-lymphocyte ที่ถูกกระตุ้นนี้ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงและแบ่งตัว เป็น T-lymphocyte 2 ชนิดคือ T-effector cells และ T-memory cells โดย T-effector cells มารออยู่ใต้ผิวหนังและกระจายไปทั่วร่างกาย ระยะนี้จะใช้เวลาอย่างน้อย 4-6 วัน เมื่อร่างกายอยู่ในภาวะนี้ ถ้าไม่ได้รับสารก่อภูมิแพ้ก็จะมีอะไรเปลี่ยนแปลงที่ผิวหนัง แต่จะอยู่ในระยะที่ไวต่อสารก่อภูมิแพ้ที่จำเพาะ (Stage of specific allergic hypersensitivity) ซึ่งอาจจะคงอยู่ในร่างกายนานเป็นเดือนหรือเป็นปี เมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ก็อีกก็จะเกิดปฏิกริยาระยะ2ต่อไป (ภาพประกอบ 1)

ระยะเกิดปฏิกริยา (Eliciting phase) เมื่อร่างกายได้รับสารก่อภูมิแพ้อีกครั้งจนกระทั่งเกิดอาการที่ผิวหนังใช้เวลาประมาณ 6-48 ชั่วโมงและหลังจากนั้นเมื่อสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ครั้งที่ 2

อาจเห็นการเปลี่ยนแปลง ของผิวหนังในรูปการบวมและตุ่มน้ำเล็กๆ ใน 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็นผลจากการเกิด spongiosis ของชั้น epidermis เมื่อสารก่อภูมิแพ้สัมผัสผิวหนังอีกครั้ง กระบวนการย่อยสลายจะเกิดขึ้นและจะกระตุ้น Langerhans cell และส่งต่อไปให้ T-effector cells เช่นเดียวกับ Induction phase โดย Langerhans cell จะจับกับ Antigen-specific T-cells ซึ่งแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอีก T-helper 1 cells จะหลั่ง IL-12, IFN- γ ไปกระตุ้น Cellular immune response และกลับไปกระตุ้น Langerhans cell และ Keratinocytes ทำให้มีการหลั่งสารสื่อกลางหลายตัวที่ทำให้เกิดการอักเสบเช่น Tumor necrosis factor (TNF), Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) ทำให้เกิด Inflammation นอกจากนี้ T-helper 2 cells จะหลั่ง IL-4 ไปกระตุ้น Humoral immune response ทำให้เกิด Erythema และ Induration (ภาพประกอบ 2) สารก่อภูมิแพ้บางส่วนที่ผ่านผิวหนัง โดยไม่ผ่าน Langerhans cell แต่จะเข้ากระแสเลือดไป กระตุ้น T-suppressor cell ซึ่งเป็น Inhibitory T cell ทำให้เกิดภาวะ stage of immunologic tolerance เพราะฉะนั้นตำแหน่งที่เกิดอาการจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปฏิกิริยาของ T-effector cells หรือ T-suppressor cells ชนิดไหนจะมากกว่ากัน



ภาพประกอบ 1 แสดง ระยะกระตุ้น (Induction phase)



ภาพประกอบ 2 แสดง ระยะเกิดปฏิกิริยา (Eliciting phase)

ที่มา: Jean L Bolognia. (2003). *Dermatology*. p.77-78.

3. Phototoxic contact dermatitis เกิดจากการที่สารนั้นเมื่อถูกแสงแล้วจะทำให้เกิดเป็นสารก่อระคาย เกิดจากแสงคลื่น 280-320 นาโนเมตร (UVB)

4. Photoallergic contact dermatitis เกิดจากการสัมผัสกับสารที่เมื่อถูกแสงจะกลายเป็น Hapten ตัวใหม่ที่สามารถรวมตัวกับโปรตีน กลายเป็น Hapten-protein complex โดยแสงที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาอยู่ในระยะคลื่นแสง 320-400 นาโนเมตร(UVA) เช่น Halogenated salicylanilide ในสบู่, Furocoumarins ใน แครอท, Eosin ในลิปสติก

5. Immediate contact reaction เกิดได้ทั้งจากปฏิกิริยาภูมิชนิด Anaphylaxis, และจากปฏิกิริยาที่ไม่ใช่ภูมิ มีผื่นแบบลมพิษ

1.2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

1. คนที่แพ้ง่าย โดยพบได้บ่อยในระยะวัยกลางคน ในวัยเด็กจะพบน้อย คนที่เป็นโรคที่มีการบกพร่องของ Cell mediated immune response จะแพ้น้อย

2. สารที่แพ้ง่าย (Highly sensitizer) ในความเข้มข้นสูง โดยเฉพาะถ้ามีการใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน ในบางกรณีอาจเป็นการแพ้ตัวนำยา (Vehicle)

3. สิ่งแวดล้อม อาชีพ และตำแหน่งที่สัมผัส ถ้าเปื่อยขึ้นบ่อยๆเช่นที่มือ สารก็ซึมผ่านไปได้ง่าย Irritant contact dermatitis และ Allergic contact dermatitis ต่างกันทั้งในสาเหตุ ลักษณะผื่น การทดสอบและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ

1.3 หลักการวินิจฉัย⁽⁹⁾

1.3.1 ประวัติอย่างละเอียดถึงสารที่สัมผัส อาชีพ งานอดิเรก เครื่องสำอางที่ใช้ ยาทา และอื่นๆ

1.3.2 การตรวจร่างกายตำแหน่งที่เป็น รูปร่างของผื่นบางครั้งจะบอกได้ว่ามาจากอะไร และชนิดของผื่นที่เกิดขึ้น เช่น เป็นผื่นที่หน้าคิดถึงเครื่องสำอาง ที่มีผื่นที่เกี่ยวกับอาชีพ ริมฝีปากคิดถึงลิปสติก และยาสีฟัน

1.3.3 การตรวจเพื่อหาสาเหตุ โดยการทำให้ Patch test และอาจจำเป็นต้องทำ Biopsy ในรายที่ประวัติและอาการแสดงไม่ชัดเจน

1.4 การซักประวัติ

1.4.1 การเกิดผื่น จากการสัมผัสสารอะไร เริ่มที่บริเวณไหน มีอาการคัน แสบร้อนเมื่อไร ลักษณะเริ่มต้นของผื่น เป็นผื่นแดง ตุ่มน้ำ แห้ง และมีอาการคัน หรือ ปวดแสบปวดร้อน

1.4.2 การดำเนินของโรคตำแหน่งที่เริ่มเป็นมีผื่นลามไปที่ไหนลักษณะผื่นเปลี่ยนแปลงอย่างไรสัมพันธ์กับสารที่สัมผัสหรือไม่ เป็นมากขึ้น เมื่อเกี่ยวข้องกับการทำงาน การใช้สารเคมี หรือ เครื่องสำอาง การถูกแสง เป็นน้อยลงเมื่อหยุดพักงาน หรือเมื่อได้รับการรักษา

1.4.3 ประวัติการทำงาน ควรถามอย่างละเอียดถึง วิธีการทำงาน สารที่สัมผัสอาการอื่นที่ร่วมด้วย งานอดิเรก หรืออาชีพเสริม ห้องที่ใช้ทำงาน มีอากาศอบอ้าว ร้อนหรือไม่

1.4.4 ประวัติการใช้สารในชีวิตประจำวัน เช่นการสัมผัสโลหะ เครื่องสำอาง สารที่ใช้ในครัวเรือนหรือสารที่ใช้ส่วนตัว

1.4.5 ประวัติครอบครัว เช่น Ichthyosis, Psoriasis และ Atopic diseases

1.5 การตรวจร่างกาย

1.5.1 ตำแหน่ง ลักษณะผื่น การเรียงตัวของผื่น เป็นทั้ง 2 ข้างเท่าๆกัน ขอบเขตชัด เป็นบริเวณอยู่นอก หรือ ถูกเสื้อผ้าปกคลุม ลักษณะของผื่นเป็นตำแหน่งที่ถูกแสงแดดหรือไม่

1.5.2 ลักษณะของผื่นแบบ Eczema , Non-eczema, Urticaria

1.6 ลักษณะทางคลินิก

ส่วนมากจะแสดงอาการของ Dermatitis แต่อาจแสดงได้หลายรูปแบบ ทั้งที่เกิดจากการระคายหรือ การแพ้ พบได้หลายลักษณะคือ

1. Eczematous contact dermatitis (acute, subacute, chronic)
2. Non-eczematous contact dermatitis
3. Spontaneous flare-up phenomenon

4. Sysemic eczematous contact dermatitis

5. Photodermatitis (toxic, allergic)

6. Contact urticaria syndrome

7. Contact reaction of mucous membrane

1.6.1 Eczematous contact dermatitis พบได้บ่อยที่สุด อาจแสดงอาการได้ทั้ง acute, subacute และ chronic ระยะแรกๆอาจพอยกได้ว่าเป็น irritant contact dermatitis เช่น คนที่ถูกสบู่หรือน้ำยาล้างจานแสบผิวจะแห้ง บางครั้งลอกเป็นขุย แตกแล้วจะมีน้ำเหลืองไหลเยิ้ม หรือโดนแมงกระพรุนจะเห็นเป็นแนวไหม้ตามรอยที่พาด แต่ถ้าเป็น allergic contact dermatitis จะปรากฏเป็นผื่นแดง papule, vesicle และคัน ต่อมาอาจแตกมีน้ำเหลืองไหลได้ ในระยะหลังที่เป็นๆหายๆ มานานเราจะไม่สามารถแยกได้ว่าเกิดจากกลไกไหน

1.6.2 Non-eczematous contact dermatitis พบได้หลายรูปแบบ ซึ่งอาการแสดงที่เกิดขึ้นอยู่กับสารที่เป็นตัวกระตุ้นด้วย

1.6.2.1 Contact granuloma เกิดจากการแพ้ เช่น Zirconium ในสารระงับกลิ่น, ปรัช, โครเมต ในรอยสัก เกิดจากการเป็นสารแปลกปลอม เช่น แป้ง และ น้ำมัน

1.6.2.2 Acneiform eruption : Cutting oil, Tar, Waxes, Chlorinated hydrocarbons, Steroids

1.6.2.3 Lichenoid eruption : color film developer

1.6.2.4 Purpuric eruption : textile, fiberglass, washing powder

1.6.2.5 Dry, lichenified หรือ hyperkeratotic เกิดจาก air-borne allergen, Saw dust

1.6.2.6 Pigmented contact dermatitis : coal tar dyes, azo dye น้ำหอมเกิด Berloque dermatitis

1.6.2.7 Follicular contact dermatitis : Formaldehyde, Textile

1.6.2.8 Erythema multiforme like lesion : เช่น Turpense in salon's liniment, Tropical wood, Sulfonamide, Formaldehyde

1.6.2.9 Focal contact sensitivity : Nitrogen mustard in mycosis Fungoides

1.6.2.10 Toxic epidermal necrolysis : Monosulfiram

1.6.3 Spontaneous flare-up phenomenon เกิดโดยตำแหน่งที่สัมผัสครั้งแรก มีสารที่เป็นสารก่อภูมิแพ้จำนวนมากและเหลือไปถึงระยะ Eliciting phase เกิดผื่นแพ้สัมผัสตามมา

1.6.4 Photodermatitis ทั้ง Toxic และ Allergic จะแสดงอาการแบบ Eczema แต่จะพบบริเวณที่ถูกแสงแดด เช่น แขน และ หน้า

1.6.5 Systematic eczematous contact dermatitis เกิดเมื่อการกระตุ้นครั้งแรกโดย การสัมผัส และทำให้ร่างกายผ่านระยะ Induction phase พร้อมทั้งจะแสดงอาการของระยะ Eliciting phase ต่อมาได้รับสารก่อภูมิแพ้อีกทาง systematic ก็จะทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัสที่บริเวณได้รับครั้งแรกและเกิดที่อื่นได้ด้วย

1.6.6 Contact urticaria syndrome เกิดผื่นแบบลมพิษบริเวณที่สัมผัส ซึ่งอาจเกิดจากกลไกของ Allergic reaction ชนิด Immediate type, Non allergic และกลไกที่ไม่พบสาเหตุ

1.6.7 Contact reaction of mucous membranes อาจพบทั้ง irritant เช่น คนกินยาฆ่าวัชพืช (Gramoxone) จะเกิดแผลในปากแต่พวกที่เกิดจากการแพ้พบน้อยเพราะมีเมือกคอยเจือจางสารและทำให้ไม่ค่อยเกาะติดกับเยื่อเมือก นอกจากตาอักเสบที่เกิดจากยาหยอดตาที่พบได้บ่อย

1.7 การทดสอบเพื่อให้ทราบถึงสาเหตุ⁽⁹⁾

Patch test เป็นการทดสอบชนิดเดียว ที่สามารถจะค้นหาสาเหตุของผื่นสัมผัสได้ในคน แต่ต้องอาศัยการทำและแปลผลที่ถูกต้อง มีการทำได้หลายวิธีคือ

1.7.1 Closed patch test

1.7.2 Open patch test

1.7.3 Provocative used test

1.7.4 Mucosal test

1.7.5 Photopatch test

1.7.6 Intradermal test

เมื่อพบว่าผู้ป่วยแพ้สารอะไรแล้วให้นำผลนั้นมาอธิบายลักษณะผื่นทางคลินิกให้ได้ เพราะอาจพบผลบวกฉาบ หรือผลลบฉาบได้

2. การทดสอบ Patch test⁽¹⁾

2.1 ข้อบ่งชี้

2.1.1 เพื่อยืนยันหรือสนับสนุนในผู้ที่มีประวัติแพ้ หรือตำแหน่งที่เกิดผื่น สงสัยว่าเป็นผื่นสัมผัส เช่น การแพ้โลหะ निकเกิด มีผื่นที่ติ่งหู

2.1.2 เมื่อสงสัยสารที่เป็นสาเหตุหลายๆตัวและต้องการหาสาเหตุที่แท้จริง

2.1.3 โรคผิวหนังเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือรักษาแล้วแย่ลง เช่น Hand and foot dermatitis, Atopic dermatitis, Nummular eczema, Stasis dermatitis

2.1.4 โรคผิวหนังจากการประกอบอาชีพ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาและหลีกเลี่ยงในการเลือกอาชีพ

2.2 อุปกรณ์

2.2.1 Test material สารที่ใช้ทดสอบใน standard patch test โดยทั่วไปยึดหลักตาม International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) ซึ่งมีอยู่ประมาณ 20-23 สาร

2.2.2 Test area ที่ Upper back บริเวณระหว่าง Scapula ทั้งสองข้างเป็นบริเวณที่เหมาะสมที่สุด ด้านนอกของ Upper arm เป็นตำแหน่งที่ใช้แทนได้ กรณีที่ทำ test ที่หลังไม่ได้

2.2.3 Test time ระยะเวลาที่ควรทิ้งสารทดสอบไว้บนผิวหนังคือ 48 ชั่วโมง สารทดสอบบางชนิดเช่น Neomycin และ Paraphenylenediamine อาจต้องทิ้งไว้นานกว่า 48 ชั่วโมงเนื่องจากมี Slow penetration ของ Allergen เข้าสู่ผิวหนัง

2.3 หลักการและเทคนิคการทำ Patch test

2.3.1 ทำการทดสอบด้วยสารที่รู้จัก ในความเข้มข้นมาตรฐานเท่านั้น ในกรณีอื่นๆ ควรเริ่มด้วย Open หรือ Use test พร้อมด้วย Controls และห้ามทดสอบสารเคมีที่ใช้ในวงการอุตสาหกรรม โดยไม่ทราบชื่อหรือความเข้มข้น

2.3.2 ไม่ควรทำการทดสอบ ถ้าผู้ป่วยมี Acute หรือ Wide spread dermatitis โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณที่จะทำการทดสอบต้องเป็นผิวหนังปกติไม่มีรอยโรคของผิวหนังอักเสบ หรือถ้าเคยมีรอยโรคก็ควรหายเป็นปกติอย่างน้อย 1 เดือน

2.3.3 ห้ามใช้สบู่ หรือแอลกอฮอล์ ทำความสะอาด บริเวณที่จะทำการทดสอบ ก่อนทำการทดสอบ เพราะอาจเป็นสาเหตุของ Irritation

2.3.4 แผ่นทดสอบควรปิดจากด้านล่างขึ้นด้านบน โดยออกแรงกดเพียงเล็กน้อย เพื่อให้ไล่อากาศ ไม่ควรดึงแผ่นทดสอบตึงหรือหย่อนเกินไป

2.3.5 ผู้ถูกทดสอบควรอยู่ในท่าปกติหรือเอนตัวเล็กน้อย การเอนตัวไปข้างหน้าจะทำให้แผ่นทดสอบหย่อน ย่น เมื่อผู้ป่วยกลับมาอยู่ในท่าปกติ

2.3.6 แนะนำให้ผู้ป่วยทิ้งแผ่นทดสอบไว้ 48 ชั่วโมง ถ้าสารทดสอบตัวใดทำให้เกิดอาการแสบร้อนหรือคันมาก อาจนำออกก่อน โดยทิ้งสารทดสอบตัวอื่นๆ ไว้ที่เดิม

2.3.7 แนะนำผู้ถูกทดสอบให้อาบน้ำ โดยระวังไม่ให้แผ่นทดสอบเปียกน้ำ งวดออก กำลังกายไว้ชั่วคราว เพราะเหงื่อและไขมันอาจทำให้แผ่นทดสอบหลุดได้ ห้ามเกา หรือถูบริเวณ

ทดสอบ ไม่ควรให้แผ่นทดสอบโดนแสงแดดจัด และถ้าแผ่นทดสอบหลวม หรือหลุดควรปิดเทปให้แน่น ไม่ควรแกะแผ่นทดสอบออก และควรบอกให้แพทย์ทราบ

2.3.8 เปิดแผ่นทดสอบและอ่านผล 3 ครั้ง ครั้งแรกเมื่อ 48 ชั่วโมง ต่อมาอ่านผลซ้ำเมื่อครบ 72 ชั่วโมง และ 96 ชั่วโมง หลังเปิดแผ่นทดสอบ ควรรอประมาณ 15-20 นาทีก่อนอ่านผล เพื่อให้ผิวแห้งคลายตัวจากการกดทับของ Chamber นิยมอ่านผล 2 ครั้งคือครั้งแรก 48 ชั่วโมง ครั้งที่ 2 ที่ 96 ชั่วโมง ส่วนใหญ่จะทำการจันทร์อ่านผลวันพุธและวันศุกร์ ถ้าจะเลือกอ่านครั้งเดียว ควรเลือกที่ 72 ชั่วโมงถ้าสงสัยสารก่อภูมิแพ้จะเป็น นีโอมายซิน, พอร์มาลดีไฮด์ ให้อ่านผลที่ 7 วัน ด้วยเพื่อดูผล Delayed positive reaction

2.3.9 Irritant และ Allergic reaction บางครั้งแยกจากกันได้ยาก โดยทั่วไป Allergic reaction มักคันกว่า สารทดสอบบางชนิดอาจทำให้เกิด Weak irritant reactionได้ โดยเฉพาะเมื่อทดสอบบน Highly sensitive skin ในกรณีที่สงสัยอาจทำการทดสอบซ้ำใน 1-2 เดือน ถ้าผู้ถูกทดสอบมีภาวะ Hyperirritable skin อาจลดความเข้มข้นสารทดสอบลงเหลือ 1 ใน 2 หรือ 1 ใน 3 ของความเข้มข้นปกติ

2.3.10 Systemic treatment ด้วย Prednisolone ขนาดต่ำกว่า 15 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่มีผลต่อ Test reaction อย่างไรก็ตาม ถ้าผู้ถูกทดสอบได้รับ Prednisolone มานานกว่า 4 สัปดาห์ หรือขนาดสูงกว่า 15 มิลลิกรัมต่อวัน ควรหยุดยาก่อนการทดสอบอย่างน้อย 1 เดือน

2.3.11 เด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี ควรทดสอบด้วยความเข้มข้นครึ่งหนึ่งของผู้ใหญ่ เพราะเด็กมีโอกาสเกิด Irritant reaction ได้ง่าย

2.3.12 ไม่ควรทำการทดสอบในหญิงมีครรภ์

2.3.13 สารที่ใช้ในการทดสอบ Patch test มีหลายสาร ดังแสดงใน ตาราง 1

ตาราง 1 แสดงสารที่ใช้ทดสอบใน Standard patch test

Allergen	Example of sources
Benzocaine	Topical anesthetics
Kathon CG	Preservative in creams and cosmetics
Thiuram mixture	Rubber products (shoes, balloons, rubber bands)
Wool (lanolin) alcohol	Cosmetics, Medicated creams
Neomycin sulfate	Topical medications
p-Phenylenediamine	Hair dyes, inks
Mercaptobenzothiazole	Rubber products

ตาราง 1 (ต่อ)

Allergen	Example of sources
p-Tertiary-butylphenol	Leather, adhesives and rubber formaldehyde resin systems
Formaldehyde, aqueous	Glues, paper, clothing, cosmetics
Colophony	Adhesives, Cement, cleaners
PPDmixture(black rubber)	Rubber products
Ethylenediamine-dihydrochloride	Mycolog ^R cream, aminophylline, Atarax
Quaternium-15	Preservatives in cosmetics
Mercapto mixture	Shoes, rubber products
Epoxy resin	Glue, pastes
Balsam of Peru	Cosmetics
Potassium dichromate	Cement
Potassium dichromate	Cement
Nickel sulfate	Earrings, metal tools
Fragrance mix	Fragrance, flavorings

ที่มา : Contact dermatitis. (2548). ใน ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน
Dermatology 2010. หน้า 14.

2.4 การแปลผล Patch test

การแปลผล Patch test นิยมอ่านตาม International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) ดัง ตาราง 2

ตาราง 2 แสดงการแปลผล Patch test

ปฏิกิริยา	คำแปล	ลักษณะทางคลินิก
? หรือ +?	Doubtful reaction	จะพบเพียง erythema จางๆเท่านั้น
+	Weak positive reaction	จะพบ erythema, infiltration และอาจพบ discrete papule ได้
++	Strong positive reaction	erythema, infiltration, papules และ vesicles
+++	Extreme positive reaction	intense erythema, infiltration และ coalescing vesicles
-	Negative reaction	
IR	Irritant reaction	
NT	Not tested	

ที่มา : Contact dermatitis. (2548). ใน ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน

Dermatology 2010. หน้า 16.

2.4.1 False negative patch test reaction ผล Patch test ให้ผลลบ อาจหมายความว่าผู้ป่วยไม่ได้แพ้หรืออาจไม่ได้ทดสอบสารที่ผู้ป่วยแพ้หรือเกิด False negative reaction โดยอาจเกิดจาก

2.4.1.1 Concentration ของสารที่ใช้ทดสอบต่ำเกินไป

2.4.1.2 Positive reaction ของสารบางชนิดเช่น neomycin อาจเกิดหลัง 48 ชั่วโมงไปแล้ว ดังนั้นอ่านผลการทดสอบเพียงครั้งเดียวที่ 48 ชั่วโมงจึงได้ผลลบ

2.1.4.3 แผ่นทดสอบหลวมหรือเปียก

2.1.4.4 ใช้ Vehicle ไม่เหมาะสม

2.1.4.5 แกะแผ่นทดสอบเร็วเกินไป ระยะเวลาที่ควรปิดแผ่นทดสอบทิ้งไว้ คือ 48

ชั่วโมง 2.1.4.6 ไม่ได้ทำ Photo patch test

2.1.4.7 ผลของคอร์ติโคสเตียรอยด์ ทั้ง Systemic และ Topical steroid ที่ใช้บริเวณทดสอบเป็นเวลาหลายวันก่อนการทดสอบ จะทำให้ผลบวกลดลง

2.1.4.8 ผลของสารที่กดการเกิดภูมิคุ้มกันเช่น Cyclosporine A, Disodium cromoglycate, Ultraviolet light

2.1.4.9 ผู้ป่วยเป็นเอดส์ขั้นรุนแรง

2.4.2 Weak patch test reaction ในกรณีที่ผลทดสอบเป็น weak reaction (+) มักแสดงว่าเป็น irritant แต่อาจเป็น allergic reaction ของเครื่องสำอางได้ การทำการทดสอบอีกครั้งจะช่วยในการแปลผลได้ ถ้าผล Weak reaction นั้นสัมพันธ์กับลักษณะการแสดงออกทางคลินิก ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษ

2.4.3 False positive patch test reaction การเกิดผลบวกคลวงอาจเกิดจาก

2.4.3.1 สารที่ใช้ทดสอบมีความเข้มข้นมากเกินไป

2.4.3.2 แพ้สารที่เป็น Vehicle

2.4.3.3 เกิดการระคายเคืองหรือแพ้ที่ปฏิกิริยาทดสอบ

2.4.3.4 สารที่ใช้ทดสอบมีสีเช่น Paraphenylene diamine, Eosin

2.4.3.4 การกดของสารหรือ Finn chamber เช่น ผนังรองเท้า ความหนาทำให้เกิดการระคายเคืองจากการกด อาจแก้โดยการแกะแผ่นเทป 20-30 นาทีแล้วค่อยอ่านผล

2.4.3.5 ทำการทดสอบผิวหนังที่มีการอักเสบอยู่ก่อนแล้ว

2.4.3.6 ทำการทดสอบผิวหนังในขณะที่ผิวหนังแพ้อักเสบยังรุนแรงอยู่ทำให้เกิด
excited skin syndrome

2.4.3.7 บริเวณใกล้เคียงมีผลบวกรุนแรง

2.5 การสรุปผลการทดสอบ Accuracy และ relevance

2.5.1 Accuracy คือผลของ patch test reaction เกิดขึ้นจาก allergic sensitization ของผู้ถูกทดสอบหรือไม่

2.5.1.1 ? หรือ +? Reaction : accuracy ต่ำมาก คือ โอกาสที่
จะเป็น Reaction ของ allergic sensitization เพียงร้อยละ 2-3 เท่านั้น

2.5.1.2 + Reaction : ขึ้นกับชนิดของ Allergen และ Patch test material เช่น สารทดสอบจำพวก Cosmetic เพียง + อาจเป็น Allergic

2.5.1.3 ++ Reaction : accuracy រំពងលະ 80-90

2.5.1.4 +++ Reaction : accuracy រឹបយល់ 90-100

2.5.2 Relevance คือ การพิจารณาว่า accurate test reaction นั้น มีความเกี่ยวข้องกับโรคของผู้ป่วยหรือไม่ พิจารณาแบ่งเป็น

2.5.2.1 Present relevance : ผล Positive patch testing มีความเกี่ยวข้องกับ
การเกิดโรคในปัจจุบัน เช่น ผู้ป่วยมีผื่นที่รักแร้สงสัยแพ้ น้ำหอม deodorant ผลการทดสอบแพ้
fragrance 2+

2.5.2.2 Past relevance : ผล Positive patch testing ไม่มีความเกี่ยวข้องกับ การเกิดโรคในปัจจุบันแต่สามารถอธิบายการเกิดโรคในอดีตได้ เช่น ผู้ป่วยมีผื่นที่รักแร้ สงสัยแพ้ น้ำหอม Deodorant ผลการทดสอบแพ้โลหะนิกเกิล 2+ ไม่สามารถอธิบายผื่นที่รักแร้ได้ แต่มี ประวัติใส่ต่างหูโลหะไม่ได้

2.5.2.3 Unknown : ผล Positive patch testing ไม่สามารถอธิบายการเกิดโรค ทั้งในอดีตและปัจจุบัน อาจจะเป็นผลบวกลวง หรือชัก ประวัติไม่ดีพอหรือผู้ป่วยไม่ได้สัมผัสสาร นั้น แต่ถ้าสัมผัสอาจจะแพ้ก็ได้

3. โรคผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิล (Nickel Contact dermatitis)^(10,11)

โลหะนิกเกิลเป็นสารที่มีความแข็งแรงสูง สีขาว-เงิน มีคุณสมบัติทนต่อการกัดกร่อนได้ดี มักใช้สำหรับอุตสาหกรรมไฟฟ้า และทำ อัลลอยด์ โลหะนิกเกิลเป็นสารก่อภูมิแพ้ที่พบบ่อยที่สุด สถิติของต่างประเทศพบว่าประมาณร้อยละ 5 ของประชากรแพ้โลหะนิกเกิล โดยคลินิกทดสอบ ภูมิแพ้ พบร้อยละ 14.2 และจากสถิติของสถาบันโรคผิวหนัง ผู้ป่วยที่มาทำการทดสอบที่คลินิก ทดสอบภูมิแพ้โดยเฉลี่ยแพ้โลหะนิกเกิลประมาณร้อยละ 30-50 พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย การ แพ้โลหะนิกเกิลไม่ได้เป็นตามพันธุกรรม แต่เกิดจากปัจจัยของร่างกายและการสัมผัสเป็นเวลานาน จากตัวโลหะนิกเกิลเอง หรือจากเกลือของโลหะนิกเกิล ในปัจจุบันสาเหตุส่วนใหญ่จะเกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องประดับมากขึ้นโดยเฉพาะการใส่ตุ้มหู ซึ่งโลหะนิกเกิลสามารถละลายออกมาได้ นอกจากนี้อาจเป็นเพราะผู้หญิงชอบใช้เครื่องประดับมากกว่าผู้ชายและโลหะนี้ยังพบได้ในชีวิตประจำวัน เช่น เหรียญเงิน กุญแจ ลูกบิดประตู ตะขอเสื้อชั้นใน นาฬิกา ผู้ชายจะพบในการประกอบอาชีพ เช่น ช่างชุบโลหะ เครื่องมือในการทำงาน ช่างเครื่อง เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบโลหะนิกเกิลปริมาณ สูงในอาหารบางชนิด เช่น ผัก legumes, ถั่ว, ธัญพืช ,มันฝรั่ง, ซีอิกโกแลต, ปลา โดยพบว่าการที่มี ปริมาณในอาหารขึ้นอยู่กับแหล่งของดินที่ใช้เพาะปลูกและภาชนะที่ทำอาหารด้วยซึ่ง โลหะนิกเกิล จะถูกดูดซึมเข้าไปในระบบย่อยอาหารเพียงร้อยละ 1-10 เท่านั้น ปริมาณอาหารโดยเฉลี่ยมีโลหะ นิกเกิลอยู่ประมาณ 0.3-0.6 มิลลิกรัม และขับถ่ายทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ ที่เหลือขับทางเหงื่อ เพราะฉะนั้นอาหาร จึงมีผลต่อการกำเริบของผื่นในผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิลไม่มากนัก ต่างจากผู้ป่วยบางรายที่มีผื่นลักษณะตุ่มน้ำใส(Pompholyx) ที่มีผื่น พบว่าอาการกำเริบขึ้นหลัง ได้รับประทานโลหะนิกเกิลวันละ 5-6 กรัม ต่อวัน และเมื่อลด ขนาดของการรับประทานโลหะ นิกเกิลลง พบว่าอาการดีขึ้น ซึ่งพบเพียงบางรายเฉพาะผื่นแพ้ที่มือเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตามบทบาท ของโลหะนิกเกิลในอาหารจึงยังเป็นที่โต้แย้งกันอยู่จึงอาจให้ผู้ที่มีผื่นสัมผัสที่มีองดรับประทาน อาหารที่มีโลหะนิกเกิลสูง แต่ถ้าเป็นรูปแบบอื่นที่กินอาหารปริมาณปกติ ซึ่งมีโลหะนิกเกิลที่ปริมาณ ต่ำ จะไม่ค่อยมีผลต่อการกำเริบของผื่นมากนัก สามารถรับประทานได้

สิ่งที่มีผลมากอีกอย่างคือ พลาสมาของผู้ที่แพ้สัมผัสโลหะนิกเกิล ซึ่งสามารถละลายโลหะนิกเกิลออกมาจากวัตถุได้ ในต่างประเทศมีการศึกษาในเรื่องนี้อย่างชัดเจนและพบว่าทำให้ผู้ป่วยถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการผื่นแพ้ตามมาหลังการสัมผัสวัตถุจึงมีการห้ามจำหน่ายเครื่องใช้หรือโลหะที่สามารถปล่อยโลหะนิกเกิลออกมาจากวัตถุเกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตรต่อสัปดาห์ แต่สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีนโยบายสำหรับการป้องกันโรคนี้

ลักษณะทางคลินิก ชนิดของการเกิดผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิลมี 2 แบบ คือ ผื่นเกิดขึ้นบริเวณที่สัมผัสโดยตรง จะเป็นลักษณะของ Eczema หรือ papular โดยจะเป็นบริเวณที่สัมผัสโลหะนิกเกิล เช่น ดึงหูจะมีลักษณะเฉพาะเรียก “Earlobe sign” กลางหลัง หน้าท้อง แบบที่สองซึ่งพบน้อยกว่าคือ เกิดลักษณะกระจาย 2 ข้าง สมมาตรกัน ซึ่งเป็นแบบ Autosensitization อาจมาด้วยอาการ Erythema multiforme, Urticaria, or Prurigo โดยเห็นี้มีบทบาทสำคัญในการเกิดรอยโรคแบบนี้ หรือเป็นแบบ Pompholyx ซึ่งมักเป็นด้านข้างของนิ้วมือ ซึ่งชนิดนี้จะยากต่อการรักษามากที่สุด

การเกิดผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะนิกเกิลจะเกี่ยวข้องกับกระบวนการทางภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ถูกกระตุ้นโดยโลหะนิกเกิล ซึ่งช่วง Induction phase จะสัมพันธ์กับ Ion นิกเกิลที่ละลายน้ำได้โดยเฉพาะในเหงื่อ และปริมาณนิกเกิลที่กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยามากหรือน้อยขึ้นอยู่กับแต่ละคน ถ้าเป็นผิวหนังที่ที่การแพ้ หรือมีความเสียหายอยู่แล้วจะเกิดอาการแพ้โดยง่ายกับโลหะนิกเกิล ปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับอุณหภูมิ อาการภูมิแพ้ และ เชื้อชาติด้วย เมื่อผู้สัมผัสเคยได้รับการกระตุ้นครั้งแรกแล้ว ครั้งต่อมาเมื่อได้รับโลหะนิกเกิลอีกครั้ง จะเกิดอาการในเวลาเป็นชั่วโมงเท่านั้นและไม่ขึ้นกับความเข้มข้นและปริมาณของสาร และอาจเกิดในผิวหนังที่ไกลจากบริเวณที่สัมผัสได้ ตัวอย่างเช่น เกิดในที่ที่เคยทำ Patch test มาก่อน

สารที่ใช้ทำการทดสอบผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิลคือ 2.5% Nickel sulfate in petrolatum ใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกา และ 5% Nickel sulfate in petrolatum ใช้ในทวีปยุโรปและในประเทศไทย

3.1 หลักการรักษา

3.1.1 หยุดสารที่เกี่ยวข้อง⁽¹⁰⁾ โดยการเกิดโรคจะมีอาการเมื่อสัมผัสสารก่อให้เกิดการแพ้ (Allergen) เพราะฉะนั้น การหลีกเลี่ยงสารดังกล่าวมีความสำคัญที่จะทำให้โรคเหือดน้อยลง โดยโลหะนิกเกิล เป็นส่วนประกอบของวัสดุหลายชนิดในชีวิตประจำวัน ดังตาราง 3

ตาราง 3 แสดงสารที่มีโลหะ निकิลเกิดเป็นส่วนประกอบ

Location	Nickel source causing dermatitis
Scalp	Hairpins, curlers, and bobby pins
Eyelids	Eyelash curlers
Earlobes	Earrings
Back of ears	Spectacle frames
Neck	Clasp of necklace and zipper
Abdomen	Blue jean metal button
Breast	Wire support of brassiere
Thighs	Garter clasps, metal chairs and metal coins in pockets
Palms	Handles of doors, handbags, umbrellas
Fingers	Needles, scissors, coins, and pens
Wrists	Watchbands and bracelets
Dorsum of foot	Metallic eyelets of shoes

ที่มา : Contact dermatitis and other reactions to metals. (2000). *Fischer's contact dermatology*. p.637.

3.1.2 การรักษาด้วยยา

การรักษาด้วยยาโดยใช้ยากลุ่ม corticosteroids ทาบริเวณที่เป็น, ใช้ยากลุ่ม Antihistamine, และ ครีม Emollients นอกจากนี้ยังมีผู้ใช้ Topical tacrolimus 0.1% ointment โดยใช้บริเวณที่เป็น 48 ชั่วโมง ร่วมกับการปิดคลุมบริเวณที่เป็น(occlusion) พบว่าบริเวณที่เป็น ปฏิกิริยา และการแดง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ไม่ต่างกับการทายา corticosteroids⁽¹²⁾ นอกจากนี้ ยังมีผู้ใช้ยากลุ่ม Disulfiram ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการลดอาการติดเหล้า ซึ่งกลไกออกฤทธิ์ไม่แน่ชัดแต่ เชื่อว่ามีการแย่งจับและขับโลหะ निकิลออกจากร่างกาย โดยมีการศึกษาให้ผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้สัมผัส ที่มือ กินยานี้นาน 4 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับประทานอาหารที่มีปริมาณโลหะ निकิลต่ำ พบว่า ช่วยทำให้ผื่นที่มือหายและกลับมาเป็นซ้ำใหม่น้อยและลดความรุนแรงของผื่นลง แต่อย่างไรก็ตาม ยานี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ มีผลทำให้ เอนไซม์ตับสูงขึ้น จึงทำให้ต้องระวังในการใช้ยาตัวนี้⁽²⁾

ปัจจุบันมีการศึกษาที่ใช้ Zinc sulfate ในการรักษาผู้ป่วย โดยเชื่อว่า กลไกออกฤทธิ์ คือ ป้องกัน Antigen formation, เพิ่มการกำจัดโลหะ निकิลออกจากร่างกาย และลดการดูดซึม จากลำไส้, กำจัดอนุมูลอิสระที่เกิดจากการที่โลหะสร้าง oxygen species ขึ้น และกดภูมิคุ้มกัน

ที่ตอบสนองต่อโลหะ निकเกิดโดยยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด อย่างไรก็ตาม ยังไม่ได้ใช้ในการรักษามากนักเพราะขาดการศึกษาสนับสนุน⁽³⁾

3.1.3 การให้สิ่งทดแทนที่แพ้^(10,11)

ใช้สิ่งอื่นทดแทนโลหะ निकเกิด เช่น การใช้ Stainless steel ซึ่งไม่ละลายโลหะ निकเกิดใช้อะลูมิเนียม พลาสติกหรือไม้ทดแทน นอกจากนี้ เครื่องประดับที่ใช้ควรหลีกเลี่ยงของที่มีราคาสูงเกินไป เพราะมีโลหะ निकเกิดเป็นองค์ประกอบอยู่มาก ควรใช้ทอง หรือ พลาตินัม หรืออาจใช้อะลูมิเนียมแทนก็ได้

3.1.4 การป้องกัน

การใช้ถุงมืออย่างไม่สามารถป้องกันโลหะ निकเกิดซึมผ่านได้ แต่อาจใช้ถุงมือ Vinyl gloves ซึ่งป้องกันได้ นอกจากนี้การป้องกันไม่ให้โลหะ निकเกิดละลายออกมาจากโลหะ เช่น ของใช้บางอย่างหลีกเลี่ยงยาก เช่น ตะขอเสื้อชั้นใน กระดุมเสื้อหรือกางเกงอาจใช้น้ำยาเคลือบเล็บ(Nail polish) หรือสาร resin เคลือบไว้ก่อนเพื่อป้องกันโลหะ निकเกิดละลายออกมา หรืออาจใช้เทปกาว หรือ cellophane ปิดด้านที่จะสัมผัสกับผิวหนังเพื่อเป็นการป้องกันก็ได้

การป้องกันโดยการทราบก่อนว่าสารนั้นมีโลหะ निकเกิดเป็นส่วนประกอบหรือไม่ สามารถทำได้เองง่ายๆ โดยใช้น้ำยา Dimethylglyoxime 1 % ในแอลกอฮอล์ และ ammonium hydroxide 10% อย่างละ 1 หยด เช็ดวัตถุที่จะทดลอง ถ้ามีโลหะ निकเกิดอยู่จะให้สีชมพู แดง ดังนั้นผู้ที่แพ้โลหะ สามารถทดสอบได้เอง และสามารถหลีกเลี่ยงได้

4. แร่ธาตุสังกะสีและซีเลต ซิงค์⁽¹³⁻¹⁵⁾

4.1 แร่ธาตุสังกะสี

เป็นแร่ธาตุที่พบในเกือบทุกเซลล์ของร่างกาย ร่างกายต้องการในปริมาณที่น้อย คือ 50 มิลลิกรัมต่อวันหรือน้อยกว่านั้น โดยส่วนใหญ่ได้จากอาหารหน้าที่ของแร่ธาตุสังกะสีช่วยเร่งการทำงานของเอ็นไซม์กว่า 100 ชนิด ที่ช่วยในปฏิกิริยาทางเคมีของร่างกาย ช่วยทำให้ระบบภูมิคุ้มกันแข็งแรงและช่วยในการหายของแผล ,ช่วยในการรับรสและดมกลิ่นให้เป็นไปอย่างปกติ, จำเป็นสำหรับการสร้าง DNA และกระบวนการอ่านรหัสพันธุกรรม(Gene transcription) โดยถ้าขาดแร่ธาตุสังกะสีจะทำให้การอ่านรหัสพันธุกรรมผิดไปหรือไม่อ่านรหัสเลยก็ได้ ซึ่งจะเกิดโรคต่างๆตามมา เสริมสร้างการเจริญเติบโตและพัฒนาการระหว่างตั้งครรภ์,วัยเด็กและวัยรุ่น

หน้าที่การทำงานของแร่ธาตุสังกะสี แบ่งได้ 3 ลักษณะคือ

4.1.1 Catalytic role มีเอ็นไซม์เกือบ 100 ชนิดที่อาศัยแร่ธาตุสังกะสีเพื่อจะ catalyze ปฏิกิริยาทางเคมีที่สำคัญ⁽¹⁶⁾

4.1.2 Structural role แร่ธาตุสังกะสีเป็นส่วนสำคัญของ cell membrane และโปรตีน โดยมีโครงสร้างคล้ายนิ้วมือ เรียก Zinc finger motif ทำหน้าที่ stabilized โครงสร้างของโปรตีน การสูญเสียแร่ธาตุสังกะสีในโครงสร้างเหล่านี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด oxidative damage และหน้าที่บกพร่องได้^(17,18)

4.1.3 Regulatory role: Zinc finger proteins ทำหน้าที่ regulate gene expression โดยทำหน้าที่เป็น transcription factor โดยจับกับ DNA นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็น cell signaling และ กระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมน และการส่งผ่านของกระแสประสาท ล่าสุดพบว่าแร่ธาตุสังกะสีมีส่วนสำคัญเกี่ยวกับ Apoptosis ซึ่ง เป็นการกำหนดให้เกิด cell death โดยพันธุกรรมนอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตและการเกิดโรคเรื้อรังบางโรคอีกด้วย⁽¹⁹⁾

แหล่งของแร่ธาตุสังกะสีได้มาจากอาหารหลากหลาย โดยเฉพาะหอยนางรมที่มีปริมาณแร่ธาตุสังกะสีมาก นอกจากนั้นยังพบได้ในเนื้อแดงและเนื้อหมู ถั่ว อาหารทะเล และผลิตภัณฑ์จำพวกนม การดูดซึมแร่ธาตุสังกะสีจากเนื้อสัตว์จะมากกว่าพืช ในทางกลับกัน ธัญพืช, ขนมอบัธ, ธัญพืช, ผักที่มีลำต้นอยู่ใต้ดิน สามารถลดการดูดซึมของแร่ธาตุสังกะสีได้ อาหารชนิดต่างๆที่มีแร่ธาตุสังกะสีแสดงที่ตาราง 4

ตาราง 4 แสดงอาหารที่มีแร่ธาตุสังกะสี

Food	Serving	Zinc(mg)
Oysters	6 medium (cooked)	43.4
Crab	3 ounces *(cooked)	4.6
Chicken (dark meat)	3 ounces (cooked)	2.4
Turkey (dark meat)	3 ounces (cooked)	3.5
Yogurt, fruit	1 cup (8 ounces)	1.8
Cheese, cheddar	1 ounce	0.9
Milk	1 cup (8 ounces)	1.0
Cashews	1 ounce	1.6
Almonds	1 ounce	1.0
Peanuts	1 ounce	0.9
Beans, baked	½ cup	1.8

*A three-ounce serving of meat is about the size of a deck of a card

ที่มา : U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. (2001). (online).

ขนาดของแร่ธาตุสังกะสีที่แนะนำให้รับประทานต่อวัน (Recommended Dietary Allowance, RDA) แตกต่างกันในแต่ละ เพศ อายุ และสภาวะของร่างกาย ดังตาราง 5

ตาราง 5 แสดง ขนาดของแร่ธาตุสังกะสีที่แนะนำให้รับประทานต่อวัน

Life stage	Age	Males	Females	Pregnancy	Lactation
Infants	0-6 months	2 mg	2 mg		
Infants	7-12 months	3 mg	3 mg		
Children	1-3 years	3 mg	3 mg		
Children	4-8 years	5 mg	5 mg		
Children	9-13 years	8 mg	8 mg		
Adolescents	14-18 years	11 mg	9 mg	12 mg	13 mg
Adults	19+ years	11 mg	8 mg	11 mg	12 mg

ที่มา : Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. (2001). (online).

ภาวะการขาดแร่ธาตุสังกะสี เกิดขึ้นเมื่อ กินอาหารได้น้อยลง ย่อยหรือดูดซึมน้อยลง หรือร่างกายมีความต้องการแร่ธาตุมากขึ้น อาการของการขาดแร่ธาตุสังกะสี คือ การเติบโตช้า, ผอม, ร่วง, ท้องเสีย, การเจริญพันธุ์ช้า, เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ, มีแผลที่ตาและมีผื่นที่ผิวหนัง, การรับรสต่างๆ ผิดปกติไป, การหายของแผลช้า อย่างไรก็ตามอาการต่างๆ เหล่านี้ไม่ได้มีสาเหตุจากการขาดแร่ธาตุสังกะสี แต่เพียงอย่างเดียว⁽²⁰⁻²¹⁾ การขาดโปรตีนบางชนิดเช่น Cysteine จะทำให้แร่ธาตุสังกะสีลดต่ำลงด้วย เนื่องจากเมื่อขาด Cysteine แล้วจะยังยับยั้งการสร้างโมเลกุลที่ขนส่งและเก็บสะสมแร่ธาตุสังกะสี (Transport and storage molecules) ผู้ที่ต้องการแร่ธาตุสังกะสี มากกว่าปกติ คือ ผู้ที่ขาดอาหาร, ผู้ติดเหล้า, มีปัญหาในระบบย่อยอาหาร, เด็กที่มีการเติบโตช้า ผู้กินอาหารมังสะวิรัต ต้องการแร่ธาตุสังกะสี เพิ่มขึ้น 50% เนื่องจากได้จากพืชมีแร่ธาตุสังกะสีปริมาณต่ำ⁽²²⁻²³⁾ ในเด็กอายุ 7-12 เดือน ที่กินนมมารดา จะได้รับแร่ธาตุสังกะสีไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ต้องรับประทานเสริมเข้าไป นอกจากนี้มารดาที่ให้นมบุตรก็ต้องรับประทานแร่ธาตุสังกะสีเพิ่มเช่นกัน⁽²⁴⁾ ผู้ติดเหล้าร้อยละ 30-50 จะพบภาวะแร่ธาตุสังกะสีต่ำ เนื่องจากถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารลดลงและการขับถ่ายทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ จึงทำให้ไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย⁽²⁵⁻²⁶⁾, ผู้ที่ท้องเสียโดยเฉพาะผู้ที่ได้รับการผ่าตัดระบบทางเดินอาหารหรือผู้ที่มีปัญหาในการดูดซึมเช่น Spru, Crohn's disease และ

short bowel syndrome มีความเสี่ยงต่อการขาดแร่ธาตุสังกะสี จึงมีคำแนะนำว่าผู้ที่ เป็นโรค ท้องเสียเรื้อรังควรจะได้รับแร่ธาตุสังกะสีเสริมจากอาหารประจำวัน⁽²⁷⁾

แร่ธาตุสังกะสีกับการรับรส : พบว่าแร่ธาตุสังกะสีจะเชื่อมกับโปรตีนชื่อ Gustin ซึ่งจะทำให้ การรับรสเป็นไปได้อย่างปกติ⁽²⁰⁻²¹⁾

แร่ธาตุสังกะสีกับการติดเชื้อและการหายของแผล : จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การขาดอาหารระดับรุนแรง กดภูมิคุ้มกันของร่างกาย เนื่องจากแร่ธาตุสังกะสีจำเป็นในการ พัฒนาเม็ดเลือดขาวทุกชนิด โดยเฉพาะ T lymphocytes, macrophages และ B cells โดยเฉพาะกระตุ้น T lymphocytes ซึ่งเป็นเม็ดเลือดขาวที่จำเป็นสำหรับการต่อสู้กับการติดเชื้อ^(22,28) เมื่อให้แร่ธาตุสังกะสีเสริมในผู้ป่วยที่มีระดับแร่ธาตุสังกะสีต่ำในเลือดพบว่าจำนวนของ T lymphocytes ในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น และการต่อสู้กับการติดเชื้อได้ดีขึ้น นอกจากนี้ในเด็กทุก โภชนาการ ในหลายทวีปเช่น แอฟริกา, อเมริกาใต้, และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ที่ท้องเสียแบบติด เชื้อ พบว่าระยะการเป็นโรคสั้นลงหลังการได้รับแร่ธาตุสังกะสีเสริมปริมาณ 4-40 มิลลิกรัมต่อวัน⁽²⁹⁾ และในโรคปอดอักเสบการให้แร่ธาตุสังกะสีเสริมจะช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคได้⁽³⁰⁾ นอกจากนี้ ยังมีการให้แร่ธาตุสังกะสีเพื่อช่วยในการหายของแผลและแผลกดทับแต่ไม่ได้ผลในการทำให้แผล หายเร็วขึ้นในคนที่ระดับแร่ธาตุสังกะสีในเลือดปกติ

แร่ธาตุสังกะสีกับการเป็นหวัด: พบว่าการให้ยาอมที่มีแร่ธาตุสังกะสีเป็นส่วนประกอบ ใน 24 ชั่วโมงแรกของการเป็นโรค และให้รับประทานทุก 2-3 ชั่วโมงขณะที่ตื่นอยู่ จนอาการดีขึ้น พบว่าลดระยะเวลาการเป็นโรค คือ เป็นโรค 4.5 วัน เทียบกับยาหลอกที่เป็นโรค 8.1 วัน⁽³¹⁾ แต่บาง รายงานผลในการลดระยะเวลาการเป็นโรคหัดยังไม่ชัดเจน ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁽³²⁾

แร่ธาตุสังกะสีกับโรคเบาหวาน : พบว่าในผู้ที่ขาดแร่ธาตุสังกะสี หรือรับประทานน้อยไม่ เพียงพอการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินลดลง และระดับน้ำตาลในเลือดยากแก่การควบคุม นอกจากนี้พบว่ามีการขาดแร่ธาตุสังกะสีในผู้ป่วยโรคเบาหวานเนื่องจากการขับแร่ธาตุ สังกะสีออกจากร่างกายทางปัสสาวะมากขึ้น⁽³³⁾ มีการศึกษาวิจัยว่าการให้แร่ธาตุสังกะสีเสริม 30 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินจะช่วยลด ระดับ oxidative stress ในเลือด ได้ โดยที่ไม่เปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือด⁽³⁴⁾

แร่ธาตุสังกะสีกับโรคเอดส์ : ผู้ป่วยโรคเอดส์มีภาวะระดับแร่ธาตุสังกะสีในเลือดต่ำ โดย พบสัมพันธ์กับระยะของโรคและสัมพันธ์กับอัตราการตาย⁽³⁵⁻³⁶⁾ มีการศึกษาโดยให้แร่ธาตุสังกะสี 45 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าอัตราการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับยาหลอก⁽³⁷⁾ โดยอาจเกิดจากการปรับระบบภูมิคุ้มกันให้ดีขึ้นแต่ในขณะเดียวกัน ถ้าให้ ในระดับสูงเกินไปอาจกดภูมิคุ้มกันได้ จึงต้องมีการศึกษาต่อไปสำหรับขนาดที่เหมาะสมในการให้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽³⁸⁾

4.2 การเกิดปฏิกิริยาระหว่างแร่ธาตุสังกะสีและแร่ธาตุอื่น

แร่ธาตุสังกะสีกับการดูดซึมแร่ธาตุทองแดง การรับประทานแร่ธาตุสังกะสี เท่ากับหรือมากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวันโดยถ้ารับประทานเป็นเวลานานกว่าสัปดาห์จะไปรบกวน Bioavailability ของแร่ธาตุทองแดง(Copper)ได้ โดยการรับประทานแร่ธาตุสังกะสีจะเหนี่ยวนำให้ลำไส้สร้าง Copper binding protein คือ Metallothionein ซึ่งจะจับกับแร่ธาตุทองแดงและป้องกันการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแต่การรับประทานในขนาดปกติจะไม่ทำให้เกิดเช่นนั้นและในทางกลับกันการรับประทานแร่ธาตุทองแดงมากเกินไปจะไม่มีผลต่อการรบกวนการดูดซึมของแร่ธาตุสังกะสี⁽²¹⁾ แร่ธาตุเหล็กกับการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสีพบว่า การรับประทานแร่ธาตุเหล็กเป็นอาหารเสริมไม่ได้รบกวนการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสี แต่ถ้ารับประทานมากถึง วันละ 38-65 มิลลิกรัมต่อวัน อาจมีผลในการลดการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสี จึงแนะนำว่าถ้าต้องรับประทานร่วมกันควรให้รับประทานแร่ธาตุเหล็กกระหว่างมื้ออาหารจะมีผลรบกวนการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสีน้อยลงหรืออาจให้รับประทานแร่ธาตุสังกะสีร่วมด้วยในกรณีที่ทำให้ผู้ป่วยรับประทานแร่ธาตุเหล็ก เท่ากับหรือมากกว่า 60 มิลลิกรัมต่อวันเช่นในสตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

แร่ธาตุแคลเซียมกับการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสีพบว่ารับประทานแร่ธาตุแคลเซียมในขนาดสูงจะทำให้เกิดภาวะพร่องแร่ธาตุสังกะสีในสัตว์ แต่ยังไม่แน่นอนในมนุษย์ โดยพบว่าการให้สตรีวัยหมดประจำเดือนรับประทานแร่ธาตุแคลเซียม 1,360 มิลลิกรัมต่อวันในรูปของนม หรือแคลเซียมฟอสเฟต พบว่าเกิดภาวะพร่องและลดการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสีทำให้ดุลของแร่ธาตุสังกะสีในร่างกายเสียไป⁽⁴¹⁾ แต่ไม่ทำให้เกิดผลเช่นนั้นในการให้แร่ธาตุแคลเซียม 1,667 มิลลิกรัมต่อวันในรูปแคลเซียมซิเตรต มาเลตในกลุ่มเด็กผู้หญิงวัยรุ่น นอกจากนี้การให้แร่ธาตุแคลเซียมร่วมกับการกินอาหารที่มี Phytic acid จะลดการดูดซึมของแร่ธาตุสังกะสี⁽⁴²⁾

กรดโฟลิกและการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสีพบว่า การรับประทานกรดโฟลิกไม่รบกวนการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสี⁽⁴³⁾

การรับประทานแร่ธาตุสังกะสีมากเกินไปอาจพบพิษแบบเฉียบพลันและเรื้อรังการรับประทานแร่ธาตุสังกะสีวันละ 150-450 มิลลิกรัมต่อวันทำให้ระดับแร่ธาตุทองแดงใน เลือดลดลง, เปลี่ยนแปลงระดับแร่ธาตุเหล็ก, ลดการทำงานของภูมิคุ้มกันของร่างกาย, ลดระดับ HDL ซึ่งเป็นไขมันที่ดีของร่างกาย พิษแบบเฉียบพลัน พบว่าการรับประทาน Zinc gluconate 4 กรัม (คิดเป็นแร่ธาตุสังกะสี 570 มิลลิกรัม) ทำให้มีอาการอาเจียนอย่างรุนแรง 30 นาทีหลังการรับประทาน^(16,17) จึงมีการกำหนดระดับสูงสุดที่รับประทานได้โดยที่ไม่เกิดพิษ ตามเกณฑ์ของ National Academy of Sciences ปี 2001 แสดงในตาราง 6

ตาราง 6 แสดง ระดับสูงสุดของแร่ธาตุสังกะสี ที่รับประทานได้โดยไม่เกิดพิษ

Age	Infants and Children	Males and Females	Pregnancy and Lactation
0-6 months	4 mg		
7 months-3 years	5 mg		
4-8 years	7 mg		
9-13 years	12 mg		
14-18 years	34 mg		34 mg
19+ years		40 mg	40 mg

ที่มา : Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. (2001). (online).

4.3 กระบวนการการดูดซึมแร่ธาตุ⁽⁴⁾

แร่ธาตุต่างๆ จำเป็นต่อร่างกาย ทำให้ร่างกายทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยมีระบบที่แน่นอน ถึงแม้ว่าระบบทางเดินอาหารจะควบคุมการดูดซึมแร่ธาตุต่างๆ ยังไม่ทราบแน่นอน แต่จากการค้นคว้าวิจัยพบว่าแร่ธาตุอนินทรีย์สามารถถูกดูดซึมได้หลายกลไก บางแร่ธาตุสามารถผ่านเซลล์ทางเดินอาหารเข้าสู่ enterocyte โดยวิธี simple diffusion เมื่อความเข้มข้นของแร่ธาตุใน lumen ลำไส้สูงกว่าใน enterocyte แร่ธาตุจะซึมผ่านเข้าไปในเซลล์ membrane ,และซึมผ่านเข้าไปใน enterocyte แต่อย่างไรก็ตามมีแร่ธาตุจำนวนน้อยมากที่ถูกดูดซึมโดยวิธีเช่นนี้และเกิดขึ้นเมื่อขาดแร่ธาตุนั้นอย่างมากเท่านั้น มีหลักฐานทางวรรณกรรมเพิ่มขึ้นว่าการแพร่แบบ facilitate diffusion เกิดใน Enterocyte ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยจะมี Carrier molecules ที่จะฝังตัวใน Cell membrane ของ Enterocyte และจะนำช่วยนำแร่ธาตุเข้าสู่ Intestinal cell โดยกระบวนการนี้จะเร็วกว่า Simple diffusion แต่อย่างไรก็ตาม Carrier molecules ใน Membrane มีจำกัด แร่ธาตุเหล็ก เป็นแร่ธาตุที่ถูกดูดซึมด้วยกระบวนการเช่นนี้ โดยที่ Iron-binding protein ใน Cell membrane จะนำ Fe 3+ จากลำไส้ เข้าไปใน Enterocyte ⁽⁵⁾ โดยการที่จะเกิดเช่นนี้ได้ แร่ธาตุเหล็กต้องถูก ionized จาก inorganic salt และเป็นอิสระเพื่อจะสามารถจับ binding protein ได้นอกจากนี้ยังมีวิธี Active transport โดยการทำงานไม่ขึ้นกับ concentration ของสาร แต่จะแยกพลังงานมาจาก ATP โมเลกุลและดึงสารเข้าสู่เซลล์ กระบวนการเหล่านี้สามารถนำโมเลกุลของแร่ธาตุได้อย่างจำกัด Sodium/potassium pump เป็นตัวอย่างของการทำงานเช่นนี้ โดยที่ต้องถูก Ionized จาก Inorganic salt และเป็นอิสระเพื่อจะสามารถจับ Binding protein เช่นเดียวกับ

Facilitate diffusion โดยปกติ แล้วแร่ธาตุถูกดูดซึม โดย Divalent Cation Pathway ในกระบวนการการย่อยอาหาร แร่ธาตุที่จำเป็น จะเป็น Free form และเป็น ประจุบวกเพื่อถูกดูดซึม โดยมักจะเป็นประจุ 2 บวก (Divalent cation) ซึ่งรูปแบบนี้จะทำให้ถูกจับกับสิ่งอื่นในระบบย่อยอาหารและทำให้การดูดซึมลดลงด้วย⁽⁶⁾

Metal Amino Acid Chelates (MAAC ®) เป็นแร่ธาตุ Organic โดยประกอบจากแร่ธาตุที่จำเป็นกับกรดอะมิโน โดยจะเป็นโมเลกุลที่ไม่มีประจุ จึงไม่แตกตัวในกระเพาะ และลำไส้

แต่ถูกดูดซึมโดยกระบวนการเดียวกันกับการดูดซึมของกรดอะมิโนพวก Di หรือ Tri Peptide การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้โดย Lowe และ Wiseman⁽⁴⁴⁾ โดยการให้อาหารที่ประกอบไปด้วยแร่ธาตุ สังกะสี 3 รูปแบบคือ 65 ppm จาก Zinc oxide (ZnO), Zinc sulfate (ZnSO₄), Zinc Amino Acid Chelate (ZnAAC) โดยอาหารจะประกอบไปด้วยแร่ธาตุทองแดงด้วย จำนวน 22 ppm โดยให้แก่ หนูโตเต็มวัย จำนวน 24 ตัว เป็นเวลา 28 วัน และหลังจากนั้นได้นำ ไต, ตับ, กล้ามเนื้อลาย, ลำไส้เล็กส่วนต้น, กระดูกต้นขา, และ ผิวหนังที่มีส่วนขนติด มาตรวจวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของแร่ธาตุสังกะสีและทองแดงในเนื้อเยื่อผลพบว่าระดับของแร่ธาตุทองแดงและแร่ธาตุสังกะสีในเนื้อเยื่อเมื่อให้ ในรูปแบบ ZnAAC จะมีระดับสูงกว่าเมื่อให้ในรูปแบบอื่นเช่น ZnSO₄ หรือ ZnO สรุปว่าการให้แร่ธาตุสังกะสีในรูปแบบ ZnAAC ไม่เพียงแต่จะมี Bioavailable ที่สูงกว่า แต่จะทำให้การดูดซึมทองแดงได้มากขึ้นด้วย โดยเทียบกับ Inorganic zinc ตัวอื่นๆซึ่งน่าจะเป็นเพราะไม่ถูก Ionized ในทางเดินอาหาร และไม่ต้องผ่าน Divalent Cation pathway จึงมีที่ Absorption site มากพอ และถูกดูดซึมได้มากขึ้นและระดับทองแดงในเนื้อเยื่อจึงสูงขึ้นด้วย

4.4 ยาที่มีผลต่อการดูดซึมแร่ธาตุสังกะสี⁽⁴⁵⁾

- Captopril : ACE inhibitors bind to Zn in AC Enzyme, increases urinary Zn Losses
- Corticosteroids : Zn lowered during cortisol release (stress)
- Oral Contraceptives : Oral contraceptives lower Zn/Cu ratio.
- Diuretics: Loop and Thiazide : Increased urinary Zn loss.
- H₂ Antagonists : Gastric pH affects Zn absorption ,H₂ blocker induced depletion.
- Tetracycline and quinolones : Zn decrease antibiotics absorption and efficacy
- Penicillamines : chelates zinc and lead to severe zinc deficiency
- Anticonvulsant : Sodium valproate : zinc deficiency
- Ethambutol: Increase zinc loss

5. ซิงค์ อะมิโน แอซิด คีเลต(Zinc amino acid chelated ,Qualimed ®)

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

แร่ธาตุสังกะสี เป็นแร่ธาตุที่จำเป็นต่อร่างกายที่จำเป็นสำหรับการทำงานของเอนไซม์ไม่น้อยกว่า 300 ชนิดในร่างกาย เอนไซม์เหล่านี้มีหน้าที่ควบคุม ยีนในเซลล์ต่างๆทั่วร่างกายสำหรับการสร้างโปรตีน การสร้างและรักษาสารพันธุกรรม DNA RNA การแบ่งเซลล์ การกำจัดอนุมูลอิสระ การควบคุมการตายของเซลล์ตามธรรมชาติ (Apoptosis) ตลอดจนเป็นส่วนประกอบของ Zinc-finger protein ที่อยู่ในโครงสร้างของ Receptor ใน Membrane ของเซลล์ทุกเซลล์ แร่ธาตุสังกะสีจึงมีบทบาทสำคัญต่อการสร้างโปรตีน ฮอริโมนและภูมิคุ้มกันต้านทานในร่างกายซึ่งเป็นสารประกอบประเภทโปรตีน ดังนั้นการสร้างฮอริโมน และภูมิคุ้มกันต้านทาน การแบ่งเซลล์ ตลอดจนการตอบสนองของยาที่ออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น Receptor ที่ผนังเซลล์จึงขึ้นกับปริมาณแร่ธาตุสังกะสี ในร่างกายว่ามีปริมาณเพียงพอหรือไม่

ผู้ป่วยด้วยโรคหลายชนิดพบว่ามีความระดับของ Zinc ในเลือดต่ำกว่าคนปกติและการให้แร่ธาตุสังกะสี กับผู้ป่วยเหล่านั้นสามารถหายจากอาการหรือโรคผิดปกติได้ โรคหรืออาการผิดปกติที่ทำให้แร่ธาตุสังกะสี แล้วให้ผลดี ได้แก่ Wilson's disease โดยแร่ธาตุสังกะสี ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา(USFDA) ให้เป็น Maintenance therapy สำหรับโรคนี้⁽⁴⁶⁾

เด็กที่อ้วนเพิ่มความสูงต่ำกว่าปกติแร่ธาตุสังกะสี ช่วยเพิ่มอัตราการเพิ่มความสูงของเด็กที่ตัวเตี้ยได้⁽⁴⁷⁾ รวมถึงลดอาการท้องร่วงในเด็ก โดยเฉพาะเด็กขาดสารอาหาร⁽⁴⁸⁾ นอกจากนี้การเสริมแร่ธาตุสังกะสีในคนสูงอายุเพิ่ม Cell-mediated immune response ได้อีกด้วย⁽⁴⁹⁾

ในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง(Leprosy) การเสริมแร่ธาตุสังกะสีช่วยให้อาการของโรคดีขึ้นมาก ตลอดจนความถี่และระยะเวลาของอาการก็ดีขึ้นมาก⁽⁵⁰⁾

ในผู้ป่วย AIDS การรับประทานแร่ธาตุสังกะสี เพิ่มจำนวน CD4 cell และลดจำนวนการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย⁽⁵¹⁾ และสามารถช่วยให้ผู้ป่วยไข้หวัดหายจากอาการหวัดได้เร็วขึ้น⁽⁵²⁾

ผู้ป่วยโรค Dissecting cellulitis และ Acne conglobata ที่รักษาด้วยวิธีอื่นๆ ไม่ได้ผล เมื่อรักษาด้วยแร่ธาตุสังกะสี สามารถหายจากอาการของโรคได้⁽⁵³⁾

การรับประทานแร่ธาตุสังกะสี ช่วยให้ 80 % ของผู้ป่วยที่มีแผลกดทับ มีการหายของแผลอย่างสมบูรณ์ (Full healing)⁽⁵⁴⁾

การรับประทานแร่ธาตุสังกะสี เป็นเวลา 1-2 ปี ช่วยลดการเสื่อมของประสาทตา (Macular degeneration) ได้⁽⁵⁵⁾

การรับประทานแร่ธาตุสังกะสีให้ผลดีมากในการรักษาหูดที่ติดต่อการรักษา (Reculitrant viral warts)⁽⁵⁶⁾

การให้แร่ธาตุสังกะสีร่วมในการรักษาเด็กที่เป็นปอดอักเสบรุนแรง (Severe pneumonia) ช่วยให้เด็กหายจากโรคได้เร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับแร่ธาตุสังกะสี⁽⁵⁷⁾

5.2 เมแทบอลิซึม(Absorption-metabolism-excretion)⁽⁴⁾

แร่ธาตุสังกะสี ในรูปของเกลือ เช่น $ZnSO_4$ มีกลไกการดูดซึมโดยสารเหล่านี้แตกตัวเป็นธาตุที่มีประจุบวกคือ Zn^{2+} ธาตุ Zn^{2+} นี้จะจับกับ Receptor ที่ผนังเซลล์ทางเดินอาหารที่เรียกว่า Metal binding protein ตัว Receptor ที่จับกับ Zn^{2+} พบมากที่ลำไส้เล็กบริเวณ Duodenum และ Jejunum ทำให้แร่ธาตุสังกะสี ดูดซึมมากบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นประมาณ 33% ของแร่ธาตุสังกะสี ที่รับประทานจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย การขับถ่ายแร่ธาตุสังกะสี ส่วนมากขับออกมาทางเดินอาหาร โดยร่างกายจะรักษาระดับของแร่ธาตุสังกะสี ในร่างกายอยู่ที่ประมาณ 1.5-2 กรัม

การดูดซึมแร่ธาตุสังกะสี ในรูปของเกลือที่ต้องแตกตัวเป็น Zn^{2+} ก่อนถูกดูดซึม ทำให้เกิดปฏิกิริยากับสารอื่นในทางเดินอาหาร เช่น Phytate, Oxalate, Phosphate ตลอดจน ยาหลายชนิดที่มีประจุลบหรือ Basic group ใน โครงสร้างเช่น Ciprofloxacin, Digoxin, Thyroxine เป็นต้น ทำให้การดูดซึมของยาหรือแร่ธาตุสังกะสี ลดน้อยลง Zn^{2+} และ Cu^{2+} ถูกดูดซึมเข้าสู่ผนังทางเดินอาหารด้วย receptor เดียวกัน ดังนั้นเกิดการแข่งขันระหว่างธาตุทั้งสอง ในการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จึงมีรายงานการรับประทานแร่ธาตุ $ZnSO_4$ ทำให้ร่างกายขาดธาตุทองแดง ได้

ปกติร่างกายไม่สามารถดูดซึมแร่ธาตุสังกะสีได้อย่างปกติ ถ้าไม่ได้เชื่อมกับสารอื่นก่อน ซึ่งเรียกว่า Chelated Form โดยอาจจับในรูป Organic acids เช่น Picolinic acid, Orotic acid, Citric acid และ Gluconic acid อีกรูปหนึ่งคือจับกับ Amino acid methionine, Monomethionine, และ Aspartic acid นอกจากนี้ยังมีแร่ธาตุสังกะสีในรูปแบบที่เป็น Non Chelated Form อีก เช่น Inorganic Form อีก เช่น Zinc sulfate หรือ Zinc oxide

ปัญหาเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่าง Zn^{2+} กับยาที่มีโมเลกุลประจุลบ หรือ Basic group รวมทั้งการแข่งกันดูดซึมเข้าสู่ร่างกายระหว่างแร่ธาตุสามารถหลีกเลี่ยงได้ โดยเลือกใช้แร่ธาตุสังกะสี ในรูป Amino acid chelates เพราะ Amino acid chelates มีแร่ธาตุสังกะสี 1 โมเลกุลถูกห่อหุ้มด้วย Amino acid 2 โมเลกุล โดยจับกันด้วย Co-ordinated covalent bond ที่ไม่ถูกแยก Bond ระหว่างการดูดซึม ดังนั้นการดูดซึมของ Zinc amino acid chelates ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายผ่านทางกลไกของการดูดซึม Amino acid ที่มีอยู่ตลอดลำไส้เล็กโดยวิธี Active transport จับกับ Glutathione ทำหน้าที่เหมือนตัว นำสารเข้าเซลล์ และดูดซึมได้ทันที ไม่ต้องถูก Ionized เป็นรูปอื่นก่อน และอีกทั้งขนาดเล็กมาก(น้อยกว่า 800 daltons)จึงถูกดูดซึมได้ทันที ทำให้การดูดซึมของ

Zinc amino acid chelates สูงกว่า Zinc ในรูปเกลือ 100% และยังไม่ทำปฏิกิริยากับยาอื่นที่รับประทานพร้อมกัน รวมทั้งแร่ธาตุทองแดง ที่รับประทานพร้อมกันด้วย นอกจากนี้ Zinc ในรูปเกลือ

อื่นๆ จับกับสารอื่นในลำไส้และตกตะกอน ถูกขับถ่ายออกไปทางอุจจาระ และมีการแย่งจับกันเอง อีกด้วยทำให้คงระดับในเลือดไม่สูงเท่าในรูปของ Zinc amino acid chelates

5.3 ข้อบ่งใช้ (Indications)

Zinc amino acid chelates เริ่มใช้ทางคลินิกมาตั้งแต่ ปีค.ศ 1990 ใช้เสริมแร่ธาตุสังกะสี ในผู้ป่วยที่ขาดแร่ธาตุสังกะสี

5.4 ขนาดและวิธีใช้ (Dosage & administration)

รับประทาน 1 เม็ด (มีแร่ธาตุสังกะสี 15 มิลลิกรัม) วันละครั้ง หลังอาหารสำหรับเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป เด็กอายุ 6-12 เดือนรับประทาน 5 มิลลิกรัมต่อวัน และเด็ก 1-3 ปี รับประทาน 10 มิลลิกรัมต่อวัน

5.5 การเก็บรักษา (Storage & Stability)

เก็บในอุณหภูมิห้อง 25-30 °C มี Shelf life 3 ปี

5.6 อาการไม่พึงประสงค์ (Side effects)

ผู้ป่วยบางรายอาจรู้สึกคลื่นไส้ ระคายกระเพาะอาหารในวันแรกหรือวันที่สองของการเริ่มรับประทาน แต่เมื่อรับประทานต่อไป อาการคลื่นไส้ก็จะหายไปอาการอื่นพบเมื่อรับประทานมากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อวัน กินอาหารไม่อร่อย ลิ้นรับรสชาติคล้ายโลหะ (Metallic taste) นอกจากนั้นถ้ารับประทานในขนาดสูง 70-100 เท่าของขนาดที่แนะนำให้รับประทานต่อวัน จะพบอาการท้องเสีย, ท้องเป็นตะคริว, อาเจียนได้ หลังรับประทานภายใน 3-10 ชั่วโมง และอาการจะลดลงหลังหยุดยาภายในเวลารวดเร็ว อย่างไรก็ตาม แร่ธาตุสังกะสียังพบว่าเป็นพิษต่อคนน้อยที่สุดใน Trace element ตัวอื่นๆ

5.7 ข้อควรระวัง

การรับประทานแร่ธาตุสังกะสี เกินวันละ 300 มิลลิกรัมต่อวัน อาจทำให้เกิดการก่อกวนด้านทานของร่างกายได้

6. การวิเคราะห์หาปริมาณโลหะหนักเกิด ในตัวอย่างชีวภาพ (ซีรัม, ปัสสาวะ) ⁽⁵⁸⁾

6.1 เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

- เครื่อง Atomic Absorption Spectrophotometry ยี่ห้อ VARIAN รุ่น 220Z หมายเลขเครื่อง EL 00093650 ประเทศผู้ผลิต Australia
- สถานที่ตั้งปัจจุบัน : บริษัท เอ็มเม็กซ์ แอสโซซิเอชั่น จำกัด สำนักงานอาคารศูนย์การอาชีวเวชศาสตร์กรุงเทพ 96/79 ถนนพระราม 2 เขตจอมทอง -กรุงเทพมหานคร
- ทำการ Calibrate เครื่อง เมื่อ 14 กรกฎาคม 2549

6.2 เทคนิคเฉพาะของเครื่อง

- ผลการวิเคราะห์มีความแม่นยำและความถูกต้องสูง
- ให้ช่วงความเข้มข้นที่ใช้ในการวิเคราะห์หน่วยต่อล้านถึงหน่วยต่อสิบล้าน (ppb-ppm)
- ขั้นตอนในการเตรียมตัวอย่างน้อยและง่ายช่วยเพิ่มความถูกต้องของผลการวิเคราะห์
- ให้ความรวดเร็วในการวิเคราะห์ประมาณ 2 นาที/ตัวอย่าง
- สามารถตรวจวัดปริมาณสารเคมีที่มีความเข้มข้นต่ำๆ ได้
- ให้ Sensitivity สูง

6.3 วิธีการตรวจวิเคราะห์

ศูนย์อ้างอิงทางห้องปฏิบัติการและพิษวิทยา สำนักงานโรคจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อม กองควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

6.4 ค่ามาตรฐานการประเมินชีวภาพด้านความปลอดภัย

โลหะหนักเกิดในซีรัม ค่าปกติสำหรับบุคคลทั่วไป $< 0.4 \mu\text{g/dl}$ ค่าที่ยอมให้มีได้สูงสุด $< 0.7 \mu\text{g/dl}$ และค่าปกติของโลหะหนักเกิดในปัสสาวะ สำหรับบุคคลทั่วไป $< 5 \mu\text{g/dl}$ และค่าที่ยอมให้มีได้สูงสุด $< 70 \mu\text{g/dl}$ อ้างอิงจากสถาบันความปลอดภัยในการทำงานกรมสวัสดิการคุ้มครองแรงงาน

6.5 สารที่ใช้ในการหาโลหะหนักเกิดในปัสสาวะ

- Lyphochek ® Urine Metals Control Level 1 and 2 โดย สารที่ใช้มีระดับของ trace element 2 ระดับ คือ โลหะหนักและ organic metabolites เป็นสารทางอุดมคติในการทดสอบทางด้านสิ่งแวดล้อมและอุตสาหกรรม โดยเตรียมจาก Human urine based

- เก็บรักษาในอุณหภูมิ 2-8 °C นานถึง 3 ปี โดยเตรียมในรูปแบบ lyophilized form เพื่อเพิ่มความคงตัวให้มากขึ้น

- ประกอบไปด้วยแร่ธาตุ 23 ชนิด, โลหะหนัก และ Organic metabolites

- ใช้ร่วมกับ Atomic absorption, Gas chromatography, HPLC และ ICP

- สารที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้คือ 5-Aminolevulinic Acid, Aluminum, Antimony, Arsenic, Cadmium, Chromium, Cobalt, Copper, Fluoride, Hippuric acid, Lead, Magnesium, Mandelic Acid, Manganese, Mercury, Nickel Pentachlorophenol, Phenol, Phenylglyoxylic acid, Selenium, Thallium, Trichloroacetic Acid, Zinc

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

กลุ่มเป้าหมาย

ผู้ที่มารับการรักษาโรคผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิล ที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร คือ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิล จำนวน 30 คน

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

- 1.แผ่นทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิล(Patch test)
- 2.โลหะนิกเกิลซัลเฟต 5 %ในปิโตรลาตัม (5%Nickel sulfate in petrolatum)
- 3.ยา ซิงค์ อะมิโน แอซิด คีเลต(Chelated Zinc,Qualimed®)
- 4.สารเคมีและเครื่อง VARIAN รุ่น 220Z เพื่อวัดระดับนิกเกิลในปัสสาวะด้วยเทคนิค

Atomic Absorption Spectrophotometry

- 5.ภาชนะสำหรับเก็บตัวอย่างปัสสาวะ
- 6.เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนในการวิจัย
- 7.ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการ

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

Inclusion criteria

- 1.ไม่จำกัดเพศ
- 2.ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา
- 3.เป็นโรคผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิล (Nickel contact dermatitis)
- 4.ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคในกลุ่มผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิล (Nickel Contact dermatitis) จากการซักประวัติและตรวจร่างกาย
- 5.ผู้เข้าร่วมโครงการ ได้รับการสืบหาสาเหตุการแพ้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และหรือการตรวจพิสูจน์ด้วยการทดสอบ Patch test

Exclusion criteria

- 1.ผู้เข้าร่วมโครงการมีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ หรือโรคเรื้อรังอื่นๆ ที่ไม่สามารถเข้าโครงการวิจัยได้

- 2.รับประทานอาหารเสริม หรือ ยาที่มีแร่ธาตุสังกะสี หรือนิกเกิลเป็นส่วนประกอบ
- 3.ผื่นผิวหนังอักเสบบริเวณที่จะทำการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิล
- 4.ผลการทดสอบโดยการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิลด้วย 5%Nickel sulfate in petrolatum ให้ผลลบ ,ให้ผลแบบสารระคายเคือง (Irritant),แปลผลไม่ได้ หรือผลไม่ชัดเจน (+/-)

ขั้นตอนการวิจัย

- 1.คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามข้อกำหนดข้างต้น
- 2.ให้ข้อมูลและขั้นตอนในการปฏิบัติทำความเข้าใจแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ
- 3.ผู้เข้าร่วมโครงการลงลายลักษณ์อักษรยินยอมเข้าร่วมโครงการ (Inform consent)
- 4.นัดผู้ป่วยมาทำการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิล (Patch Test) ด้วย 5%Nickel sulfate in petrolatum
- 5.นัดผู้ป่วยมาอ่านผลการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิล ใน 72 ชั่วโมง
- 6.เก็บปัสสาวะส่งตรวจหาปริมาณนิกเกิลในปัสสาวะ ในรายที่ให้ผลบวกต่อการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิลด้วย 5%Nickel sulfate in petrolatum
- 7.ให้การรักษาโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คน
 - 7.1 ให้ Chelated Zinc (Qualimed ®) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 4 สัปดาห์ (คิดเป็นธาตุสังกะสีในขนาดวันละ $15 \times 3 = 45$ มก./วัน)
 - 7.2 ให้ Placebo รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์
- 8.นัดผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมาติดตามผลการรักษาที่ 2 สัปดาห์หลังการเริ่มรับประทานยา เพื่อประเมินผลข้างเคียงของยา
- 9.นัดผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมาทำการทดสอบการแพ้โลหะนิกเกิล (Patch Test) ด้วย 5%Nickel sulfate in petrolatum ซ้ำอีกครั้งที่ 4 สัปดาห์
- 10.เก็บปัสสาวะส่งตรวจหาปริมาณนิกเกิลในปัสสาวะอีกครั้ง
- 11.บันทึกผลการทดลอง

การประเมินผล

- 1.นำค่าโลหะนิกเกิลในปัสสาวะของตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม ที่มีลักษณะตรงตาม Inclusion criteria และไม่มีภาวะที่เป็นลักษณะของ Exclusion criteria ของทั้ง 15 ตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม นำมาหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของแต่ละกลุ่มเพื่อนำมาเปรียบเทียบว่าแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

2. เปรียบความแตกต่างของปฏิกิริยาการทดสอบการแพ้โลหะ निकเกิลของทั้งสองกลุ่มว่าแตกต่างกันหรือไม่

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. เปรียบเทียบผลของปฏิกิริยาของการทดสอบการแพ้โลหะ निकเกิลของทั้งสองกลุ่ม ก่อนและหลังการรักษาว่าแตกต่างกันหรือไม่ด้วย Chi-square

2. เปรียบเทียบระดับโลหะ निकเกิลในปัสสาวะของตัวอย่างในแต่ละกลุ่มของทั้งสองกลุ่ม ก่อนและหลังการรักษาว่าแตกต่างกันหรือไม่ด้วย Paired T-test

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและได้รับการทำการทดสอบ patch test ทั้งหมด จำนวน 30 คน ประกอบไปด้วยเพศชายจำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั้งหมดและเพศหญิงจำนวน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มตัวอย่างมีอายุตั้งแต่ 20 ปีถึง 63 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 39.57 ปี

ผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลทั้งหมดจำนวน 30 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. กลุ่มที่ได้รับคีเลต ซิงค์ จำนวน 15 คน
2. กลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 15 คน

ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลทั้งสองกลุ่ม

ผู้ป่วยมีลักษณะโดยทั่วไปดังต่อไปนี้

ตาราง 7 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วย

หมายเลข	อายุ (ปี)	เพศ	โรคประจำตัวอื่น	ยา	ตำแหน่งของผื่น
1.01	29	หญิง	แพ้อากาศ	ไม่มี	ตึงหู, ข้อมือ
1.02	63	หญิง	ไขมันสูง, หอบหืด	ไม่มี	ขมับ (ขาแว่น)
1.03	57	หญิง	ไม่มี	Zyrtec, Atarax	ตึงหู
1.04	22	ชาย	แพ้อากาศ	Zyrtec, Atarax	บริเวณสะดือ
1.05	49	หญิง	แพ้อากาศ	Zyrtec, Atarax	ข้อมือ
1.06	55	หญิง	ไม่มี	Zyrtec, Atarax	คอ
1.07	26	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ตึงหู, ข้อมือ, คอ
1.08	31	หญิง	ไม่มี	Zyrtec	ข้อมือ, หลังเท้า

ตาราง 7 (ต่อ)

หมายเลข	อายุ (ปี)	เพศ	โรคประจำตัวอื่น	ยา	ตำแหน่งของผื่น
1.09	31	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	คอ, ดึงหู, ข้อมือ
1.10	42	ชาย	ไม่มี	ไม่มี	บริเวณสะดือ
1.11	29	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู, คอ
1.12	37	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู, ข้อมือ, คอ
1.13	52	หญิง	แพ้อากาศ	Zyrtec, Atarax	ดึงหู, ข้อมือ
1.14	20	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู, กระดุมเสื้อ
1.15	48	หญิง	Seb.derm	ไม่มี	ดึงหู, ข้อมือ
2.01	22	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ข้อมือ
2.02	50	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	คอ
2.03	27	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	แขน 2 ข้าง
2.04	45	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ข้อมือ
2.05	34	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	คอ
2.06	52	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู, คอ
2.07	29	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู, คอ
2.08	59	ชาย	ไม่มี	ไม่มี	ต้นขา
2.09	29	หญิง	แพ้อากาศ	Zyrtec, Atarax	ข้อมือ
2.10	37	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู, ข้อมือ, คอ
2.11	50	หญิง	แพ้อากาศ	Zyrtec, Atarax	ตะขอเสื้อใน
2.12	60	หญิง	แพ้อากาศ	Zyrtec, Atarax	แขน, หน้าแข้ง
2.13	37	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู, ข้อมือ, คอ
2.14	36	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู, ข้อมือ, คอ
2.15	29	หญิง	ไม่มี	ไม่มี	ดึงหู

จากข้อมูลข้างต้นสามารถสรุปข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสทั้งสองกลุ่มดังนี้คือ ผู้ป่วยเพศชาย 3 คน คิดเป็นร้อยละ 10 เพศหญิง 27 คน คิดเป็น ร้อยละ 90 โดยผู้ป่วยมีรอยโรคแบบ localized lesion ทั้งหมด และไม่เกี่ยวข้องกับอาชีพ ผู้ป่วยบางคนมีโรคประจำตัวและมียาที่ใช้ประจำดังนี้

1. ผู้ป่วยรหัส 1.02 มีประวัติเป็นโรคหอบหืด ได้รับการรักษาด้วยยากิน Salbutamol เวลามีอาการหอบ โรคไม่ได้กำเริบมานาน 2 ปีแล้ว โรคไขมันในเลือดสูง แพทย์ให้ควบคุมอาหาร
2. ผู้ป่วยรหัส 1.03 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัส
3. ผู้ป่วยรหัส 1.04 มีประวัติรับประทานยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการแพ้อากาศ
4. ผู้ป่วยรหัส 1.05 มีประวัติแพ้อากาศ และรับประทานยา Zyrtec และ เฉพาะเวลามีอาการ
5. ผู้ป่วยรหัส 1.06 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัส
6. ผู้ป่วยรหัส 1.08 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec และ เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัส
7. ผู้ป่วยรหัส 1.10 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัส
8. ผู้ป่วยรหัส 1.13 รับประทานยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการแพ้อากาศ
9. ผู้ป่วยรหัส 1.15 มีประวัติเป็นโรค Seborrheic dermatitis รับประทานยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการมีผื่น
10. ผู้ป่วยรหัส 2.03 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัส
11. ผู้ป่วยรหัส 2.05 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัส
12. ผู้ป่วยรหัส 2.08 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัส
13. ผู้ป่วยรหัส 2.09 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัส และการแพ้อากาศ
14. ผู้ป่วยรหัส 2.11 มีประวัติรับประทานได้รับยา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลามีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัสและการแพ้อากาศ

15. ผู้ป่วยรหัส 2.12 มีประวัติรับประทานยารักษา Zyrtec และ Atarax เฉพาะเวลาที่มีอาการคันจากผื่นแพ้สัมผัสและการแพ้อากาศ

บริเวณที่เป็นรอยโรค

มีรายละเอียดดังนี้

ตาราง 8 ตารางแสดงข้อมูลบริเวณรอยโรคผื่นแพ้สัมผัสของผู้ป่วย

บริเวณรอยโรค	จำนวนผู้ป่วย (คน)
ตึงหู	17(56%)
ข้อมือ	12(40%)
คอ	8(26.6)
สะดือ	2(6.6%)
กระดูก	1(3.3%)
ขาแขน	1(3.3%)
แขน	1(3.3%)
ขา	1(3.3%)
เท้า	1(3.3%)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นรอยโรคบริเวณตึงหู มากที่สุด ซึ่งสัมพันธ์กับการใส่ตุ้มหู ผู้ป่วยอาจมีมากกว่า 1 รอยโรคเพราะใส่เครื่องประดับหลายชนิด

สาเหตุของโลหะที่ทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัส

ตาราง 9 แสดงสาเหตุของโลหะที่ทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิล

เครื่องประดับ/โลหะ	จำนวนผู้ป่วย (คน)
ตุ้มหู	18(60%)
สร้อยข้อมือ	12 (40%)
สร้อยคอ	12(40%)
นาฬิกา	10(33%)
กระดูกโลหะ	2(6.6%)

ตาราง 9 (ต่อ)

เครื่องประดับ/โลหะ	จำนวนผู้ป่วย (คน)
เข็มขัด	4(13.3%)
ขนาแว่นตา	1(3.3%)
กำไล	1(3.3%)
รองเท้าที่มีโลหะเป็นส่วนประกอบ	1(3.3%)

สาเหตุของโลหะส่วนใหญ่คือ ตุ้มหู ซึ่งสัมพันธ์กับบริเวณรอยโรคที่เป็นดังที่กล่าวข้างต้น

ระยะที่เป็นโรค

ผู้ป่วยมีระยะการเป็นโรคที่นานเรื้อรัง และเป็นๆหายๆ

ตาราง 10 แสดงระยะเวลาที่เป็นโรคผื่นแพ้สัมผัสชนิดเกิด

ระยะเวลาที่เป็นโรค	จำนวนผู้ป่วย (คน)
< 5 ปี	5(16.67%)
5.1-10 ปี	8(26.67%)
10.1-15 ปี	11(36.67%)
15.1-20 ปี	2(6.67%)
>20 ปี	4(13.33%)

ประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย

ตาราง 11 แสดงโรคประจำตัวของผู้ป่วย

โรคประจำตัว	จำนวนผู้ป่วย (คน)
หอบหืด	1(3.33%)
ภูมิแพ้	7(23.33%)
แพ้อาหารทะเล	3(10%)
โรค Seborrheic dermatitis	1(3.33%)
ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ	19(63.33%)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว และที่พบบ่อยคือ ภูมิแพ้ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคเดียวแต่
ผู้ป่วยรหัส 1.01 แพ้อาหารทะเลและเป็นโรคภูมิแพ้ร่วมด้วย

ผลการทดสอบ patch test กลุ่มผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลทั้งสองกลุ่ม

ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลด้วยการ
ทดสอบ Patch test ด้วย 5 % Nickel sulfate in petrolatum ผลการทดสอบทั้งสองกลุ่มเป็นดังนี้

ตาราง 12 ตารางแสดงผลการทำทดสอบ Patch Test ในกลุ่มผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิล

ผู้ป่วยหมายเลข	สารที่แพ้	ปฏิกิริยา Patch test
1.01	Nickel	2+
1.02	Nickel	1+
	Colophony	1+
	Resin	1+
1.03	Nickel	1+
1.04	Nickel	2+
1.05	Nickel	2+
1.06	Nickel	3+
1.07	Nickel	2+
1.08	Nickel	3+
1.09	Nickel	2+
1.10	Nickel	3+
1.11	Nickel	2+
1.12	Nickel	2+
1.13	Nickel	3+
1.14	Nickel	3+
	Formaldehyde	1+
	Balsum of peru	1+
1.15	Nickel	1+
2.01	Nickel	2+
2.02	Nickel	2+
2.03	Nickel	2+

ตาราง 12 (ต่อ)

ผู้ป่วยหมายเลข	สารที่แพ้	ปฏิกิริยา Patch test
2.04	Nickel	2+
2.05	Nickel	1+
2.06	Nickel	2+
2.07	Nickel	2+
2.08	Nickel	2+
2.10	Nickel	2+
2.11	Nickel	1+
2.12	Nickel	2+
2.13	Nickel	2+
2.14	Nickel	1+
2.15	Nickel	2+

จะเห็นว่าจากผลของการทำ patch test ผู้ป่วยส่วนใหญ่ แพ้ nickel เพียงอย่างเดียว แต่

1. ผู้ป่วยรหัส 1.02 เคยทำ standard patch test และ แพ้สาร Colophony และ Resin ผล 1+ ร่วมด้วย

2. ผู้ป่วยรหัส 1.14 เคยทำ standard patch test และ แพ้สาร Formaldehyde และ Balsum of peru ผล 1+ ร่วมด้วย

ผู้ป่วยอื่นเป็นผู้เข้าร่วมโครงการโดยจะทำเพียง Nickel patch test เพียงตัวเดียวเท่านั้น

ผลการทดลอง

1.ในการทำการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้มีการตรวจ Patch test ก่อนและหลังการรักษาโดย
ได้ผลดังนี้

ตาราง 13 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาผลของ Patch test

รหัสผู้ป่วย	Patch test reaction(+)	
	ก่อน	หลัง
1.01	2	2
1.02	1	0
1.03	1	0
1.04	2	0
1.05	2	1
1.06	3	2
1.07	2	1
1.08	3	2
1.09	2	1
1.10	3	2
1.11	2	1
1.12	2	1
1.13	3	1
1.14	2	1
1.15	1	1
2.01	2	2
2.02	2	2
2.03	2	2
2.04	1	1
2.05	1	1
2.06	2	2
2.07	2	2

ตาราง 13 (ต่อ)

รหัสผู้ป่วย	Patch test reaction(+)	
	ก่อน	หลัง
2.08	2	2
2.09	1	1
2.10	2	2
2.11	1	1
2.12	2	2
2.13	2	2
2.14	1	1
2.15	2	2

ตาราง 14 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์ผลของ Patch test

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Sig.(2-tailed)
กลุ่มได้รับคีเลต ซิงค์ก่อน-หลังการรักษา	0.001
กลุ่มได้รับยาหลอกก่อน-หลังการรักษา	1.000

จะเห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยคีเลต ซิงค์มี Patch test reaction ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ผลการตรวจระดับโลหะหนักเกิลในปัสสาวะของผู้ที่เข้าร่วมโครงการก่อนและหลังเข้าร่วมการวิจัย รายละเอียดของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีดังนี้

ตาราง 15 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของระดับนิกเกิลในปัสสาวะ

รหัสผู้ป่วย	Urine nickel (microgram/litre)	
	ก่อน	หลัง
1.01	3.4	8
1.02	5.4	14.8
1.03	8	5.6
1.04	38.8	23.4
1.05	10.9	12.1
1.06	10.4	12.6
1.07	3.6	10
1.08	1	11.9
1.09	3.5	1
1.10	1.1	24.7
1.11	3.7	21.6
1.12	9.8	17.8
1.13	12.1	15.4
1.14	12.5	1.6
1.15	36.4	9.3
2.01	20.3	15.8
2.02	3.7	10
2.03	9.4	13.2
2.04	1.7	3
2.05	1.5	1.9
2.06	1	36.8
2.07	3.7	7.2
2.08	1.8	4.1
2.09	9	22.4
2.10	9.8	5.2

ตาราง 15 (ต่อ)

รหัสผู้ป่วย	Urine nickel (microgram/litre)	
	ก่อน	หลัง
2.11	5.9	8
2.12	9.9	11
2.13	7	11
2.14	14.6	11.1
2.15	3.4	24.7

เปรียบเทียบระดับนิเกิลในปัสสาวะ

ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของระดับนิเกิลในปัสสาวะในแต่ละกลุ่มมีรายละเอียดดังนี้

ตาราง 16 แสดงข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของระดับนิเกิลในปัสสาวะ

กลุ่ม	ค่าเฉลี่ย (µg/litre)	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน (µg/litre)	ค่าต่ำสุด (µg/litre)	ค่าสูงสุด (µg/litre)
กลุ่มได้รับคีเลต ซิงค์ ก่อนการรักษา	10.7	11.59	1	38.8
กลุ่มได้รับคีเลต ซิงค์ หลังการรักษา	12.6	6.69	1	24.7
กลุ่มได้รับยาหลอก ก่อนการรักษา	6.8	5.46	1	20.3
กลุ่มได้รับยาหลอก หลังการรักษา	12.36	9.39	1.9	36.8

ระดับนิเกิลในปัสสาวะของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในค่าปกติ คือน้อยกว่า 5 ไมโครกรัมต่อลิตรในบุคคลทั่วไป และ น้อยกว่า 70 ไมโครกรัมต่อลิตร ในบุคคลที่สัมผัส

ข้อมูลการวิจัยเชิงวิเคราะห์ เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับนิเกิลในปัสสาวะในแต่ละกลุ่มด้วยการทดสอบ Paired t-Test ได้ค่า และมีผลการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มมีดังนี้

ตาราง 17 ตารางแสดงข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์ของระดับนิเกิลในปัสสาวะ

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Sig.(2-tailed)
กลุ่มได้รับคีเลต ซิงค์ก่อน-หลังการรักษา	0.565
กลุ่มได้รับยาหลอกก่อน-หลังการรักษา	0.066

ผลเปรียบเทียบระดับนิเกิลในปัสสาวะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระดับนิเกิลในเลือด

ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของระดับนิเกิลในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาคีเลต ซิงค์ โดยการสุ่มเจาะผู้ป่วย 2 รายในแต่ละกลุ่ม เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา

ตาราง 18 แสดงระดับนิเกิลในเลือดของผู้ป่วย

รหัสผู้ป่วย	Serum nickel (microgram/litre)	
	ก่อน	หลัง
1.01	0.14	0.18
1.11	0.11	0.21
2.21	0.16	0.14
2.23	0.14	0.13

ระดับนิเกิลในเลือดของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในค่าปกติ คือน้อยกว่า 0.4 ไมโครกรัมต่อลิตรในบุคคลทั่วไป และ น้อยกว่า 0.7 ไมโครกรัมต่อลิตร ในบุคคลที่สัมผัส

ระดับนิเกิลในเลือดจากการสุ่มเจาะในผู้ป่วย 4 คน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยคีเลต ซิงค์ มีระดับสูงขึ้น แต่ในทางกลับกันผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก มีระดับนิเกิลในเลือดต่ำลง เนื่องจากสุ่มเจาะในผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงไม่สามารถคำนวณหาค่าเฉลี่ยทางสถิติได้

ความพึงพอใจของผู้ป่วยเรื่องผลข้างเคียงของยา

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบผลข้างเคียง 25 คน คิดเป็นร้อยละ 83 พบอาการคลื่นไส้อาเจียน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 10 และ พบอาการถ่ายเหลวกว่าปกติ 2 คน คิดเป็นร้อยละ 7 โดยผู้ที่

พบอาการข้างเคียงดังกล่าวอยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษา และอาการดังกล่าวเป็นเพียง 3-5 วัน เท่านั้นและกลับมาเป็นปกติโดยที่ไม่มีอาการอีก

ความพึงพอใจของผู้ป่วยเรื่องการรักษาด้วยยาเคิลเลต ซิงค์

กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยามีความพอใจการรักษาดังนี้

- ระยะเวลาการรักษา 4 สัปดาห์โดยมีความ พ้อใจปานกลาง ร้อยละ 90 และพ้อใจน้อย ร้อยละ 10

- ปริมาณยาที่รับประทานต่อวัน มีความพ้อใจปานกลาง ร้อยละ 70 และพ้อใจน้อย ร้อยละ 30

- การกลับมาใส่เครื่องประดับที่เป็นโลหะภายหลังการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่กลับมาใส่ตุ้มหู 2 คนและใส่ได้นานขึ้น และบางครั้ง มีอาการแต่น้อยลงในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังการหยุดการรักษา และมีความพึงพอใจมาก

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิก เพื่อประเมินผลของปฏิกิริยาของผิวหนังจากการแพ้โลหะนิกเกิลจากการรักษาด้วยคีเลต ซิงค์ ในผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสโลหะนิกเกิล และเพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับโลหะนิกเกิลในปัสสาวะของผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า มีค่าลดลงหรือไม่ จากการศึกษาที่สนับสนุนว่า สังกะสีในรูปแบบ ซิงค์ ซัลเฟตจะทำให้เกิดนิกเกิลในปัสสาวะลดลง เนื่องจากการขับออกจากร่างกายที่มากขึ้น⁽³⁾ การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้าโดยมีกลุ่มควบคุม (Clinical Prospective Control Trial) ซึ่งจะทำให้ลดการเกิดอคติที่เกิดขึ้นจากงานวิจัยได้ ปัจจุบัน ผื่นแพ้สัมผัสเป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดในจำนวนโรคผิวหนังอักเสบทั้งหมดที่ห้องตรวจโรคผิวหนัง เกิดได้ในทุกเพศและวัย เกิดได้ในบริเวณที่สัมผัสสารแพ้นั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มือ โดยสารที่พบบ่อย 3 อันดับแรกคือ Nickel sulfate, Potassium dichromate และ Fragrance mix⁽¹⁾ การรักษาการรักษารักษาด้วยยาโดยใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids ทาบริเวณที่เป็น, ใช้ยาในกลุ่ม Antihistamine, และ ครีม Emollients แต่บางครั้งผู้ป่วยไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้จึงมีอาการเรื้อรัง และมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

การทบทวนวรรณกรรมในเรื่องของการรักษาผื่นแพ้สัมผัสสารนิกเกิลด้วยแร่ธาตุสังกะสีมีการใช้แร่ธาตุสังกะสี ในการรักษาโรคผื่นแพ้สัมผัสนิกเกิลในหนูทดลอง โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่แสดงให้เห็นว่าแร่ธาตุสังกะสีและแร่ธาตุนิกเกิลทำปฏิกิริยากันทั้งในหลอดทดลองและสิ่งมีชีวิต จากหลักการนี้เองทำให้นำแร่ธาตุสังกะสีซึ่งเป็นแร่ธาตุในหมู่ที่ 4 เหมือนกันกับแร่ธาตุนิกเกิล มาใช้ในการรักษาโรคนี้ เพราะอาจไปช่วยยับยั้งตำแหน่งที่โลหะนิกเกิลรวมตัวกับโปรตีนเกิดเป็นสารเชิงซ้อนที่กระตุ้น immune process ได้ โดยการศึกษาที่ทำโดยการแบ่งหนูทดลองเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่สัมผัสสารนิกเกิลและไม่ได้สัมผัสสารนิกเกิล ทั้งสองกลุ่มแบ่งย่อยอีกเป็นกลุ่มที่ได้รับแร่ธาตุสังกะสีในน้ำดื่มและกลุ่มที่ได้รับน้ำดื่มที่เป็นน้ำกลั่นซึ่งนำแร่ธาตุออกหมด(distill deionized water) ทั้งสองกลุ่มได้รับน้ำดื่มเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และนำสารนิกเกิลมากระตุ้นให้เกิดภูมิแพ้ โดย patch test ต่อจากนั้นยังนำเม็ดเลือดขาวเฉพาะลิโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกันแล้วมาทำการเพาะเลี้ยงในหลอดทดลอง(in vitro) โดยเมื่อ antigen เข้ามาในร่างกาย จะกระตุ้น specific T cell โดย immune process จากนั้น lymphocytes จะเกิดการเปลี่ยนแปลงและเพิ่มขนาด (Blast transformation and proliferation) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้จะสะท้อนถึงการตอบสนองของ cell mediated immunity ต่อ Specific antigen และเรียกวิธีนี้ว่า(lymphocyte transformation test) และนำมาคำนวณจำนวนลิโฟ

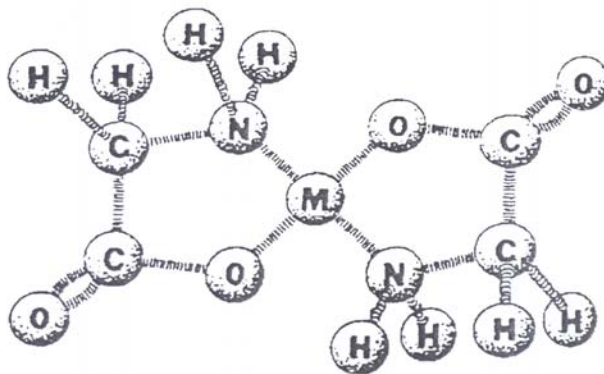
ไซต์ที่เปลี่ยนแปลงไป เทียบกับกลุ่มควบคุมว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปมากน้อยเท่าใดเรียกการชี้วัดนี้ว่า Stimulation index โดยค่า stimulation index นี้จะเป็นตัวบอก delayed type hypersensitivity ได้เป็นอย่างดี ผลการทดลองพบว่า หนูที่ได้รับน้ำดื่มที่มีแร่ธาตุสังกะสีจะเกิดการแพ้จากการทดสอบ patch test น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำกลั่นและค่า stimulation index ก็ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ งานวิจัยนี้จึงมีข้อเสนอแนะว่าแร่ธาตุสังกะสีมีบทบาทลดปฏิกิริยาการแพ้สัมผัสสารพิษจากโลหะหนักและอาจช่วยป้องกันการอาการแพ้ได้ในคน⁽⁵⁹⁾ นอกจากนี้มีการทำการศึกษาในไก่ที่ได้รับประทานนิเกิลขนาดสูงจนการให้แร่ธาตุสังกะสี โดยใส่ไปในอาหาร จะทำให้ป้องกันการเกิดพิษจากนิเกิลได้⁽⁶⁰⁾

ในมนุษย์เมื่อได้พบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับบทบาทของแร่ธาตุสังกะสี กับอาการแพ้สัมผัสจากโลหะหนักเกิด คือมีการใช้ในการรักษาผู้ป่วย โดยให้รับประทาน ซิงค์ ซัลเฟต (Zinc sulfate) ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 30 วัน คิดเป็นแร่ธาตุสังกะสีปริมาณ 68.19 มิลลิกรัมต่อวัน ผลจากการศึกษา พบว่า อาการผู้ป่วยที่มีอาการผื่นแพ้สัมผัสจากโลหะหนักเกิด ดีขึ้นหรือในบางรายหายดี ปฏิกริยาทางผิวหนังจากการทำการทดสอบการแพ้โลหะหนักเกิดที่ผิวหนังลดลง และอาการผื่นคันบริเวณที่สัมผัสโลหะหนักเกิด หายไปหลังการรักษาเพียง 2-3 วัน นอกจากนี้ยังตรวจปริมาณโลหะหนักเกิดในปัสสาวะพบว่าปริมาณต่ำลง เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณก่อนรับประทานยา⁽³⁾

ยาที่ใช้ในการศึกษานี้คือ คีเลต ซิงค์ โดย การคีเลต (chelation) คือ กระบวนการจับกันระหว่าง ligand ซึ่งเป็นสารอินทรีย์ที่สามารถสร้างพันธะโคออร์ดิเนต กับโลหะโดยใช้สารอินทรีย์อย่างน้อย 2 อะตอมขึ้นไป สารประกอบอินทรีย์ตัวนั้นเรียกว่า chelating agents และสารประกอบอินทรีย์รวมตัวกับโลหะนั้น เรียกว่า สารคีเลต (chelate) อาจจับกันด้วยพันธะโคออร์ดิเนตหรือ พันธะไอออนิกก็ได้ ถ้าสารประกอบนั้นจับกับโลหะ โดยมีพันธะโคออร์ดิเนต 2 ตำแหน่งเรียก bidentate หรือถ้ามี 3 ตำแหน่ง เรียก tridentate ส่วน EDTA หรือ ethyleniaminetetraacetate, $(\text{O}_2\text{CH}_2)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2)_2$ เป็น สารประกอบที่มี 6 ตำแหน่ง (hexadentate chelating agent) สารอื่นๆ ที่เรารู้จักกันดี เช่น คลอโรฟิล เป็นสารคีเลตของแร่ธาตุ แมกนีเซียม วิตามิน บี 12 เป็นสารคีเลตของโคบอล และ ฮีม เป็นสารคีเลตของธาตุเหล็ก

การรักษาโดย การคีเลตนี้ ปกติใช้สำหรับการกำจัดโลหะหนักที่เป็นพิษออกจากร่างกาย เช่น อาร์เซนิก, ตะกั่ว และปรอท การเริ่มใช้มีในการกำจัดพิษจากอาร์เซนิกด้วย dimercaprol หรือ รักษาพิษของตะกั่วด้วย calcium disodium EDTA (Ethylene diamine tetra acetic acid) ส่วนพิษของแคลเซียม ใช้ disodium EDTA และ ปรอทใช้ BAL (British Anti-Lewisite)

คีเลต ซิงค์ หรือกล่าวคือ อะมิโน แอซิด คีเลต ซิงค์อยู่ในกลุ่มของ metal amino acid chelates ประกอบไปด้วย เป็นแร่ธาตุ Organic โดยประกอบจากแร่ธาตุที่จำเป็นในที่นี้คือสังกะสีกับกรดอะมิโนคือไกลซีน (glycine) 2 โมเลกุล ซึ่งมีโครงสร้างเป็น วงแหวนห้าเหลี่ยม (ภาพประกอบ 3)



ภาพประกอบ 3 แสดง โครงสร้างของ metal amino acid chelates

ด้านที่เป็น Carboxyl group (COOH) จะจับเป็นพันธะไอออนิกกับประจุลบ ในขณะที่ alpha-amino group (NH₂) จะจับกับโลหะด้วยพันธะโคออร์ดิเนต โควาเลนต์ (coordinate covalent bond)⁽⁶¹⁾ โดยจะเป็นโมเลกุลที่ไม่มีประจุ ลักษณะการจับพันธะเช่นนี้จะทำให้โลหะซึ่งอยู่ตรงกลางถูกโอบด้วยโมเลกุลของโปรตีน 2 โมเลกุลซึ่งจะทำให้โลหะที่อยู่ในรูปคีเลตนี้ ไม่ถูกจับตัวกับสารในทางเดินอาหารเช่น phytate, phytic acid, tannin และ fiber ได้ นอกจากนี้ถ้าเป็นรูปแบบเกลือของสังกะสี เช่น ซิงค์ ซัลเฟต หรือ ซิงค์ ออกไซด์ จะแตกตัวในทางเดินอาหารและจับกับอนุมูลธาตุหรือสารที่มีประจุเป็นลบตัวอื่น ทำให้ดูดซึมเข้าไปในเซลล์ของลำไส้ได้น้อยลง และเนื่องจากรูปแบบของสังกะสีที่อยู่ภายในโครงสร้างโปรตีน ทำให้ไม่ระคายเคืองทางเดินอาหาร เพราะไม่ได้สัมผัสกับเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารหรือลำไส้โดยตรง⁽⁶²⁾

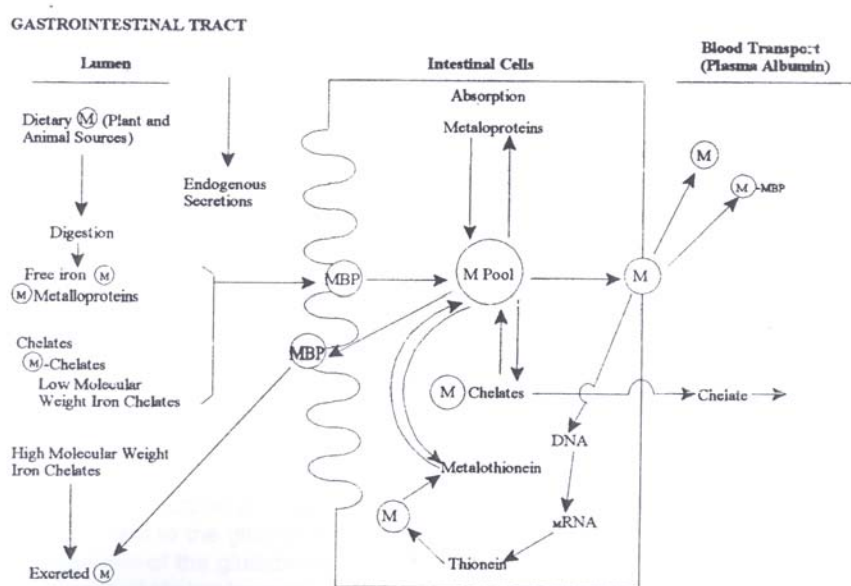
โดยธรรมชาติแล้วสารในรูป คีเลตจะเกิดขึ้นได้เอง อาจเป็นในรูปของโลหะจับกับสารอื่นที่ไม่มีคุณค่าทางอาหาร หรือเป็นโครงสร้างของ กรดอะมิโน จับกับโลหะก็ได้ โดยโลหะเกิดจากสารคัดหลั่งของร่างกาย (endogenous secretion) ที่ทำปฏิกิริยากับอาหารระหว่างการย่อยโดยจะมีหลายรูปแบบ คือ

- โลหะในรูปอิสระ(free metal pool)
- โมเลกุลของโลหะ ซึ่งจับกับเมทัลโลโปรตีน(metalloproteins)
- โมเลกุลในรูปคีเลตที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ(Low molecular weight metal chelates)
- โมเลกุลในรูปคีเลตที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง(High molecular weight metal chelates)

โลหะในสามข้อแรก สามารถซึมผ่านเซลล์เยื่อบุลำไส้โดยผ่านรีเซปเตอร์คือเมทัลโลโปรตีน โดยการจับของโลหะกับสารนั้น จะขึ้นอยู่กับความแข็งแรงของพันธะ และถ้าสารที่มีความแข็งแรงของพันธะนั้นน้อยกว่าก็จะถูกสารที่มีพันธะแข็งแรงกว่า แย่งที่จับและจะไม่สามารถถูกดูดซึมได้

เพราะฉะนั้น คีเลตของโลหะกับกรดอะมิโนที่เกิดตามธรรมชาตินั้นจับกันด้วยพันธะทางเคมีที่ไม่แข็งแรงพอ และอาจหลุดจากกันก่อนที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ของลำไส้ หรือถ้าสามารถถูกดูดซึมเข้าไปได้ ก็จะไม่สามารถเกิดการแยกตัวของโลหะกับกรดอะมิโนได้ดี จึงเกิดประโยชน์ต่อร่างกายน้อย ส่วนโมเลกุลในรูปแบบคีเลตที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง จะถูกขับออกไปทางอุจจาระเนื่องจากมีขนาดโมเลกุลใหญ่⁽⁶³⁾

อะมิโน แอซิด คีเลต ซิงค์ จะจับกันด้วยพันธะที่แข็งแรง ดังที่กล่าวข้างต้นคือ วงแหวนลักษณะ 5 เหลี่ยม ซึ่งมีความคงตัวและแข็งแรงค่อนข้างมาก สามารถผ่าน เอ็นไซม์ ในกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วน ดูโอดีนัม ที่มีความเป็นกรดสูงได้โดยพันธะไม่แยกจากกัน ถูกดูดซึมด้วยกลไกเดียวกับกรดอะมิโน di หรือ tri peptide และมีขนาดเล็กมาก(น้อยกว่า 800 daltons)จึงถูกดูดซึมโดยกลไกของการดูดซึมของกรดอะมิโน ที่มีอยู่ตลอดลำไส้เล็กโดยวิธี active transport โดยเมื่อถูกดูดซึมแล้วจะจับกับ glutathione ทำหน้าที่เหมือนตัวนำสารเข้าเซลล์(receptor) จากนั้นจะกระตุ้นเอ็นไซม์ มาทำให้พันธะโลหะที่จับกับกรดอะมิโนแยกจากกันและถูกนำไปใช้ตาม pathway ของแต่ละสารได้ทันที โดยไม่ต้องถูก Ionized เป็นรูปอื่นก่อน⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ (ภาพประกอบ 4)



ภาพประกอบ 4 แสดง กระบวนการการดูดซึมของโลหะ(M)ผ่านเยื่อเซลล์ลำไส้ โดยผ่าน metal binding protein (MBP)

จึงสามารถควบคุมดุลย์และอัตราการนำส่งสังกะสีไปยัง พลาสมา, เนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่เป็นเป้าหมายได้ นอกจากนี้สังกะสีในรูปแบบเกลืออื่นๆถูก ionized จะแตกตัวเป็นประจุบวก จะจับกับสารที่มีประจุลบหรือสารอื่นๆในลำไส้และตกตะกอน ถูกขับถ่ายออกไปทางอุจจาระหรือแย่งจับกันเองระหว่างแร่ธาตุอื่นๆอีกด้วยที่ใช้ วิเซปเตอร์เดียวกัน เช่น metal binding protein ตัวอย่างเช่น ถ้ามีแร่ธาตุสังกะสีมาก แร่ธาตุทองแดงลดลง จะทำให้คงระดับในเลือดไม่สูงเท่าในรูปของ อะมิโน แอซิด คีเลต ซิงค์และ จะสามารถควบคุมดุลย์และอัตราการนำส่งสังกะสีไปยัง พลาสมา, เนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่เป็น

เป้าหมายได้ ผลรวมทำให้การดูดซึมของ อะมิโน แอซิด คีเลต ซิงค์ สูงกว่า สังกะสี ในรูปเกลือ 100% และยังไม่ทำปฏิกิริยากับยาอื่นที่รับประทานพร้อมกัน รวมทั้งแร่ธาตุทองแดง ที่รับประทานพร้อมกัน ด้วย⁽⁶⁷⁾

มีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการดูดซึมของแร่ธาตุสังกะสีในรูปแบบต่างๆโดยนำลำไส้หนูตัดเป็นชิ้นส่วนเท่าๆกันและแช่ในสารละลาย ซิงค์ คีเลต, ซิงค์ คาร์บอเนต, ซิงค์ ซัลเฟต และซิงค์ ออกไซด์ เป็นเวลา 2 นาที แล้วนำมาล้างสารละลายส่วนเกินออก จากนั้นนำมาวิเคราะห์ระดับของสารในเนื้อเยื่อ ลำไส้ พบว่า มีระดับ 191 ppm, 87 ppm, 84 ppm และ 66 ppm ตามลำดับ สรุปว่า ซิงค์ คีเลต มีระดับสูงสุดในเนื้อเยื่อลำไส้ และผลการทดลองคล้ายกันในการศึกษาของแร่ธาตุอื่นๆเช่น ทองแดงและ เหล็ก ในรูปแบบเดียวกัน พบว่าโลหะในรูปคีเลตมีแร่ธาตุสูงกว่ารูปแบบอื่น⁽⁶⁸⁾

อภิปรายข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันในรายละเอียดดังนี้

เพศ ในการศึกษาวิจัยทั้งสองกลุ่มการทดลองมีผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในอัตรา 14 ต่อ 1 โดยจากสถิติของสถาบันโรคผิวหนัง ผู้ป่วยที่มาทำการทดสอบที่คลินิกทดสอบภูมิแพ้ โดยเฉลี่ยแพ้โลหะหนักเกิลประมาณร้อยละ 30-50 พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย เนื่องจากเกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องประดับ โดยเฉพาะการใส่ตุ้มหู

อายุ การศึกษาวิจัยครั้งนี้มีข้อมูลเกี่ยวกับอายุเฉลี่ยของแต่ละกลุ่มตัวอย่างโดยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า 39.7 ปี และ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย คีเลต ซิงค์ 39.7 ปี ซึ่งโดยปกติแล้วสามารถเกิดได้ในทุกอายุ โดยเฉพาะกลุ่มวัยกลางคนที่สัมผัสสารหนักเกิลมาเป็นระยะเวลาหนึ่ง

บริเวณรอยโรค พบรอยโรคที่บริเวณต่งหู มากที่สุด รองลงมาคือบริเวณข้อมือและคอ โดยเป็นบริเวณที่สัมผัสเครื่องประดับ นอกจากนี้ในเพศชายคือจะพบบริเวณสะดือ โดยจากการศึกษาของ fischer (1984) พบว่าในเด็กผู้หญิงที่เจาะหูและใส่ตุ้มหูพบการแพ้สัมผัสสารหนักเกิล 13% แต่พบเพียง 1% ของผู้ที่ไม่ได้เจาะหู⁽¹⁰⁾

สาเหตุของโลหะที่ทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัส พบว่าเกิดจากตุ้มหูมากที่สุดรองลงมาคือสร้อยข้อมือและสร้อยคอ จึงพบว่ามีความสัมพันธ์กับบริเวณรอยโรค ในต่างประเทศพบว่า สาเหตุคือเครื่องประดับและสิ่งที่พบได้ในชีวิตประจำวัน เช่น เหรียญเงิน กุญแจ ลูกบิดประตู ตะขอเสื้อชั้นใน

นาฬิกา ผู้ชายจะพบในการประกอบอาชีพ เช่น ช่างชุบโลหะ เครื่องมือในการทำงาน ช่างเครื่อง เป็นต้น (10,11)

ระยะเวลาที่เป็น ในการศึกษาี้ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่เป็นโรคโดยทั้งสองกลุ่มจะเป็นโรค ระยะเวลา 10.1-15 ปี ซึ่งเป็นโรคที่เรื้อรัง ส่วนผู้ป่วยที่เป็นมาในระยะเวลาที่ไม่นานคือน้อยกว่า 5 ปี พบว่าแปรผันตามอายุของผู้ป่วย และระยะเวลาการสัมผัสโลหะที่มีนิกเกิลเป็นส่วนประกอบ

โรคประจำตัวของผู้ป่วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ซึ่งโดยปกติผู้ป่วยโรคผื่นแพ้สัมผัสจะไม่สัมพันธ์กับโรคในกลุ่มภูมิแพ้หรืออะโทปิกมากนักและไม่พบว่าคนที่เป็โรคอะโทปิกจะมีอุบัติการณ์เกิดโรคมกกว่ากลุ่มคนปกติเพราะกลไกในการเกิดโรคอะโทปิก เกิดโดยผ่านการกระตุ้นโดย T Helper 2 mediated response และโรคผื่นแพ้สัมผัสเกิดโดย T Helper 1 mediated response ซึ่งถ้าจะพบเกิดร่วมกันก็อาจพบได้ในบุคคลที่ถูกกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้เป็นระยะเวลานานและบ่อย และโดยผิวที่แห้งจากโรคอะโทปิก ก็ทำให้มีอาการคันได้⁽⁶⁹⁾ โดยในการศึกษาี้พบความเกี่ยวข้องกันน้อยมาก

ประวัติการใช้ยาประจำตัว มีผู้ป่วย 30 คน มีรายละเอียดการใช้ยาดังนี้

ยา Atarax พบมีอาสาสมัครในโครงการจำนวน 8 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาเป็นครั้งคราวเมื่อมีอาการผื่นคันมากขึ้นหรือเวลามีอาการแพ้อากาศ ยา Atarax หรือ Hydroxyzine มีค่า half-life เป็นยาในกลุ่ม Antihistamine ในซีรัมประมาณ 14 ชั่วโมง ซึ่งจากการศึกษาวิจัยในอดีตยังไม่พบว่ามีผลกระทบต่อระดับนิกเกิลหรือสังกะสีในซีรัม⁽⁴⁵⁾

ยา Zyrtec พบมีผู้ป่วยในโครงการวิจัยใช้ยา Zyrtec 9 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาชนิดนี้เมื่อมีอาการคันหรือแพ้อากาศ ยา Zyrtec หรือ Ceterizine เป็นยาในกลุ่ม Antihistamine ชนิด H1receptor antagonist มีค่า half-life ประมาณ 8-9 ชั่วโมง ซึ่งจากการศึกษาวิจัยในอดีตยังไม่พบว่ามีผลกระทบต่อระดับนิกเกิลหรือสังกะสีในซีรัม⁽⁴⁵⁾

นอกจากนี้ ยาทั้งสองตัวยังไม่มีผลต่อผลการทดสอบ patch test อีกด้วย เนื่องจากยาทั้งสองตัวยับยั้งการหลั่งของ histamine ซึ่งเป็นกลไกทางภูมิคุ้มกันแบบ Immediate Type I hypersensitivity (immediate allergic reaction) ซึ่งการแพ้สัมผัสส่วนใหญ่เป็น Type IV คือ delayed type hypersensitivity ซึ่งเป็นคนละกลไก⁽⁷⁰⁾

อภิปรายผลการทดลอง

เปรียบเทียบผลการทดสอบ patch test ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยคีเลต ซิงค์ และยาหลอก พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยคีเลต ซิงค์ มีผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยา 3+, 2+ และ 1+ จำนวน 4 คน, 8 คน และ 3 คนตามลำดับ แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีปฏิกิริยา 2+ เป็นจำนวน 10 คน และ 1+ เป็นจำนวน 5 คน โดยมีความแตกต่างคือ ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาจะมีผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยา 3 บวกมากกว่า ทั้งนี้เกิดเนื่องจากการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตั้งแต่ตอนแรก แต่อย่างไรก็ตามการวัดผล วัดจากค่าของปฏิกิริยาที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยคนเดียวกันเปรียบเทียบกันก่อนและหลังการรักษาจึงไม่มีผลต่อผลการวิจัยนี้

เปรียบเทียบปฏิกิริยา patch test ก่อนและหลังการรักษาในแต่ละกลุ่มโดยใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ข้อมูลด้วย Chi-Square Tests

จากข้อมูลที่ได้นำมาเปรียบเทียบปฏิกิริยา patch test ก่อนและหลังการรักษา ในอดีตยังไม่มีการศึกษาใดที่เปรียบเทียบการรักษาโรคนี้กับยาหลอกมาก่อนจึงทำให้ไม่สามารถทราบได้แน่ชัดว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นสรุปได้ชัดเจนว่าเกิดจากการรับประทานแร่ธาตุสังกะสี แต่จากการศึกษาในครั้งนี้เมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย คีเลต ซิงค์ เปรียบเทียบผลกันก่อนและหลังการรักษาพบว่าการลดลงของปฏิกิริยา patch test อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ Sig.(2-tailed) เท่ากับ 0.001 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกเปรียบเทียบผลกันก่อนและหลังการรักษาพบว่ามีไม่มีการลดลงของปฏิกิริยา patch test เลย Sig.(2-tailed) เท่ากับ 1.0 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% จากผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า ซิงค์ อะมิโน แอซิด คีเลตนี้สามารถลดปฏิกิริยาทดสอบ nickel patch test ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์โดยรับประทาน 45 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้ผู้ป่วย 2 คนในกลุ่มนี้มีอาการผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลที่บริเวณตึงหูจากตุ่มหู และอาการดีขึ้นภายหลังการรับประทานยา ประมาณ 1 สัปดาห์โดยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นอีก ทั้งนี้โดยปกติ ผู้ป่วยจะใช้เวลามากกว่า 10 วัน ในการหายเป็นปกติหลังจากการหยุดใส่ตุ่มหูแล้ว นอกจากนี้หลังจากหยุดการศึกษาผู้ป่วย 1 คน รับประทานซิงค์ อะมิโน แอซิด คีเลต วันละ 1 เม็ด ด้วยความสนใจ หลังจากการติดตามผลการรักษา พบว่าผู้ป่วยสามารถใส่เครื่องประดับที่เป็นโลหะได้นานมากขึ้นก่อนที่จะมีอาการแพ้ และอาการที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงน้อยลง แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยได้รับการแนะนำให้เลี่ยงสิ่งที่แพ้ ซึ่งเป็นวิธีการรักษามาตรฐานแล้ว แต่ในกรณีที่เลี่ยงสิ่งที่แพ้ไม่ได้ การรับประทานยาในขนาดต่ำนี้อาจจะช่วยทำให้ลดความรุนแรงลงได้ ที่กล่าวมาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าแร่ธาตุสังกะสีอาจมีส่วนที่ทำให้ immune response เปลี่ยนแปลงไปโดยอาจเกิดจากกลไกที่แร่ธาตุสังกะสีจะไปยับยั้งเมื่อ antigen เข้ามาในร่างกายโดยจะทำให้เป็น incomplete antigen และไม่สามารถไปกระตุ้นกลไกทาง immune ได้ หรือเกิดจากการลดการดูดซึมของนิเกิลในลำไส้และเพิ่มการ

ขับ निकเกิดออกจากร่างกาย หรือการที่แร่ธาตุสังกะสีทำให้โลหะเกิด oxygen species และตัวมันเองทำหน้าที่กำจัดโดยการกินอนุมูลอิสระนั้น (free radical scavenger) และสุดท้ายคือ ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน⁽³⁾

เปรียบเทียบระดับนิกเกิลในปัสสาวะในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีค่านิกเกิลในปัสสาวะอยู่ในช่วงปกติ คือ น้อยกว่า 70 ไมโครกรัมต่อลิตร แต่ในการศึกษานี้จะหาความสัมพันธ์ของ patch test กับระดับนิกเกิลในปัสสาวะ ว่ามีหรือไม่ สรุปว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยคีเลต ซิงค์ ระดับนิกเกิลในปัสสาวะเพิ่มขึ้นจำนวน 10 คน ลดลง 5 คน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ระดับนิกเกิลในปัสสาวะ เพิ่มขึ้นจำนวน 12 คน ลดลง 3 คน

มีการศึกษาเกี่ยวกับการขับโลหะนิกเกิล ออกจากร่างกายทางปัสสาวะ โดยปกติแล้วการรับประทานอาหารประจำวัน จะได้รับนิกเกิล 300-600 ไมโครกรัมต่อวัน เนื่องจากนิกเกิล 5-10% ถูกดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารและถูกขับออกทางอุจจาระ แต่การศึกษาเกี่ยวกับการขับถ่ายนิกเกิลในปัสสาวะได้ทำในผู้ป่วยโดยให้รับประทานนิกเกิล ซัลเฟต 5.6 มิลลิกรัม ต่อวัน โดยให้รับประทานวันที่ 2 ของการทดลอง และเป็นขนาดมากที่สุดที่รับประทานได้โดยปลอดภัย ต่อมาเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 วันติดต่อกัน วิเคราะห์ปริมาณนิกเกิลในปัสสาวะด้วยวิธี Atomic absorption spectrophotometry ผลพบว่า ระดับนิกเกิลในปัสสาวะก่อนการรับประทานนิกเกิล ซัลเฟต เท่ากับ 8.8 ไมโครกรัม ต่อ วัน และเพิ่มขึ้น 3-4 เท่า หลังจากนั้น 1-2 วัน และยังคงสูงมากกว่า 2 เท่าเทียบกับก่อนรับประทานนิกเกิล ซัลเฟต ในวันที่ 4⁽⁷¹⁾ และมีการศึกษาอื่นที่พบว่า Elimination half-time ของนิกเกิลโดยเฉลี่ยคือ 28 +/- 9 ชั่วโมง⁽⁷²⁾ และนอกจากนี้ยังพบว่าการขับถ่ายนิกเกิลทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ในผู้ที่อาศัยและรับประทานน้ำดื่มจากท่อประปา ที่มีนิกเกิลสูงอีกด้วย แต่การศึกษานี้ได้แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารตามปกติ หลีกเลี่ยงอาหารที่มีนิกเกิลสูงตามที่เคยได้กล่าวไปข้างต้น และตัดผู้ป่วยที่รับประทานอาหารเสริมที่มีส่วนประกอบที่มีสังกะสี หรือนิกเกิลเป็นองค์ประกอบ รวมถึงยารับประทานบางอย่างที่มีผลต่อสมดุลของนิกเกิลในร่างกายด้วย

เปรียบเทียบระดับนิกเกิลในปัสสาวะก่อนและหลังการรักษาในแต่ละกลุ่มโดยใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ข้อมูลด้วย Paired-T Tests

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย คีเลต ซิงค์ เปรียบเทียบระดับนิกเกิลในปัสสาวะก่อนและหลังการรักษา พบว่าไม่แตกต่างกัน Sig.(2-tailed) เท่ากับ 0.565 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก Sig.(2-tailed) เท่ากับ 0.066 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% จึงไม่สามารถสรุปได้ว่า คีเลต ซิงค์เพิ่มหรือลดการขับนิกเกิลทางปัสสาวะ โดยจากการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับบทบาทของ สังกะสีในการขับสารนิกเกิลออกจากร่างกายโดยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง พบว่านิกเกิลมีระดับ

ลดลง จากการศึกษาด้วยคีเลต ซึ่งครั้งนี้ การที่ระดับของสารนิเกิลไม่แตกต่างกันอาจมีสาเหตุที่จาก การเก็บปัสสาวะไม่ใช่เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงแล้วส่งตรวจแต่เป็นการเก็บเพียงครั้งเดียว จึงอาจมีความแปรปรวนได้ในระดับนิเกิลในปัสสาวะ แต่ยังขาดการศึกษาที่สนับสนุน ความแปรปรวนของระดับนิเกิลในระหว่างวัน ดังนั้นจึงทำได้เพียงหาความสัมพันธ์ของ ปฏิกริยา patch test และ ระดับนิเกิลในปัสสาวะ ซึ่งผลคือ ไม่มีความสัมพันธ์กัน

เปรียบเทียบระดับนิเกิลในเลือดก่อนและหลังการรักษาในแต่ละกลุ่มเชิงพรรณนา

ผู้ป่วย 4 คน ได้รับการสุ่มเจาะเลือดเพื่อหาระดับนิเกิล โดยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย คีเลต ซิงค์ 2 คน ค่าระดับนิเกิลในเลือดเพิ่มขึ้น แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2 คน ค่าระดับนิเกิลในเลือดลดลง เนื่องจากการสุ่มเจาะในกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อยจึงไม่สามารถเปรียบเทียบหรือวิเคราะห์ทางสถิติได้ แต่ถ้าเปรียบเทียบค่าในแต่ละค่าพบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยคีเลต ซิงค์ ระดับนิเกิลในเลือดเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีหลักฐานทางวรรณกรรมสนับสนุน มีเพียงการศึกษาที่ใช้ยา ไดซัลไฟแรม ในการรักษาผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลที่มีเนื้อร้าย โดยใช้ขนาดยา 200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เมื่อวัดระดับนิเกิลในเลือดที่ 4 สัปดาห์พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นอาจเป็นเพราะไดซัลไฟแรมสามารถซึมเข้าสู่เซลล์และดึงนิเกิลออกมาจากเซลล์ที่เกาะอยู่ และออกมาในกระแสเลือดทำให้มีค่าเพิ่มขึ้น และลดลงใน 8 สัปดาห์เนื่องจากการขับออกทางปัสสาวะ⁽⁷³⁾ถึงแม้ว่า คีเลต ซิงค์และไดซัลไฟแรม จะเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลเช่นเดียวกัน แต่กลไกไม่ชัดเจนจึงไม่อาจสรุปได้ว่า การที่ระดับนิเกิลในเลือดเพิ่มขึ้นในการศึกษาวิจัยนี้จะเกิดด้วยกลไกเดียวกัน เป็นเพียงข้อสันนิษฐานเท่านั้น

เปรียบเทียบข้อมูลการวิจัยเชิงพรรณนาจากแบบสอบถามของผู้ป่วย

ระยะเวลาการรักษา

ระยะการรักษา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีความ พอใจปานกลาง ร้อยละ 90 และพอใจน้อย ร้อยละ 10 ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากเป็นระยะเวลาที่นานถ้าเทียบกับการรักษาโดยรับประทานยาแก้แพ้กลุ่ม Antihistamine ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษามาตรฐาน เนื่องจากการศึกษาที่อ้างถึงก่อนหน้านี้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ซิงค์ ซัลเฟต เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์และได้ผลการรักษาค่อนข้างดี⁽⁷³⁾ จึงใช้ระยะเวลานี้ในการรักษา

ปริมาณยาที่รับประทานต่อวัน

ปริมาณยาที่รับประทานต่อวันคือ วันละ 3 เม็ดคิดเป็นแร่ธาตุสังกะสี 45 มิลลิกรัม โดยผู้ป่วยมีความพอใจปานกลาง ร้อยละ 70 และพอใจน้อย ร้อยละ 30 ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากปริมาณยามากกว่ายาแก้แพ้ที่รับประทานเมื่อมีอาการและผู้ป่วยยังต้องรับประทานติดต่อกันด้วย ซึ่งเนื่องจากไม่มี

การศึกษาอื่นที่กล่าวถึงขนาดที่เหมาะสมในการรักษาจึงใช้ปริมาณยาอ้างอิงจากการศึกษาเดียวกันข้างต้นซึ่งผลการรักษาดีและขนาดตามเกณฑ์ของ National Academy of Sciences ปี 2001 โดยขนาดมากที่สุดที่รับประทานได้โดยไม่เกิดพิษคือ 40 มิลลิกรัมต่อวันแต่ในการศึกษานี้ใช้ขนาด 45 มิลลิกรัมต่อวันในระยะสั้น จึงไม่ทำให้เกิดพิษ เพราะมีการศึกษาที่กล่าวว่าจะเริ่มเกิดพิษต่อสังกะสีเมื่อรับประทานแร่ธาตุสังกะสีวันละ 150-450 มิลลิกรัมต่อวัน โดยทำให้ระดับแร่ธาตุทองแดงในเลือดลดลง, เปลี่ยนแปลงระดับแร่ธาตุเหล็ก, ลดการทำงานของภูมิคุ้มกันของร่างกาย, ลดระดับ HDL ซึ่งเป็นไขมันที่ดีของร่างกาย^(16,17)

ผลข้างเคียงของยา

พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ไม่พบผลข้างเคียงและในกลุ่มที่ได้รับ คีเลต ซิงค์ จะพบอาการคลื่นไส้และถ่ายเหลวกว่าปกติได้ โดยทั่วไปผู้ป่วยบางรายอาจรู้สึกคลื่นไส้ ระคายเคืองอาหารในวันแรกหรือวันที่สองของการเริ่มรับประทาน แต่เมื่อรับประทานต่อไป อาการคลื่นไส้ก็จะหายไป และอาการดังกล่าวเป็นเพียง 3-5 วันเท่านั้นและกลับมาเป็นปกติโดยที่ไม่มีอาการอีก อย่างไรก็ตาม แร่ธาตุสังกะสียังพบว่าเป็นพิษต่อคนน้อยที่สุดใน Trace element ตัวอื่นๆ

การกลับมาใส่เครื่องประดับหลังการรักษา

การกลับมาใส่เครื่องประดับที่เป็นโลหะภายหลังการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่กลับมาใส่ตุ้มหู 2 คน และใส่ได้นานขึ้น และบางครั้ง มีอาการแต่น้อยลงในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังการหยุดการรักษา และมีความพึงพอใจมาก โดยผู้ป่วยสามารถมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่ทั้งนี้ผู้ป่วยได้รับการแนะนำว่าควรหลีกเลี่ยงโลหะ निकิลแล้ว แต่ผู้ป่วยจะใส่เพียงบางครั้งที่เป็นเท่านั้น

สรุป

การรักษาผื่นแพ้สัมผัสสาร निकิลเกิดด้วย คีเลต ซิงค์ สามารถลดปฏิกิริยาทดสอบ patch test ที่สะท้อนถึงการตอบสนองของร่างกายต่อ antigen ลดลงโดยกลไกยังไม่ชัดเจนแต่เชื่อว่าเกิดจากการยับยั้ง antigen ไม่ให้เป็น antigen ที่สมบูรณ์จึงกระตุ้น immune process ได้น้อยลง ระดับ निकิลในปัสสาวะและในเลือดไม่สัมพันธ์กับปฏิกิริยาทดสอบ patch test ผู้ป่วยที่มีอาการผื่นแพ้ขณะที่เข้าร่วมโครงการ มีอาการดีขึ้น และนอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงที่น้อยและเป็นชั่วคราวเท่านั้น คีเลต ซิงค์จึงมีประโยชน์ที่จะใช้รักษาโรคผื่นแพ้สัมผัสสาร निकิล โดยใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานได้

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาทดลองผลของ คีเลต ซึ่งคือน้ำของการเปรียบเทียบผลการรักษาในช่วงระยะเวลาแตกต่างกันเช่นที่ 2 สัปดาห์ เทียบกับการศึกษาในครั้งนี้คือ 4 สัปดาห์เพื่อสังเกตผลการรักษาเนื่องจากว่าถ้าผลการรักษาดีเช่นเดียวกันในระยะเวลาที่น้อยกว่า จะเพิ่มความพึงพอใจและการร่วมมือในการรับประทานยามากขึ้น หรือศึกษาในระยะยาวเช่น 6 สัปดาห์เพื่อดูว่าถ้ารับประทานนานขึ้นจะมีผลป้องกันการเกิดผื่นได้มากกว่าหรือไม่

2. ควรทำการศึกษาเพื่อขนาดของยาที่เหมาะสมในการรักษาโรคนี้เพราะขนาดยาที่ใช้ในการศึกษารั้งนี้ อ้างอิงตามงานวิจัยที่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ แต่ถ้าให้รับประทานน้อยลง เช่นวันละ 2 เม็ด หรือ 2 เม็ดแล้วได้ผลดีเหมือนกัน เราอาจรักษาผู้ป่วยด้วยยาที่ขนาดน้อยลง และเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาได้เช่นกัน ซึ่งมีประโยชน์คือ ถ้าต้องรับประทานในระยะยาวเพื่อเป็นการป้องกันโดยสัมพันธ์กับข้อเสนอแนะข้างต้น ควรเป็นขนาดของยาที่น้อยที่สุด ที่จะป้องกันโรคได้โดยไม่มีผลต่อร่างกาย

3. ควรมีการศึกษาถึงระดับนิเกิลในปัสสาวะโดยเก็บที่ 24 ชั่วโมง เพื่อตัดความแปรปรวนระหว่างวันออกไป แล้วหาความสัมพันธ์กับ patch test ว่ามีหรือไม่ แต่อาจเป็นการทำเพื่อการศึกษาวิจัยเท่านั้นเพราะในทางปฏิบัติ การทำเพียง patch test สามารถบอกถึงผลของยาได้ดี และทำง่าย นอกจากนี้ยังมีค่าใช้จ่ายที่ไม่แพง

4. ควรมีการศึกษาถึงผลของยา คีเลต ซึ่งคือน้ำในการทำให้อาการผื่นแพ้สัมผัสดีขึ้น เพราะขณะที่ทำการศึกษานี้มีผู้ที่มีอาการขณะเข้าร่วมโครงการเพียง 2 คนและอาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วย คีเลต ซิงค์ แต่มีเพียงน้อยราย จึงไม่สามารถสรุปได้ว่ายามีประสิทธิภาพทำให้อาการดีขึ้นจริงสรุปได้เพียงว่าทำให้ patch test reaction ดีขึ้นเท่านั้น

5. ควรมีการศึกษาโดยการวัดระดับสังกะสีในเลือดของผู้ป่วยก่อนการรักษา เนื่องจากมีการศึกษาว่าการให้แร่ธาตุสังกะสีในหนูทำให้เกิดการแพ้สารนิเกิล พบว่าอาการดีขึ้น โดยเฉพาะในหนูที่มีการขาดแร่ธาตุสังกะสี ซึ่งในคนยังไม่มีการศึกษาเช่นนี้ แต่ถ้าสามารถวัดระดับสังกะสีในเลือดและ ถ้าพบว่ามีความต่ำกว่าค่าปกติในผู้ป่วยโรคผื่นแพ้สัมผัสนิเกิล การให้แร่ธาตุสังกะสีเพื่อเสริมอาจช่วยลดอาการ หรือป้องกันการเกิดโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. สุวิรากร โอภาสวงศ์, ประณิต สัจจเจริญพงษ์. Contact dermatitis. ใน: ปรียา กุลละวณิช, ประวิตร พิศาลบุตร, บรรณาธิการ. โรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน Dermatology 2010. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชชิง; 2548. หน้า 9-25.
2. Kaaber K, Menne T, Tjell JC, Veien N. Antabuse treatment of nickel dermatitis
Chelation-a new principle in the treatment of nickel dermatitis. Contact dermatitis 1979;5(4):221-8.
3. Santucci B, Cristaudo A, Mehraban M, Valenzano C, Camera E, Picardo M.
ZnSO₄ treatment of NiSO₄-positive patients. Contact dermatitis 1999;40:281-2.
4. Albion. Research news and marketing information from Albion laboratories 1994;3:1:6-8.
5. Teichmann R, Stremmel W. Iron uptake by human upper small intestine microvillous
membrane vesicles. Indication for a facilitated transport mechanism mediated by a
membrane iron-binding protein. J Clin Invest 1990;86(6):2145-53.
6. Cousins RJ. Zinc. In: Present knowledge in nutrition. 7th ed. Washington DC: Nutrition
Foundation; 1996. p. 293-306.
7. Phillip H Mckee. Eczema. In: Phillip H Mckee, Eduardo Calonje, Scott R Granter, editors.
Pathology of the skin. Philadelphia: JB.Lippincott Company; 1998. p. 31-9.
8. Lisa M.Cohen, Debra Karp Skopicki, Terence J, Harrist. Spongiotic dermatitis. In: David
Elder, Rosalie Elenitsas, Christine Jaworsky, editors. Lever's Histopathology of the
skin. New York: J.B.Lippincott Company; 1998. p. 210.
9. พัชรีย์ สุนทรพะลิน. Dermatitis: Principles of Diagnosis and Treatment. ใน: อภิชาติ ศิวยาธร,
พรรณแข มไหสวริยะ, กนกวลัย กุลทันทน์, บรรณาธิการ. ตจวิทยาทันยุค. เจริญดีการ
พิมพ์;2546. หน้า 1-28.
10. Marks J G, Peter Elsner, Vincent A, Deleo. Standard Allergen. In: Marks J G, Vincent A,
editors. Contact and occupational dermatology. St. Louis: Mosby; 2002. p. 113 -5.
11. Robert L Rietschel, Joseph F Fowler. Contact dermatitis and other reactions to metals.
In: Robert L Rietschel, Joseph F Fowler, editors. Fisher's contact dermatology.
5 th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins; 2001. p. 636-49.

12. Alomar A, Puig L, Gallardo CM, Valenzuela N. Topical tacrolimus 0.1% ointment (protopic) reverse nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact dermatitis* 2003;49(4);185-8.
13. Sandstead HH. Understanding zinc:recent observations and interpretations. *J Lab Clin Med* 1994;124:322-7.
14. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine,Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington DC: National Academy Press; 2001. p. 442-501.
15. Solomons NW. Mild human zinc deficiency produces an imbalance between cell-mediated and humoral immunity. *Nutr Rev* 1998;56:27-8.
16. Prasad AS. Zinc: An overview. *Nutrition* 1995;11:93-9.
17. King JC, Keen CL. Zinc. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Nutrition in health and disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1999. p. 223-39.
18. O'Dell BL. Role of zinc in plasma membrane function. *J Nutr* 2000;130:1432-6.
19. Truong-Tran AQ, Ho LH, Chai F, Zalewski PD. Cellular zinc fluxes and the regulation of apoptosis/gene-directed cell death. *J Nutr* 2000;130:1459-66.
20. Prasad AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr* 1996;15:113-20.
21. Hambidge K. Mild zinc deficiency in human subjects. In: Mills CF, editors. *Zinc in Human Biology*. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 281-96.
22. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine,Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington DC: National Academy Press; 2001. p. 449.
23. Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1223-32.
24. Krebs NF. Zinc supplementation during lactation. *Am J Clin Nutr* 1998;68 Suppl 2 :S509 - S12.

25. Menzano E, Carlen PL. Zinc deficiency and corticosteroids in the pathogenesis of alcoholic brain dysfunction. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:895-901.
26. Navarro S, Valderrama R, To-Figueras J, Gimenez A, Lopez JM, Campo E, et al. Role of zinc in the process of pancreatic fibrosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1994;9:270-4.
27. Naber TH, van den Hamer CJ, Baadenhuysen H, Jansen JB. The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:514-523.
28. Beck FW, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald JT, Brewer GJ. Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. *Am J Physiol* 1997;272:1002-7.
29. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000;130 Suppl 5:S1388-S92.
30. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 1999;135(6):689-97.
31. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. *Ann Intern Med* 2000;133(4):245-52.
32. Turner RB, Cetnarowski WE. Effect of treatment with zinc gluconate or zinc acetate on experimental and natural colds. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1202-8.
33. Blostein-Fujii A, DiSilvestro RA, Frid D, Katz C, Malarkey W. Short-term zinc supplementation in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effects on plasma 5'-nucleotidase activities, insulin-like growth factor I concentrations and lipoprotein oxidation rates in vitro. *Am J Clin Nutr* 1997;66(3):639-42.
34. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001;20(3):212-8.
35. Lai H, Lai S, Shor-Posner G, Ma F, Trapido E, Baum MK. Plasma zinc, copper:zinc ratio, and survival in a cohort of HIV-1-infected homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(1):56-62.

36. Wellinghausen N, Kern WV, Jochle W, Kern P. Zinc serum level in human immunodeficiency virus-infected patients in relation to immunological status. *Biol Trace Elem Res* 2000;73(2):139-49.
37. Mocchegiani E, Muzzioli M. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections. *J Nutr* 2000;130 Suppl 5: S1424-S31.
38. Baum MK, Shor-Posner G, Campa A. Zinc status in human immunodeficiency virus infection. *J Nutr* 2000;130 Suppl 5: S1421-S23.
39. O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Wen J, Abrams SA. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 2000;130(9):2251-5.
40. Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, Roehl R, King JC. Zinc absorption in women during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997;66(1):80-8.
41. Wood RJ, Zheng JJ. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65(6):1803-9.
42. McKenna AA, Ilich JZ, Andon MB, Wang C, Matkovic V. Zinc balance in adolescent females consuming a low or high calcium diet. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5):1460-4.
43. Kauwell GP, Bailey LB, Gregory JF 3rd, Bowling DW, Cousins RJ. Zinc status is not adversely affected by folic acid supplementation and zinc intake does not impair folate utilization in human subjects. *J Nutr* 1995;125(1):66-72.
44. Lowe J A, Wiseman J. The effect of the sources of dietary supplemental zinc on tissue copper concentration in the rat. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1970;55:59-63.
45. Minerals. In: *Facts and Comparisons*. St. Louis:MO;2000. p. 27-51.
46. George J. Brewer. Recognition, diagnosis and management of Wilson's Disease. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 2000;223:39-46.
47. Kenneth H Brown, Janet M Peerson, Juan Rivera, Lindsay H Allen. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002;(6):75:1062-71.
48. Sazawal SS, Black RE, Ghan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Effect of zinc supplementation during acute diarrhea on duration and severity of the episode. *N Engl J Med* 1995;333:839-44.

49. Fortes C, Forastiere F, Agabiti N, Fano V, Pacifici R, Virgili F, et al. The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population. *J Am Geriatr Soc* Jan 1998;46(1):19-26.
50. Gupta A, Sharma V K, Vohra H, Ganguly N K. Inhibition of apoptosis by Ionomycin and zinc in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of leprosy patients. *Clin Exp Immunol* 1999;117:56–62.
51. Baum MK. Micronutrients and HIV-1 disease progression. *AIDS* 1995;9:1051-6.
52. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. *Ann Intern Med* 1996;125:81-8.
53. Kobayashi H, Aiba S, Tagami H. Successful treatment of dissecting cellulitis and acne conglobata with oral zinc. *Br J Dermatol* 1999;141(6):1137-8.
54. Kohn S, Kohn D, Schiller D. Effect of zinc supplementation on epidermal Langerhans' cells of elderly patients with decubital ulcers. *J Dermatol* 2000;27:258-63.
55. Age-Related Eye Disease Study Group. High dose supplementation with vitamins C and E, Beta Carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *Arch Ophthalmology* 2001;99:1417-36.
56. Al-Gurairi F, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts. *British Journal of Dermatology* 2002;146:423-31.
57. Brooks WA, Yunus M, Santosham M. Zinc for severe pneumonia in very young children . *Lancet* 2004;363:1683-8.
58. Emex association Co., Ltd. Lyphochek® Urine Metals Control Levels 1 and 2. *Environmental and Medical expert* 2003;1-3.
59. Ronald D, Warner C, Richard Dorn. Zinc effects on nickel dermatitis in the guinea pig. *Contact dermatitis* 1988;19:98-108.
60. Hill C H. Studies of a nickel -zinc interaction in chicks. *Fed proc* 1977;104:239-43
61. Bell C F. Principles and application of metal chelation. Oxford: Clarendon Press ;1977. p. 17-8.
62. Kratzer F H, Vohra P. Chelates in Nutrition. Florida:CRC Press;1986. p. 43.
63. Ashmead HD, et al. Intestinal absorption of metal ions and chelates. New Canaan: Keats Publishing;1985. p. 205-12

64. Payne J W. Transport and hydrolysis of peptides by microorganisms. In: Elliot L, Connor O, editors. Peptide transport and hydrolysis. Amsterdam: Elsevier;1977. p. 320.
65. Ames B N, et al. Ilicit transport the oligopeptide permease. Proc Natl Acad Sd 1973 ;456- 8.
66. Fickel IE. The Oligopeptide Permease of E. Coli -a Vehicle for the transport of Impermeant substances and its accessibility to large oligopeptides [Dissertation Ph.D.Medicine]. Princeton Univ; 1973.
67. Neilsen F H, Zimmerman I J. Interaction between nickel, copper, and iron in Rats. In: Howell J M, et al, editors. Trace element metabolism in man and animals. Canberra City: Australia Academy of Science;1981. p. 593.
68. Graff DJ, Ashmead H, Hartley C. Absorption of minerals compared with chelates made from various protein sources into rat jejunal slices in vitro. Proc Utah Academy Arts ;1970:53-57.
69. Marks J G, Peter Elsner, Vincent A, Deleo. Evaluation and treatment of patients with contact dermatitis. In: Marks J G, Vincent A, editors. Contact and occupational dermatology. St. Louis: Mosby;2002. p. 21.
70. Robert L Rietschel, Joseph F Fowler. The Pathogenesis of Allergic contact Hypersensitivity. In: Robert L. Rietschel, Joseph F Fowler, editors. Fisher's contact dermatology. 5 th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins;2001. p. 1-6.
71. Menne T, Mikkelsen H I, Solgaard P. Nickel excretion in urine after oral administration. Contact dermatitis 1978;4:106-8.
72. Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Sweeney KR, Marcus AH, Most BM, Creason J. Nickel absorption and kinetics in human volunteers. Proc Soc Exp Biol Med ;1989:191(1):5–11.
73. Ole B, Christensen. Treatment with disulfiram in chronic nickel hand dermatitis. Contact dermatitis 1982;8:59-63

ภาคผนวก

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

เขียนที่ ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
วันที่

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....หมู่ที่.....ซอย.....
ถนน.....แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

- ข้อ 1. ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของ แพทย์หญิง สวริน รักบัว, รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนตรี อุดมเพทายกุล, รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ปิติ พลังขิรา เรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบการศึกษาเปรียบเทียบปฏิกิริยาการทดสอบภูมิแพ้ที่เกิดและปริมาณที่เกิดในปัสสาวะระหว่างผู้ป่วยผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลที่รับประทานคีเลต ซิงค์และยาหลอก
- ข้อ 2. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ด้วยความสมัครใจ โดยมิได้มีการบังคับขู่เข็ญ หลอกลวง แต่ประการใด และจะให้ความร่วมมือในการวิจัยทุกประการ
- ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัยโดยละเอียดแล้ว จากเอกสารคำอธิบาย โครงการวิจัย
- ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น
- ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากมีอันตรายใด ๆ อันเกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้า จะได้รับการรักษาพยาบาลจากคณะผู้วิจัย โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและจะได้รับค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจน มีสิทธิ์ได้รับค่าทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามสมควร
- ข้อ 6. ข้าพเจ้าได้รับทราบแล้วว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์จะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้ และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อการดูแลรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป
- ข้อ 7. แพทย์หญิง สวริน รักบัว หัวหน้าโครงการวิจัย ได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่าง ๆ ของโครงการตลอดจนประโยชน์ของการวิจัยรวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในการเข้าร่วมโครงการนี้ ให้ข้าพเจ้า ทราบและตกลงรับผิดชอบตามคำรับรองในข้อ5ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญพร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ ผู้ยินยอม

(.....)

ลงชื่อ หัวหน้าโครงการวิจัย

(.....แพทย์หญิง สวริน รักบัว.....)

ลงชื่อ พยาน

(.....นายแพทย์ อธิวัชร อัครวิวัฒน์)

ลงชื่อ พยาน

(.....ลำไย ม่วงกล้วย)

ประวัติ ตรวจร่างกาย และการทดสอบด้วย Patch test

วันที่ _____ พ.ศ.2549

ชื่อ _____ นามสกุล _____

อายุ _____ ปี เพศ ☐ ชาย

☐ หญิง

อาชีพ ☐ นักเรียน, นักศึกษา

☐ รับราชการ

☐ พนักงานบริษัท

☐ รับจ้าง

☐ อื่นๆ _____

ลักษณะผื่น ☐ Localized ลักษณะ ☐ Eczema

☐ Pompholyx

☐ Generalized

☐ Others _____

ตำแหน่งของร่างกายเมื่อเริ่มเกิดผื่น ☐ ตีงหู

☐ ข้อมือ

☐ คอ

☐ บริเวณ สะดือ

☐ หน้าอก บริเวณกระดูก

☐ อื่นๆ _____

เป็นมานาน _____ ปี _____ เดือน _____ สัปดาห์ _____ วัน

ครั้งสุดท้ายที่มีผื่น _____ ความถี่ในการมีผื่น _____ /ปี

ประวัติผื่นเกี่ยวข้องกับอาชีพหรือไม่ ☐ เกี่ยวข้อง

☐ ไม่เกี่ยวข้อง

ประวัติการแพ้สารสัมผัส

☐ ประวัติการแพ้โลหะ

☐ สร้อยคอ ☐ สร้อยข้อมือ

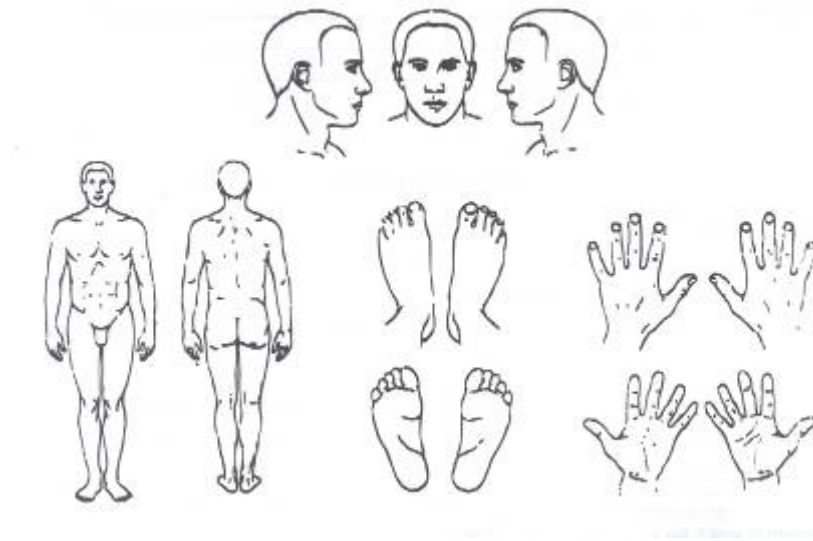
☐ ดั้มหู ☐ สายนาฬิกาโลหะ

☐ เข็มขัด ☐ กระดุมโลหะ

☐ อื่นๆ _____

- | | |
|--------------------------------|-----------------------|
| ○ ประวัติการแพ้สารอื่น | ○ โลหะอื่น ระบุ _____ |
| | ○ น้ำหอม |
| | ○ ยาง |
| | ○ ยาย้อมผม |
| | ○ เครื่องสำอางค์ |
| | ○ อื่นๆ ระบุ _____ |
| ประวัติการใช้ยารักษาโรคผิวหนัง | ○ ไม่ได้ใช้ |
| | ○ ยา steroid |
| | ○ ยาแก้แพ้ |
| | ○ อื่นๆ _____ |
| ประวัติภูมิแพ้ ผู้ป่วย | ○ Asthma |
| | ○ Atopic dermatitis |
| | ○ Allergic rhinitis |
| | ○ อื่นๆ _____ |
| ประวัติภูมิแพ้ครอบครัว | ○ Asthma |
| | ○ Atopic dermatitis |
| | ○ Allergic rhinitis |
| | ○ อื่นๆ _____ |

ตรวจร่างกาย



การทดสอบ

Date	5%NiSO4 In pet	Morphology reading	Interpretation	Clinical relevance

การแปลผล patch test ตาม International Contact Dermatitis Research Group

? หรือ +?	Doubtful reaction จะพบเพียง erythema งามๆ เท่านั้น
+	Weak positive reaction จะพบ erythema, infiltration และอาจพบ discrete papule ได้
++	Strong positive reaction พบ erythema, infiltration, papules และ vesicles
+++	Extreme positive reaction พบ intense erythema, infiltration และ coalescing vesicles
-	Negative reaction
IR	Irritant reaction
NT	Not tested

ผู้ประเมิน _____

แบบสอบถามความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมโครงการ

การประเมินผลข้างเคียงจากยา ในสัปดาห์ที่ 2 และ 4
 กรุณาทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องที่ต้องการ

ผลข้างเคียงหลังการ กินยา	ทนไม่ได้เลย	ทนได้น้อย	ทนได้ปาน กลาง	ทนได้	ไม่มี ผลข้างเคียง
1.คลื่นไส้อาเจียน					
2.เวียนศีรษะ					
3.ท้องเสีย					
4.อื่นๆ					

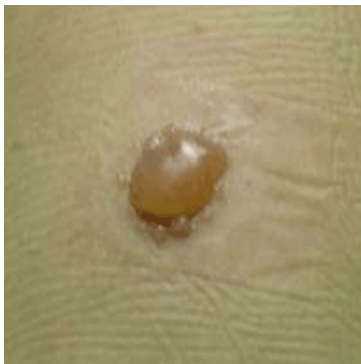
การประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 2 และ 4
 กรุณาทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องที่ต้องการ

ความพึงพอใจ	พอใจมาก ที่สุด	พอใจมาก	พอใจปาน กลาง	พอใจน้อย	ไม่พอใจ
1.ระยะเวลาใน การกินยา 4 สัปดาห์					
2.ปริมาณยาที่ รับประทานต่อวัน					
3.การกลับมาได้ เครื่องประดับที่ เป็นโลหะ (เฉพาะ ผู้ที่เคยใส่ตอ) -ใส่ได้นานขึ้น -มีอาการแต่ น้อยลง					

ภาพประกอบ 5 แสดงภาพผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้สัมผัสสารนิเกิลที่เกิดที่ผิวหนังบริเวณติ่งหู และบริเวณสะดือ ซึ่งสัมผัสกับโลหะที่มีนิเกิลเป็นส่วนประกอบ



ภาพประกอบ 6 แสดงผลการทดสอบ patch test เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย คีเลต ซิงค์



ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	แพทย์หญิง สวริน รักบัว
วันเดือนปีเกิด	11 มกราคม พ.ศ. 2520
สถานที่เกิด	อุบลราชธานี
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	90/5 หมู่บ้านพลอราวัลล์ ปาร์ค ซิตี ถนน สุวินทวงศ์ แขวง ลำผักชี เขต หนองจอก กรุงเทพมหานคร 10530
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	-
สถานที่ทำงานในปัจจุบัน	-
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2538	มัธยมศึกษาตอนปลาย จากโรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา พญาไท
พ.ศ. 2544	แพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2550	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาตจวิทยา จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ