



วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 25 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2552

เจ้าของ

วัตถุประสงค์

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา

บรรณาธิการผู้ช่วย

กองบรรณาธิการ

อดีตบรรณาธิการ

สำนักงานวารสารฯ

กำหนดออก

การบอกรับ

ผู้จัดทำและรวบรวม

พิมพ์ที่

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป

ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป

แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิน

แพทย์หญิงนุชา เนียมประคิษฐ์

แพทย์หญิงชสุรี สิตกะลิน

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

แพทย์หญิงอมรศรี ชุณหะวัณ

แพทย์หญิงศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช

แพทย์หญิงกอบกุล อุณหโชค

นายแพทย์เวสวัชร เวสสโกวิท

นายแพทย์ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์

แพทย์หญิงกนก บุญยะรัตเวช

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตน

นายแพทย์หาญ วงศ์ไวยวรรณ

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตน

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9 เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

ปีละ 4 ฉบับ (มีนาคม, มิถุนายน, กันยายน, ธันวาคม)

ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่า แก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทยสำหรับผู้สนใจ

ติดต่อบอกรับได้ที่ แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิน สำนักงานวารสารฯ

นางสาวณิยวรรณ หิตพัฒน์

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 0-2411-1523

Thai Journal of Dermatology

Vol.25 No.4 October-December 2009

Editor	Natta Rajatanavin, MD	
Associate Editor	Nucha Niumpradit, MD	
Editorial Board	Chasuree Sitakalin, MD	Nopadon Noppakun, MD
	Puan Suthipinittharm, MD	Somyot Charuwichitratana, MD
	Amornsri Chunharas, MD	Penpun Wattanakrai, MD
	Srisupalak Singalavanija, MD	Kanokvalai Kulthanan, MD
	Kabkul Aunhachoke, MD	Chinda Rojanamathin, MD
	Vararat Vertkovit, MD	Ploysyne Busaracome, MD
Past-Editors	Thada Piamphongsant, MD	1985
	Kanok Bunyaratavej, MD	1986-1988
	Somyot Charuwichitratana, MD	1988-1992
	Harn Wongwaisayawan, MD	1992-1994
	Somyot Charuwichitratana, MD	1995-1996
	Puan Suthipinittharm, MD	1997-1999
	Porntip Puvabanditsin, MD	1999-2006

Vol.25 No.4 October-December 2009 Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster Send address change to Dr.Natta Rajatanavin
9thFloor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai, New Petchburi Rd, Bangkok,
Huaykwang, Bangkok 10310. Tel.0-2716-6857, 0-2716-5256, 0-2716-6661-3 ext.9012

รายนามคณะกรรมการ
สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
ตั้งแต่มีนาคม 2551 ถึง เมษายน 2553

นายก	นายแพทย์นภดล	นพคุณ
อุปนายก	นายแพทย์กฤษฎา	ดวงอุไร
เลขาธิการ	แพทย์หญิงกนกวลัย	กุลทนันท์
ประธานวิชาการ	นายแพทย์ประวิตร	อศวานนท์
เหรียญก	แพทย์หญิงกอบกุล	อุณหโชค
นายทะเบียน	นายแพทย์สมศักดิ์	คันธนากร
สารบัญกร	แพทย์หญิงณัฐา	รัชตะนาวัน
ปฏิคม	นายแพทย์รัฐกรณ์	อิงภากรณ์
ประชาสัมพันธ์	แพทย์หญิงสุวิภากร	โอภาสวงศ์
กรรมการกลาง	นายแพทย์ป่วน	สุทธิพินิจธรรม
	นายแพทย์จิโรจ	สินธวานนท์
	แพทย์หญิงพรทิพย์	ภูวนัตติสิน
	แพทย์หญิงศรีสุกัลยา	สิงคาลวนิช
	นายแพทย์จินดา	โรจนเมธินทร์
	นายแพทย์วรพงษ์	มนัสเกียรติ

สำนักงานสมาคม

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9
เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย อ.เพชรบุรีตัดใหม่
แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 หรือ 0-2716-6661-3 ต่อ 9012

วารสารนี้ได้รับเงินอุดหนุนค่าพิมพ์จากสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย เนื้อหาบทความหรือ
ข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสารถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
หรือ กองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วยเสมอไป

The Council of Dermatological Society of The Thailand

March 2008 – April 2010

President	Nopadon	Noppakun, MD
Vice president	Krisada	Duangurai, MD
Secretary General	Kanokvalai	Kulthanan, MD
Scientific	Pravit	Asawanonda, MD
Treasurer	Kobkul	Aunhachoke, MD
Registration	Somsak	Tanrattanakorn, MD
Editor	Natta	Rajatanavin, MD
Social	Rataporn	Ungpakorn, MD
Public Relation	Suwirakorn	Ophaswongse , MD
Members	Puan	Suthipinittharm, MD
	Jirot	Sindhvananda, MD
	Porntip	Phuvabunditsin, MD
	Srisupalak	Singalavanija, MD
	Jinda	Rotchanamethin, MD
	Woraphong	Manuskiatti, MD

Office

Dermatological Society of Thailand

**9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai,
New Petchburi Rd, Bangkapi Huaykwang, Bangkok, 10310**

Tel. 0-2716-6857, 0-2716-5256, 0-2716-6661-3 ext. 9012

คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย และมีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่พบในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

บทความที่ส่งมาตีพิมพ์อาจเป็น นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) รายงานผู้ป่วย (case report) บทความฟื้นฟูวิชาการ (review article) บทความจากการประชุม ปกิณกะ บทบรรณาธิการจดหมายถึงบรรณาธิการและบทความประเภทอื่นที่เหมาะสม บทความที่ส่งมาให้พิจารณาเพื่อตีพิมพ์ใน “วารสารโรคผิวหนัง” ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสารอื่น

การเตรียมต้นฉบับ

การพิมพ์ต้นฉบับ ใช้กระดาษสีขาวขนาด 21 1/2 x 28 ซม. (8 1/2 x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม. พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

- ชื่อเรื่อง
- ชื่อผู้พิมพ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)
- สถานที่ทำงาน
- ชื่อและที่อยู่ของผู้พิมพ์ที่รับผิดชอบในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

2. เรื่องย่อ (Abstract) และ คำสำคัญ (Key words)

- เรื่องย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรื่องย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150 คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรื่องย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ
- ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ (ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

3. เนื้อเรื่อง

- 3.1 นิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้
- 3.2 บทความพื้นวิชา ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้
- 3.3 บทความนิพนธ์ต้นฉบับ ประกอบด้วย บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (materials and methods) ผล (results) วิวิจารณ์ (discussion)
- 3.4 บทความประเภทอื่น การเรียงหัวข้อของเนื้อเรื่อง ให้พิจารณาตามความเหมาะสม

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgements)

5. เอกสารอ้างอิง (References) การอ้างอิงเอกสารไม่ควรเกิน 30 ข้อ

และใช้ระบบ Vancouver ใส่หมายเลขเรียง

ลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง ไม่ใช่เรียงตามตัวอักษรของผู้นิพนธ์

การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตาม Index Medicus

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ตีพิมพ์ในวารสาร

- 5.1 บทความธรรมดาใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคนถ้ามีจำนวน 6 คน หรือน้อยกว่า (ถ้ามากกว่า 6 คน ให้ใส่ชื่อ 3 คนแรกตามด้วย et al.) โดยใส่ชื่อสกุลก่อนและใช้เครื่องหมายวรรคตอน ดังตัวอย่าง

Sorter NA, Wasserman TI, Austen KF. Cold urticaria : release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med. 1976; 274 : 687-90.

ถ้าเอกสารเป็นภาษาไทย ให้เขียนชื่อก่อนนามสกุลดังนี้

สมพงษ์ บุญขลุ่ย. ไวรัสตับอักเสบชนิดบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิด
พยาธิสภาพ. แพทยสภาสาร 2518; 4: 165-71.

- 5.2 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the determination of gamma-glutamyltransferase in blood. Scan J Clin Lab Invest 1976; 36: 119-25.

หนังสือ

- 5.3 ผู้นิพนธ์คนเดียว

Osler AG. Complement : mechanisms and functions. Englewood Cliffs : Prentice-Hall, 1976.

5.4 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

American Medical Association Department of Drugs. AMA drug evaluations. 3rd ed. Littleton : Publishing Sciences Group, 1977.

5.5 ผู้นิพนธ์หลายคน แต่มีบรรณาธิการหรือหัวหน้าในการเขียนนั้น

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and the other health sciences. 5th ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1967.

5.6 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In : Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia : WB Saunders. 1974: 457-72.

5.7 รายงานของหน่วยงาน

National Center for Health Statistics. Acute conditions: incidence and associated disability, United States July 1968-June 1969. Rockville, Md : National Center for Health Statistics, 1972. (Vital and health statistics. Series 10 : Data from the National Health Survey, No 69)[DHEW publication No (HSM) 72-1036].

เอกสารอื่น ๆ

5.8 บทความจากหนังสือพิมพ์รายวัน

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain : discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal. 1977 Aug 12 : 1 (col 1), 10 (col 1).

5.9 บทความจากวารสารรายปี หรือวารสารรายเดือน

Rouche B. Annals of medicine : The Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept. 4 : 66-81.

6. ตาราง (table) พิมพ์เป็นแผ่นแยกต่างหาก แผ่นละตารางเรียงลำดับก่อนหลังตามที่อ้างอิง

ในเรื่องคำอธิบายเพิ่มเติมใส่ข้างใต้ตาราง โดยใช้เครื่องหมายสำหรับเชิงอรรถเรียง

ลำดับดังนี้ *,†,‡,§,||,¶, **,††,‡‡,§§,|||,¶¶

7. คำบรรยายภาพ ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่ง เรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ post card ขาว-ดำ ขนาด 3x5 นิ้ว (ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพและลำดับที่ของภาพบน sticker พร้อมทั้งชื่อผู้นิพนธ์แล้วติดที่หลังภาพ) ในกรณีที่ เป็นภาพสี ให้ส่งเป็นรูปสไลด์ ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพ ลำดับที่ของภาพ และชื่อผู้นิพนธ์บนกรอบรูปสไลด์ คำบรรยายได้ภาพให้พิมพ์ในกระดาษอีกแผ่นหนึ่ง ส่งมาพร้อมกับภาพ สำหรับแผนภาพและกราฟให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษอาร์ต ท่านเจ้าของเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารจะได้รับสำเนาเรื่องละ 20 ฉบับ

การส่งบทความ ส่งต้นฉบับ 2 ชุด และแผ่นข้อมูล (CD-ROM) พร้อมจดหมายแจ้งด้วยว่าเป็นบทความประเภทใด

มายัง

แพทย์หญิงณัฏฐา รัชตะนาวิน

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 E-mail: dermthai@gmail.com

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังฯ

ย้ายที่อยู่ กรุณาแจ้ง

นายแพทย์สมศักดิ์ ตันรัตนากร

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 E-mail: dermthai@gmail.com

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพของยา 0.05% เทรทีโนอินชนิดครีมในการลดรอยเหี่ยวย่น
บริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม
เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง

พงศ์วัช ชีรณวานิช

นภดล นพคุณ

ความสัมพันธ์ระหว่างตัวไรกับการเกิดผื่นผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ภัททชีวี องค์กรหัตถมงคล

ประณีต สัจจเจริญพงษ์

การศึกษาประสิทธิภาพของยาขี้ผึ้งทาโครลิมัส 0.1%

ในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม

ปิยะวดี สิงห์วาทะนนท์

วิวัฒน์ ก่อกิจ

บทความฟื้นฟูวิชาการ

บุหรีกับโรคผิวหนัง...เกี่ยวข้องกันจริงหรือ

ปิยกานต์ ลิ้มธัญญกุล

สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา

มนตรี อุดมเพทายกุล

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการสวิต ในผู้ป่วยที่อยู่ใน

ภาวะ ไม่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในกระแสเลือด

วรดา ชูวิเชียร

รัชยานี คเนจร ณ อยุธยา

Index

Subject Index

บรรณานุกรมเรื่อง

Author Index

บรรณานุกรมผู้พิมพ์

Contents

Original article

- Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in
Photoaged skin of the forearm in Thai patients,
A Randomized Double-blind Placebo Control Trial.

Pangtawat Cheeranavanit

Nopadon Noppakkun

- The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 208-217

Pattachee Ongmahutmongkol

Praneet Sajjachareonpong

- The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of
Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 218-228

Piyavadee Singvahanont

Wiwat Korkij

Revised article

- Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 229-244

Piyakan Limtanyakul

Suthat Rungruanghiranya

Montree Udompataikul

Case Report

- Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 245-250

Vorada Choovichian

Rajyani Kanechorn Na Ayuthaya

Index

Subject Index 251-254

ดัชนีชื่อเรื่อง 255-257

Author Index 258-260

ดัชนีผู้พิมพ์ 261-263

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial.

Pangtawat Cheeranavanit MD,

Nopadon Noppakkun MD.

ABSTRACT :

CHEERANAVANIT P, NOPPAKUN N. EFFICACY OF 0.05%TRETINOIN CREAM IN THE TREATMENT OF WRINKLE IN PHOTOAGED SKIN OF THE FOREARM IN THAI PATIENTS, A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL. THAI J DERMATOL 2009; 25: 201-207.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

Tretinoic acid is a well-documented drug in the treatment of photoaged skin. There are few reports about tretinoin cream for treatment of wrinkle in photoaged skin in Asian skin especially Thais. The purpose of this study was to determine the efficacy of 0.05%tretinoin cream in the treatment of wrinkle in photoaged skin on forearm in Thai patients. Forty three patients completed a randomized, double-blind, vehicle-controlled, left and right comparison study. Topical 0.05%tretinoin cream or its vehicle was applied once daily to either the right or the left forearm for 24 weeks. Objective measurement of wrinkle by visioscan was done. There was statistically significant improvement of wrinkle in tretinoin group at 24 weeks (p value = 0.017) canpare to placebo.

Key word: Photoaged skin of the forearm, Tretinoin, Wrinkle, Thai patients

บทคัดย่อ:

พงศ์วัช ชีรณวณิช, นกต นพคุณ ประสิทธิภาพของยา 0.05 % เทรติโนอินชนิดครีมในการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 201-207.

หน่วยผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เตรติโนอิน เป็นยาที่ใช้ในการรักษาผิวหนังเสื่อมจากแสงแดดอย่างแพร่หลาย การศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในคนตะวันตกซึ่งเป็นคนผิวขาวแต่การศึกษาในคนเอเชียยังมีไม่มากโดยเฉพาะในคนไทย การศึกษานี้เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ 0.05% เทรติโนอินชนิดครีมในการรักษารอยเหี่ยวย่นบนแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย เปรียบเทียบกับยาหลอก ผู้ป่วย 43 คน รับการรักษาด้วยยา 0.05% เทรติโนอินทาบนแขนด้านนอกหนึ่งข้างวันละครั้ง และทายาหลอกเป็นเวลา 24 สัปดาห์. ประเมินโดยใช้เครื่องมือวัดรอยย่น(visioscan) พบว่า 0.05% tretinoin cream รักษาไว้รอยบนแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p value = 0.017)เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

คำสำคัญ : ความเสื่อมของผิวหนังบนแขนจากแสงแดด, เทรติโนอินครีม, รอยเหี่ยวย่น, คนไทย

การสัมผัสแสงแดดเป็นเวลานานเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการทำลายทั้งหน้าที่และโครงสร้างของผิวหนัง¹ การเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังเหล่านี้ค่อยๆ เกิดขึ้นและสะสมทำให้เห็นได้ชัดขึ้นโดยผิวหนังที่เสื่อมจากแสงแดดนั้นจะมีลักษณะดังนี้ เหี่ยวย่น ผิวขรุขระ สีดำด่าง และสีผิวจะหม่นหมอง ยาทาเตรติโนอินนั้นได้รับการพิสูจน์จากหลายการศึกษาแล้วว่าสามารถลดความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดได้โดยการศึกษาส่วนมากทำในคนคอเคเซียน^{3,4,5} แต่มีการศึกษาในคนผิวเอเชียค่อนข้างน้อย^{6,7} โดยเฉพาะในคนไทยมีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาบนใบหน้า⁸ จึงเป็นที่มาในการทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา 0.05% เทรติโนอินชนิดครีมในการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบแขนซ้ายและขวากับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วย 46 คน ได้เข้าร่วมงานวิจัย มีอายุระหว่าง 44-85 ปีและมีอายุเฉลี่ย 61 ปี มีผู้ป่วย 3 คนออกจากการศึกษาเนื่องจากแพ้ยา ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่ครบการศึกษา 41 คนโดยเป็นผู้หญิง 72% และผู้ชาย 38% ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ (90%) มีประวัติสัมผัสแดดปานกลางถึงมากและความรุนแรงการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดเสื่อมในผู้เข้าร่วมวิจัยมีการจำแนกดังนี้ เสื่อมปานกลางมี 21 คน (48.8%), เสื่อมค่อนข้างมากมี 16 คน (37.2%) และเสื่อมรุนแรงมากมี 6 คน (14.0%)โดยใช้การให้คะแนน 5 ระดับ (0= ไม่มีความเสื่อม, 1=เสื่อมเล็กน้อย, 2=เสื่อมปานกลาง, 3=เสื่อมค่อนข้างมาก, 4=เสื่อมรุนแรง) ก่อนทำการการศึกษาผู้เข้าร่วมวิจัยต้องหยุดใช้ยาเตรติโนอินเป็นเวลา 30 วัน

การรักษา

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการสุ่มเลือกข้างของแขนในการทายา 0.05% เทรติโนอิน หรือยาหลอกโดยใช้วิธีการสุ่มแบบธรรมดา ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องทายาที่ด้านนอกของแขนทุกวันก่อนเข้านอนเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ห้ามใช้ยาทาใดๆ ในขณะที่เข้าร่วมวิจัยรวมถึงครีมบำรุงผิวหรือครีมกันแดดด้วย

การประเมินทางคลินิก

การประเมินทางคลินิกทำที่ ก่อนทำวิจัยและทำเดือนละครั้งจนครบ 6 เดือน ลักษณะของความเสื่อมจากแสงแดด (รอยเหี่ยวย่น, ความขรุขระ, รอยดำ) และความเสื่อมจากแสงแดดโดยรวมได้ถูกประเมินโดยให้คะแนน (0= ไม่มี, 1=เล็กน้อย, 2=ปานกลาง, 3=ค่อนข้างมาก, 4=รุนแรง) รวมถึงการใช้เครื่องมือซึ่งทำที่เดือนที่ 0, 2, 4 และ 6 ประกอบไปด้วยเครื่อง Visioscan ในการวัดรอยเหี่ยวย่น, ความขรุขระ และการใช้ mexameter ในการวัดความเข้มของสีข้อมูลที่ได้ออกมาทั้งสองมือทั้งสองนี้จะแสดงเป็นตัวเลข มีการประเมินผลโดยรวมจากแพทย์

ผิวหนัง 3 ท่านโดยรูปถ่ายทางคลินิกเปรียบเทียบก่อนและหลังการศึกษา (-2=แย่มาก, -1=แย่น้อย, 0=ไม่เปลี่ยนแปลง, 1=ดีขึ้นเล็กน้อย, 2=ดีขึ้นมาก) เมื่อสิ้นสุดการศึกษาได้ให้ผู้ป่วยประเมินผลด้วยตนเอง (-2=แย่มาก, -1=แย่น้อย, 0=ไม่เปลี่ยนแปลง, 1=ดีขึ้นเล็กน้อย, 2=ดีขึ้นมาก)

สถิติ

ข้อมูลซึ่งเป็น ordinal data (clinical evaluation, clinical global assessment by 3 dermatologists and patient satisfaction score) ใช้การวิเคราะห์แบบ Wilcoxon sign-rank test. ส่วนข้อมูลที่เป็น continuous data (biophysical) ใช้ paired-t test. P values เป็นแบบ 2 ข้างและ significant เมื่อ P values ≤ 0.05

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วย 46 คนได้เข้าร่วมงานวิจัย มีผู้ป่วย 3 คนออกจากการศึกษาเนื่องจากแพ้ยา ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่ครบการศึกษา 41 คน

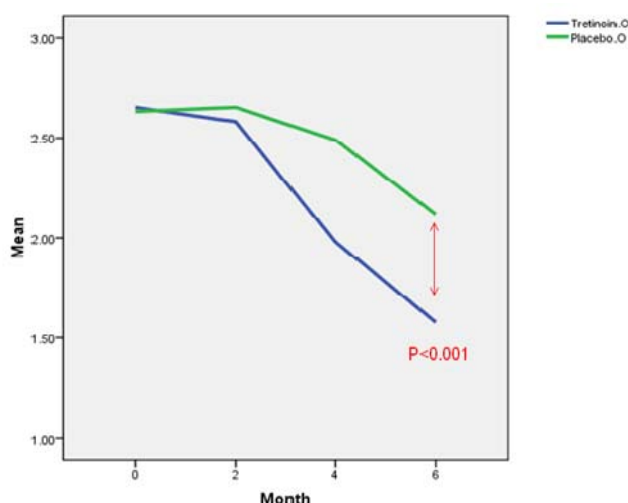


Figure 1 : overall photoaging score by investigator clinical assessment

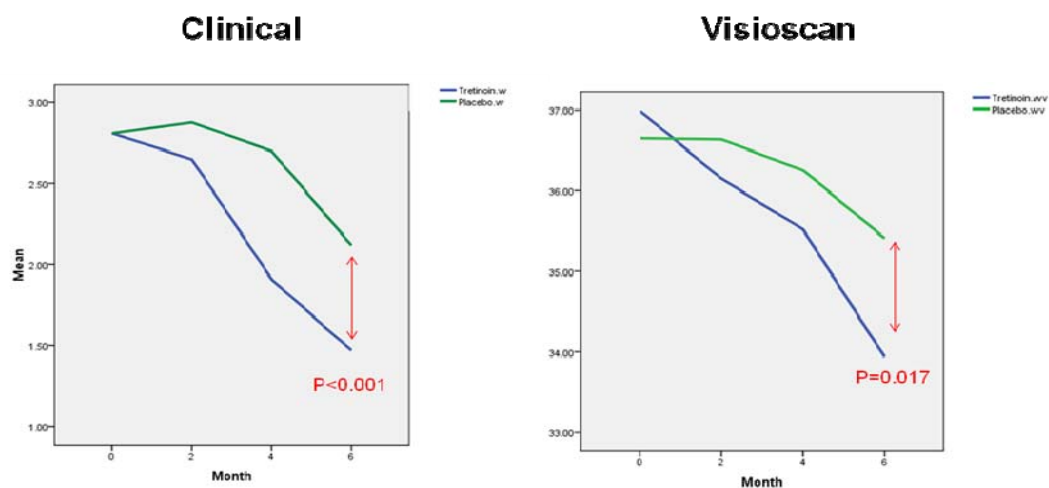


Figure 2 wrinkle: investigator clinical assessment (left) and visioscan assessment (right)



Figure 3 show wrinkle before(left) and after(right) tretinoin treatment

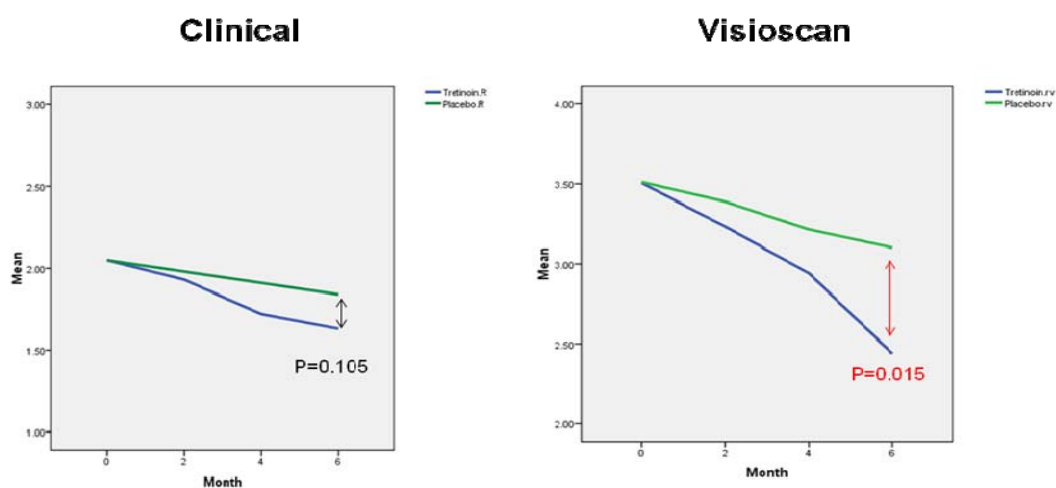


Figure 4 roughness: investigator clinical assessment (left) and visioscan assessment (right)



Figure 5 show roughness before(left) and after(right) tretinoin treatment

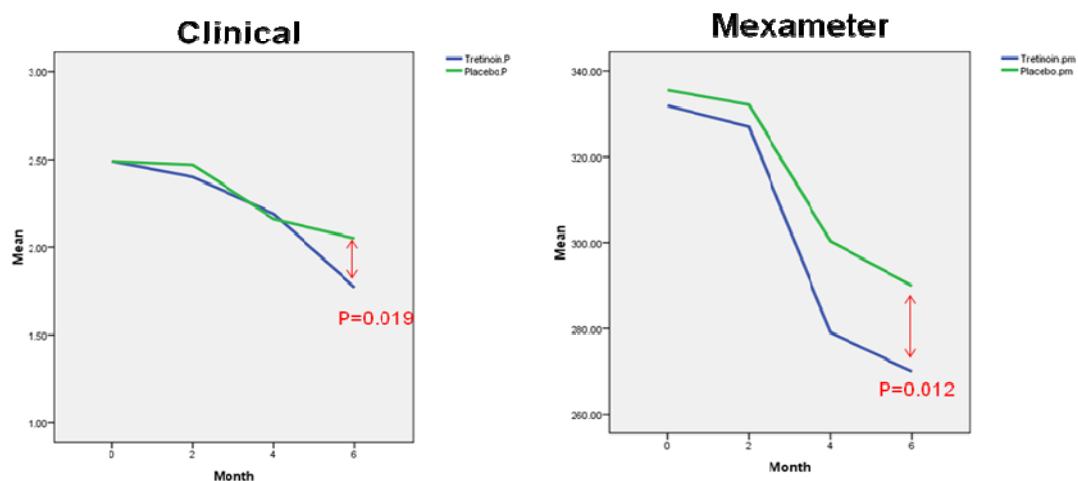


Figure 6 pigment: investigator clinical assessment (left) and visioscan assessment (right)



Figure 7 show pigment before(left) and after(right) tretinoin treatment

ผลการศึกษาทางคลินิก

ความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดโดยรวมนั้นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มใช้ยาเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (Fig 1, $p<0.001$) สำหรับรอยเหี่ยวย่น, ทางคลินิกนั้นที่ 6 เดือนหลังการรักษาพบว่ากลุ่มที่ได้ยาเทรติโนอินนั้นสามารถลดรอยเหี่ยวย่นทางคลินิกได้ดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fig 2, $p<0.001$) เมื่อวัดด้วยเครื่อง Visioscan นั้นผลออกมาในแนวทางเดียวกัน (Fig 2, $p=0.017$) สำหรับความหยาบผิว ในทางคลินิกทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fig 4, $p=0.105$) แต่เมื่อวัดด้วยเครื่อง visioscan นั้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเทรติโนอินนั้นความหยาบผิวลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fig 4, $p=0.015$) สำหรับความชุ่มชื้นของผิวหนัง, ในทางคลินิกนั้นการลดลงของเม็คซีเมื่อประเมินทางคลินิกและด้วยเครื่อง mexameter นั้นกลุ่มยาเทรติโนอินดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fig 6, $p=0.019$ and $p=0.012$ ตามลำดับ) ส่วนใหญ่ของกลุ่มที่ได้ยาเทรติโนอินจะเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงเมื่อใช้ยาไปแล้วประมาณ 4 เดือนและมีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อใช้ยานานขึ้นจนจบการศึกษา

ผลการประเมินจากรูปถ่ายทางคลินิกเปรียบเทียบก่อนและหลังการศึกษาโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเทรติโนอินนั้นให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.048$) เมื่อสอบถามผู้ป่วยเมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าผู้ป่วยรู้สึกว่ายานี้ดีกว่ายาหลอกทางสถิติ ($p=0.029$)

ผลข้างเคียง

มีผู้เข้าร่วมวิจัย 3 คนที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากมีผื่นแพ้โดยมีอาการคัน แดง แสบร้อน ผื่นนั้นเกิดขึ้นทั้งสองข้างของแขนซึ่งทายาเทรติโนอินและยาหลอกดังนั้นผู้เข้าร่วมวิจัยน่าจะแพ้ตัวครีมเบสที่นำมาทำตัวยาทั้งสอง. มีผู้เข้าร่วมวิจัย 6 คน (14%) มีอาการคันเล็กน้อยที่แขนด้านซ้ายเทรติโนอินมีเพียงคนเดียวเท่านั้นที่ต้องใช้ยา 0.1% triamcinolone acetanide cream ทาเป็นเวลานานถึงสัปดาห์อาการจึงดีขึ้น มีหนึ่งคน (2%) ที่มีอาการรู้สึกร้อนง่ายขึ้นเวลาถูกแสงแดดในแขนด้านที่ใช่เทรติโนอิน. โดยทั่วไปผลข้างเคียงมักจะเกิดขึ้นชั่วคราวในช่วงสองเดือนแรกของการใช้ยาและดีขึ้นได้เอง

วิจารณ์

ผลของการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ 0.05% tretinoin cream ในการรักษาผิวหนังที่มีความเสื่อมจากแสงแดดที่แขนคนไทยเมื่อทาเป็นเวลา 6 เดือน ประสิทธิภาพของ 0.05% tretinoin cream นั้นที่แสดงในการศึกษานี้ด้วยหลายวิธีเช่น การประเมินทางคลินิกโดยผู้ทำวิจัย การประเมินจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน มีการประเมินลักษณะความเสื่อมทางผิวหนังโดยใช้เครื่องมือและประเมินผลโดยผู้เข้าร่วมวิจัย นอกจากนี้เมื่อใช้ 0.05% tretinoin cream จะเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกได้เมื่อทาเป็นเวลา 4 เดือน

ผลข้างเคียงทางผิวหนังในการศึกษานี้ (16%) น้อยกว่าในการศึกษาของ Weiss et al² (92%) ซึ่งใช้ความเข้มข้น 0.1% tretinoin cream มากกว่าในการศึกษานี้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าแม้ใช้ความเข้มข้นน้อยก็ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาผิวหนังที่มีความเสื่อมจากแสงแดด

กลไกการทำงานของ tretinoin นั้นผ่าน intranuclear retinoid receptor ซึ่งทำให้เกิดการ transcription of retinoid responsive element gene⁹ ยา tretinoin นั้นออกฤทธิ์ผ่านการทำงานระดับเซลล์เช่น กระตุ้นการแบ่งตัวและการพัฒนาของเซลล์ ยา tretinoin สามารถเพิ่มความหนาของ epidermis ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของรอยเหี่ยวย่นและความหยาบผิว เนื่องจากตัวยังเพิ่ม turnover rate of epidermis จึงทำให้ช่วยในการลดเม็ดสี⁴ ซึ่งจากการศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นผลเช่นเดียวกัน โดยสรุป 0.05% tretinoin cream นั้นสามารถใช้ในการรักษาผิวหน้าที่มีความเสื่อมจากแสงแดดบนแขนคนไทยเมื่อทาเป็นเวลา 6 เดือน

กิตติคุณประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ นกมล นพคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆในการวิจัยด้วยดี มาโดยตลอด เกษักรหญิงจิตต์ธิดา ชูแสงเลิศวิจิตร

ช่วยเหลือในเรื่องตัวยา รวมถึงผู้ที่เกี่ยวข้องในงานวิจัยนี้ทุกท่าน

References

1. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE, Savin RC, Allan A, benik K, et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin: a multicenter study. Arch Dermatol 1991; 127: 659-65.
2. Weiss JS, Ellis CN, Headdington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double blind vehicle-controlled study. JAMA 1988; 259: 527-32.
3. Klingman LH: Photoaging: Manifestation, prevention and treatment. Dermatol Clin 1986; 4: 517-28.
4. Brawan J, Gonzalez-Serva A, Nehal K, Labadie R, Lufrano L, Throne EG. Effect of tretinoin on photodamaged skin: a histologic study. Arch Dermatol 1991; 127: 666-72.
5. Klingman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ: Topical tretinoin for photoaged skin. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 836-59.
6. Juang MY. Treatment of visible signs of senescence. The Taiwan experience. Excerpta Medica. Asia Pacific Congress series 1990; 106: 11-12.
7. Carreon-Romero R. Topical tretinoin in sun damaged skin, The Philippine experience. Excerpta Medica. Asia Pacific Congress series 1990; 106: 10-11.
8. Kotrajaras R., Klingman AM. The effect of topical tretinoin on photodamaged facial skin: the Thai experience. Br J Dermatol 1993; 129: 302-09.
9. Yaar M, Gilchrist BA. Aging of Skin. In: Freedberg IM, editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine; 7th ed. New York 2003: 1386-97.

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients.

Pattachee Ongmahutmongkol MD,

Praneet Sajjachareonpong MD.

ABSTRACT:

ONGMAHUTMONGKOL P, SAJJACHAREONPONG P. THE RELATIONSHIP OF HOUSE DUST MITE AND FACIAL DERMATITIS IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS. THAI J DERMATOL 2009; 25: 208-217.

OCCUPATIONAL AND CONTACT DERMATITIS,. INSTITUTE OF DERMATOLOGY, BANGKOK, THAILAND.

Background: Eczema is the most common diagnosis at the Institute of Dermatology. In 2005, 429 out of 1,257 eczema patients went through the patch test of which 102 had facial dermatitis. Of those with facial dermatitis, 60 (58%) were patch tested positive. Most of the positive results were caused by Nickel; however, there are still many patients where the causes are unknown. There are many reports on house dust mite and eczema, as well as house dust mite with atopic dermatitis. This research is about the relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients.

Objective: To evaluate the relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients.

Materials and Methods: Patch test to standard allergen and *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* was done in atopic dermatitis patients with facial dermatitis.

Results: There were 30 patients included in this study. 25 patients (84%) shown positive patch test reaction to *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. After providing advice about cleaning their bedrooms, carpets and avoiding areas with dust, 17 patients (57%) demonstrated clinical improvement. For standard allergens, the most common allergens found were Nickel and fragrance.

Conclusions: *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* allergy should be considered in patients with atopic dermatitis and facial dermatitis. Providing advice about cleaning their bedrooms, carpets and avoiding areas with dust can help to make their rashes improve.

Key words: Atopic dermatitis, facial dermatitis, house dust mite, allergy

บทคัดย่อ :

ภททชีวี องค์ค้มัทมกคค ประณิต สัจจเจริญพงษ์ ความสัมพันธ์ระหว่างตัวไรกับการเกิดผื่นผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 208-217.

ห้องผื่นแพ้สัมผัสและอาชีวเวชศาสตร์ สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โรคผิวหนังอักเสบเป็นโรคที่พบมากเป็นอันดับที่หนึ่งโดยจากสถิติผู้ป่วยโรคผิวหนังอักเสบทั้งหมดในสถาบันโรคผิวหนัง ในปี 2548 มีผู้ป่วยที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง 1,257 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยผิวหนังอักเสบที่ได้รับการทำ patch test 429 ราย เป็นผิวหนังอักเสบที่หน้า 102 ราย มีผลบวก 60 ราย (58 %) ไม่พบสาเหตุ 42 ราย (42 %) โดยสาเหตุที่ทำให้เป็นโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าบ่อยที่สุดจากการทำ patch test ที่สถาบันโรคผิวหนัง เป็นจากการแพ้ นิกเกิล ซึ่งจากการทำ patch test ในสถาบันโรคผิวหนังพบว่าผู้ป่วยที่ยังไม่พบสาเหตุจำนวนมาก มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่แพ้ไรฝุ่น นอกจากอาการทางระบบหายใจ allergic rhinitis และ Asthma แล้วยังก่อให้เกิดผื่นที่ผิวหนังแบบ eczema ได้โดย ไรฝุ่นเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผื่น Atopic dermatitis กำเริบ การวิจัยนี้จึงศึกษาเกี่ยวกับ ความสัมพันธ์ของไรฝุ่นกับการเกิดโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

วัตถุประสงค์: เพื่อหาความสัมพันธ์ของไรฝุ่นกับการเกิดโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังและเพื่อหาสัดส่วนของการแพ้ไรฝุ่นกับการเกิดโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ ผื่นผิวหนังแล้วนำมาทดสอบทำ patch test ต่อ standard allergen และ ด้วย *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus*

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการทั้งหมดจำนวน 30 ราย ผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 23 คน เพศชาย 7 คน อายุเฉลี่ย 27 ปี มีผล positive ต่อ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus* 25 ราย (84 %) และ negative 5 ราย (16 %) โดยที่ 17 ราย (57 %) relevant คือเมื่อแนะนำให้ผู้ป่วยจัดห้องนอนใหม่ ซักผ้าปูที่นอนทุกสัปดาห์ ดูดฝุ่นมากขึ้น รวมทั้งหลีกเลี่ยงบริเวณที่มีฝุ่นมากก็พบว่าผื่นของผู้ป่วยดีขึ้นและไม่ต้องกลับมาใช้ยา สำหรับ standard allergen ที่แพ้มากที่สุดคือ นิกเกิลคือ positive 19 ราย (63 %) และ negative 11 ราย (37 %) รองลงมาคือ Fragrance mix คือ positive 5 ราย (16.7 %) และ negative 25 ราย (87.3%) และผู้ป่วยที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังและมีผื่นที่หน้ามีการแพ้ตัวไรฝุ่นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) การแนะนำให้ผู้ป่วยดูแลความสะอาดในห้องนอนโดยเฉพาะที่นอน หมอน และพรมโดยทำความสะอาดทุกสัปดาห์จะช่วยให้ผื่นดีขึ้นและจะเห็นผลหลังจากใช้เวลาเป็นสัปดาห์ถึงเดือน

สรุปผล: โรคผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นโรคที่พบบ่อย การทำ patch test ต่อ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus* ช่วยให้ผู้สามารถบอกสาเหตุและแนะนำวิธีการปฏิบัติตัวเพื่อให้ผื่นดีขึ้นได้ นำไปสู่การใช้ยาที่ลดลง

คำสำคัญ: ผิวหนังอักเสบที่หน้า, ผื่นภูมิแพ้, ผิวหนัง patch test ต่อ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus*

บทนำ

โรคผิวหนังอักเสบเป็นโรคที่พบมากเป็นอันดับที่หนึ่งโดยจากสถิติผู้ป่วยโรคผิวหนังอักเสบทั้งหมดในสถาบันโรคผิวหนังในปี 2547 มีผู้ป่วยเป็นโรคผิวหนังอักเสบ 5,773 รายและผู้ป่วยที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง 1,263 ราย และในปี 2548 มีผู้ป่วยเป็นโรคผิวหนังอักเสบ 7,281 รายและผู้ป่วยที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง 1,257 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยผิวหนังอักเสบที่ได้รับการทำ patch test ในปี 2547 ทั้งหมด 370 ราย โดยเป็นผิวหนังอักเสบที่หน้า 79 ราย มีผลบวก 51 ราย (ร้อยละ 64) ไม่พบสาเหตุ 28 ราย (ร้อยละ 32) และในปี 2548 มี 429 ราย เป็นผิวหนังอักเสบที่หน้า 102 ราย มีผลบวก 60 ราย (ร้อยละ 58) ไม่พบสาเหตุ 42 ราย (ร้อยละ 42) โดยสาเหตุที่ทำให้เป็นโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าที่ย่อยที่สุดจากการทำ patch test ที่สถาบันโรคผิวหนัง เป็นจากการแพ้ นิกเกิล และ

จากการวิจัยอื่น นอกจากการใช้สารมาตรฐานคือจากเครื่องสำอาง ซึ่งจากการทำ patch test ในสถาบันโรคผิวหนังพบว่าผู้ป่วยที่ยังไม่พบสาเหตุจำนวนมาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนนี้มักจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น

Endogenous eczema, Atopic dermatitis และ Irritant contact dermatitis

มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่แพ้ไรฝุ่น (house dust mite) นอกจากอาการทางระบบหายใจ allergic rhinitis และ Asthma แล้วยังก่อให้เกิดผื่นที่ผิวหนังแบบ eczema ได้ โดย ไรฝุ่นเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผื่น Atopic dermatitis กำเริบ การวิจัยนี้จึงศึกษาเกี่ยวกับ ความสัมพันธ์ของไรฝุ่นกับการเกิดโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเพื่อวางแผนการรักษาและแนะนำวิธีปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันการเกิดผื่นต่อไป

วิธีการเก็บข้อมูลและระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง (descriptive study: cross sectional) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างเดือนพฤษภาคม 2550 ถึง เมษายน 2551 (12 เดือน) จากผู้ป่วยทุกรายที่มารับการรักษาที่สถาบันโรคผิวหนังและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค

ผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังตาม The United Kingdom Working Party เนื่องจากใช้เฉพาะลักษณะทางคลินิกเพื่อการวินิจฉัย ซึ่งมีความจำเพาะร้อยละ 96 และมีความไวร้อยละ 85¹ ผู้ป่วยจะต้องมีผื่นคันที่ผิวหนังร่วมกับอีก 3 ข้อหรือมากกว่าตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1

The United Kingdom Working Party

Itchy skin

plus three or more of the following features

1. onset under the age of 2 yrs
2. a history of flexural involvement
3. a history of asthma or hay fever (or a history of atopic disease in siblings and parents if the child is under 4 yrs)
4. a history of generally dry skin in the last year
5. visible flexural dermatitis

และการทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังได้ใช้ข้อบ่งชี้และข้อห้ามในการทดสอบตามหนังสือหัตถการพื้นฐานทางจักษุวิทยา² ข้อมูลที่ทำการศึกษาได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, ทำ patch test ต่อ standard allergen และ คิวย *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides*

pteronysinus และแปลผล patch test ตาม International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)³ ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2

Interpretation of Patch test

? = doubtful: faint macular erythema only

+ = weak positive reaction: erythema, infiltration, possibly papules

++ = strong positive reaction: erythema, infiltration, papules, vesicles

+++ = extreme positive reaction: bullous reaction

- = negative reaction

IR = irritant reactions of different types

และทำ prick test ต่อ *Dermatophagoides* spp. โดยแปลผลตามตารางที่ 3⁴

ตารางที่ 3

Interpretation of Skin prick test

Controls diluent = negative

Histamine = 3+

0 = no reaction

1 = erythema < 15 mm

2 = erythema > 15 mm or wheal < 3 mm

3 = wheal 3-5 mm

4 = wheal > 15 mm or pseudopod formation

จากนั้นหาสัดส่วนของการแพ้ไรฝุ่นกับการเกิดโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังรวมทั้งประเมินความเกี่ยวข้องของไรฝุ่นกับโรคผิวหนังอักเสบที่หน้า เนื่องจากไรฝุ่นจะพบมากที่สุดในห้องนอนจึงได้แนะนำให้ผู้ป่วยทำการทดสอบ patch test แล้วแพ้ไรฝุ่นดังนี้^{5,6,7}

1. ไรฝุ่นจะพบมากที่สุดที่นอน หมอน พูก พรหม จึงควรเน้นการดูแลในที่นอนเป็นอันดับแรก
2. การใช้ปลอกหมอนหรือผ้าคลุมเตียงที่กันไรฝุ่นจะช่วยป้องกันได้มากขึ้น

3. ควรทำความสะอาดที่นอนและดูดฝุ่นพรมทุกหนึ่งสัปดาห์

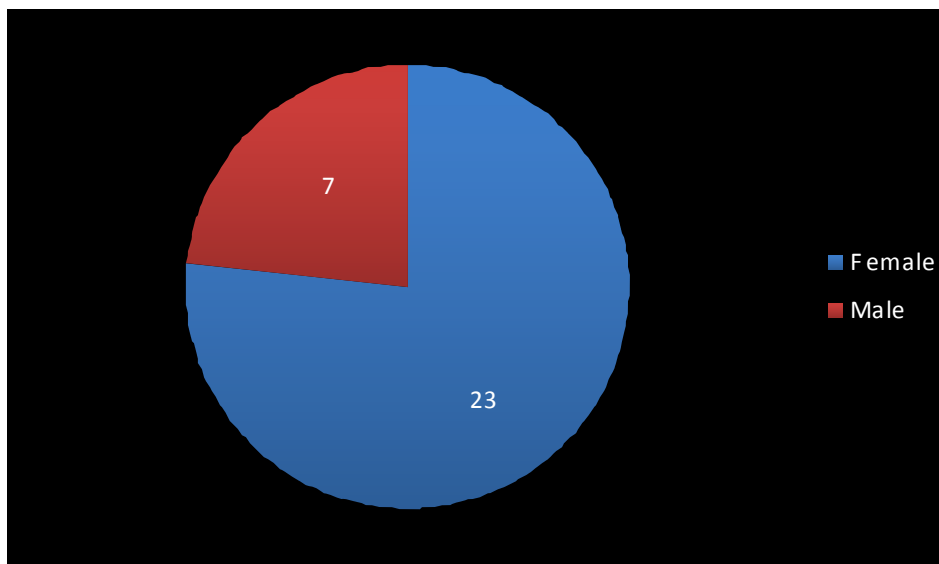
4. หลีกเลี่ยงบริเวณที่มีฝุ่นมาก

5. จะเริ่มเห็นผลหลังปฏิบัติตามนี้โดยใช้เวลาเป็นสัปดาห์ถึงเดือน

ในผู้ป่วยที่ patch test แสดงผลบวก และผื่นดีขึ้นหลังปฏิบัติตามคำแนะนำข้างต้นจะถือว่าไรฝุ่นเป็นต้นเหตุของการเกิดผื่นขึ้น

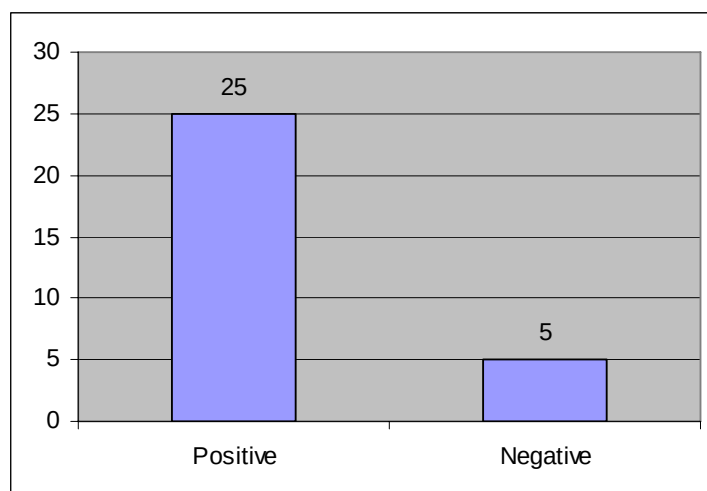
ผล

ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการทั้งหมดจำนวน 30 ราย ผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 23 ราย เพศชาย 7 ราย อายุเฉลี่ย 27 ปี

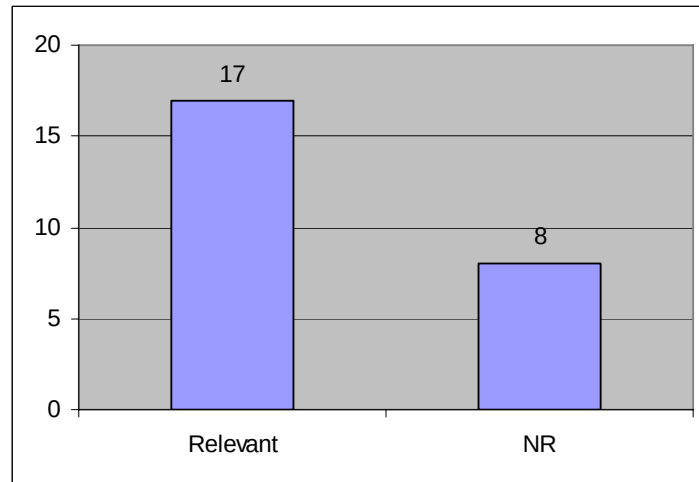


มีผลบวก ต่อ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus* 25 ราย (ร้อยละ 84) และ negative 5 ราย (ร้อยละ 16) โดยที่ 17 ราย (ร้อยละ

57) มีอาการดีขึ้นเมื่อปฏิบัติตามคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงไรฝุ่น ไม่ต้องกลับมาใช้ยาและจะเห็นผลหลังจากใช้เวลาเป็นสัปดาห์ถึงเดือน

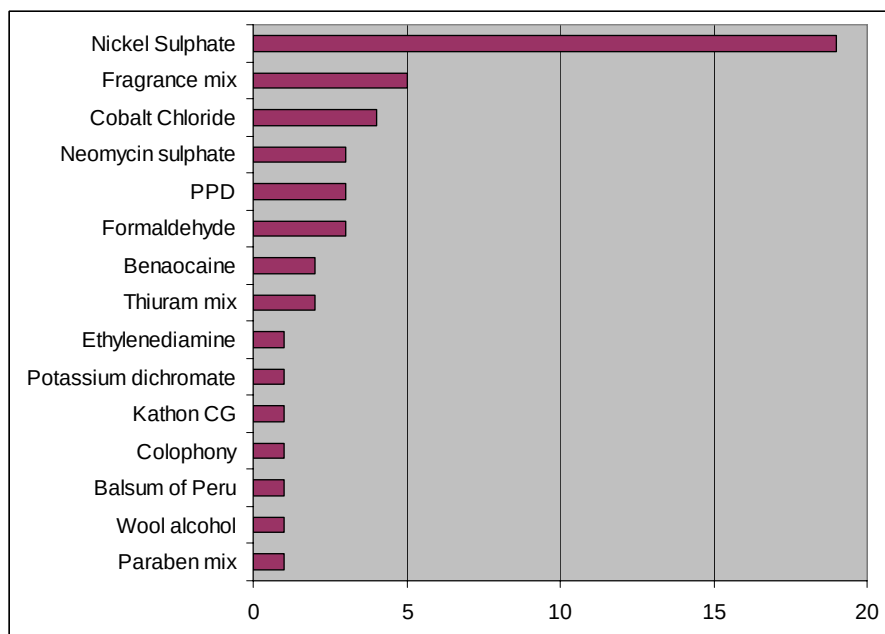


ผล patch test ต่อ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus*



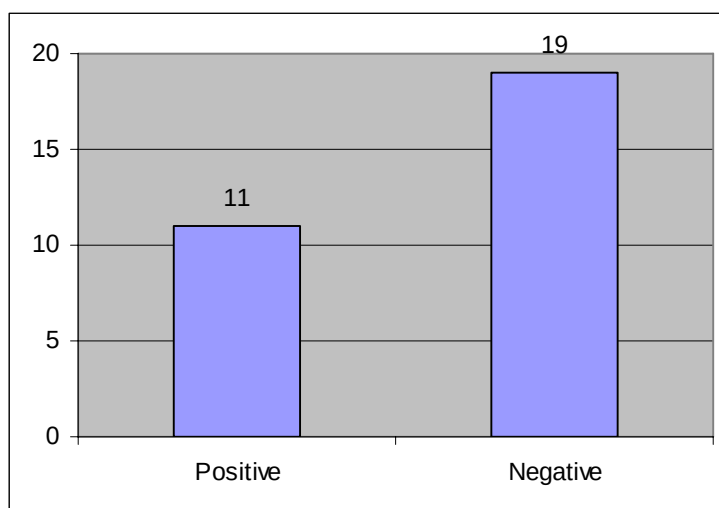
ผล relevance ของ patch test ต่อ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus*

สำหรับ standard allergen ที่แพ้มากที่สุดคือ นิกเกิล
 คือให้ผลบวก 19 ราย (ร้อยละ63) และ รองลงมาคือ
 fragrance mix คือให้ผลบวก 5 ราย (ร้อยละ16.7)



การทำ skin prick test ต่อไรฝุ่นพบว่าให้ผลบวก 11 ราย (ร้อยละ 36.7) คนไข้ทุกรายให้ผลบวกเมื่อ patch test ต่อไรฝุ่น ในขณะที่ผู้ป่วยทั้งหมดที่มีผล patch test ต่อไร

ฝุ่นให้ผลบวก มี 8 ราย (ร้อยละ 47) ให้ผลลบเมื่อทำ skin prick test



ผล skin prick test ต่อไรฝุ่น

วิจารณ์

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นโรคที่พบได้บ่อย มีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และระบบภูมิคุ้มกัน ถ้ามีแต่ความผิดปกติของพันธุกรรมอย่างเดียว โดยไม่มีสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้นก็อาจจะไม่เกิดผื่นขึ้นก็ได้ ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมได้แก่ สิ่งที่สุดเข้าทางหายใจได้แก่ ไรฝุ่นและเกสรดอกไม้ อาหารได้แก่ นมวัว ไข่ อาหารทะเล^{8,9,10} โดยผู้ป่วยจะมีอาการคัน มีผื่นผิวหนังอักเสบได้ในหลายตำแหน่ง ที่พบบ่อยได้แก่ที่หน้า ข้อพับ และมักจะเป็นเรื้อรังหรือเป็นๆหายๆ

โรคผื่นผิวหนังอักเสบจากการสัมผัสเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่นจากนิกเกิล เครื่องสำอาง จากสารต่างๆ ที่ใช้ในบ้าน การศึกษาเกี่ยวกับผื่นผิวหนังอักเสบที่หน้า¹¹ พบว่าสาเหตุของผื่นผิวหนังอักเสบที่หน้าที่ตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ที่

ใบหน้า ขอบตา และริมฝีปาก ซึ่งตำแหน่งที่พบมากที่สุดคือที่ใบหน้า โดยผล patch test ในการศึกษานี้สาเหตุที่พบมากที่สุดคือ จาก preservatives และ fragrances ซึ่งเป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอางของผู้ป่วย และมีอีกการศึกษาที่ทำการทดสอบ patch test ในผู้ป่วย facial dermatitis และ eyelid dermatitis¹² พบว่าสามอันดับที่ผู้ป่วยแพ้มากที่สุดคือ นิกเกิล fragrance และจากเครื่องสำอางของผู้ป่วยเองตามลำดับแต่วิจัยนี้ไม่ได้ทดสอบไรฝุ่นร่วมด้วย^{11,12} เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของเราซึ่งได้ทำการทดสอบไรฝุ่นด้วยพบว่าไรฝุ่นเป็นสาเหตุอันดับหนึ่ง รองลงมาคือนิกเกิลและ fragrance mix

สำหรับ Atopic Dermatitis ได้มีการศึกษามากมายและพบว่าไรฝุ่นโดยเฉพาะ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus* มีบทบาทสำคัญใน

การทำให้เกิด ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง¹³ ที่ประเทศสิงคโปร์ได้มีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนังและไม่ได้เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเกี่ยวกับการแพ้ไรฝุ่น หนู และแมลงสาบ การวิจัยนี้ได้พบว่า มีเพียงไรฝุ่นที่ทำให้ผลบวกในกลุ่มผื่นภูมิแพ้ผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญ¹⁴ อีกการศึกษาหนึ่งในประเทศเยอรมันได้ศึกษาโดยทำ atopy patch test ในผู้ป่วย atopic dermatitis พบว่า patch test ต่อ ไรฝุ่นให้ผลบวกร้อยละ 69 และพบว่า patch test มี specificity สูงกว่าการทำ prick test¹⁵ สอดคล้องกับผลการศึกษาครั้งนี้และมีการศึกษาที่รพ.จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในผู้ป่วย atopic dermatitis พบว่า patch test ต่อไรฝุ่นให้ผลบวกร้อยละ 70¹⁶

การศึกษานี้ได้ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมเกี่ยวกับสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ คือไรฝุ่นว่าพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคผิวหนังอักเสบที่หน้าในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังให้ผลบวก ของการทำ patch test ต่อ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus* สูง ซึ่งการบอกสาเหตุและแนะนำวิธีการปฏิบัติตัวดังกล่าวเพื่อกำจัดสารก่อภูมิแพ้จากสิ่งแวดล้อมสามารถทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น ผื่นอยู่ในระยะสงบ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่หน้า ควรพิจารณาทดสอบ patch test ต่อ *Dermatophagoides farinae* และ *Dermatophagoides pteronyssinus* และการทำ skin prick test ต่อไรฝุ่นแม้ได้ผลลบ ก็ยังควรทำ skin patch test ต่อไรฝุ่นด้วยเพราะอาจให้ผลบวกได้ หรือหากอยู่ในสถานที่ที่ไม่ได้มีการทดสอบ patch test ก็อาจแนะนำวิธีหลีกเลี่ยงไรฝุ่นโดยทำความสะอาดบ้านอย่างสม่ำเสมอโดยควรทำความสะอาดที่นอนและชุดฝุ่นพรม ทุกหนึ่งสัปดาห์โดยเฉพาะในห้องนอน และหลีกเลี่ยงบริเวณที่มีฝุ่นมาก เพื่อป้องกันการเกิดผื่น นำไปสู่การมี

คุณภาพชีวิตที่ดีและมีความจำเป็นในการใช้ยาเพื่อรักษา ลดลง การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วย atopic dermatitis ที่มีผื่นเฉพาะที่หน้า หากมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีผื่นบริเวณอื่นของร่างกายด้วยน่าจะเป็นประโยชน์ให้กับผู้ป่วยมากขึ้นต่อไป

กิตติคุณประกาศ

ขอขอบคุณแผนกผื่นแพ้สัมผัสและอาชีวเวชศาสตร์ สถาบันโรคผิวหนัง พญ.พุกกลิน ตรีสุโกศล นางพรรณพิมล เอกะวิภาต นส.ณัฐพร แดงทรัพย์

References

- Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 383-96.
- รัมภา หลินปัญญารักษ์ และ พชร สุทธิพลิน, การทดสอบภูมิแพ้ผิวหนังโดยวิธี close patch test พิมพ์ครั้งที่ 1 ed, หลักสูตรพื้นฐานทางจักษุวิทยา, นยม ดนตคุณ และ วรพรมนัสเกียรติ.
- Fisher AA. The role of patch test. In: Contact dermatitis, 3rd ed. Philadelphia: Lea & febiger 1985: 25-26.
- Kanerva L, Estlander T, Jolanki R: Skin testing for immediate hypersensitivity in occupational allergology. In Menne T, Maibach H, editors: EXOGENOUS DERMATOSES: ENVIRONMENTAL DERMATITIS, Boca Raton, Fla 1991, CRC.
- Mowad CM, Anderson CK. Commercial availability of a house dust mite patch test. *Am J Contact Dermatol* 2001; 12 : 115-8.
- Beltrani VS. The role of house dust mites and other aeroallergens in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 177-82
- Davis MD, Cheng JF, Yiannias JA. Patch-testing with dust mite (*Dermatophagoides mix*): still a high rate of reactivity with 0.1% concentration *Dermatitis* 2005; 16: 147-54.
- Kang K, et al. Atopic Dermatitis in Dermatology. Bologna JJ, Jorizzo JL, Rapini RP, Editors. 2003, Mosby: Philadelphia. p. 209.
- Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M, Atopic Dermatitis (Atopic Eczema) in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, I.M. Freedberg et al., Editors 2003, McGraw-Hill. p. 118.
- Beltrani VS. The Role of House Dust Mites and Other Aeroallergens in Atopic Dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003; 21: 177-182.
- Katz AS, Sherertz EF. Facial dermatitis: patch test results and final diagnoses. *Am J Contact Dermat* 1999; 10: 153-6.

12. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Facial dermatitis and eyelid dermatitis: a comparison of patch test results and final diagnoses. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 140.
13. Brasch J, Uter W, Dibo M, Stockfleth E, Swensson O, Christophers E. Positive patch tests with a dermatophagoides mix relate to an increased responsiveness to standard patch test allergens. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 253-7.
14. Goon A, Leow YH, Chan YH, Ng SK, Goh CL. Atopy patch testing with aeroallergens in patients with atopic dermatitis and controls in Singapore. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30: 627-31.
15. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. Atopy patch test study group *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 187-93.
16. Wananukul S, Huiprasert P, Pongprasit P. Eczematous skin reaction from patch testing with aeroallergens in atopic children with and without atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 209 -13.

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo- controlled, Double-blind study.

Piyavadee Singvahanont MD,

Wiwat Korkij MD.

ABSTRACT :

SINGVAHANONT P, KORKIJ W. THE EFFICACY OF TACROLIMUS OINTMENT, 0.1% IN THE TREATMENT OF DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS, A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY. THAI J DERMATOL 2009; 25: 218-228.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Discoid lupus erythematosus (DLE) is a chronic inflammatory skin disease which often leads to scarring and disfiguring. Treatment includes potent topical corticosteroids but limited by their adverse effects and efficacy in some cases. Topical tacrolimus, an immunomodulator macrolactam, has been reported to treat DLE successfully with minimal side effects. The aim of this study was to determine the efficacy and safety of tacrolimus ointment 0.1% in comparison to placebo in DLE patients. Twenty-one patients with DLE completed 8 weeks trial with twice daily application of tacrolimus ointment, 0.1% and placebo on 2 lesions base on random assignment. Three blinded dermatologists evaluated clinical outcomes; disease activity and disease-induced damage, by modified Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index (CLASI). Significant decrease from baseline in total activity score of tacrolimus ointment-

treated lesion compared with placebo-treated one after 8 weeks of treatment ($p < 0.05$) was observed. For disease-induced damage, no significant difference was observed between both groups. Tacrolimus ointment, 0.1% was well tolerated with only transient pruritus and burning sensation.

Key word: Discoid lupus erythematosus, Tacrolimus ointment, 0.1%, Clinical evaluation.

บทคัดย่อ :

ปิยะวดี สิงห์วาทะนนท์ วิวัฒน์ ก่อกิจ การศึกษาประสิทธิผลของยาจีฟี่งทาโครลิมาต 0.1% ในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 218-228.

สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสเป็นโรคผิวหนังเรื้อรัง ซึ่งมีการอักเสบและมีแนวโน้มที่จะเกิดแผลเป็น การรักษาส่วนใหญ่ใช้เป็นยาทาสเตียรอยด์ แต่มีข้อจำกัดเนื่องจากผลข้างเคียงและประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยบางราย ยาจีฟี่งทาโครลิมาต 0.1% ออกฤทธิ์ด้านการอักเสบ มีรายงานว่าสามารถใช้รักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสได้ผล โดยมีผลข้างเคียงน้อย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาจีฟี่งทาโครลิมาต 0.1 % เปรียบเทียบกับยาหลอก ในช่วงเวลา 8 สัปดาห์ มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 21 คน วัดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่นโดยใช้เครื่องมือวัดซึ่งดัดแปลงจาก Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index (CLASI) พบว่ายาจีฟี่งทาโครลิมาต 0.1% สามารถลดคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) แต่ไม่พบความแตกต่างในการลดคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาทั้ง 2 กลุ่ม ผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดี พบเพียงอาการคันและแสบร้อนซึ่งเป็นชั่วคราว

คำสำคัญ : ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส, ยาจีฟี่งทาโครลิมาต 0.1%, การประเมินผลทางคลินิก

บทนำ

โรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส (discoid lupus erythematosus) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังซึ่งมีการอักเสบโดยที-ลิมโฟไซต์ที่มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรค พบไซโตคายน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบต่างๆ ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน 1, 2, 5, 10, อินเตอร์เฟอรอนแกมมา, และ tumor necrosis factor- α ^{1,2} ผื่นพบได้บ่อยบริเวณใบหน้า, หู, หนังศีรษะ, คอ และแขนด้านนอก มีแนวโน้มที่จะเกิด

แผลเป็นได้ง่าย การรักษาส่วนใหญ่ใช้เป็นยาทาสเตียรอยด์³ แต่มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากผลข้างเคียงและประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยบางราย

ยาทาโครลิมาตเป็นยาในกลุ่มแมคโครไลนออกฤทธิ์ต่อ ที-ลิมโฟไซต์ และยับยั้งการสร้างไซโตคายน์เช่น อินเตอร์ลิวคิน 2, 3, 4, อินเตอร์เฟอรอนแกมมา, tumor necrosis factor- α และ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor⁴⁻⁶ ได้มีการพัฒนาในรูปแบบยาทา

เพื่อให้สามารถออกฤทธิ์โดยตรงต่อผิวหนังที่มีการอักเสบ ในปีค.ศ. 2000 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้รับรองการใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมาสในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ประสิทธิภาพของยาใกล้เคียงกับยาทาสเตียรอยด์อย่างแรงโดยไม่ทำให้เกิดผิวหนังบาง, เส้นเลือดฝอยขยายตัว หรือการดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต ผลข้างเคียงที่พบบ่อยเป็นอาการแสบร้อนหรือคันชั่วคราว⁷⁻⁹ มีรายงานการใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมาสได้ผลในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส โดยมากเป็นรายงานผู้ป่วย (case report) การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบเปิด ไม่มีกลุ่มควบคุม และมีจำนวนผู้ป่วยจำกัด

การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาขี้ผึ้งทาโครลิมาส 0.1% ในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสกับยาหลอก เป็นการศึกษาแบบปิด 2 ด้าน และมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ผู้ป่วยชายและหญิงอายุ 15-75 ปี ที่มีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส อย่างน้อย 2 ผื่นในบริเวณที่ใกล้เคียงกัน ถูกรวบรวมจากแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2550 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2551 โดยวินิจฉัยผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสจากอาการทางคลินิก ร่วมกับผลตรวจทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับผื่น ผู้ป่วยที่เป็นลูปัส อิริทรีมาโทซัสที่มีอาการของระบบภายในระยะกำเริบ (active systemic lupus erythematosus) จะถูกคัดออกจากการศึกษา นอกจากนี้กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษาอื่นๆได้แก่ การใช้ยาทาหรือยา

รับประทานซึ่งมีผลต่อผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส เช่น ยาสเตียรอยด์, ยาในกลุ่มยับยั้งแคลซินูลิน, ยาต้านมาลาเรีย และยากดภูมิคุ้มกันภายใน 8 สัปดาห์ก่อนเริ่มการศึกษา หรือได้รับยาที่กระตุ้นให้เกิดผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส เช่น ยาไอโซไนอะไซด์ (isoniazid), กริซิโอฟลูวิน (griseofluvin); ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาทาโครลิมาส, ยาในกลุ่มแมโครไลด์ หรือส่วนประกอบอื่นๆในตำรับยา; ผู้ป่วยซึ่งตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร; ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา รวมถึงผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น โรคเอดส์, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง รวมทั้งโรคเมะเร็งอื่นๆ

หลังจากทำการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count), ตรวจปัสสาวะ (urine analysis), antinuclear antibody (ANA), anti-double strand DNA (anti-ds-DNA) จะทำการสุ่มผื่นบริเวณที่ใกล้เคียงกันของผู้ป่วยที่เข้ากฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามามีการศึกษาด้วยวิธีการจับสลาก โดยผื่นหนึ่งจะได้รับยาขี้ผึ้งทาโครลิมาส 0.1% (โพรโทพิค[®] ออยท์เมนต์ 0.1%, Astellas Pharma, New York, USA) อีกผื่นได้รับยาหลอก (ขี้ผึ้งวาสลีน จากห้องยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์) ทาบริเวณผื่นวันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น เป็นเวลา 8 สัปดาห์ติดต่อกัน ยาขี้ผึ้งทาโครลิมาส และยาหลอกมีลักษณะ, สี และกลิ่นคล้ายคลึงกัน ถูกบรรจุในตลับยาแบบเดียวกัน ซึ่งมีฉลากได้ตลับระบุบริเวณที่ทาชัดเจน รวมถึงเน้นย้ำผู้ป่วยในเรื่องการทายา สลับ โดยให้ผู้ป่วยล้างมือทุกครั้งก่อนการทายาแต่ละตัว นอกจากนี้ผู้ป่วยต้องทายากันแดดจากห้องยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, หลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดด และการสูบบุหรี่ ทั้งผู้ป่วยและผู้ประเมินผลจะไม่ทราบว่าผื่นใดทายาขี้ผึ้งทาโครลิมาส ผื่นใดทายาหลอก

การศึกษานี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และผู้ป่วยทุกรายลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัยก่อนเริ่มการศึกษา

การประเมินประสิทธิภาพความปลอดภัยและความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วย

ประเมินความรุนแรงของโรค โดยใช้เครื่องมือ Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index (CLASI) ซึ่งทำตอนเริ่มเข้าร่วมโครงการ ทำการถ่ายภาพทุก 2 สัปดาห์ ซึ่งถูกสุ่ม ตอนเริ่มเข้าร่วมโครงการ, สัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 โดยทำความเข้าใจบริเวณผื่นก่อนทำการถ่ายภาพทุกครั้ง สำหรับประสิทธิภาพของยาจะประเมินจากภาพถ่าย โดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านซึ่งไม่ทราบว่าเป็นโรคใดทายาซีฟิ่ง ทาโครลิมีส ผื่นใดทายาหลอก โดยใช้เครื่องมือวัดซึ่งคัดแปลงจาก CLASI เครื่องมือดังกล่าวจะแยกวัดเป็น ตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ (disease activity) และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage) สำหรับคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่จะเป็นผลรวมของคะแนนความแดง (erythema) (0-absent, 1-pink, faint erythema, 2-red, 3-dark red, purple/crusted/ hemorrhagic) และคะแนนสะเก็ด/ความหนาของผื่น (scale/hypertrophy) (0-absent, 1-scale, 2-verrucous/hypertrophic) ส่วนคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วจะเป็นผลรวมของคะแนนสีที่ผิดปกติไปจากสีปกติ (dyspigmentation) (0-absent, 1-dyspigmentation) และคะแนนแผลเป็น/ผิวหนังบาง/ชั้นไขมันอักเสบ scarring/atrophy/ panniculitis (0-absent, 1-scarring, 2-severely atrophic scarring or panniculitis) นำผลการประเมินที่ได้จากแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านมาทำการ

วิเคราะห์หาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (intra-class correlation coefficient; ICC) ดูว่ามีความสอดคล้องเชื่อถือได้หรือไม่ ทั้งในแง่ตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว สรุปคะแนนจากแพทย์ผิวหนังทั้ง 3 ท่านโดยเอาเกณฑ์การให้คะแนนที่เหมือนกันอย่างน้อย 2 ใน 3 กรณีที่ให้คะแนนต่างกันทั้ง 3 ท่าน จะให้แพทย์ผิวหนังทั้ง 3 ท่าน ประชุม และลงความเห็นร่วมกัน

ประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยาโดยสอบถามและบันทึกผลข้างเคียงจากการใช้ยา ในแต่ละครั้งที่นัดตรวจติดตาม ประเมินความรุนแรงเป็นเล็กน้อย, ปานกลาง, และรุนแรง

ประเมินความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วยโดยแบบสอบถามแบ่งระดับความพึงพอใจเป็น 1- แย่, 2- ไม่ดี, 3- พอใช้, 4- ดี, 5- ดีมาก

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างคะแนนของผื่นที่ทายาซีฟิ่ง ทาโครลิมีส และยาหลอกใช้ Wilcoxon signed rank test ค่า p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ความเชื่อถือได้ของเครื่องมือวัด โดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (inter-rater reliability) ใช้ intra-class correlation coefficient (ICC) ค่า ICC ที่มากกว่า 0.5 ถือว่ายอมรับได้ การวิเคราะห์ทางสถิติในการศึกษานี้ใช้โปรแกรม SPSS 16

ผลการศึกษา

จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 22 คน มีผู้ป่วยหญิง 1 คนออกจากการศึกษาหลังจากเข้าร่วมโครงการ 2 สัปดาห์ เนื่องจากผื่นบริเวณที่ทายาหลอกมีอาการเลวลง ในจำนวนผู้ป่วยที่อยู่จนครบโครงการ 21 คน เป็นผู้ชาย 10 คน ผู้หญิง 11 คน มีอายุระหว่าง 16-73 ปี อายุ

เฉลี่ย 42.6 ปี ผู้ป่วย 2 คนมีโรคประจำตัว lupus อิริทรีมา โทซัสที่มีอาการของระบบภายในระยะสงบ (inactive SLE) ช่วงเวลาที่เป็นโรคอยู่ระหว่าง 1 เดือน ถึง 23 ปี เฉลี่ย 5 ปี ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 5) มีเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 4,000 /ไมโครลิตร 2 ราย (ร้อยละ 10) มีเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์น้อยกว่า 1,5000 /ไมโครลิตร ทุกรายมีเกร็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ ผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 62) มีระดับ ANA ต่ำกว่า 1:160 ผู้ป่วยที่เหลือ 8 คน (ร้อยละ 38) มีระดับ ANA $\geq 1:160$ ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยร้อยละ 86 ไม่พบ antids-DNA ที่เหลือร้อยละ 14 พบ antids-DNA ค่าเฉลี่ยความรุนแรงของโรคในแง่

ของคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่คือ 7.4 ค่าเฉลี่ยของคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วคือ 4.9 ผื่นดิสคอยด์ lupus อิริทรีมาโทซัสที่ศึกษาส่วนใหญ่อยู่บริเวณใบหน้า (ร้อยละ 58 ของผู้ป่วย) ที่เหลืออยู่บริเวณหนังศีรษะ, แขน และหลัง คะแนนทั้งตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วระหว่างผื่นที่หายขึ้น ผื่นที่โครลิมีส และขาหลอกก่อนรักษาไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้นในเรื่องของคะแนนความแดงซึ่งในผื่นที่ได้รับยาขึ้นผื่นที่โครลิมีสมีคะแนนความแดงมากกว่าผื่นที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วเปรียบเทียบก่อนรักษา

ค่าเฉลี่ยของคะแนน ตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่	ผื่นที่ได้รับยา ยาขึ้นผื่นที่โครลิมีส (n = 21)	ขาหลอก (n = 21)	p- value at two-tailed for difference
ความแดง	2.1	1.9	0.09
สะเก็ด/ ความหนาของผื่น	1.3	1.1	<0.05
ความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว	0.8	0.8	0.66
สีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ	1.5	1.3	0.18
แผลเป็น/ผิวหนังบาง/ชั้นไขมันอักเสบ	0.8	0.7	0.32
	0.7	0.6	0.56

การประเมินประสิทธิภาพของยา

จากการคำนวณค่า ICC ระหว่างแพทย์ผิวหนังทั้ง 3 ท่าน ในการประเมินคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว พบว่ามีค่ามากกว่า 0.5 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

คะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ หลังจากรักษาด้วยยาขึ้นผื่นที่โครลิมีส 0.1% เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ลดลงจากก่อนรักษา เมื่อ

เปรียบเทียบกับขาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนนในสัปดาห์ที่ 8 จากก่อนรักษาในผื่นที่ได้รับยาขึ้นผื่นที่โครลิมีส คือ -1.05 เปรียบเทียบกับผื่นที่ได้รับยาหลอกคือ -0.76 ภาพที่ 1 แสดงการลดลงของคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ตลอดระยะเวลา 8 สัปดาห์ จะพบว่าคะแนนในผื่นที่ได้รับยาทาโครลิมีสลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 2, 4, และ 8 ($p < 0.05$)

สำหรับคะแนนความแดง มีการลดลงของคะแนนเฉลี่ยจากก่อนรักษาในพื้นที่ได้รับยาทาโครลิมัสมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ในสัปดาห์ที่ 2-8 ของการศึกษา ดังแสดงในภาพที่ 1 ค ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนนในสัปดาห์ที่ 8 จากก่อนรักษาในพื้นที่ได้รับยาจีฟังก์ทาโครลิมัส และพื้นที่ได้รับยาหลอกคือ -0.57 และ -0.24 ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกก่อนรักษา และหลังใช้ยาจีฟังก์ทาโครลิมัส 0.1% ในช่วงเวลา 8 สัปดาห์แสดงในภาพที่ 2 สำหรับคะแนนสะเก็ด/ความหนาของผื่นพบว่าพื้นที่ทายาทาโครลิมัสมีการลดลงของคะแนนเฉลี่ยจากก่อนรักษามากกว่าพื้นที่ได้รับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญดังแสดงในภาพที่ 1 จ

คะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว, คะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ และคะแนนแผลเป็น/ผิวหนังบาง/ชั้นไขมันอักเสบเมื่อเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่ม ดังแสดงในรูปที่ 1 ข, ง, และ จ

การประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา

ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จากจำนวนผู้ป่วย 21 คนที่อยู่ครบโครงการวิจัยพบว่า 9 คน (ร้อยละ 43) มีอาการคัน และ 4 คน (ร้อยละ 19) มีอาการแสบร้อนหลังจากทายาจีฟังก์ทาโครลิมัส 0.1% อาการดังกล่าวมีระดับความรุนแรงเล็กน้อย เกิดขึ้นช่วงสัปดาห์แรกที่ทำการศึกษา สามารถหายได้เอง โดยไม่ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม ใน

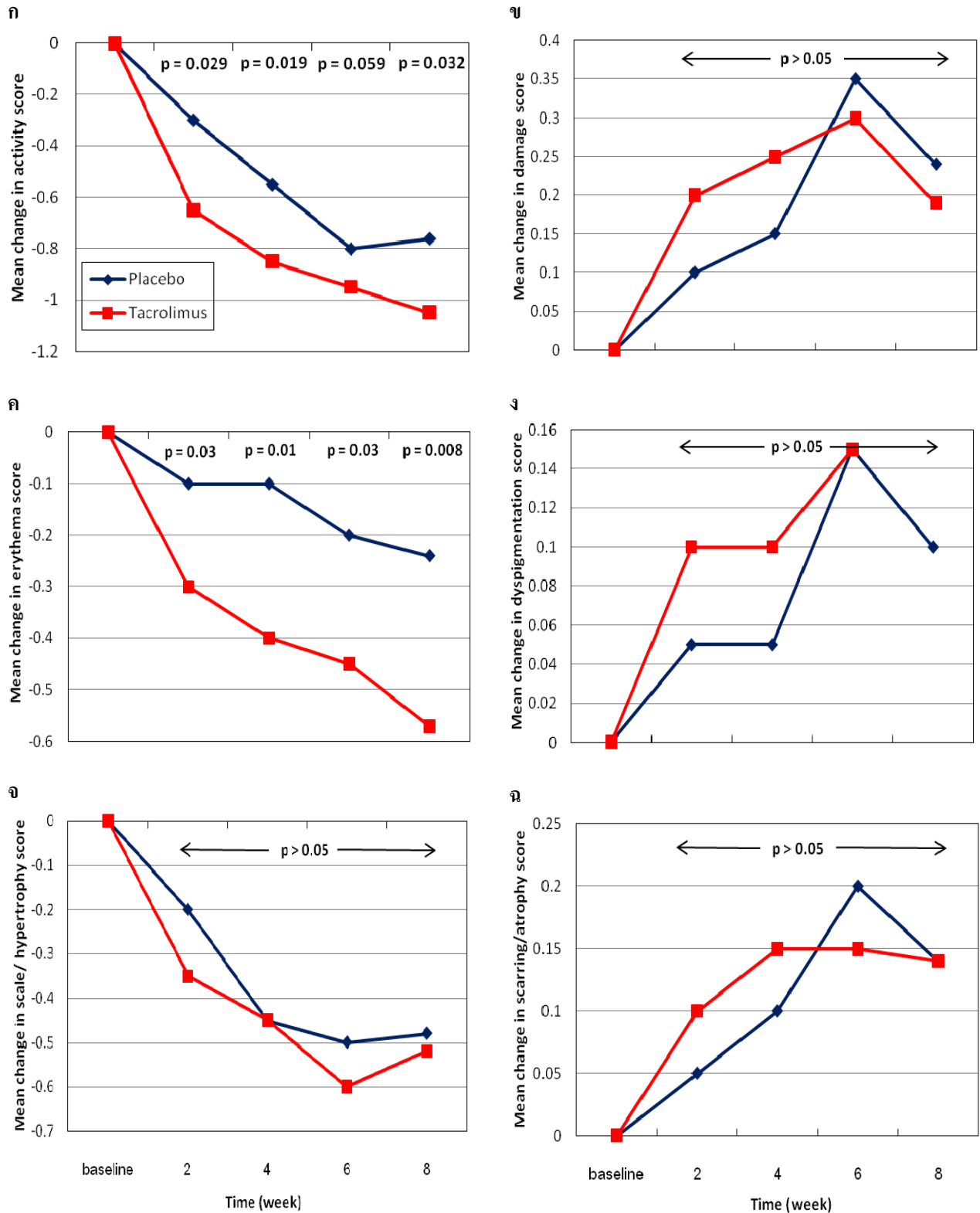
การศึกษานี้มีผู้ป่วย 1 คน (ร้อยละ 5) เกิดผื่นผิวหนังอักเสบ (eczema) บริเวณที่ทายาจีฟังก์ทาโครลิมัสในสัปดาห์ที่ 2 ของการวิจัย อย่างไรก็ตามผื่นดังกล่าวสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องหยุดยาหรือให้การรักษาเพิ่มเติม ไม่มีรายงานการเกิดต่อมขนอักเสบ, ผิว, การติดเชื้อไวรัสริม, อาการปวด, ประสาทสัมผัสที่ผิวหนังไวขึ้นหรือผิวหนังร้อนวูบวาบหลังดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์จากการศึกษานี้

การประเมินความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วย

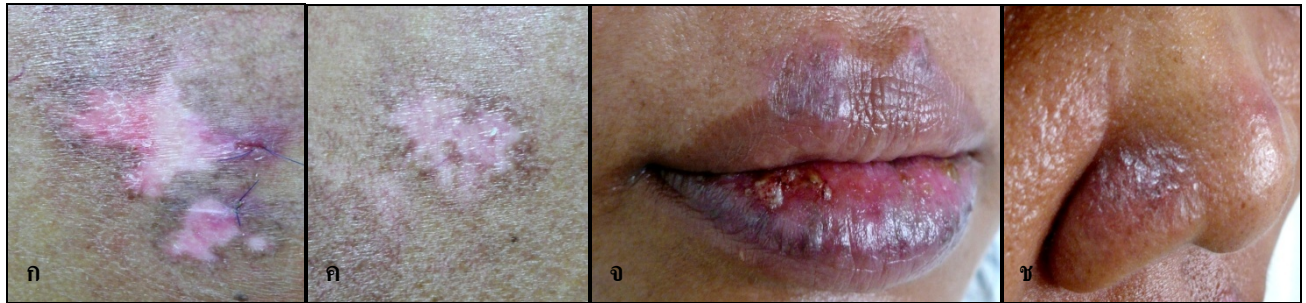
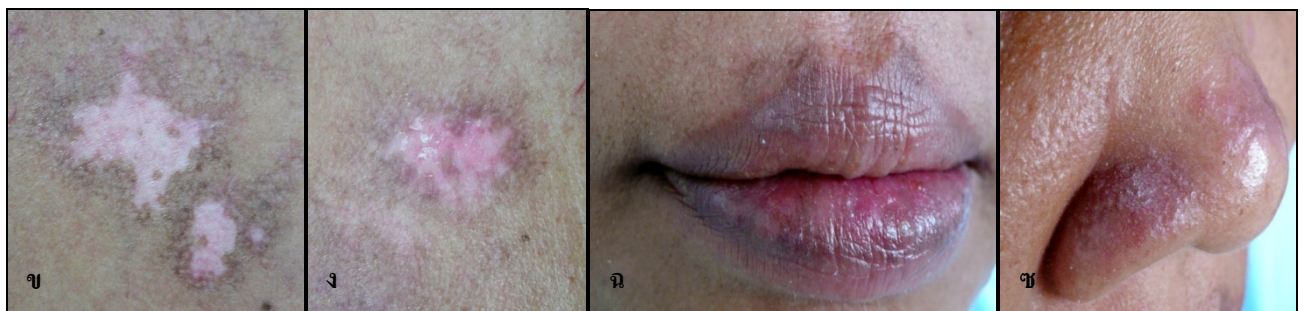
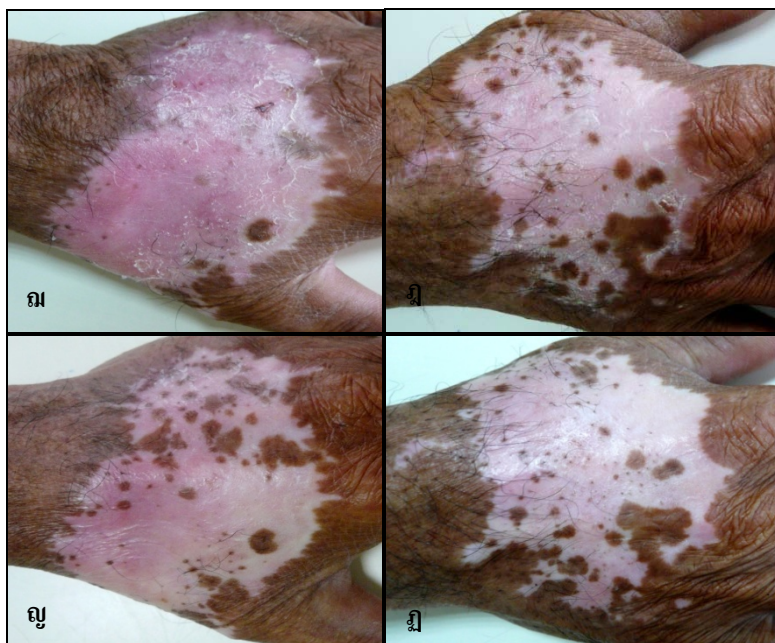
ผลการประเมินความพึงพอใจในการรักษา พบว่าผู้ป่วย 13 คน (ร้อยละ 62) และผู้ป่วย 2 คน (ร้อยละ 10) ประเมินผลอยู่ในเกณฑ์ดี ในพื้นที่ทาด้วยยาจีฟังก์ทาโครลิมัส, 0.1% และยาหลอก ตามลำดับ ในพื้นที่ทายาจีฟังก์ทาโครลิมัส, ผู้ป่วยประเมินผลอยู่ในเกณฑ์ดีมาก 3 คน (ร้อยละ 14) และพอใช้ 5 คน (ร้อยละ 24) ไม่มีผู้ป่วยประเมินผลอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีหรือแย่ ในขณะที่พื้นที่ทาด้วยยาหลอก มีผู้ป่วยประเมินผลอยู่ในเกณฑ์พอใช้ 16 คน (ร้อยละ 76) และประเมินผลอยู่ในเกณฑ์ไม่ดี 3 คน (ร้อยละ 14) ไม่มีผู้ป่วยประเมินผลอยู่ในเกณฑ์ดีมากหรือแย่

อภิปรายและสรุปผล

ดิสคอร์ด ลูปัส อิริทรีมาโทซัส มักเกิดบริเวณที่มองเห็นได้ง่ายและก่อให้เกิดแผลเป็น ซึ่งมีผลต่อภาวะจิตใจของผู้ป่วยได้ การรักษาส่วนใหญ่ใช้เป็นยาทาสเตียรอยด์ แต่มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากผลข้างเคียงและประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยบางราย



ภาพที่ 1 แผนภูมิเส้นแสดง activity score (ก), damage score (ข), erythema (ค), dyspigmentation (ง), scale/hypertrophy (จ), และ scarring/atrophy/panniculitis (ฉ) เปรียบเทียบระหว่างยาทั้ง 2 กลุ่ม



ภาพที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกในผู้ป่วย 3 ราย ภาพ ก, ค, จ, ช, ณ และ ญ แสดงผื่นก่อนรักษา และภาพ ข, ฉ และ ฎ แสดงผื่นที่ทายา จี้ผึ้งทาโครลิมีส, 0.1% 8 สัปดาห์ และภาพ ง, ช และ ฎ แสดงผื่นที่ทายาหลอก 8 สัปดาห์

ในช่วงเวลา 7 ปีที่ผ่านมา มีเพียงรายงานผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้ยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินูลิน (calcineurin inhibitor) ได้แก่ ยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และยาไพมิโครลิมีต 1% ครีม ในการรักษาผื่นผิวหนังในโรคลูปัส อิริทรีมาโทซัสได้ผล¹⁰⁻¹² สำหรับการศึกษาพบว่า มี 5 การศึกษาโดย 4 ใน 5 เป็นการศึกษาแบบเปิด ไม่มีกลุ่มควบคุม จำนวนผู้เข้าร่วมศึกษาน้อย¹³⁻¹⁶ มีเพียง 1 การศึกษาเท่านั้นที่เป็นแบบสุ่ม, ปิด 2 ด้าน เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% กับยาซีฟิงโคลเบทาซอล โพรพิโอเนต 0.05% (clobetasol propionate, 0.05%)¹⁷ ผู้วิจัยจึงทำการศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% กับยาหลอก ในรูปแบบสุ่มและ ปิด 2 ด้านในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส

ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยได้ใช้เครื่องมือวัดที่ดัดแปลงมาจาก Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity (CLASD) ซึ่งถูกออกแบบมาเพื่อใช้ในงานวิจัยเกี่ยวกับการประเมินผื่นผิวหนังในโรคลูปัส อิริทรีมาโทซัส ที่มีความถูกต้องและเชื่อถือได้¹⁸⁻²¹

เครื่องมือดังกล่าวไม่เพียงแต่วัดตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ แต่ยังวัดความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ทำให้เหมาะกับการประเมินในโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ซึ่งความเสียหายที่เกิดขึ้นจากรอยโรค เช่นการเกิดแผลเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วย สำหรับค่า ICC ระหว่างแพทย์ผิวหนังผู้ทำการประเมิน 3 ท่านในการศึกษานี้ มีค่า > 0.5 ทั้งในการประเมินคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ซึ่งบ่งว่ามีความสอดคล้องเหมือนกัน เชื่อถือได้ระหว่างแพทย์ผิวหนังทั้ง 3 ท่าน (inter-rater reliability)

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายาซีฟิงทาโครลิมีต, 0.1% ทาวันละ 2 ครั้งให้ผลในการลดคะแนนตัวโรคกำลังดำเนินอยู่ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เช่นเดียวกับคะแนนความแดง คือ ผื่นที่หายาซีฟิงทาโครลิมีต, 0.1% มีคะแนนความแดงลดลงมากกว่าผื่นที่หายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 8 ผลดังกล่าวอธิบายได้จากความสามารถในการยับยั้งการอักเสบของยาทาโครลิมีต⁴ สำหรับคะแนนสะเก็ด/ ความหนาของผื่น, พบว่ายาทาโครลิมีตให้ผลในการลดคะแนนได้ดีกว่ายาหลอก อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญ เนื่องจากยาหลอกในการศึกษานี้เป็นซีฟิงวาสลีนซึ่งมีผลในการให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังได้เช่นเดียวกัน

ในแง่ของความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่ หลังจากโรคหายแล้ว, การศึกษานี้พบว่ายาทาโครลิมีตไม่ได้ให้ผลในการลดคะแนนความเสียหายจากรอยโรค, คะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ และคะแนนแผลเป็น/ ผื่นบาง/ ขันไขมันอักเสบดีกว่ายาหลอก อาจอธิบายได้จากการพิจารณาความเสียหายจากรอยโรคมักต้องทำการรักษาในระยะยาว แต่การศึกษานี้ทำในช่วงเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้ยังไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงมากนัก อย่างไรก็ตาม สำหรับสีที่เปลี่ยนแปลงไปที่มีลักษณะสีจาง/ สีขาวบริเวณตรงกลาง ขอบผื่นมีสีเข้ม ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส พบว่าหลังทายาซีฟิงทาโครลิมีตมีการกลับมาของสีผิวปกติ (repigmentation) ดังแสดงในรูปที่ 2 ฉ และ ญ ผลดังกล่าวเกิดจากการที่ยาทาโครลิมีตมีผลในการกระตุ้นเอ็นไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ทำให้มีการสร้างเม็ดสีเมลานิน²² นอกจากนี้จากการที่พบว่าไม่มีความแตกต่าง

กันอย่างมีนัยสำคัญของคะแนนผิวหนังบาง ระหว่างพื้นที่ทาด้วยยาทาโครลิมัสและยาหลอก แสดงให้เห็นว่ายาทาโครลิมัสไม่มีผลในการทำให้ผิวหนังบางลง (atrophy) จึงถือเป็นข้อดีกว่ายาทาสเตียรอยด์ ซึ่งออกฤทธิ์กว้าง กดการทำงานรวมถึงการเพิ่มจำนวนของ ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) ส่งผลให้การสร้างคอลลาเจนลดลง ผิวหนังจึงบางลง แต่ในยาซีฟิงทาโครลิมัส มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงต่อ nuclear factor ของ ที-ลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้น (NFAT) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาซีฟิงทาโครลิมัสสามารถเพิ่มระดับของ transforming growth factor - β ทำให้ไฟโบรบลาสต์ในชั้นหนังแท้สร้างคอลลาเจนเพิ่มขึ้น^{23,24}

ผลการประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่า ผู้ป่วยทนต่อการทายาซีฟิงทาโครลิมัส, 0.1% วันละ 2 ครั้ง ในช่วงเวลา 8 สัปดาห์ได้ดี พบเพียงอาการคันและแสบร้อนซึ่งมีความรุนแรงเล็กน้อย สามารถหายได้เอง โดยไม่ต้องให้การรักษาเพิ่มเติม ไม่มีผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัยเนื่องจากทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ ผลดังกล่าวคล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาบริเวณที่ทายา (application-site reaction) ได้มีการศึกษาความปลอดภัยของยาซีฟิงทาโครลิมัสในผู้ป่วยผื่นแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) พบว่าการดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกายพบน้อยมาก²⁵

ผลการประเมินความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่พึงพอใจในการรักษาด้วยยาซีฟิงทาโครลิมัสมากกว่ายาหลอก ซึ่งผลดังกล่าวเป็นไปในทิศทางเดียวกับประสิทธิภาพของยา

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า ยาซีฟิงทาโครลิมัส, 0.1% เป็นทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและค่อนข้าง

ปลอดภัยสำหรับรักษาโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในผู้ป่วย

ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส

กิตติคุณประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ ประวิตร อัสวานนท์, รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง กัญญรัตน์ ทรัพย์เชียร และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง จิตติมา ฐิตวัฒน์ ผู้ประเมินรูปผลการวิจัย รวมถึงผู้เกี่ยวข้องในงานวิจัยทุกท่าน

References

- Stein LF, Saed GM, Fivenson DP. T-cell cytokine network in cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1997; 36(2 Pt 1):191-196.
- Toro JR, Finlay D, Dou X, Zheng SC, LeBoit PE, Connolly MK. Detection of type 1 cytokines in discoid lupus erythematosus. Arch Dermatol 2000; 136(12):1497-1501.
- Callen JP. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol 2004; 151(4):731-736.
- Bornhord E, Burgdorf WH, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2001; 45(5):736-743.
- Evans AV. The expanding role of topical tacrolimus in dermatology. Clin Exp Dermatol 2005; 30(2):111-115.
- Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16(2):100-114.
- Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001; 44(1 Suppl):S58-S64.
- Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol 2000; 136(8):999-1006.
- Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Engl J Med 1997; 337(12):816-821.
- de la Rosa CD, Christensen OB. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with topical tacrolimus. Acta Derm Venereol 2004; 84(3):233-234.

11. Sugano M, Shintani Y, Kobayashi K, Sakakibara N, Isomura I, Morita A. Successful treatment with topical tacrolimus in four cases of discoid lupus erythematosus. *J Dermatol* 2006; 33(12):887-891.
12. Walker SL, Kirby B, Chalmers RJ. The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002; 147(2):405-406.
13. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Pawlak FM, Stucker M, Bader A et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):407-410.
14. Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GR, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(11):1383-1385.
15. Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutierrez E, Gutierrez-Murillo F, Soto-Ortiz A, Barba-Gomez F, Hernandez-Torres M et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(12):1564-1568.
16. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2002; 12(1):50-52.
17. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007; 156(1):191-192.
18. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakhrazadeh S et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005; 125(5):889-894.
19. Albrecht J, Werth VP. Development of the CLASI as an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol Ther* 2007; 20(2):93-101.
20. Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2008; 144(2):173-180.
21. Gaines E, Werth VP. Development of outcome measures for autoimmune dermatoses. *Arch Dermatol Res* 2008; 300(1):3-9.
22. Kang HY, Choi YM. FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Br J Dermatol* 2006; 155(5):1037-1040.
23. Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150(6):1174-1181.
24. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111(3):396-398.
25. Harper J, Smith C, Rubins A, Green A, Jackson K, Zigure S et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005; 124(4):695-699.

Tobacco Use and Skin Diseases...

A Real Culprit?

Piyakan Limtanyakul MD,

Suthat Rungruanghiranya MD FCCP,

Montree Udompataikul MD.

ABSTRACT :

LIMTANYAKUL P*, RUNGRUANGHIRANYA S, UDOMPATAIKUL M***. TOBACCO USE AND SKIN DISEASES...A REAL CULPRIT? THAI J DERMATOL 2009; 25: 229-244.**

**DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.*

***DIVISION OF PULMONARY AND CRITICAL CARE MEDICINE, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.*

**** SKIN CENTER, FACULTY OF MEDICINE, SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY (PRASANMITR), BANGKOK, THAILAND.*

Smoking continues to be the major problem of the public health worldwide. Tobacco use is well-known to cause cardiovascular diseases, pulmonary disorders, and malignancies. Whereas tobacco consumption is also strongly associated with several cutaneous effects and certain harmful skin diseases, most of them are rarely mentioned. This article is aimed to review the cutaneous effects caused by smoking tobacco.

Key words: smoking, tobacco, skin disease

บทคัดย่อ :

ปิยกันต์ ลิ้มธัญญกุล*, สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา**, มนตรี อุดมเพทยกุล*** บุหรี่กับโรคผิวหนัง...เกี่ยวข้องกันจริงหรือ วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 229-244.

*หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

**หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

***ศูนย์ผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

การสูบบุหรี่ยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศทั่วโลก บุหรี่เป็นที่ทราบกันดีว่าสามารถทำให้เกิดโรคต่างๆ ทั้งด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบการหายใจและปอด และมะเร็งต่างๆ นอกจากนี้การสูบบุหรี่ยังเกี่ยวข้องกับระบบทางผิวหนังด้วย ทำให้เกิดโรคทางผิวหนังที่เป็นอันตรายได้หลายอย่าง ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ค่อยเป็นที่ทราบกันและยังไม่ได้ได้รับความสนใจเท่าที่ควร บทความนี้จะได้ทบทวนและรวบรวมผลของการสูบบุหรี่ต่อระบบผิวหนัง

คำสำคัญ: บุหรี่, ผิวหนัง

บทนำ

บุหรี่แต่ละมวนมีสารเคมีที่เป็นพิษอยู่มากกว่า 4,000 ชนิด ในจำนวนนี้มีสารก่อมะเร็งอยู่ราว 40 ชนิด สารพิษเหล่านี้เองที่ส่งผลให้ผู้สูบบุหรี่มีอายุขัยเฉลี่ยสั้นลงได้ถึงเกือบ 15 ปี¹ ถึงแม้ในปัจจุบันผู้ที่สูบบุหรี่มีจำนวนลดลงจากอดีตก็ตาม จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกล่าสุดพบว่าแต่ละปีทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตจากการสูบบุหรี่สูงกว่า 5,000,000 คนต่อปี หรือ เสียชีวิต 1 รายทุกๆ 8 วินาที โดยในจำนวนนี้เป็นประชากรที่อาศัยอยู่ในประเทศกำลังพัฒนาอย่างประเทศไทย ถึงร้อยละ 70 นอกจากนี้ องค์การอนามัยโลกยังได้คาดการณ์อีกว่าหากอัตราการสูบบุหรี่ของผู้คนในประเทศกลุ่มนี้ยังคงสูงเช่นนี้ต่อไป ในอีก 20 ปีข้างหน้า จะมีผู้ที่ต้องสังเวยชีวิตจากการสูบบุหรี่เพิ่มขึ้นเป็นปีละ 10,000,000 คน ซึ่งนับเป็นการสูญเสียอย่างใหญ่หลวงต่อเศรษฐกิจโลก² ทั้งนี้เนื่องจาก

การสูบบุหรี่เป็นต้นเหตุที่สำคัญในการเกิดโรคต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นโรคถุงลมโป่งพอง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน มะเร็งต่างๆ นอกจากนี้ การสูบบุหรี่ก็ยังมีผลกระทบต่อระบบผิวหนังของมนุษย์ด้วย ซึ่งส่วนใหญ่สิ่งที่แพทย์ผิวหนังและบุคคลทั่วไปให้ความสนใจคือการเกิดริ้วรอยเหี่ยวย่นก่อนวัย แต่ผลต่อผิวหนังในด้านอื่นๆ และโรคผิวหนังต่างๆ นั้น ยังไม่ค่อยได้รับการกล่าวถึงมากนัก ในบทความนี้จะรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวข้องกับผลของการสูบบุหรี่ต่อระบบผิวหนังในด้านต่างๆ^{3,4} ประกอบด้วย การสลายคอลลาเจน การติดเชื้อ ผลของบุหรี่ต่อระดับวิตามินในร่างกาย การเกิดริ้วรอยเหี่ยวย่นและแก่ก่อนวัย สำหรับโรคผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับการสูบบุหรี่อาจแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มโรคที่ถูกกระตุ้นหรือกำเริบได้จากการสูบบุหรี่ กลุ่มโรคที่ดีขึ้นจากการสูบบุหรี่

บุหรี่ และกลุ่มโรคที่ยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่หรือไม่

กลไกของการสูบบุหรี่ที่มีผลต่อผิวหนัง

เมื่อสูดควันบุหรี่เข้าไป สารประกอบที่เป็น hydrophobic compound เช่น น้ำมันดิน, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) จะตกค้างอยู่ในช่องปากและพื้นผิวของระบบทางเดินหายใจส่วนต้น จากนั้นถูกกลืนเข้าไปสู่ระบบทางเดินอาหาร สารพิษเหล่านี้จะซึมผ่านเซลล์เยื่อบุเข้าไปยังระบบไหลเวียนโลหิต แล้วกระจายไปสู่อวัยวะต่างๆทั่วร่างกาย รวมทั้งผิวหนังของเราด้วยกระบวนการทำปฏิกิริยากับ albumin และโดยเม็ดเลือดแดง ทำให้อวัยวะต่างๆถูกทำลาย นอกจากนี้สารเคมี

ในควันบุหรี่ยังไปรบกวนขบวนการขจัดสารพิษของร่างกาย (detoxification) ด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 และกระบวนการ oxidation ไม่ว่าจะเป็น hemeoxygenase, superoxide dismutase, และ paraoxanase ทำให้สารเหล่านี้มีความเป็นพิษมากยิ่งขึ้น และสามารถก่อมะเร็งได้⁵

นอกจากนี้ นิโคตินที่ทั้งที่ได้รับโดยตรงจากการสูบบุหรี่หรือควันมือสองก็ตามจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดการตีตัวของหลอดเลือดส่วนปลายทุกหนแห่งรวมทั้งที่ผิวหนังด้วย² สารอื่นๆที่มีผลต่อผิวหนังนั้นได้สรุปไว้ดังตารางที่ 1^{5,6,7}

ตารางที่ 1 แสดงสารพิษต่างๆที่มีในควันบุหรี่ที่สามารถส่งผลกระทบต่อผิวหนังได้

สารพิษในควันบุหรี่	ผลต่อผิวหนัง
Cadmium	เหี่ยวย่น แก่เร็ว
benzo[a] pyrene (B[a]P)	Papilloma, carcinoma
7,12-dimethylbenz[a] anthracene (DMBA)	Squamous cell carcinoma
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)	เหี่ยวย่น แก่เร็ว, มะเร็ง
Nitrosamines	Squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma
Radical and oxidant modification	เหี่ยวย่น แก่เร็ว, มะเร็ง
Nicotine	Enhances keratinocyte adhesion, differentiation, and apoptosis Inhibits keratinocyte migration Vasoconstriction Inhibits inflammation Immunosuppression Delay wound healing Accelerates skin aging

ผลกระทบของบุหรี่ต่อผิวหนังด้านต่างๆ (ตารางที่ 2)

การสมานแผล (Wound Healing)

การสูบบุหรี่ทำให้การสมานแผลแย่ลงอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาของ Jonderko และคณะ⁸ ซึ่งทำการวัดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงผิวหนังด้วยวิธี heat conductivity coefficient พบว่าการสูบบุหรี่ทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ผิวหนังน้อยลง ซึ่งตรงกันกับผลการศึกษาโดย Mosley และ Finseth⁹ ซึ่งทำในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดดำอีกเสบบริเวณปลายนิ้วมือ พบว่าบุหรี่ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปสู่ปลายนิ้วมือน้อยลง ทำให้การสมานแผลบริเวณมือน้อยลงไปด้วย บางรายกลายเป็นแผลเรื้อรังยาวนานถึง 5 เดือน และดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้เลิกบุหรี่ นอกจากนี้ Goldminz และ Bennet¹⁰ พบว่าการสูบบุหรี่มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ซองต่อวันมีโอกาสทำให้เกิดการเน่าตายของ flaps และ full-thickness grafts ได้สูงถึง 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่และผู้ที่ยุติสูบบุหรี่แล้ว ใน

ประเทศไทยมีการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราช¹¹ พบว่าการสูบบุหรี่ทำให้การผ่าตัดต่อนิ้วมือ (digital replantations) ได้ผลไม่ดี ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นผลมาจากสารนิโคตินที่มีต่อ fibroblasts ที่ผิวหนัง โดยนิโคตินจะมีผลกระตุ้นการทำงานของ dermal fibroblast ทำให้อัตราของการ migration, proliferation และ remodeling นั้นลดต่ำลง ทำให้แผลปิดไม่สนิทได้^{12,13} นอกจากนี้การหดตัวของขอบแผลโดย myofibroblast ก็เสียไป ไม่เพียงแค่นั้นนิโคตินยังก่อให้เกิด fibroblast stunning ทำให้ fibroblast ไม่สามารถเคลื่อนตัวมาและซ่อมแซมบริเวณแผลได้¹⁴ จึงมีเซลล์สะสมบริเวณขอบแผลมาก ในขณะที่ cell survival ก็เพิ่มขึ้น ทำให้มีการสร้าง connective tissue และเกิด fibrosis เพิ่มขึ้น ในที่สุดก็จะเกิดแผลเป็นขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ทุกรายจึงควรแนะนำให้งดบุหรี่ก่อนการผ่าตัดอย่างน้อย 4 สัปดาห์ เพื่อป้องกันปัญหาเหล่านี้

ตารางที่ 2 ผลของบุหรี่ต่อผิวหนังในด้านต่างๆทั่วไป

ผลของบุหรี่ต่อผิวหนังในด้านต่างๆทั่วไป

Poor wound healing

Ulcer

Infection

Varicella

Human papilloma virus

Severe hypovitaminosis C

Wrinkling and premature skin aging

การติดเชื้อ (Infection)

การสูบบุหรี่ทำให้การตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันลดลงได้หลายทาง^{16,17,18} เช่น ลดการสร้าง interleukin-1

ทำให้ B-cell ทำงานผิดปกติ โดยไปยับยั้งขั้นตอนการส่งสัญญาณของ B-cell ที่เรียกว่า antigen-dependent B cell signal transduction pathways ลดการสร้าง

immunoglobulin และ lysozyme โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ชายที่สูบบุหรี่มากกว่า 10 ปี นอกจากนี้ การสูบบุหรียังลดจำนวน natural killer cells เพิ่มจำนวน CD8 และลด CD4+/CD8+ ratio ได้

สำหรับการติดเชื้อต่างๆทางผิวหนังที่พบบ่อย ได้แก่ สุกใส (Varicella) ซึ่งอาจเกิดผลแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ใหญ่ได้ก็คือ varicella pneumonia จากการศึกษาพบว่า การสูบบุหรีสามารถเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะนี้ได้ โดย Ellis และคณะ¹⁹ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่เป็นโรคสุกใสจำนวน 29 คน พบว่ามีผู้สูบบุหรีถึง 19 คน ในจำนวนนี้มี 7 คนที่ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยเรื่อง pneumonia แต่ในกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี 10 คนกลับไม่มีผู้ใดเกิด pneumonia ขึ้นเลย ส่วน Grayson และ Newton-John²⁰ พบว่าผู้ที่สูบบุหรีมีโอกาสเสี่ยงในการเกิด varicella pneumonia ได้มากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรีถึง 15 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาเหล่านี้ ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ควรให้ acyclovir ในผู้สูบบุหรีที่เป็นโรคสุกใสทุกราย²¹

ส่วน human papillomavirus (HPV) ซึ่งเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบบ่อยที่สุด และสามารถทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูกได้ จากการศึกษาพบว่ามี ความสัมพันธ์กันระหว่างการสูบบุหรีทั้งที่สูบเองและผู้ที่ใกล้ชิดกับผู้สูบบุหรีกับการติดเชื้อ HPV และการเกิดมะเร็งปากมดลูกอย่างชัดเจน โดยมี relative risk สูงถึง 2.7 (95%CI, 1.7-4.3)²² ในปัจจุบันจึงแนะนำให้สตรีที่สูบบุหรีทุกรายต้องได้รับการตรวจภายในทุกปีเพื่อทำ

Papanicolaou smears²¹

ผลของบุหรีต่อระดับวิตามินในร่างกาย

การศึกษาของ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) พบว่าการสูบบุหรีทำ

ให้ระดับวิตามินซีในกระแสเลือดลดลง^{23, 24} กลไกนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่าอาจจะเป็นจากการดูดซึมวิตามินที่เสียไป การเพิ่ม turnover rate ของวิตามินซีในร่างกาย แต่กลไกที่แท้จริงยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ ลักษณะอาการทางผิวหนังของผู้ที่ขาดวิตามินซี ได้แก่ follicular hyperkeratosis, corkscrew hairs, perifollicular hemorrhages, closed space hemorrhages, gingival hypertrophy with friable gums นอกจากนี้ภาวะที่ขาดวิตามินซียังทำให้การสมานแผลช้าลงด้วย

รอยเหี่ยวย่นและแก่ก่อนวัย (Wrinkling & Premature skin aging)

การสูบบุหรีสามารถก่อให้เกิดรอยย่นบริเวณผิวหนังได้²⁵ แต่ก็มีลักษณะเด่นเฉพาะตัวโดยรอยย่นจะเห็นได้เด่นชัดบริเวณรอบขอบตาและบริเวณหางตา (ตีนกา) ทำให้ Model และคณะ²⁶ เรียกลักษณะทางผิวหนังที่เกิดขึ้นจากการสูบบุหรีนี้ว่า “smoker’s face” โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้อย่างน้อยหนึ่งอย่าง คือ 1. ลักษณะรอยเหี่ยวย่นที่ชัดเจน และรอยย่นนี้ตั้งฉากกับริมฝีปากบนและล่างหรือออกมาจากมุมของดวงตา รอยย่นลึกบริเวณแก้มหรือรอยย่นตื้นๆจำนวนมากที่แก้มและขากรรไกรล่าง 2. ลักษณะใบหน้าที่ตอปลิก เห็นกระดูกข้างใต้ชัดเจน 3. ผิวหนังบางลงและมีสีเทา 4. สีผิวออกไปทางส้มแดงหรือม่วงผสมแดง ซึ่งลักษณะที่กล่าวไปนี้มักพบในผู้ที่สูบบุหรีตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป จากการสำรวจผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 122 คน พบมีลักษณะ smoker’s face อยู่มาถึง 19 คน (ร้อยละ 46) ในกลุ่มที่กำลังสูบบุหรีอยู่ ในขณะที่กลุ่มที่เลิกสูบบุหรีแล้วพบเพียง 3 คน ส่วนกลุ่มที่ไม่เคยสูบบุหรีมาก่อนเลยจะไม่พบลักษณะดังกล่าวเลย นอกจากนี้ Kaduce และคณะ²⁷ ยังรายงานไว้ว่าผู้ที่สูบบุหรีเกิน 50 ของต่อปี จะมีรอยเหี่ยวย่นบนใบหน้ามากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี

ได้ถึง 4.7 เท่า ทั้งนี้ไม่ขึ้นกับอิทธิพลของแสงแดด นอกจากนี้การสูบบุหรี่ร่วมกับได้รับแสงอัลตราไวโอเลต A และ B ทำให้ skin aging เพิ่มขึ้นโดยมีผลเสริมฤทธิ์กันอย่างชัดเจน²⁸

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดรอยเหี่ยวย่นและแก่ก่อนวัยในผู้ที่สูบบุหรี่นั้นเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับหลายๆปัจจัย ได้แก่

1. การสูบบุหรี่ทำให้ปริมาณน้ำในชั้น stratum corneum ของผิวหนังลดลง²⁹ จึงทำให้ผิวแห้ง
2. คาร์บอนทำให้มีการลดลงของ collagen ซึ่งเกิดจาก collagen crosslinking ลดลง ลดการสร้าง collagen และ upregulate mRNA ของ matrix metalloproteinase MMP-1 และ MMP-3 ซึ่งทำให้ collagen breakdown^{30,31,32}
3. สารพิษในควันบุหรี่มีผลกระตุ้น latent form ของ TGF- β 1 และลดจำนวนของ TGF- β 1 receptors ทำให้การสร้าง collagen และ elastic fiber ลดลง³³
4. Elastic fiber ที่ผิวหนังทั้งส่วนที่ถูกและไม่ถูกแสงแดดของผู้ที่สูบบุหรี่ มีลักษณะคล้าย solar elastosis ซึ่งเกิดจากการทำลายโดยแสงแดด³⁴
5. บุหรี่เป็นแหล่งของสารอนุมูลอิสระต่างๆ เช่น superoxide anion ทำให้เร่งกระบวนการ elastosis ของผิวหนัง³⁵

ผลของบุหรี่ต่อการเกิดโรคผิวหนังต่างๆ

กลุ่มโรคที่พบมากขึ้นหรือกำเริบจากการสูบบุหรี่ (ตารางที่ 3)

Psoriasis

การสูบบุหรี่ทำให้โรค Psoriasis แย่ลงโดยเฉพาะชนิด Palmo plantar pustulosis (PPP)^{36, 37, 38} สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีบางการศึกษา³⁹ อธิบายว่าต่อมเหงื่อมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพของ PPP ซึ่งสาร acetylcholine (ACh) เป็นตัวหลักในการกระตุ้นให้มีการหลั่งเหงื่อ ผ่านทาง nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) และมี choline acetyltransferase (ChAT) (synthesizing enzyme) กับ acetylcholinesterase (AChE) (degrading enzyme) เป็นตัวควบคุมระดับ ACh พบว่าสารนิโคตินสามารถไปกระตุ้น nAChRs และได้ผลลัพธ์เหมือนกับ ACh แต่ที่แตกต่างคือ นิโคตินไม่ได้ถูกย่อยสลายโดย AChE เหมือนกับ ACh ดังนั้นในเหงื่อที่หลั่งออกมาจึงพบนิโคตินด้วย ดังนั้นหากยอม immunohistochemistry บริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าของผู้สูบบุหรี่พบว่าบริเวณต่อมเหงื่อและท่อเหงื่อจะมีสาร ChAT, AChE รวมทั้ง α -3 และ α -7 nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) อยู่มาก การที่พบ α -7 nAChRs นี้แสดงถึงความผิดปกติซึ่งเกิดจากสารนิโคตินนั้นส่งเสริมให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบขึ้นนอกจากนี้บริเวณผิวหนัง PPP พบว่าปริมาณของ ChAT, AChE และ α -3 nAChR มากขึ้นในเซลล์เม็ดเลือดขาว granulocyte ตามผิวหนังของผู้ป่วย นอกจากนี้ใน mast cells ก็มี AChE ในปริมาณมากเช่นกัน หลักฐานเหล่านี้บ่งชี้ว่าการสูบบุหรี่นั้นจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบมากขึ้นผ่านทาง cholinergic pathways จึงทำให้พบ PPP มากขึ้นในผู้ที่สูบบุหรี่ และเมื่อหยุดสูบบุหรี่แล้วอาการของโรคก็จะดีขึ้น

ตารางที่ 3 กลุ่มโรคผิวหนังที่พบบ่อยขึ้นหรือมีอาการกำเริบขึ้นจากการสูบบุหรี่

กลุ่มโรคผิวหนังที่พบบ่อยขึ้นหรือมีอาการกำเริบขึ้นจากการสูบบุหรี่

Psoriasis

Palmoplantar pustulosis

Hidradenitis suppurativa

Hair loss

Eczema

Allergic contact dermatitis

Atopic dermatitis

Vesicular palmar eczema

Oral lesions

Squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity

Leukoplakia

Frictional white lesion

Coated tongue

Hairy tongue

Leukokeratosis nicotina palate

Leukokeratosis nicotina glossi

Smoker's melanosis

Squamous cell carcinoma of skin

NLD

HIV

Oral thrush

Oral hairy leukoplakia

SLE

DLE

Hidradenitis Suppurativa

Hidradenitis Suppurativa พบได้มากถึงร้อยละ 85-88.9 ในผู้ที่สูบบุหรี่ ในขณะที่พบเพียงแค่ร้อยละ 4.8 ในผู้

ที่ไม่สูบบุหรี่ไปแล้ว^{40,41} อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าเมื่อเกิดโรคขึ้นแล้ว แม้จะเลิกบุหรี่ไป ก็ไม่อาจทำให้โรคดีขึ้นได้ กลไกการเกิดโรคนี้ยังไม่ทราบชัดเจนเชื่อว่าเป็นจาก

หลายปัจจัย ปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญคือ คิวโนนุรีทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ apocrine activity และ neutrophils⁴²

ผมร่วง (Hair loss)

การสูบบุหรี่มีผลต่อ microvasculature ของ dermal hair papilla ทำให้เกิดการทำลาย DNA ที่ hair follicles และมีการเสียสมดุลของระบบ follicular protease-antiprotease ส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลของวงจรการเจริญเติบโตของเส้นผม นอกจากนี้ ยังพบว่า การสูบบุหรี่ทำให้มีการเพิ่มการหลั่งของ proinflammatory cytokines ทำให้เกิด microinflammation และเกิดพังผืดของ hair follicles ได้ อีกทั้งคิวโนนุรียังเพิ่มกระบวนการ hydroxylation ของ estradiol และ ยับยั้งเอนไซม์ aromatase ทำให้เอสโตรเจนในร่างกายมีระดับลดลงเกิดเป็นภาวะที่เรียกว่า relative hypoestrogenic state⁴³⁻⁵⁰

Mosley และ Gibbs⁵¹ ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 606 ราย พบว่า การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการเกิดศีรษะล้านในผู้ชาย โดยมี odds ratio ถึง 1.93 (95% CI 1.13-3.28) นอกจากนี้ การสูบบุหรี่ยังมีความสัมพันธ์กับการมีผมร่วงก่อนวัยทั้งในผู้ชายและผู้หญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio 0.44, 95% CI 3.24-5.96)

Eczema

การสูบบุหรี่ส่งผลกระทบต่อการเกิด allergic contact dermatitis ได้ ดังการศึกษาของ Linneberg และคณะ⁵² พบว่าการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด allergic contact dermatitis ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับจำนวนบุหรี่ที่สูบโดยกลุ่มที่กำลังสูบบุหรี่อยู่มากกว่า 15 กรัม ต่อวัน และกลุ่มที่เคยสูบบุหรี่ก่อน พบ contact allergy ได้ ร้อยละ 17.9 และ 19.7 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่เลย พบร้อยละ 13.6 สำหรับการเกิด nickel contact allergy ที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่มากกว่า 15 ซองต่อปี โดยมี

adjusted odds ratio 2.9 (95% CI 1.3- 6.4) แต่ไม่สัมพันธ์กับอายุ เพศ และประวัติที่เคยสัมผัสกับนิกเกิลมาก่อน

มีการศึกษาในเด็กก่อนวัยเรียน⁵³ พบมีความสัมพันธ์กันระหว่างมารดาที่สูบบุหรี่ในช่วงตั้งครรภ์และช่วงให้นมบุตรกับการเกิด atopic dermatitis ส่วน Morales Suarez-Varela และคณะ ศึกษาอุบัติการณ์ของ atopic dermatitis ในเด็กกับพฤติกรรมของผู้ปกครองที่สูบบุหรี่ พบว่า atopic dermatitis มีความสัมพันธ์กับเด็กที่อายุ 6-7 ปีซึ่งมีมารดาสูบบุหรี่ (RPRa 1.40, 1.01-1.78) และมีบุคคลในบ้านสูบบุหรี่มากกว่า 2 คน (RPRa 1.34, 1.01-1.78)⁵⁴ สำหรับ Tanaka และคณะ พบว่ามารดาที่สูบบุหรี่ขณะตั้งครรภ์และหลังคลอด มี cumulative incidence ของ atopic dermatitis ร้อยละ 18.6 แต่การสูบบุหรี่ช่วง perinatal นั้น ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติสัมพันธ์กับการเกิดหอบหืด (asthma) และ atopic eczema⁵⁵

นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง infectious eczematoid dermatitis (IED) และการสูบบุหรี่ด้วย โดย odds ratio ของกลุ่มที่สูบบุหรี่ 20 มวนต่อวันเทียบกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่คือ 2.1 (1.2-3.7)⁵⁶ การศึกษาอื่นๆเช่น พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง vesicular palmar eczema กับการสูบบุหรี่โดยเฉพาะในกลุ่มเพศชาย⁵⁷

รอยโรคในช่องปาก (Oral lesions)

มะเร็งในช่องปาก ชนิด squamous cell carcinoma มีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางพันธุกรรม โดยพบว่าผู้ป่วยบางรายมีพันธุกรรมบางอย่างที่ส่งเสริมให้เกิดได้ ร่วมกับปัจจัยทางสภาพแวดล้อม ได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การอักเสบเรื้อรัง และการติดเชื้อ จากการศึกษาของ Znaor และคณะ⁵⁸ ซึ่งได้ทำการศึกษาแบบ case-control ในผู้ป่วยชายที่เป็นมะเร็งในช่องปากจำนวน 1,563 คน เป็นมะเร็งที่คอหอย (nasopharynx) จำนวน 636 คน และ

เป็นมะเร็งหลอดอาหารจำนวน 566 คนเพื่อหาความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่ การเคี้ยวใบยาสูบ และการดื่มสุรา กับการเกิดมะเร็งเหล่านี้ พบว่าการเคี้ยวใบยาสูบมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในช่องปากมากที่สุด โดยมี odds ratio ถึง 5.05 (95% CI, 4.26-5.97) ส่วนการสูบบุหรี่มีความเสี่ยงสูงสุดต่อการเกิดมะเร็งคอหอยและมะเร็งหลอดอาหาร โดยมี odds ratio เท่ากับ 4.0 (95% CI 3.07-5.22) และ 2.83 (95% CI 2.18-3.66) ตามลำดับ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Muwonge และคณะ⁵⁹ ก็ให้ผลสอดคล้องกัน ทั้งนี้กลไกที่การเคี้ยวใบยาสูบก่อให้เกิดมะเร็ง เชื่อว่าใบยาสูบที่เคี้ยวนั้นส่งผลให้เซลล์เยื่อในช่องปากมีรูปร่างเปลี่ยนแปลงไปและมีความผิดปกติในการแบ่งเซลล์ อีกทั้งยังทำลาย DNA ของเซลล์เหล่านี้ การเคี้ยวใบยาสูบทำให้เซลล์ในช่องปากสัมผัสกับสารพิษต่างๆในใบยาสูบได้โดยตรงเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นในผู้ที่อมหรือเคี้ยวใบยาสูบตลอดทั้งคืนจะพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอีก ต่างจากสูบบุหรี่ ซึ่งการสูดควันบุหรี่นั้น สารพิษต่างๆในควันบุหรี่จะสัมผัสกับบริเวณช่องปากได้น้อยกว่า นอกจากนี้ การสูบบุหรี่ยังสัมพันธ์กับการเกิด leukoplakia, frictional white lesion, coated tongue, hairy tongue และ การพบเม็ดสีเมลานินที่เพิ่มมากขึ้น⁶⁰

การสูบบุหรี่ยังมีความสัมพันธ์กับรอยโรคที่เรียกว่า leukokeratosis nicotina palate โดยเพดานปากจะมีลักษณะแดง ต่อมากลายเป็นจุดสีขาวเทาทั่วเพดานปาก รอยโรคชนิดนี้เกิดจากน้ำมันดินและความร้อนจากการสูบบุหรี่ทำให้ท่อของต่อมน้ำลาย มีการขยายตัวและอักเสบ หากหยุดบุหรี่ได้นานอย่างน้อย 1 ถึง 2 สัปดาห์ รอยโรคอาจดีขึ้นหรือหายได้ รอยโรคอีกชนิดหนึ่งที่พบได้เรียกว่า leukokeratosis nicotina glossi ซึ่งเป็นรอยโรคสีขาว และมีจุดกระจายอยู่บริเวณ 2 ใน 3 บริเวณด้านหน้า

ของลิ้น ลักษณะคล้าย leukokeratosis nicotina palate เชื่อว่าสาเหตุคล้ายคลึงกัน^{61,62,63} นอกจากนี้ ผู้สูบบุหรี่อาจเกิดรอยโรคสีดํา (hyperpigmentation) ในช่องปากที่เรียกว่า smoker's melanosis⁶⁴ จะพบเป็นรอยดําหรือเป็นแผ่นสีเทาน้ำตาล ที่บริเวณเยื่อช่องปากแต่ไม่ใช้มะเร็ง มักพบบ่อยที่เหงือกของฟันหน้าด้านริมฝีปาก (anterior labial gingivae) สาเหตุเกิดจากน้ำมันดินไปสะสม และมีการเพิ่มการสะสมของเม็ดสีที่บริเวณ oral mucosal keratinocytes ด้วย ภาวะนี้สามารถหายได้ภายใน 2 เดือน หลังจากหยุดสูบบุหรี่ หากไม่หายควรพิจารณาตัดชิ้นเนื้อเพื่อหาสาเหตุอื่นด้วย

มะเร็งของผิวหนัง ชนิด squamous cell carcinoma

มีหลักฐานที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับการเกิด squamous cell carcinoma (SCC) ของผิวหนัง ดัง เช่นการศึกษาของ Grodstein และคณะ⁶⁵ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 107,900 คนพบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิด SCC ขึ้นกับ skin type การได้รับแสงอาทิตย์และ การสูบบุหรี่ โดยพบว่าในกลุ่มที่สูบบุหรี่อยู่จะมีความเสี่ยงในการเกิด SCC ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้สูบบุหรี่ ถึงร้อยละ 50% (RR=1.5; 95% CI=1.1-2.1)

Diabetes-associated skin lesions

การสูบบุหรี่สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดแผลเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวาน โดย Delbridge และคณะ⁶⁶ ได้ทำการศึกษาแบบ prospective ในผู้ป่วยจำนวน 80 ราย ทุกรายมีอายุเกิน 50 ปี พบว่า การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของหลอดเลือดและการเกิดแผลที่เท้า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยอื่นๆ เช่น ระดับ HbA1c ความบ่งชี้ในการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนั้น มีผลต่อการเกิดแผลที่เท้าเพียงเล็กน้อยเท่านั้น นอกจากนี้

จากการศึกษาของ Kelly และคณะ⁶⁷ พบความสัมพันธ์ของผู้ป่วยเบาหวานที่สูบบุหรี่กับการเกิด necrobiosis lipoidica diabetorum (NLD) ได้ถึงร้อยละ 60 เทียบกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่พบเพียงร้อยละ 20

โรคผิวหนังในผู้ป่วยเอดส์

โรคผิวหนังในผู้ป่วยเอดส์ที่มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่คือ oral candidiasis และ oral hairy leukoplakia Patton และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยเอดส์จำนวน 238 คน พบ oral candidiasis ร้อยละ 20 ซึ่งสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่และ CD4 count ที่น้อยกว่า 200⁶⁸ ส่วน Conley และคณะ⁶⁹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอดส์เพศชายจำนวน 232 คน พบว่าการสูบบุหรี่สัมพันธ์กับการเกิด oral candidiasis (relative risk 1.32, 95%CI 1.02-1.70) และ oral hairy leukoplakia (relative risk 1.51, 95%CI 1.51-1.99) และผู้ที่สูบบุหรี่สามารถเกิด oral candidiasis และ oral hairy leukoplakia ได้รวดเร็วกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ ($p=0.031$ และ 0.006 ตามลำดับ)

Systemic Lupus Erythematosus

การสูบบุหรี่ทำให้โรค systemic lupus erythematosus (SLE) กำเริบได้ จากการศึกษานี้ของ Ghaussy และคณะ⁷⁰ ได้ทำการคำนวณ SLE Disease Activity Index (SLEDAI) ในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่และไม่เคยสูบบุหรี่เลย พบว่า ผู้ที่สูบบุหรี่จะมีโอกาสเกิดโรคกำเริบขึ้นได้มากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่หรือเลิกสูบบุหรี่แล้ว นอกจากนี้ยังได้ศึกษาความรุนแรงของโรคโดยวัดจากระดับการทำลายอวัยวะภายในของผู้ป่วย โดยอาศัย Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index พบว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่กับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ไม่มีความแตกต่างกันในแง่นี้ ในขณะที่

การศึกษาของ Freiman และคณะ⁷¹ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มีอาการแสดงทางผิวหนังมากกว่ากลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่หรือเลิกแล้ว

จากการศึกษาของ Freemer และคณะ⁷¹ ได้ทำการตรวจ dsDNA ในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่หรือเลิกสูบบุหรี่ พบว่าผู้ที่สูบบุหรี่อย่างน้อย 100 มวนในชีวิตและยังสูบบุหรี่ในปีที่ตรวจ จะพบ dsDNA ให้ผลบวกได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี odds ratio สูงถึง 4.0 (95% CI 1.6-10.4) นอกจากนี้ ผู้ที่สูบบุหรี่จะพบ dsDNA เป็นผลบวกได้มากกว่าผู้ที่เลิกสูบบุหรี่แล้วเช่นกัน (odds ratio 3.0, 95% CI 1.3-7.1) ทั้งนี้อธิบายได้ว่า การสูบบุหรี่ทำให้เกิด reactive oxidative species (ROS) ทำให้ DNA เกิดความผิดปกติ ซึ่ง DNA ที่ผิดปกตินี้มีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันได้มากกว่า DNA ที่ปกติ ทำให้เกิดแอนติบอดีขึ้นมา ส่งผลให้มีการสร้าง dsDNA autoantibody ขึ้น ซึ่งก็มีบทบาทในการเกิดโรค SLE ต่อไป^{71, 72}

การสูบบุหรี่ยังมีผลกระทบต่อผลการรักษาโรค SLE อีกด้วย จากการศึกษานี้พบว่า การสูบบุหรี่จะลดประสิทธิภาพของการใช้ยาด้านมาลาเรียในการรักษาโรค SLE โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่สูบบุหรี่และมีพื้นจาก SLE กับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ จำนวนกลุ่มละ 17 คน พบว่าหลังจากได้รับยาด้านมาลาเรียแล้ว ภายในเวลา 6 เดือน กลุ่มที่สูบบุหรี่ตอบสนองต่อการรักษาเพียง 3 คน ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้สูบบุหรี่ตอบสนองได้ถึง 9 คน ($p<0.035$) และเมื่อติดตามต่อไปนานถึง 12 เดือนก็พบว่าความแตกต่างแบบเดียวกัน กล่าวคือ กลุ่มที่สูบบุหรี่ตอบสนองดีเพียง 3 ใน 16 คน ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้สูบบุหรี่ตอบสนองดี 9 ใน 17 คน ($p<0.46$)⁷³ อีกการศึกษาหนึ่งก็ให้ผลคล้ายกัน กล่าวคือ เมื่อให้ยา

hydroxychloroquine แก่ผู้ป่วย SLE ที่ไม่สูบบุหรี่จำนวน 21 คนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่สูบบุหรี่จำนวน 40 คน พบว่า กลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีถึง 19 คน (ร้อยละ 90.4) ส่วนกลุ่มที่สูบบุหรี่นั้นตอบสนองเพียง 16 ราย (ร้อยละ 40) ทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0002$)⁷⁴ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่เลิกบุหรี่ไปแล้วไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค SLE⁷⁵

มีการศึกษาพบว่า discoid lupus erythematosus (DLE) มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratios 12.2, $p = 0.001$)⁷⁶

โรคที่เพิ่มขึ้นจากการสูบบุหรี่ (ตารางที่ 4)

แม้ว่าการสูบบุหรี่จะมีผลในทางลบต่อระบบผิวหนังและเยื่อต่างๆ ดังที่กล่าวไปแล้ว แต่ในความเป็นจริงแล้ว การสูบบุหรี่ยังอาจช่วยลดความรุนแรงของโรคบางชนิดได้ เช่น aphthous ulcers จากการศึกษาพบว่า การสูบบุหรี่ช่วยลดโอกาสการเกิด aphthous ulcers ได้โดยมี odds ratio เท่ากับ 0.4 ($p = 0.04$) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการเพิ่ม keratinization ที่บริเวณเยื่อช่องปากจากควันบุหรี่ และยังเป็นผลจากสารนิโคตินได้อีกด้วย^{60,77} การสูบบุหรี่ยังลดอุบัติการณ์ของ oral และ genital aphthosis และอาการแสดงอื่นๆ ของ Behcet's disease^{78,79} โดย Soy และคณะ⁸⁰ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย Behcet's disease ที่ยังสูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่จำนวน 47 คน พบว่ามี oral aphthous ulcers ถึง 31 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 65.9 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่เคยสูบบุหรี่เลยนั้นพบรอยโรคแบบเดียวกันเพียง 15 คนจากผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 60 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 25 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0002$) นอกจากนี้ยังพบอีกว่ากลุ่มที่ได้หยุดสูบบุหรี่

ไปแล้วเกิดรอยโรคอื่นๆ ได้เพิ่มขึ้นกล่าวคือ มี 2 คน เกิด genital ulcer และอีก 2 คนมี erythema nodosum ทั้งนี้ อธิบายได้จากการที่สารนิโคตินไปมีผลต่อระดับของ eicosanoids, nitric oxide และ interleukin 8 (IL-8) โดยนิโคตินสามารถลดระดับของ IL-8 ลงได้ ซึ่ง IL-8 นี้เป็น chemotactic factor ที่มีความจำเพาะต่อ neutrophils ส่งผลให้มีการยับยั้งการอักเสบต่อ keratinocytes และ endothelial cells ในผู้ป่วย Behcet's disease⁸¹ ทำให้มีรอยโรคน้อยลง

มีการศึกษาพบว่า การสูบบุหรี่ยังอาจลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งบางชนิดได้ โดยเฉพาะ Classical Kaposi's sarcoma (KS) โดยมี odds ratio เท่ากับ 0.25 (95% CI 0.14-0.45)⁸² นอกจากนี้ ยังลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิด KS ได้ร้อยละ 20 ทุกๆ 10 ของต่อปีที่มีการสูบบุหรี่ เมื่อสูบบุหรี่เกิน 40 ของต่อปี ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด KS จะลดลงราว 7 เท่า (odds ratio 0.14, 95% CI 0.007-0.30) สำหรับกลไกที่เป็นเช่นนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด ต้องทำการศึกษากันต่อไปในอนาคต

การสูบบุหรี่ยังสามารถลดการเกิด recurrent herpes labialis⁸³ และ pemphigus vulgaris ลงได้ โดยมีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นจากการสูบบุหรี่ และกำเริบเมื่อหยุดบุหรี่⁸⁴ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Brenner และคณะ⁸⁵ ในกลุ่มผู้ป่วย pemphigus พบว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่พบรอยโรคได้ร้อยละ 25.9 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่พบถึงร้อยละ 74.1 ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นผลจากสารนิโคตินไปกระตุ้น cholinergic receptors ทำให้ keratinocyte มีการเกาะติดกัน (adhesion) ส่งเสริมให้เกิด lateral migration ของ keratinocyte ทำให้เกิด re-epithelialization และไปแข่งจับกับ pemphigus antibodies จึงป้องกันไม่ให้แอนติบอดีไปจับกับ keratinocyte รอยโรคจึงน้อยลง⁸⁶ นอกจากนี้ ยัง

มีรายงานผู้ป่วยถึง 2 รายที่ใช้สารนิโคตินในการรักษา pyoderma gangrenosum โดยได้รับการทาด้วย 0.5% nicotine w/w cetamacrogol formula A พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาดีมาก⁸⁷ ส่วนอีกรายงานหนึ่งเป็น

การใช้ nicotine patch ขนาด 10 มิลลิกรัม ทาลงบนรอยโรคของ pyoderma gangrenosum พบว่าสามารถช่วยให้รอยโรคหายได้ภายใน 1 เดือน กลไกยังไม่ทราบชัดเจน⁸⁸

ตารางที่ 4 กลุ่มโรคที่ดีขึ้นจากการสูบบุหรี่

กลุ่มโรคที่ดีขึ้นจากการสูบบุหรี่

Oral aphthous ulcer

Behcet's disease

Classical KS

Recurrent herpes labialis

Pemphigus vulgaris

Pyoderma gangrenosum

ตารางที่ 5 กลุ่มโรคที่ยังถกเถียงว่าสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่หรือไม่

กลุ่มโรคที่ยังถกเถียงว่าสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่หรือไม่

BCC

Malignant melanoma

Acne

โรคที่ยังถกเถียงกันอยู่ว่าสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่หรือไม่ (ตารางที่ 5)

Basal cell carcinoma

ความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับการเกิด basal cell carcinoma (BCC) ยังคงไม่ชัดเจน ดังจะเห็นได้จากการศึกษาของ Milan และคณะ⁸⁹ ใน discordant twin พบว่าการสูบบุหรี่และเกิด BCC พบในเพศหญิงมากกว่าชาย และความเสี่ยงใน dizygotic twin มีมากกว่า monozygotic twin ที่เป็นเพศหญิง จึงคาดว่ามียีนถ่ายทอดพันธุกรรมเข้ามาร่วมด้วย ส่วน Wojno และคณะ⁹⁰ ศึกษา

ความสัมพันธ์ของ BCC บนเปลือกตากับการสูบบุหรี่ โดยเป็น cross-sectional, retrospective, case-controlled study ในผู้ป่วยจำนวน 112 คน พบว่าการเกิด BCC บนหนังตาไม่มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้สูบบุหรี่โดยมี odds ratio 1.78 แต่ถ้าแยกเป็นเพศ พบว่าในเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่เมื่อเทียบกับเพศชาย (odds ratio 2.87) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Melanoma

มีหลายงานวิจัยที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับการเกิด melanoma บนผิวหนัง แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากแต่ละการวิจัยล้วนมีข้อจำกัด เช่น มีจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไปจนทำให้ขาดความหมายในเชิงสถิติ (limited statistical power) หรืออาจเป็นจากการออกแบบงานวิจัยที่ไม่เหมาะสมโดยเฉพาะ case-controlled designs ทำให้เกิดความลำเอียง (bias) จากการวิจัยได้ เช่น Osterlind⁹¹ และ De Hertog⁹² พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างการสูบบุหรี่กับการเกิด melanoma ส่วน Siemiatycki และคณะ⁹³ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับการเกิดมะเร็ง 21 ชนิด โดยเป็น multicenter case-control study เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งจำนวน 3,730 คน กับกลุ่มคนปกติจำนวน 533 คน เมื่อนำมาแยกการวิเคราะห์พบว่า melanoma บนผิวหนังไม่มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ แต่สำหรับ Odenbro และคณะ⁹⁴ พบว่าการสูบบุหรี่ยังอาจลดอุบัติการณ์ของ melanoma ได้โดยเฉพาะชนิด cutaneous malignant melanoma และ melanoma in situ พบว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่จะมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด melanoma ลดลงร้อยละ 35-50 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เคยสูบบุหรี่มาก่อนและเลิกสูบแล้ว สาเหตุที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องมาจากฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของสารพิษในควันบุหรี่ ทำให้ลดการอักเสบของ melanocytes ที่เกิดจากรังสีอัลตราไวโอเลต ลงได้ นอกจากนี้ อาจเป็นไปได้ว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่มีกิจกรรมกลางแจ้งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ด้วย

สิว (Acne)

การเกิดสิวกับการสูบบุหรี่ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ โดยมีการศึกษาพบว่า สิวเกิดน้อยลงในผู้ที่สูบบุหรี่⁹⁵ ซึ่งคิดว่า

เป็นผลจากฤทธิ์ด้านการอักเสบจากสารพิษต่างๆ ในควันบุหรี่ แต่ก็มีอีกการศึกษาหนึ่งที่พบว่าความรุนแรงของการเกิดสิวมีความสัมพันธ์กับปริมาณของบุหรี่ที่สูบ ดังนั้นจึงยังไม่แน่ชัดว่าการสูบบุหรี่จะมีผลต่อการเกิดสิวในทิศทางใดกันแน่ จำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁹⁶

สรุป

เป็นที่ทราบกันดีว่า การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดและหัวใจ โรคทางเดินหายใจและมะเร็งอีกหลายๆชนิด แต่มีแพทย์และบุคลากรอีกจำนวนมากที่ยังไม่ทราบว่า การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการเกิดโรคผิวหนังมากมาย แม้ว่าจะมีหลายรายงานที่ระบุว่า การสูบบุหรี่อาจช่วยบรรเทาความรุนแรงของโรคผิวหนังบางอย่างได้ก็ตาม แต่คงไม่ได้หมายความว่า จะสนับสนุนให้คนสูบบุหรี่ เพราะเมื่อเปรียบเทียบกับผลเสียในด้านอื่นๆที่จะเกิดขึ้นต่อร่างกายเน่าจากการสูบบุหรี่แล้ว ย่อมนับว่าเป็นการลงทุนที่ไม่คุ้มค่าและไม่ควรนำไปใช้ในทางปฏิบัติหากมีทางเลือกอื่น ทั้งนี้เพราะผลกระทบจากการสูบบุหรี่ต่อชีวิตของมนุษย์โดยรวมนั้นก่อให้เกิดความเสียหายอย่างไม่อาจประเมินค่าได้นั่นเอง การทบทวนบทความนี้หวังผลให้แพทย์ผิวหนังและแพทย์ที่สนใจได้ทราบและตระหนักถึงผลของบุหรี่ต่อผิวหนังและโรคผิวหนังเพื่อประโยชน์ในการแนะนำและรณรงค์ให้ผู้ป่วยเลิกสูบบุหรี่

References

1. US Public Health Service report. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/default.htm>. Accessed on 25/5/08
2. Esson KM, Leeder SR. The impact of tobacco use in the developing world. In: Esson KM, Leeder SR, editor. The millennium development goals and tobacco control: an opportunity for global partnership. France: World Health Organization; 2004. p. XI.

3. Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, et al. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg* 2004;8:415-423.
4. Just-Sarobe M. Smoking and the skin. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:173-184.
5. Benhard D, Moser C, Backovic A, et al. Cigarette smoke-an aging accelerator? *Experimental Gerontology* 2007;42:160-165.
6. Ruggeri B, DiRado M, ZHANG SY, et al. Benzo[a]pyrene-induced murine skin tumors exhibit frequent and characteristic G to T mutations in the p53 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ;90:1013-1017.
7. Mirbod SM, Ahing SI. Tobacco-associated lesions of oral cavity: Part II Malignant lesions. *J Can Dent Assoc* 2000;66:308-311.
8. Jonderko G, Podkowka J, Dabrowski Z, et al. Effect of smoking on cutaneous blood supply as determined by the measurement of heat conductivity coefficient. *Polish Med J* 1966;5:937-943.
9. Mosley LH, Finseth F. Cigarette smoking:impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand* 1997;9:97-101.
10. Goldminz D, Bennet RG. Cigarette smoking and flap and full thickness graft necrosis. *Arch Dermatol* 1991;127:1012-1015.
11. Waikukul S, Sakkarnkosol S, Vanadurongwan V, et al. Results of 1018 digital replantations in 552 patients. *Injury* 2000;31:33-40.
12. Leow YH, Maibach HI. Cigarette smoking, cutaneous vasculature, and tissue oxygen. *Clin Dermatol* 1998;16:579-584.
13. Arredondo J, Hall LL, Ndoye A, et al. Central role of fibroblast alpha3 nicotinic acetylcholine receptor in mediating cutaneous effects of nicotine. *Lab Invest* 2003;83:207-225.
14. Wong LS, Green HM, Feugate JE, et al. Effects of "second-hand" smoke on structure and function of fibroblasts, cells that are critical for tissue repair and remodeling. *BMC Cell Biol* 2004;5:1-14.
15. Lindstrom D, Sadr Azodi O, Wladis A, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg* 2008;248:739-745.
16. Yamaguchi E, Okazaki N, Itoh A, et al. Interleukin 1 production by alveolar macrophages is decreased in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:397-420.
17. Savage SM, Donaldson LA, Cherian S, et al. Effects of cigarette smoke on immune response.II. Chronic exposure to cigarette smoke inhibits surface immunoglobulin-mediated responses in B cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111:523-529.
18. Moszczynski P, Zabinski Z, Moszczynski P Jr, et al. Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicol Lett* 2001;118:121-127.
19. Ellis ME, Neal KR, Webb AK. Is smoking a risk factor for pneumonia in adults with chicken pox? *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 294:1002.
20. Grey ML, Newton-John H. Smoking and varicell pneumonia [letter]. *J Infect* 1988;16:312.
21. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004;164:2206-2216.
22. Kataja V, Syrjanen S, Yliskoski M, et al. Risk factors associated with cervical human papilloma virus infections: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1993;138:735-745.
23. Smith JL, Hodges RE. Serum levels of vitamin C in relation to dietary and supplemental intake of vitamin C in smokers and non-smokers. *Ann NY Acad Sci* 1987;498:144-152.
24. Schectman G, Byrd JC, Gruchow HW. The influence of smoking on vitamin C status in adults. *Am J Public Health* 1989;79:158-162.
25. Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "crow's feet". *Ann Intern Med* 1971;75:873-880.
26. Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign?. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291: 1760-1762.
27. Kadunce DP, Burr R, Gress R, et al. Cigarette Smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med* 1991; 114:840-844.
28. Plaezek M, Kerkmann U, Bell S, et al. Tobacco smoke is phototoxic. *Br J Dermatol* 2004; 150: 991-993.
29. Wolf R, Tur E, Wolf D, et al. The effect of smoking on skin moisture and surface lipids. *Int J Cosm Sci* 1992; 4:83-88.
30. Jorgensen LN, Kallchave F, Christensen E, et al. Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998; 123:450-455.
31. Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, et al. Matrix metalloproteinase-1 and skin aging in smokers. *Lancet* 2001; 357:935-936.
32. Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res* 2000;292:188-194.
33. Yin L, Akimichi M, T. Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF- β . *Exp Dermatol* 2003;12: 51-56.
34. Frances C, Boisnic S, Hartmann DJ, et al. Changes in the elastic tissue of the non-sun-exposed skin of cigarette smokers. *Br J Dermatol* 1991;125:43-47.
35. Wolf R, Wolf D, Rucco V. Smoking and the skin, radically speaking. *Clin Dermatol* 1998;16:633-639.
36. O' Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;861-864.

37. Rosen K, Lindstedt G, Mobacken H, et al. Thyroid function in patients with pustulosis palmo plantaris. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1009-1016.
38. Eriksson MO, Hagforsen E, Lundidn IP, et al. Palmo plantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* 1998;138:390-398.
39. Hagforsen E. The cutaneous non-neuronal cholinergic system and smoking related dermatoses: Studies of the psoriasis variant palmoplantar pustulosis. *Life Sci* 2007;80:2227-2234.
40. Konig A, Lehmann C, Rempel R, et al. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;198:261-264.
41. Breitkopf C, Bockhorst J, Lippold A, et al. Pyoderma fistulans Sinifica (Acne inverse) und Rauchgewohnheiten. *Z Hautkr* 1995;70:332-334.
42. Bassukas ID, Hundeiker M. Acne inverse (pyoderma fistulans sinifica) and smoking. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:1029.
43. Dardour JC, Pugash E, Aziza R. The one-stage preauricular flap for male pattern baldness: Long-term results and risk factors. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:907-912.
44. Haley NJ, Hoffmann D. Analysis for nicotine and cotinine in hair to determine cigarette smoker status. *Clin Chem* 1985;31:1598-1600.
45. Lin CS, Kao SH, Wei YH: Smoking-associated mitochondrial DNA mutations in human hair follicles. *Environ Mol Mutagen* 1997;30:47-55.
46. D'Agostini F, Balansky R, Pesce C, et al. Induction of alopecia in mice exposed to cigarette smoking. *Toxicol Lett* 2000;114:117-123.
47. Paus R, Krejci-Papa N, Li L, et al. Correlation of proteolytic activities of organ cultured intact mouse skin with defined hair cycle stages. *J Dermatol Sci* 1994;7:202-209.
48. Philpott MP, Sander DA, Bowen J, et al. Effects of interleukins, colony stimulating factor and tumor necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: A possible role for interleukin-1 and tumor necrosis factor- α in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135:942-948.
49. Mahe' YF, Michelet JF, Billoni N, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol* 2000;39:576-584.
50. Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin* 1996;14:697-711.
51. Mosley JG, Gibbs AC. Premature grey hair and hair loss among smokers: a new opportunity for health education?. *BMJ* 1996;313:1616.
52. Linneberg A, Nielsen NH, Menne T, et al. Smoking might be a risk factor for contact allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:980-984.
53. Schafer T, Ring J. Epidemiology of allergic diseases. *Allergy* 1997;52: 35-36.
54. Morales Suarez-Varela M, Garcia-Marcos L, Kogan MD, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:336-342.
55. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Asthma* 2008;45:833-838.
56. Karvonen J, Poikolainen K, Reunala T, et al. Alcohol and smoking : risk factors for infectious eczematoid dermatitis ? *Acta Derm Venerol* 1992; 72:208-210.
57. Edman B. Palmar eczema: a pathogenetic role for acetylsalicylic acid, contraceptives and smoking? *Acta Derm Venereol* 1988;68:402-407.
58. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophagus cancers in Indian men. *Int J Cancer* 2003;105:681-686.
59. Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, et al. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in risk of oral cancer in Trivandrum, India: A nested case-control design using incidence cancer cases. *Oral Oncology* 2008;44:446-454.
60. Salonen L, Axell T, Hell den L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral pathol Med* 1990;19:170-176.
61. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, et al. Oral leukoplakia: a Clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997;33:291-301.
62. Saietz L. Prevalence of leukokeratosis nicotina palate among 3,819 Danes. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975;3:80-85.
63. Farman AG, Van Wyk CW. Leukokeratosis nicotina glossi-smokers' tongue. *Int J Oral Surg* 1977;6:340-347.
64. Hedin CA. Smokers' melanosis. Occurrence and localization in the attached gingival. *Arch Dermatol* 1977;113:1533-1538.
65. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses' health study. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87:1061-1066.
66. Delbridge L, Appleberg M, Reeve TS. Factors associated with development of foot lesions in the diabetic. *Surgery* 1983; 93:78-82.
67. Kelly WF, Nicholas J, Adams J, et al. Necrobiosis lipidica diabetorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabet med* 1933;10:725-728.
68. Patton LL, McKaig RG, Strauss RP, et al. Oral manifestations of HIV in a Southeast USA population. *Oral Dis* 1998;4:164-169.
69. Conley LT, Bush TJ, Buchbinder SP, et al. The association between cigarette smoking and selected

- HIV-related medical conditions. *AIDS* 1996;10:1121-1126.
70. Ghaussy NO, Subbitt Jr W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Journal Rheumatol* 2003;30:1215-1221.
71. Freemer MM, King Jr TE, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:581-584.
72. Vittecoq O, Lequerr'e T, Goeb V, et al. Smoking and inflammatory disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:923-935.
73. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998;25:1716-1719.
74. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:983-987.
75. Ghaussy NO, Sibbitt WL Jr, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2001;28:2449-2453.
76. Gallego H, Crutchfield CE, 3rd, Lewis EJ, et al. Report of an association between discord lupus erythematosus and smoking. *Cutis*, 1999;63:231-234.
77. Grady D, Ernster VL, Stillman L. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:463-465.
78. Kaklamani VG, Markomichelakis N, Kaklamani PG. Could nicotine be beneficial for Behcet's disease?. *Clin Rheumatol* 2002;21:341-342.
79. Rizvi SW, McGrath H Jr.. The therapeutic effect of cigarette smoking on oral/genital aphthosis and other manifestations of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S77-S78.
80. Soy M, Erken E, Konca K, et al. Smoking and Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2000;19:508-509.
81. Kalayciyan A, Orawa H, Fimmel S, et al. Nicotine and Biochanin A, but not Cigarette Smoke, Induce Anti-Inflammatory Effects on Keratinocytes and Endothelial Cells in Patient's with Behcet's Disease. *Journal Invest Dermatol* 2007;127:81-89.
82. Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, et al. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1712-1718.
83. Axell T, Liedholm R. Occurrence of recurrent herpes labialis in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1990;48:119-123.
84. Mehta JN, Martin AG. A case of pemphigus vulgaris improved by cigarette smoking. *Arch Dermatol* 2000;136:15-17.
85. Brenner S, Tur E, Shapiro J, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001; 40:562-569.
86. Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, et al. Impact of smoking on pemphigus. *Int J Dermatol* 2008;47:567-570.
87. Patel GK, Rhodes JR, Evans B, et al. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical 0.5% nicotine cream. *J Dermatol Treat* 2004;15:122-125.
88. Wolf R. Nicotine for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998;134:1071-1072.
89. Milan T, Verkasalo PK, Kaprio J, et al. Lifestyle difference in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2003;149:115-123.
90. Wojno TH. The association between cigarette smoking and basal cell carcinoma of the eyelids in women. *Ophthal plast Reconstr surg* 199;15:390-392.
91. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. IV. No association with nutritional factors, alcohol, smoking or hair dyes. *Int J Cancer* 1988;42:825-828.
92. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231-238.
93. Siemiatycki J, Krewski D, Franco E. Associations between cigarette smoking and each of 21 types of cancer: a multi-site case-control study. *Int J Cancer* 1995;24:504-514.
94. Odenbro A, Gillgren P, Bellocco R, et al. The risk factor for cutaneous malignant melanoma, melanoma in situ and intraocular malignant melanoma in relation to tobacco use and body mass index. *Br J Dermatol* 2007;156:99-105.
95. Mills CM, Peters TJ, Finlay AY. Does smoking influence acne?. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:100-101.
96. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, et al. Epidemiology of acne in the general population : the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145:100-104.

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report.

Vorada Choovichian MD,

Rajyani Kanechorn Na Ayuthaya MD.

ABSTRACT:

CHOOVICHIAN V, KANECHORN NA AYUTHAYA R. SWEET'S SYNDROME IN AN AGRANULOCYTOTIC PATIENT: A CASE REPORT. THAI J DERMATOL 2009; 25: 245-250.

DERMATOLOGY UNIT, DEPARTMENT OF MEDICINE, PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

Sweet's syndrome is an inflammatory disease presented clinically as fever and cutaneous eruption of tender erythematous plaques together with abnormal laboratory finding i.e. leukocytosis with neutrophilia in the peripheral blood. The histology is characterized by a dense infiltration of mature neutrophils in the papillary dermis. It is unusual for a leukopenic patient to develop Sweet's syndrome. Here, we report a patient with acute myeloid leukemia at the stage of agranulocytosis who develops a cutaneous eruption that is consistent with Sweet's syndrome. Hence, Sweet's syndrome should also be considered when encountering patients with cutaneous eruptions and underlying hematologic malignancies, regardless of their peripheral blood neutrophil count.

Key words: Sweet's syndrome, agranulocytosis, acute myeloid leukemia

บทคัดย่อ :

วรดา ชูวีเชียร, รัชยานี คเนจร ณ อุทยา รายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการสวิต ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะไม่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในกระแสเลือด วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 245-250.

แผนกผิวหนัง กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยกลุ่มอาการสวิต มักตรวจพบไข้ ผื่นแดงนูนและเจ็บ ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลสูงในเลือด และตรวจทางพยาธิวิทยาพบเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่ชั้นหนังแท้ส่วนบน กลุ่มอาการสวิตมักไม่พบในผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ ในรายงานนี้ได้นำเสนอผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ซึ่งอยู่ในภาวะไม่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในกระแสเลือด ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกลุ่มอาการสวิต ดังนั้นกลุ่มอาการสวิตยังเป็นหนึ่งในโรคที่ต้องวินิจฉัยแยกโรค หากตรวจพบผื่นในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยไม่จำเป็นต้องมีระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงเสมอไป

คำสำคัญ: กลุ่มอาการสวิต, ภาวะไม่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือด, มะเร็งเม็ดเลือดขาว

Introduction

Sweet's syndrome [acute febrile neutrophilic dermatosis] was first described in 1964 by Dr. Robert Douglas Sweet¹. Sweet's syndrome is characterized by pyrexia, neutrophilia, erythematous plaques of dense infiltration of mature neutrophils in the papillary dermis and usually associated with leukocytosis². Here we report a case of Sweet's syndrome with post-chemotherapy-agranulocytosis for the treatment of acute myeloid leukemia.

Case report

A 56-year-old Thai man was diagnosed as acute myelomonocytic leukemia and right pleural involvement for one month. He was admitted for an induction chemotherapy consisting of cytarabine and idarubicin. Seven days after the chemotherapy, he developed fever without any organ specific symptoms.

Septic work-up including blood, pleural fluid and urine cultures were done. With regard to the medical condition of the patient, infection could not be ruled out. As a result, antibiotics [tazobactam + piperacillin and amikacin] were administered. Three days later, he developed a cutaneous eruption.

Dermatological examination revealed generalized marked jaundice with multiple ill-defined erythematous edematous non-tender papules on the neck, right forearm and both inguinal regions which coalesced to form plaques on the left side of the neck and right forearm [Figure 1, 2]. There were widespread ill-defined maculopapular rash at the anterior trunk and back together with patches of petechiae at both legs.



Figure 1 ไม่ได้คำบรรยายได้ภาพ



Figure 2 ไม่ได้คำบรรยายได้ภาพ

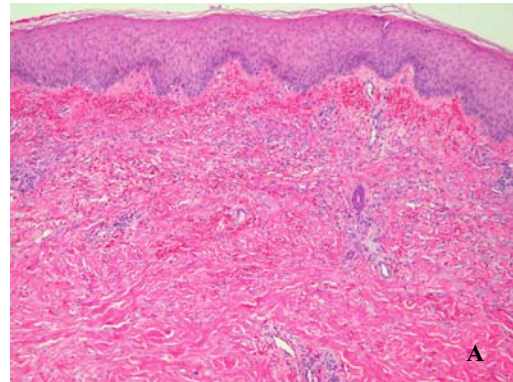
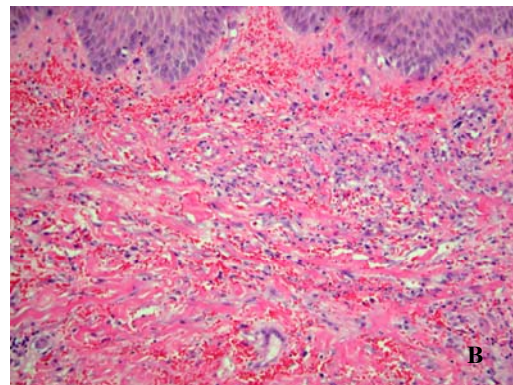
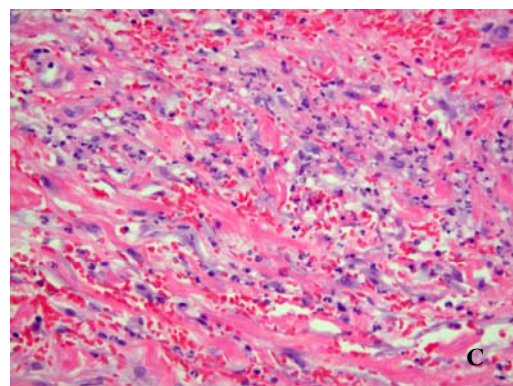


Figure 3[A,B,C] Histopathologic section from the plaque at the right forearm showed dermal edema with diffuse infiltration of predominantly neutrophils and nuclear dust and lymphocytes in the dermis with extravasation of red blood cells.(Original magnification: A,x10; B,x20; C,x40.)

Skin biopsy from a plaque at the right forearm showed dermal edema with a diffuse infiltration of predominantly neutrophils with nuclear dust and lymphocytes in the dermis and an extravasation of red blood cells compatible with Sweet's syndrome [Figure 3]. On the same day in which the skin biopsy was performed, the laboratory investigations were as followed i.e. total white blood cell count 300 / μ L [too low for differential count], absolute neutrophil count 0%, hematocrit 23.3%, platelet count 38,000/ μ L, aspartate aminotransferase 75 U/L, alanine aminotransferase 88 U/L, total bilirubin 17.6 mg/dL, direct bilirubin 16.2 mg/dL, alkaline phosphatase 93 U/L. Blood, urine, pleural fluid, and tissue culture for bacteria all revealed no growth for organisms.

Colchicine was prescribed at the dosage of 0.6 mg/day, adjusted for renal and hepatic impairment. Tazobactam + piperacillin was discontinued and replaced by ciprofloxacin and amphotericin B. Systemic corticosteroid was not prescribed as sepsis could not be ruled out. Four days later, fever and the skin lesions began to subside. On the 18th day of admission, skin

lesions completely subsided and the colchicine was discontinued.

Discussion

The skin lesions of Sweet's syndrome are described as tender erythematous or violaceous plaques or nodules³ often arising on extremities, head and neck⁴. Fever can precede the skin disease or occur concurrently during the entire episode of the dermatosis. Other symptoms include arthralgia, conjunctivitis, malaise, myalgia, and headache^{4,5}.

Von den Driesch proposed the criteria for the diagnosis of Sweet's syndrome in 1994[Table]³. Patients with Sweet's syndrome were generally classified into 3 categories: [1] Classic Sweet's syndrome, which may be associated with infection [gastrointestinal or upper respiratory tract], inflammatory bowel disease, or pregnancy, [2] Paraneoplastic Sweet's syndrome that is associated with the presence of hematologic or solid organ malignancies, and [3] Drug-induced Sweet's syndrome that is most frequently associated with the administration of granulocyte colony-stimulating factors [G-CSF]^{6,7}.

Table Criteria for diagnosis of Sweet's syndrome***Major Criteria:** required for diagnosis

- ☐ Abrupt onset of tender or painful erythematous plaques or nodules occasionally with vesicles, pustules, or bulla
- ☐ Predominantly neutrophilic infiltration in the dermis without leukocytoclastic vasculitis

Minor Criteria: two required for diagnosis

- ☐ Preceded by a non specific respiratory or gastrointestinal tract infection or vaccination or associated with:
 - ☐ Inflammatory diseases such as chronic autoimmune disorders, infections
 - ☐ Hemoproliferative disorders or solid malignant tumors
 - ☐ Pregnancy
- ☐ Accompanied by periods of general malaise and fever [$> 38^{\circ}\text{C}$]
- ☐ Laboratory values during onset: ESR > 20 mm; C-reactive protein positive: segmented-nuclear neutrophils $> 70\%$ in peripheral blood smear; leukocytosis $> 8,000$ [three of four of these values necessary]
- ☐ Excellent response to treatment with systemic corticosteroids or potassium iodide

*Taken from von den Driess P, J Am Acad Dermatol 1994; 31: 544

Our patient developed a cutaneous eruption 10 days after a course of chemotherapy during a period of agranulocytosis. The result of the skin biopsy from the plaque at his right wrist and quick response to the treatment with colchicine confirmed the diagnosis of Sweet's syndrome. Maculopapular rash at his back seemed to be due to an exanthematous drug eruption because the lesion improved after piperacillin and tazobactam had been switched to ciprofloxacin. As for the patient's jaundice, cytarabine was suspected. His jaundice has been improved ever since cytarabine was discontinued. Granulocyte-colony stimulating factor [G-CSF] was not prescribed for this patient.

Cohen et al. noted that neutrophilia might be absent in up to 50% of malignancy associated Sweet's

syndrome as well as Probert et al^{4,8}. They reported case series of 4 patients who developed Sweet's syndrome in neutropenic patient caused by chemotherapy for treating the underlying hematologic malignancy. Chatham-Stephens et al, also reported a case of an adolescent male with chronic pancytopenia that was secondary to Fanconi anemia who presented with acute respiratory distress and developed characteristic cutaneous lesions of Sweet's syndrome 4 months later. Thus, metachronous Sweet's syndrome was diagnosed due to neutrophilic infiltration in the lung parenchyma, dermis, and subcutis⁹.

The cause of Sweet's syndrome is unknown. Infectious processes, mechanical irritation, dysregulated cell signaling, and exaggerated immune response with

cytokine induced neutrophils release have been postulated as possible etiologies^{2,3}. Treatment with exogenous G-CSF has been associated with Sweet's syndrome, possibly due to the up-regulation of neutrophil function and secondary release of cytokines^{10,11}. The mechanism of malignancy-associated Sweet's syndrome may involve aberrant cytokine signaling to account for the pathologic lesions despite relative neutropenia^{8,12}. Piette et al. hypothesized that leukemic cells are able to differentiate into clonal neutrophils and that this differentiation may be prompted by chemotherapy¹³. Skin may also be a site of sequestration of viable neutrophils in spite of the intravascular neutropenia⁸.

Rapid resolution of Sweet's syndrome usually occurs after the treatment with systemic corticosteroids, potassium iodide, or colchicine¹⁴. Since sepsis could not be ruled out in our patient, colchicine was prescribed instead of prednisolone with complete resolution of lesions within 18 days.

In conclusion, we report a case of Sweet's syndrome in an agranulocytopenic patient as a result of chemotherapy for acute myeloid leukemia. Sweet's syndrome cannot be entirely ruled out in neutropenic patients with hematologic malignancies undergoing chemotherapy.

กิตติคุณประกาศ [Acknowledgement]: Col. Kobkul Aunhachoke, MD, Dermatology unit, Department of

Medicine, Phramongkutklo hospital for histopathologic interpretation and photographs

References

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 74: 349-56.
2. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003; 42: 761-78.
3. von den Driesch P. Sweet's syndrome [acute febrile neutrophilic dermatosis]. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:535-56.
4. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1887-97.
5. Moreland LW, Brick JE, Korach RE, et al. Acute febrile neutrophilic dermatosis. [Sweet's syndrome]: a review of the literature with emphasis on musculoskeletal manifestations. *Semin Arth Rheum* 1988; 17: 143-152.
6. Walker DC, Cohen PR. Trimetoprim-sulfamethoxazole-associated with acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 918-23.
7. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatol* 1996; 34: 918-23.
8. Probert C, Ehmann WC, Al-Mondhry H, Billard J, Helm KF. Sweet's syndrome without agranulocytosis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 108-12.
9. Chatham-Stephens K, Devere T, Guzman-Cottrill J, Kurre P. Metachronous manifestations of Sweet's syndrome in a neutropenic patient with Fanconi anemia. *Pediatric Blood Cancer* 2008; 51: 128-30.
10. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony stimulating factors. *Arch Dermatol* 1994; 13: 77-81.
11. Karp DL. Development of Sweet's syndrome in a patient receiving treatment for breast cancer with G-CSF. The Sweet's syndrome of G-CSF reaction. *Ann Int Med* 1992; 117: 875-76.
12. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and malignancy. *Am J Med* 1987; 82: 1220-26.
13. Piette WW, Trapp JF, O'Donnell MJ, et al. Acute neutrophilic dermatosis with myeloblastic infiltrate in a leukemia patient receiving all-trans-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994;30 :293-97.
14. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment and options. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 117-31.

Subject Index**Acute myeloid leukemia**

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2009; 25: 245-250.

Agranulocytosis

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2009; 25: 245-250.

Allergy

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2009; 25: 208-217.

Atopic dermatitis

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2009; 25: 208-217.

Calcipotriol

Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment in treatment of vitiligo compare to placebo 2009; 25: 95-108.

Chemotherapy

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2009; 25: 126-134.

Cleaners

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2009; 25: 163-176.

Dermatophagoides farinae

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2009; 25: 208-217.

Dermatophagoides pteronyssinus

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2009; 25: 208-217.

Direct immunofluorescence

Lupus Erythematosus Panniculitis: Clinical Manifestations, Direct Immunofluorescence Study and Natural Course 2009; 25: 109-117.

Discoïd lupus erythematosus

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoïd Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2009; 25: 218-228.

Eccrine poromatosis

Eccrine poromatosis: A Case Report 2009; 25: 191-196.

Facial dermatitis

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2009; 25: 208-217.

Granulomatous slack skin

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2009; 25: 126-134.

Hand dermatitis

Occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers. 2009; 25:118-125.

Hand Dermatitis

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2009; 25: 163-176.

Hand Dermatitis

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2009; 25: 163-176.

House dust mite

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2009; 25: 208-217.

Interleukin-22

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2009; 25: 85-94.

Latex

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2009; 25: 187-190.

Latex allergy

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2009; 25: 187-190.

Leprosy

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2009; 25: 126-134.

Lupus erythematosus

Lupus Erythematosus Panniculitis: Clinical Manifestations, Direct Immunofluorescence Study and Natural Course 2009; 25: 109-117.

Malignant tumour

Common mucocutaneous toxicities from novel cancer targeted therapy 2009; 25: 177-186.

Methotrexate

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2009; 25: 85-94.

Mucocutaneous toxicity

Common mucocutaneous toxicities from novel cancer targeted therapy 2009; 25: 177-186.

Multiple Eccrine poromas

Eccrine poromatosis: A Case Report 2009; 25: 191-196.

Mycosis fungoides

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2009; 25: 126-134.

Narrowband UVB

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2009; 25: 153-162.

Occupational

Occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers. 2009; 25:118-125.

Panniculitis

Lupus Erythematosus Panniculitis: Clinical Manifestations, Direct Immunofluorescence Study and Natural Course 2009; 25: 109-117.

Photoaged skin of the forearm

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2009; 25: 201-207

Psoriasis

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2009; 25: 85-94.

Psoriasis disability index

The Validity and Reliability of Psoriasis Disability Index (PDI) in Thai 2009; 25: 141-152.

Radioallergosorbent test

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2009; 25: 187-190.

RAST

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2009; 25: 187-190.

Skin disease

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2009; 25: 229-244.

Smoking Tobacco

Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2009; 25: 229-244.

Sweet's syndrome

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2009; 25: 245-250.

Tacrolimus

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2009; 25: 218-228.

Tacrolimus

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2009; 25: 153-162.

Targeted phototherapy

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2009; 25: 153-162.

Targeted therapy

Common mucocutaneous toxicities from novel cancer targeted therapy 2009; 25: 177-186.

Thai patients

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2009; 25: 201-207

Tobacco

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2009; 25: 229-244.

Tretinoin

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2009; 25: 201-207

Ultraviolet

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2009; 25: 153-162.

Vitiligo

Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment in treatment of vitiligo compare to placebo 2009; 25: 95-108.

Wrinkle

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2009; 25: 201-207

ดรรชนีชื่อเรื่อง

กลุ่มอาการสวิต

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2552; 25: 245-250.

การฉายแสงเฉพาะที่

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2552; 25: 153-162.

การประเมินผลทางคลินิก

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2552; 25: 218-228.

การทดสอบแพ้สัมผัส

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2552; 25: 208-217.

การแพ้ยาง

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2552; 25: 187-190.

ความเสื่อมของผิวหนังบนแขนจากแสงแดด

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2552; 25: 201-207

เคมีบำบัด

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year

clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2552; 25: 126-134.

แคลซิโพทรียอล

Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment in treatment of vitiligo compare to placebo 2552; 25: 95-108.

ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2552; 25: 218-228.

ทาโครลิมัส

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2552; 25: 153-162.

เทรติโนอินครีม

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2552; 25: 201-207

เนื้องอกท่อต่อมเหงื่อส่วนปลาย

Eccrine poromatosis: A Case Report 2552; 25: 191-196.

บุหรี่ย

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2552; 25: 229-244.

ผิวหนัง

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2552; 25: 229-244.

ผิวหนังอักเสบที่มือ

Occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers. 2552; 25:118-125.

ผิวหนังอักเสบที่หน้า

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2552; 25: 208-217.

ผื่นผิวหนังอักเสบบริเวณมือ

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2552; 25: 163-176.

ผื่นภูมิแพ้

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2552; 25: 208-217.

พนักงานทำความสะอาด

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2552; 25: 163-176.

ภาวะไม่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือด

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2552; 25: 245-250.

มะเร็งเม็ดเลือดขาว

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2552; 25: 245-250.

เมทโทรเทรกเซต

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2552; 25: 85-94.

ยาชี้พังทาโครลิมัส

0.1% The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2552; 25: 218-228.

ยาด้านมะเร็งกลุ่ม Targeted therapy

Common mucocutaneous toxicities from novel cancer targeted therapy 2552; 25: 177-186.

รอยเหี่ยวย่น

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2552; 25: 201-207

รังสีอัลตราไวโอเลตบีชนิดความยาวช่วงคลื่นแคบ

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2552; 25: 153-162.

โรคจากอาชีพ

Occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers. 2552; 25:118-125.

โรคต่างขา

Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment in treatment of vitiligo compare to placebo 2552; 25: 95-108.

โรคต่างขา

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2552; 25: 153-162.

โรคผิวหนัง

Common mucocutaneous toxicities from novel cancer targeted therapy 2552; 25: 177-186.

โรคมะเร็ง

Common mucocutaneous toxicities from novel cancer targeted therapy 2552; 25: 177-186.

โรคเรื้อน

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2552; 25: 126-134.

โรคสะเก็ดเงิน

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2552; 25: 85-94.

อินเตอร์ลิวคิน-22

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2552; 25: 85-94.

Author Index

Asawanonda P see Klahan S.

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2009; 25: 153-162.

Chalermchai T.

Common mucocutaneous toxicities from novel cancer targeted therapy 2009; 25: 177-186.

Cheeranavanit P, Noppakun N.

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2009; 25: 201-207

Choovichian V, Kanechornnaayuthaya R.

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2009; 25: 245-250.

Chotiwan P see Hartunyapong R.

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2009; 25: 163-176.

Chularojanamontri L, Suthipinittharm P, Kulthanan K.

The Validity and Reliability of Psoriasis Disability Index (PDI) in Thai 2009; 25: 141-152.

Hartunyapong R, Chotiwan P, Jiamjarasrangsri W, Sajjaghareonpong P.

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2009; 25: 163-176.

Jiamjarasrangsri W see Hartunyapong R.

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2009; 25: 163-176.

Kanechornnaayuthaya R see Choovichian V.

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2009; 25: 245-250.

Klahan S, Asawanonda P.

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2009; 25: 153-162.

Korkij W see Singvahanont P.

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2009; 25: 218-228.

Korkit W see Srisuttiyakorn C.

Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment in treatment of vitiligo compare to placebo 2009; 25: 95-108.

Kulthanan K see Chularojanamontri L.

The Validity and Reliability of Psoriasis Disability Index (PDI) in Thai 2009; 25: 141-152.

Limtanyakul P, Rungruanghiranya S, Udompataikul M.

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2009; 25: 229-244.

Meephansan J, Wongpiyabovorn J, Sindhuphak W.

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2009; 25: 85-94.

Noppakun N see Cheeranavanit P.

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2009; 25: 201-207

Ongmahutmongkol P, Sajjachareonpong P.

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2009; 25: 208-217.

Patthamadilok B see Pothinamthong P.

Eccrine poromatosis: A Case Report 2009; 25: 191-196.

Pothinamthong P, Patthamadilok B.

Eccrine poromatosis: A Case Report 2009; 25: 191-196.

Prachyapruit W, Vashrangsi N, Tagami H.

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year

clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2009; 25: 126-134.

Rungruanghiranya S see Limtanyakul P.

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2009; 25: 229-244.

Sajjachareonpong P see Ongmahutmongkol P.

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2009; 25: 208-217.

Sajjaghareonpong P see Hartunyapong R.

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2009; 25: 163-176.

Sindhuphak W see Meephansan J.

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2009; 25: 85-94.

Singvahanont P, Korkij W.

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2009; 25: 218-228.

Srisuttiyakorn C, Korkit W.

Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment in treatment of vitiligo compare to placebo 2009; 25: 95-108.

Suthipinittharm P see Chularojanamontri L.

The Validity and Reliability of Psoriasis Disability Index (PDI) in Thai 2009; 25: 141-152.

Tagami H see Pratchyapruit W.

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2009; 25: 126-134.

Tanglertsampan T see Uaboonkul T.

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2009; 25: 187-190.

Uaboonkul T, Tanglertsampan T.

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2009; 25: 187-190.

Udompataikul M see Limtanyakul P.

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2009; 25: 229-244.

Vashrangsi N see Pratchyapruit W.

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2009; 25: 126-134.

Wongpiyabovorn J see Meephansan J.

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2009; 25: 85-94.

Yenyuwadee A.

Occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers. 2009; 25:118-125.

ดร.รชนีโชติคุณิพนธ์

Hachiro Tagami คุณวัลย์อร ประจัญพจกช.

Granulomatous slack skin: a case report
demonstrating the evolution of the 16-year
clinicopathological features that confuses with
leprosy at its early stage 2552; 25: 126-134.

กนกวลัย กุลทันทน์ คุณลีนา จุฬาโรจน์มนตรี

The Validity and Reliability of Psoriasis Disability Index (PDI) in Thai 2553; 25: 141-152.

จงกลนี วงศ์ปิยะบวร ดุ จิตรลดา มีพันธ์แสน

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2552; 25: 85-94.

จิตรลดา มีพันาเสนอ, จงกลนี วงศ์ปิยะบวร, วัฒนศิริ
สินธุภัก

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2552; 25: 85-94.

ชุตিকা ศรีสุทฐิยากร, วิวัฒน์ ก่อกิจ

Effect of combination of calcipotriol plus
betamethasone dipropionate ointment in treatment
of vitiligo compare to placebo 2552; 25: 95-108.

ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์ ดู ธนัตถุดา เอื้อบุญกุล

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2552; 25: 187-190.

เทพ เถลิงชัย

Common mucocutaneous toxicities from
novel cancer targeted therapy 2552; 25: 177-186.

ธนัตถ์ดา เอื้อบุญกุล, ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์

Latex Allergy Update II: Latex RAST for Dermatologists 2552; 25: 187-190.

นภดล นพคุณ ดุ พงศ์วัช ชีรณวาณิช

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For
Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the
forearm in Thai patients, A Randomized Double-
blind Placebo Control Trial 2552; 25: 201-207

นิรมล วัชรรังษี ดู วลัยอร ปรัชญพฤทธิ.

Granulomatous slack skin: a case report
demonstrating the evolution of the 16-year
clinicopathological features that confuses with
leprosy at its early stage 2552; 25: 126-134.

เบ็ญจัสชีว์ ปัทมดิลก ดุ พรชัย โพนินามทอง

Eccrine poromatosis: A Case Report 2552; 25: 191-196.

ประณิต ฐัจเจริญพงษ์ ดู ภัททชีว์ องค์มัทมกค

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2552; 25: 208-217.

ประณีต ด้จจเจริญพงษ์ ด้ รชยา หาญชัยพงษ์

The Prevalence and Associated Factors of
Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing
Service Company in Bangkok 2552; 25: 163-176.

ประวิตร อัครวานนท์ ดู ศิริอร กล้าหาญ

Targeted narrowband UVB phototherapy plus
topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB

monotherapy for the treatment of vitiligo 2552; 25: 153-162.

ป่วน สุทธิพิณธรรม ดุ สีน่า จุฬาโรจน์มนตรี

The Validity and Reliability of Psoriasis Disability Index (PDI) in Thai 2553; 25: 141-152.

ปิยภานต์ ลิ้มชัยบุญกุล, สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา, มนตรี อุดมเพทายกุล

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2552; 25: 229-244.

ปิยะวัติ สิงห์หาพะนนท์, วิวัฒน์ ก่อกิจ

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2552; 25: 218-228.

พงศ์วัช ชีรณวาณิช, นกมล นพคุณ

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial 2552; 25: 201-207

พรชัย โพธินามทอง, เบญจัสวี ปัทมดิลก

Eccrine poromatosis: A Case Report 2552; 25: 191-196.

พรณรงค์ โชติวรรณ ดุ รัชยา หาญชัยพงศ์

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2552; 25: 163-176.

ภัทธีว องค์กรหมงคล, ประณีต สัจจเจริญพงษ์

The relationship of house dust mite and facial dermatitis in atopic dermatitis patients 2552; 25: 208-217.

มนตรี อุดมเพทายกุล ดุ ปิยภานต์ ลิ้มชัยบุญกุล

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2552; 25: 229-244.

รัชยา หาญชัยพงศ์, พรณรงค์ โชติวรรณ, วิโรจน์ เจริญศรีรังษี, ประณีต สัจจเจริญพงษ์

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2552; 25: 163-176.

รัชยานี คเนจร ณ อยู่ชยา ดุ วรดา ชูวิเชียร

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2552; 25: 245-250.

สิน่า จุฬาโรจน์มนตรี, ป่วน สุทธิพิณธรรม, กนก วลัย กุลทันทน์

The Validity and Reliability of Psoriasis Disability Index (PDI) in Thai 2553; 25: 141-152.

วรดา ชูวิเชียร, รัชยานี คเนจร ณ อยู่ชยา

Sweet's Syndrome in an Agranulocytotic Patient: A Case Report 2552; 25: 245-250.

วลัยกร ปรัชญพฤทธิ, นิรมล วัชรรังษี, HACHIRO TAGAMI.

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage 2552; 25: 126-134.

วันฉวี สันฐักดิ์ ดุ จิตรลดา มีพันธุ์แสน

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis 2552; 25: 85-94.

วิโรจน์ เจริญศรีสร้างดี ดู รรยา หาญชัยพงศ์

The Prevalence and Associated Factors of Hand Dermatitis in Cleaners at A Cleansing Service Company in Bangkok 2552; 25: 163-176.

วิวัฒน์ ก่อกิจ ดู ชุติกา ศรีสุทธยากร

Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment in treatment of vitiligo compare to placebo 2552; 25: 95-108.

วิวัฒน์ ก่อกิจ ดู ปิยะวดี สิงห์วาทะนนท์

The Efficacy of Tacrolimus Ointment, 0.1% in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind study 2552; 25: 218-228.

ศิริอร กล้าหาญ, ประวิตร อัสวานนท์

Targeted narrowband UVB phototherapy plus topical tacrolimus and Targeted narrowband UVB monotherapy for the treatment of vitiligo 2552; 25: 153-162.

สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา ดู ปิยกานต์ ลิ้มชัยบุญกุล

Tobacco Use and Skin Diseases...A Real Culprit? 2552; 25: 229-244.

อนุสรณ์ เย็นยวดี

Occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers. 2552; 25:118-125.