

การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน
ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอก

ปริญญาณีพนธ์

ของ

วราภรณ์ อภัสระวิโรจน์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

พฤษภาคม 2552

การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน
ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอก

ปริญญาณีพนธ์

ของ

วราภรณ์ อภัสระวิโรจน์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

พฤษภาคม 2552

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมาน
ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอก

บทคัดย่อ

ของ

วราภรณ์ อามัสระวิโรจน์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

พฤษภาคม 2552

วารสาร วารสารเวชการ (2552). การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอก. ปรินญาณินพนธ์ วท.ม.(ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. คณะกรรมการควบคุม: อาจารย์นายแพทย์ สุธีร์ รัตนะมงคลกุล. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล.

ภูมิหลัง: โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสเป็นโรคผิวหนังอักเสบที่พบได้บ่อย มีอาการเรื้อรังเป็นๆหายๆ การใช้ยาทาภายนอกก็เพียงพอที่จะควบคุมอาการได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ยาทาภายนอกกลุ่มหลักๆ ที่นิยมใช้ ได้แก่ ยาต้านเชื้อรา ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในกลุ่มที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันและยาอื่นๆ แต่จนถึงปัจจุบันก็ยังไม่มืข้อสรุปที่ชัดเจนและน่าเชื่อถือเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาต่างๆ เหล่านี้ การศึกษาชนิดการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานจะทำให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนและน่าเชื่อถือ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาทาภายนอกชนิดต่างๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส

วิธีการวิจัย: โดยการสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมดที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมแบบสุ่มของยาทาภายนอกชนิดต่าง ๆ ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส หลังจากผ่านการคัดกรองโดยเกณฑ์คัดเข้าสู่การศึกษา ก็จะนำมาประเมินคุณภาพการศึกษาโดยอาศัยเกณฑ์ของ The Cochrane Collaboration ตามด้วยการสกัดข้อมูลที่สำคัญจากการศึกษาแต่ละฉบับ จากนั้นนำข้อมูลมาสังเคราะห์และวิเคราะห์ผลด้วยวิธีการทางสถิติ ได้แก่ การหาค่า Pooled relative risk ของประสิทธิภาพของยาจากแต่ละการศึกษา โดยวัดจากจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 75 และแสดงผลในรูปแบบของ Forest plot

ผลการศึกษา: จากการสืบค้น พบการศึกษาที่เข้าเกณฑ์รวม 33 ฉบับ ในจำนวนนี้มี 22 ฉบับ เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำหรือต่ำมากเนื่องจากวิธีการศึกษาและการรายงานผลที่ไม่ได้มาตรฐาน ภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด 33 ฉบับที่เข้าเกณฑ์ มีระยะเวลาของการศึกษาอยู่ในระหว่าง 2-8 สัปดาห์ การศึกษาประสิทธิภาพของยาทาในกลุ่มต้านเชื้อราพบมากที่สุด (19 ฉบับ) รองลงมาได้แก่ยาทาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (13 ฉบับ) ยาทาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันและยาทาภายนอกชนิดอื่นๆ พบจำนวนน้อย การเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาทาในกลุ่มต้านเชื้อราและยาทาที่นำเข้าสู่การวิเคราะห์มีจำนวน 8 ฉบับ แต่ผลรวมที่ได้พบว่ามี ความแตกต่างระหว่างการศึกษา เมื่อคัดการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำมาก 4 ฉบับ ซึ่งทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างการศึกษาออก และวิเคราะห์การศึกษาที่มี

คุณภาพสูงและต่ำรวม 4 ฉบับ พบว่ายาทากลุ่มต้านเชื้อรามีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอก (ความเสี่ยงสัมพัทธ์รวม 2.75, ความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 1.87 - 4.03) ส่วนยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกเช่นกัน (ความเสี่ยงสัมพัทธ์รวม 1.77, ความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 1.25 - 2.52) ส่วนยาทาภายนอกชนิดอื่นๆ พบการศึกษาจำนวนไม่มากพอที่จะสรุปผลได้ชัดเจน

สรุป : จากผลการวิเคราะห์หือภิมานสามารถสรุปเป็นหลักฐานการศึกษาที่เชื่อถือได้ว่ายาทาต้านเชื้อราและยากุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์มีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอก ส่วนยากุ่มที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันและยาทาภายนอกชนิดอื่นๆ พบการศึกษาที่เข้าเกณฑ์เป็นจำนวนไม่มากพอที่จะยืนยันผลสรุปของประสิทธิภาพยาได้ การศึกษาส่วนใหญ่ที่เข้าเกณฑ์เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำหรือต่ำมา การศึกษาทั้งหมดที่นำมาทบทวนและวิเคราะห์มีความแตกต่างกันทั้งในแง่ความรุนแรงของโรค ระยะเวลาการศึกษา และคุณภาพของการศึกษา

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF TOPICAL MEDICATIONS FOR
SEBORRHEIC DERMATITIS

AN ABSTRACT
BY
WARAPHORN APASRAWIROTE

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science Degree in Dermatology
at Srinakharinwirot University
May 2009

Waraphorn Apasrawirote.(2009). *Systematic Review and Meta-analysis of Topical*

Medications for Seborrheic Dermatitis. Master thesis, M.S.(Dermatology). Bangkok:
Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Suthee
Rattanamongkolkul, Assoc.Prof. Montree Udompataikul.

Background : Seborrheic dermatitis is a common chronic papulosquamous dermatoses. Topical medications are sufficient for control the disease. The main topical agents are antifungals and corticosteroids. Immunomodulators and other agents are investigated. Until now there are no absolute conclusion of their efficacies. Systematic review and meta-analysis was done for reliable conclusion.

Objective: To assess the efficacy of various topical medications for seborrheic dermatitis.

Method: We searched for all relevant studies that are the randomized controlled trials of any topical medications for seborrheic dermatitis. After screening by inclusion criteria we assessed the quality of the studies by the criteria from The Cochrane Collaboration. Then extracted the data of each study. Finally, statistical synthesis and analysis are used to summarized the efficacy of treatment (the numbers of participants with clinical improvement $\geq 75\%$), that are pooled relative risk. Forest plot was used for analysis of results.

Results: Thirty three studies were included, 22 were poor methodology and reporting. Duration of treatment period varies between 2 – 8 weeks. The majority of included studies evaluated the efficacy of topical antifungals (19 studies), and topical corticosteroids 13 studies of. Eight studies of topical antifungals compared with vehicles which can pooled. After excluded the very poor quality studies that cause heterogeneity, only 4 studies were pooled. We found that topical antifungals were more effective than vehicle (pooled RR 2.75, 95% CI 1.87 to 4.03). As in topical corticosteroids were more effective than vehicle (pooled RR 1.77, 95% CI 1.25 - 2.52). Other comparisons were found in small number for firm conclusions.

Conclusion: Meta-analysis results of topical antifungals that showed more effective than vehicle is the most strong evidence we found. Topical corticosteroids showed more effective than vehicle in moderate evidence. Limited amount of evidence was found for assess the efficacy of immunomodulators and others topical treatments. Most of included studies were poor or very poor quality. Reviewed trials were varies in disease severity, durations and quality.

ประกาศคุณูปการ

ปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือคำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์สุธีร์ รัตนะมงคลกุล ประธานควบคุมปริญญาานิพนธ์ รองศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล กรรมการควบคุมปริญญาานิพนธ์ที่ได้ให้คำปรึกษาแก่ผู้วิจัย ตั้งแต่การตั้งหัวข้องานวิจัย รูปแบบวิธีวิจัย วิธีการศึกษาวิจัย กระบวนการวิเคราะห์ แนวทางการอภิปรายและสรุปผล รวมถึงแนะนำข้อมูลต่าง ๆ เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย อย่างละเอียดและใกล้ชิดตลอดมา เพื่อให้เกิดงานวิจัยที่สำเร็จ สมบูรณ์มากที่สุด

ขอกราบขอบพระคุณศาสตราจารย์นายแพทย์วรวงษ์ มนต์เกียรติ ที่กรุณาใช้เวลาอันมีค่ามาเป็นประธานกรรมการสอบปากเปล่าวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ดร.เบญจมาศ ถนอมทรัพย์ กรรมการพิจารณาเค้าโครงปริญญาานิพนธ์และกรรมการสอบปากเปล่า ที่กรุณาใช้เวลาตรวจสอบปริญญาานิพนธ์อย่างละเอียด ตลอดจนให้คำแนะนำแก้ไขวิทยานิพนธ์ ทำให้ได้ปริญญาานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์ อาจารย์แพทย์หญิงปิยกันต์ ลิ้มธัญญกุลและอาจารย์แพทย์หญิงจิตต์แข เทพชาติวี กรรมการสอบเค้าโครงปริญญาานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำและเสนอแนะสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณคุณคุณนาถอนงค์ ศรีจินดา บรรณารักษ์ประจำห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดลที่สละเวลาให้คำแนะนำในการสืบค้นข้อมูล และให้ความช่วยเหลือในการสืบค้นรายงานการวิจัยทั้งในและนอกประเทศ ทำให้ได้มาซึ่งเอกสารงานวิจัยฉบับเต็มจำนวนมาก ซึ่งเป็นส่วนใหญ่ของงานวิจัยทั้งหมดที่รวบรวมได้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์ผิวหนัง และเพื่อน ๆ แพทย์ทุกท่านที่ให้คำปรึกษาและช่วยเหลือผู้วิจัยโดยตลอด ทำให้งานวิจัยออกมาสำเร็จด้วยดี

ท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดาและทุกคนในครอบครัว ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษา และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยโดยตลอดจนสำเร็จการศึกษา

แพทย์หญิง วราภรณ์ อภัสระวิโรจน์

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย.....	2
ความสำคัญของการวิจัย.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	5
คำถามการวิจัย.....	5
กรอบแนวคิด.....	5
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส.....	6
การประเมินความรุนแรงของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส.....	15
การรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอก.....	16
ยาทาากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์.....	16
ยาทาากลุ่มต้านเชื้อรา.....	20
ยาทาากลุ่มแคลซินิวรินอินฮิบิเตอร์.....	23
3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	27
รูปแบบการวิจัย.....	27
ระยะเวลาของการวิจัย.....	27
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	27
ขั้นตอนการวิจัย.....	27
การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องอย่างเป็นระบบ.....	29
การกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย.....	31
การสกัดข้อมูล.....	32
การประเมินคุณภาพการศึกษา.....	33
การวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมได้ด้วยวิธีการทางสถิติ.....	34
การสรุปและรายงานผลการวิจัย.....	36

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4 ผลการวิจัย.....	37
ผลการสืบค้นข้อมูล	37
ผลการคัดเลือกการศึกษาที่เข้าเกณฑ์.....	42
ผลการศึกษาที่คัดออกจากการศึกษา.....	45
ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย.....	49
ผลการสกัดข้อมูล.....	52
ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาจากการศึกษาที่รวบรวมได้.....	53
ผลการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์.....	67
ผลการศึกษาการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ.....	68
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	69
อภิปรายผลการวิจัย.....	69
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	75
ข้อเสนอแนะ.....	77
สรุปผลการวิจัย.....	78
บรรณานุกรม.....	79
ภาคผนวก.....	89
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	148

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 การแบ่งกลุ่มตามความแรงของยาทาภายนอกกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์.....	17
2 เกณฑ์การจัดกลุ่มคุณภาพการศึกษา.....	33
3 ผลการสืบค้นข้อมูลจากแหล่งข้อมูลต่างๆ	37
4 ผลการสืบค้นการศึกษาจากฐานข้อมูลต่างๆ พร้อมกับคำสืบค้น.....	38
5 จำนวนการศึกษาที่ผ่านการคัดกรองในแต่ละขั้นตอนจำแนกตามกลุ่มยา.....	42
6 จำนวนการศึกษาและจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่การวิเคราะห์จำแนกตามกลุ่มยา.....	43
7 การศึกษาที่ถูกคัดออกจำแนกตามสาเหตุของการคัดออก.....	44
8 การศึกษาที่คัดออกก่อนนำเข้าสู่ meta-analysis และสาเหตุที่คัดออก.....	45
9 ลักษณะของการศึกษาที่อยู่ในระหว่างดำเนินการ.....	46
10 รายละเอียดการติดต่อผู้ทำการศึกษาและบริษัทผู้ทำการศึกษา	47
11 ผลการประเมินคุณภาพการศึกษาแต่ละฉบับตามเกณฑ์การประเมิน 7 ข้อหลัก....	49
12 ผลการจัดระดับคุณภาพการศึกษา	51
13 จำนวนการศึกษาที่เข้าสู่การวิเคราะห์และเข้าสู่ขั้นตอนของ meta-analysis โดย แสดงการเปรียบเทียบตามกลุ่มยาเป็นคู่.....	53
14 การศึกษาที่เปรียบเทียบยาทาต้านเชื้อรากับยาหลอก.....	54
15 การศึกษาที่เปรียบเทียบยาทาต้านเชื้อรากับยาทาต้านเชื้อรา.....	58
16 การศึกษาเปรียบเทียบยาทาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์....	59
17 การศึกษาประสิทธิภพยาทาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาลีเทียมกลูโคเนต.....	61
18 การศึกษาประสิทธิภพยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาหลอก.....	61
19 การศึกษาประสิทธิภพยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโค สเตอรอยด์.....	62
20 การศึกษาประสิทธิภพยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทาที่มีผลต่อ ภูมิคุ้มกัน.....	64
21 การศึกษาประสิทธิภพยาทาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับยาหลอก.....	65
22 การศึกษาประสิทธิภพยาทาลีเทียมเปรียบเทียบกับยาหลอก.....	66
23 การศึกษาประสิทธิภพยาผสมเปรียบเทียบกับยาหลอก.....	66
24 การศึกษาประสิทธิภพยาทาวานหางจะเข้เปรียบเทียบกับยาหลอก.....	67

บัญชีตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
25 ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการศึกษาทั้งหมดในขั้นตอนของ meta-analysis เฉพาะการศึกษาที่มีการ pooled estimate.....	67
26 อุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงแต่ละอาการจำแนกตามกลุ่มยา.....	68

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 ผื่นโรคซึบอเรอิกเดอมาไตติสที่หนังศีรษะในทารก.....	11
2 ผื่นที่ใบหน้าของโรคซึบอเรอิกเดอมาไตติสในผู้ใหญ่.....	12
3 สูตรโครงสร้างพื้นฐานของยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์.....	16
4 สูตรโครงสร้างของวงแหวนอิมิดาโซล.....	20
5 สูตรโครงสร้างของยาคีโตโคนาโซล.....	21
6 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแคลซินินวรินอินฮิบิเตอร์.....	24
7 สูตรโครงสร้างของยาไพมิโครลิมุส.....	25
8 แผนภาพสรุปขั้นตอนการ วิจัย.....	28
9 แผนภาพสรุปผลการสืบค้นและคัดกรองการศึกษาที่เกี่ยวข้องทั้งหมด.....	41
10 แผนภูมิแสดงผลการประเมินคุณภาพของการศึกษา.....	51
11 Funnel plot ของการศึกษายาทาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาหลอก.....	55
12 Forrest plot ของยาทาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาหลอก.....	55
13 Forrest plot ของการศึกษามีคุณภาพสูงที่เปรียบเทียบยาทาต้านเชื้อรากับยา หลอก.....	56
14 Forest plot ของการศึกษามีคุณภาพต่ำที่เปรียบเทียบยาทาต้านเชื้อรากับยา หลอก.....	56
15 Forest plot ของการศึกษามีคุณภาพต่ำและสูงที่เปรียบเทียบยาทาต้านเชื้อรากับ ยาหลอก.....	57
16 Forest plot ของยาทาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์.....	59
17 Forest plot ของยาทาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่มีความ แรงปานกลาง.....	60
18 Forrest plot ของยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาหลอก.....	62
19 Forrest plot ของยา Halometasone 0.05% cream เปรียบเทียบกับยา Betamethasone 0.1 % cream.....	63
20 Forrest plot ของยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน..	64

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ถือว่าเป็นหนึ่งในโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยในคลินิกตรวจโรคผิวหนัง ความชุกประมาณ 3-5% ของประชากร บางครั้งผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยผื่นโรคผิวหนังชนิดอื่น แต่พบมีโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสร่วมด้วย อาการของโรคจะพบในบริเวณที่มีต่อมไขมันอยู่หนาแน่น ที่พบมากที่สุด คืออาการคันหนังศีรษะ มีรังแค ส่วนอาการที่พบที่ผิวหนังบริเวณอื่นๆ ได้แก่ มีผื่นแดง มีขุย เป็นแผ่นสีขาว มันวาว พบได้บ่อยที่ใบหน้าและลำตัวด้านบน⁽¹⁾

โรคผิวหนังเป็นโรคที่ผู้ป่วยและแพทย์มองเห็นรอยโรคจากภายนอก สามารถแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ กลุ่มที่เกิดจากการอักเสบ และกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากการอักเสบหรือกลุ่มเนื้องอก กลุ่มที่เกิดจากการอักเสบนั้นพบจำนวนมาก แบ่งตามการดำเนินโรคได้ 2 แบบ คือแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง โรคที่เกิดแบบเฉียบพลันส่วนใหญ่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่โรคที่เป็นเรื้อรังส่วนใหญ่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เนื่องจากมักไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริง จึงทำให้กลับเป็นซ้ำได้บ่อย ต้องได้รับการรักษาระยะยาว ซึ่งมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันและจิตใจของผู้ป่วยได้มาก

แม้ว่าโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสจะเป็นโรคที่ไม่ร้ายแรง ไม่ติดต่อ ไม่มีอันตรายต่อร่างกายถึงขั้นพิการหรือเสียชีวิต แต่เนื่องจากยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่แท้จริง การรักษาจึงเป็นเพียงการบรรเทาอาการ ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ร่วมกับลักษณะสำคัญของโรคนี้คือจะมีอาการเป็นๆ หายๆ เรื้อรัง มีช่วงเวลาที่โรคสงบไม่มีรอยโรคให้เห็นหรือเหลือเพียงผื่นแดง สลับกับมีการกำเริบของโรคหรือเกิดการอักเสบมากขึ้นกว่าปกติ แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง และตอบสนองต่อการรักษาดี แต่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีอาการอักเสบรุนแรง มีอาการคัน เจ็บ ตื้อต่อการรักษาหรือเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อนทำให้การรักษายุ่งยากขึ้น ทั้งหมดนี้ทำให้ผู้ป่วยเกิดความไม่สบายตัว รำคาญ และไม่สวยงามโดยเฉพาะรอยโรคที่ผู้อื่นมองเห็นได้จากภายนอก เช่นที่ใบหน้า ทำให้เกิดภาวะเครียดหรือซึมเศร้า จึงเป็นโรคที่กระทบต่อสภาวะจิตใจ การทำงานและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไม่น้อย การศึกษาในสเปนของ J. Peyri และคณะ⁽²⁾ พบว่าโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งในแง่อารมณ์ความรู้สึกและการทำงาน โดยเฉพาะในเพศหญิง และผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงถึงรุนแรงมากจะมีคุณภาพชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางอย่างมีนัยสำคัญ

ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ส่วนใหญ่การใช้เพียงยาทาภายนอกก็สามารถควบคุมอาการได้ ยาที่นิยมใช้มีอยู่หลายชนิด การเลือกใช้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค ยากลุ่มหลักๆ ได้แก่ ยาต้านเชื้อรา ยาลดการอักเสบ ยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกัน

ยาต้านเชื้อรา (topical antifungals) มีฤทธิ์ต้านเชื้อยีสต์ *M. furfur* ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการก่อโรค เช่น คีโตโคนาโซล (ketoconazole), ไซโคลไพโรกซ์โอลามีน (ciclopirox olamine), เทอบินาฟีน (terbinafine) เป็นต้น ยากลุ่มนี้สามารถใช้ทาผิวหน้าได้เป็นเวลานาน โดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง จึงมีความปลอดภัยสูงแม้จะใช้เป็นระยะเวลาสั้น แต่อาจจะไม่ได้ผลกรณีที่อาการของโรครุนแรง⁽³⁾

ยาทาากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (topical glucocorticoids) เป็นยาที่นิยมใช้มานาน มีประสิทธิภาพค่อนข้างสูงสามารถควบคุมอาการของโรคได้ดีแม้ในระยะอักเสบ แต่หากใช้ยาชนิดนี้เป็นระยะเวลานานก็สามารถก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้โดยเฉพาะยาที่มีความแรงสูง ซึ่งผลข้างเคียงบางอย่าง เมื่อหยุดยาก็จะทำให้อาการหายไปได้ เช่น ผิวหนังฝ่อบางลง (skin atrophy) การเกิดสิวจากสเตอรอยด์ (steroid acne) แต่บางอย่างเมื่อเกิดแล้วไม่สามารถแก้ไขให้กลับมาเป็นปกติได้ เช่น ผิวหนังแตกลาย (striae) ผลข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่ การกดแกนทำงานของต่อมใต้สมอง-ต่อมพิทูอิทารี-ต่อมหมวกไต (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis) ซึ่งก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้มาก⁽⁴⁾

ยาทาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน (topical immunomodulators) ที่ใช้ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ได้แก่ ยากลุ่มแคลซินิวริน อินฮิบิเตอร์ (calcineurin inhibitors) ปัจจุบันมีใช้อยู่ 2 ชนิด ได้แก่ ทาโครลิมุส (tacrolimus) ไพมิโครลิมุส (pimecrolimus) ซึ่งมีการทดลองนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ได้ผลดีเช่นกัน⁽⁵⁾

แม้จะมีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาทาภายนอกในผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ แต่งานวิจัยบางฉบับเป็นการศึกษาที่ด้อยคุณภาพ มีอคติในหลายๆ ด้าน ขาดความน่าเชื่อถือ ไม่สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยได้จริง ซึ่งหากแพทย์ที่ได้อ่านบทความหรืองานวิจัยต่างๆ แล้วไม่ได้พิจารณาอย่างละเอียด และเชื่อตามผลวิจัยดังกล่าว จะทำให้การเลือกใช้ยาไม่เหมาะสม นอกจากอาการของโรคไม่ดีขึ้นแล้ว ยังอาจจะเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อผู้ป่วยได้ จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการรวบรวม วิเคราะห์ และสรุปผลข้อมูลจากงานวิจัยที่มีคุณภาพเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาทาภายนอกดังกล่าวนี้ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เชื่อถือได้และเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ในเลือกยารักษาผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสม

ความมุ่งหมายของการวิจัย

ในงานวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยมีความมุ่งหมายดังนี้

ความมุ่งหมายหลัก

เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาทาภายนอกชนิดต่างๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคซีบอริคเดอมาไตติส

ความมุ่งหมายรอง

1. เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาทาภายนอกชนิดต่างๆ ในการรักษาโรคซีบอริคเดอมาไตติส
2. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาทาภายนอกในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคซีบอริคเดอมาไตติส

ความสำคัญของการวิจัย

การรักษาโรคซีบอริคเดอมาไตติสที่ผิวหนังมียาทาภายนอกอยู่หลายชนิดให้เลือกใช้ ยาแต่ละตัวต่างมีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพทางคลินิก ผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นได้ จนถึงปัจจุบันยังไม่มียาที่ถือว่าเป็นมาตรฐาน เบื้องต้นแพทย์มักจะเริ่มในกลุ่มยาทาภายนอกก่อน เนื่องจากสามารถควบคุมอาการได้ดีและเพื่อลดผลข้างเคียงทางระบบที่อาจจะเกิดขึ้น แต่ยาทาภายนอกชนิดใดที่ควรเลือกใช้รักษาเป็นอันดับแรก หรือเลือกใช้ในกรณีใดบ้างนั้นยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ เช่น คำถามที่ว่ายาทาภายนอกชนิดคอร์ติโคสเตอรอยด์มีประสิทธิภาพดีกว่ายากุ่มต้านเชื้อราหรือไม่ หรือยาแต่ละตัวในกลุ่มเดียวกันตัวใดมีประสิทธิภาพดีกว่าสำหรับการรักษาโรคซีบอริคเดอมาไตติส เป็นต้น คำถามเหล่านี้ก็ยังไม่มีความชัดเจน ดังนั้นหากมีการรวบรวมข้อมูลและหาข้อสรุปที่เชื่อถือได้ว่ายาแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงมากน้อยแตกต่างกันอย่างไร ก็สามารถนำมาเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพสูง ปลอดภัย สำหรับการรักษาโรคซีบอริคเดอมาไตติสในผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสม

นอกจากประสบการณ์ในการรักษาแล้ว แพทย์ส่วนใหญ่จะเลือกชนิดของการรักษาผู้ป่วยโดยอาศัยข้อมูลจากงานวิจัยชนิดปฐมภูมิ หรือบทความที่มีผู้รวบรวมผลการรักษาของยาแต่ละชนิดเกี่ยวกับโรคนี้ๆ ซึ่งบทความดังกล่าวเป็นเพียงการรวบรวมผลจากงานวิจัยหลายๆ ชิ้นมาไว้ด้วยกัน แต่ขาดการประเมินว่างานวิจัยที่รวบรวมมานั้นมีคุณภาพหรือไม่ ผลการศึกษาที่น่าเชื่อถือมากน้อยเพียงใด การศึกษาของ Damiano A. และคณะ⁽⁶⁾ เกี่ยวกับสัดส่วนของผู้ป่วยโรคผิวหนังที่ได้รับการรักษาโดยอาศัยประจักษ์หลักฐานทางการแพทย์ จากผู้ป่วยทั้งหมด 136 รายซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคที่แตกต่างกันทั้งหมด 61 โรค พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 64% ที่ได้รับการรักษาโดยอาศัยประจักษ์หลักฐานทาง

การแพทย์ ส่วนที่เหลือ 36% เป็นการรักษาตามอาการและรักษาแบบประคับประคองโดยไม่พบว่ามี
ประจักษ์หลักฐานทางการแพทย์

ในปัจจุบันงานวิจัยชนิด systematic review และ meta-analysis ได้รับการยอมรับว่าเป็น
งานวิจัยที่ให้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือมากที่สุดอันดับแรกเมื่อเทียบกับงานวิจัยชนิดอื่นๆ (strength of
evidence) เนื่องจากมีการใช้วิธีการอย่างเป็นระบบและชัดเจน (systematically and explicitly) ใน
การสืบค้น รวบรวมงานวิจัยทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง ผ่านการคัดเลือก ประเมินคุณภาพ สังเคราะห์และ
วิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีการทางสถิติเพื่อนำมาสรุปเป็นผลการศึกษาที่เชื่อถือได้สูง และนำไปใช้ได้จริง จึง
เรียกได้ว่าเป็น “research of research”⁽⁷⁾ จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเพื่อรวบรวมงานวิจัยทั้งหมด
ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาทาภายนอกในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส มาตรวจสอบคุณภาพ
โดยละเอียด ในแง่การดำเนินการวิจัย การรายงานผลและการสรุปผลว่ามีคุณภาพเชื่อถือได้หรือไม่ จึง
ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่ายาชนิดใดที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุด ปลอดภัยที่สุดที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรก
หรือควรเลือกใช้ในกรณีใด

ผู้วิจัยจึงเลือกทำการศึกษานิต systematic review และ meta-analysis เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่
เชื่อถือได้เกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาทาภายนอกแต่ละชนิดในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส
ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว รวมถึงการป้องกันกำเริบเป็นซ้ำของโรค

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อสรุปที่เชื่อถือได้เกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาทาภายนอก ในการรักษาโรคซีบอเรอิค เดอมาไตติส รวมถึงผลข้างเคียงของยาดังกล่าว
2. แพทย์ผิวหนัง แพทย์ทั่วไป สามารถเลือกยาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย สำหรับการ
รักษาผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส
3. แพทย์ผิวหนังหรือแพทย์ทั่วไปสามารถเข้าถึงข้อมูลการรักษาที่มีคุณภาพ ได้อย่าง
รวดเร็ว ประหยัดเวลาในการสืบค้นข้อมูล
4. หน่วยงานที่เกี่ยวข้องสามารถนำผลการศึกษาที่ได้ในครั้งนี้ มากำหนดเป็นแนวทางการ
รักษามาตรฐาน (guidelines) ในการรักษาผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสได้
5. ลดค่าใช้จ่ายที่จะต้องสูญเสียจากการใช้ยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ หรือจากการเกิด
ผลข้างเคียงจากยา รวมทั้งทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น
6. เพื่อเผยแพร่และสนับสนุนให้มีงานวิจัยชนิด systematic review ร่วมกับส่งเสริมให้
แพทย์ผิวหนังหรือแพทย์ทั่วไปสามารถนำข้อมูลจากเอกสารงานวิจัย มาประยุกต์ใช้ได้ถูกต้องตาม
evidence based medicine

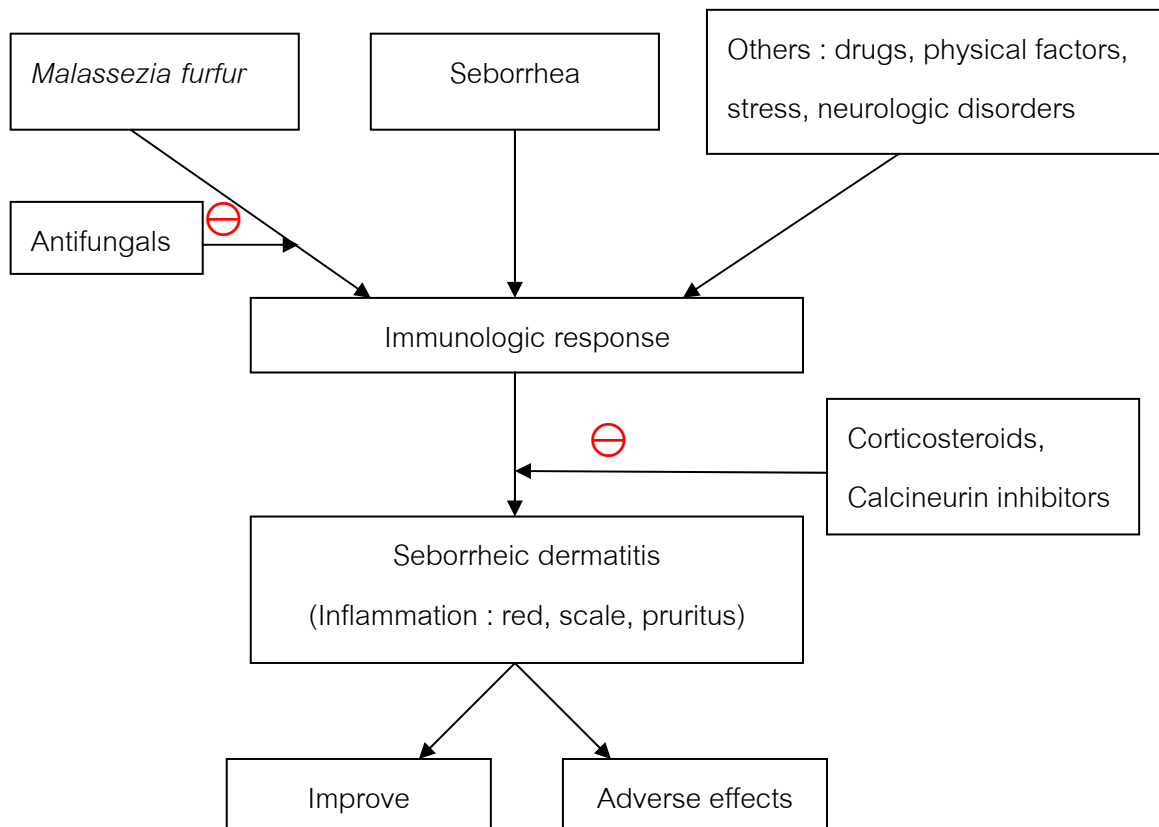
ขอบเขตของการวิจัย

เป็นงานวิจัยชนิด systematic review และ meta-analysis โดยรวบรวมการศึกษาประเภท randomized controlled trial ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาทาภายนอกในการรักษาโรคซีบอเรอิดเดอมาไตติสที่รายงานผลการศึกษาดั้งแต่ปีพ.ศ.2503 – เดือนตุลาคมพ.ศ.2551

คำถามการวิจัย

ยาทาภายนอกที่ใช้สำหรับรักษาโรคซีบิเรอิดเดอมาไตติสชนิดต่างๆ ที่มีการวิจัยมี ประสิทธิภาพในการรักษาโรคแตกต่างกันอย่างไร

กรอบแนวคิด



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและนำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส
2. การประเมินความรุนแรง (severity) ของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส
3. การรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอก

1. โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส (seborrheic dermatitis)

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส (seborrheic dermatitis) เป็นโรคผิวหนังอักเสบที่พบได้บ่อย มีอาการเรื้อรังเป็นๆ หายๆ ลักษณะของโรคคือจะมีผื่นแดงปกคลุมด้วยขุยลักษณะมันเงา คำว่า "seborrheic dermatitis" หากแปลตรงตัวจะหมายถึง โรคต่อมไขมันอักเสบ ซึ่งเป็นคำเรียกที่ไม่ถูกต้องเพราะจริงๆ แล้วโรคนี้ไม่ได้เกิดจากการอักเสบของต่อมไขมัน แต่เป็นคำที่ใช้เรียกมาตั้งแต่ครั้งแรกเนื่องจากในตอนแรกเข้าใจว่าสาเหตุของโรคคือมีการอักเสบของต่อมไขมัน เมื่อศึกษามากขึ้นก็พบว่าไม่ได้เกิดจากการอักเสบของต่อมไขมันอักเสบ แต่เป็นผิวหนังที่อักเสบซึ่งสัมพันธ์กับการมีไขมันที่ผิวหนังมากกว่าปกติ⁽⁸⁾

1.1 ระบาดวิทยาของซีบอเรอิคเดอมาไตติส

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส พบได้ทุกเชื้อชาติ แม้ว่าความชุกจะแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่และแต่ละชุมชน แต่โดยรวมแล้วจะพบความชุกของโรคประมาณ 3-5% ทั่วโลก ภาวะรังแคเป็นชนิดที่ความรุนแรงน้อยที่สุดแต่มีความชุกมากที่สุดคือประมาณ 15-20% ของประชากร⁽⁸⁾

แม้ว่าจะพบโรคนี้ได้ทุกช่วงอายุ แต่พบได้บ่อยใน 2 ช่วงอายุ ได้แก่ วัยทารกและวัยผู้ใหญ่ ในวัยทารกจะพบในช่วง 3 เดือนแรกหลังคลอด ส่วนวัยผู้ใหญ่จะพบในช่วงอายุ 40-60 ปี และเพศชายจะพบว่าได้บ่อยกว่าเพศหญิง⁽⁹⁾ ผู้ป่วย 90-95% มีอาการอักเสบที่ศีรษะ ประมาณ 60% จะพบรอยโรคที่บริเวณอื่นๆ ของร่างกาย การอักเสบของโรคส่วนใหญ่มักมีความรุนแรงของอาการน้อย⁽¹⁰⁾

อุบัติการณ์ของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสจะสูงในกลุ่มผู้ป่วยต่อไปนี้ ได้แก่ ผู้ที่มีความผิดปกติของระบบประสาท (neurologic disorders) เช่น การบาดเจ็บของไขสันหลัง (spinal injuries) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus, HIV) สามารถพบได้ถึงร้อยละ

85 และในผู้ป่วยเรื้อรังที่รักษาตัวในโรงพยาบาลหรือสถานพักฟื้น มีแนวโน้มจะเกิดโรคซีบอเรอิคเดอมา ไตติสได้ง่าย^(8,9)

1.2 สาเหตุของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสยังไม่ทราบสาเหตุของโรคที่แท้จริง แต่จากการศึกษาจนถึงปัจจุบันทำให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคมมากขึ้น มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงสาเหตุของโรค ได้แก่ ภาวะไขมันที่ผิวหนังมากกว่าปกติ (seborrhea) การติดเชื้อรา *M. furfur* ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ และทฤษฎีอื่นๆ ดังนี้

1.2.1. ภาวะไขมันที่ผิวหนังมากกว่าปกติ (seborrhea)

โรคนี้จะพบบริเวณที่ผิวหนังมีความมัน คือมีการสร้างไขมัน (sebum) มากกว่าปกติ ได้แก่ หนังศีรษะ ใบหน้า หน้าอก และหลัง ปกติการสร้างไขมันจะถูกควบคุมจากฮอร์โมน ในทารกแรกคลอด การทำงานของต่อมไขมันจะถูกควบคุมด้วยฮอร์โมนแอนโดรเจนจากมารดา หลังจากนั้นต่อมไขมันจะมีขนาดลดลงและสร้างไขมันจะลดลงจนเข้าสู่ระยะก่อนวัยรุ่น (puberty) ซึ่งต่อมไขมันจะกลับมาทำงานอีกครั้งหนึ่ง ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมนแอนโดรเจนในกระแสเลือด การสร้างไขมันจะเพิ่มขึ้นตลอดระยะวัยรุ่นและคงที่ในช่วงอายุ 20-30 ปี และจะค่อยๆ ลดลง ในเพศชายจะมีการสร้างไขมันมากกว่าเพศหญิงตลอดระยะเวลาที่มีการสร้างไขมันขึ้น และจะยังคงสูงเป็นระยะเวลานาน แต่อัตราการสร้างไขมันในเพศหญิงจะลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากหมดประจำเดือน ลักษณะของการสร้างไขมันดังกล่าวนี้จะสอดคล้องกับอุบัติการณ์ของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ซึ่งพบได้มากในช่วงอายุดังกล่าวและพบในเพศชายมากกว่า^(11,12)

1.2.2 เชื้อยีสต์ *Malassezia*

เชื้อที่มีหลักฐานว่ามีความสัมพันธ์กับโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสอย่างชัดเจน ได้แก่ เชื้อ *Malassezia furfur* (หรือ *Pityrosporum ovale*)⁽¹³⁾ เป็นเชื้อราสองรูป (dimorphic fungi) ที่พบเป็นเชื้อประจำถิ่น (normal flora) ของผิวหนังจะอยู่ในรูปยีสต์ เนื่องจากเชื้อชนิดนี้เป็นเชื้อที่ชอบไขมัน (lipophilic yeasts) จะต้องใช้ไขมันจากภายนอกในการเจริญเติบโต จึงพบเชื้อจำนวนมากบริเวณที่มีต่อมไขมันอยู่หนาแน่น มีการสร้างไขมันมาก ได้แก่ ลำตัว หลัง ใบหน้า และหนังศีรษะ^(14, 15) ผิวหนังคนปกติจะพบเชื้อประมาณ 46% ผู้ที่มีรังแคพบ 74% ในขณะที่ผิวหนังของผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสจะพบเชื้อถึง 83%⁽¹⁵⁾

มีการศึกษาพบว่ายาที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อรามีประสิทธิภาพในการรักษารังแคที่หนังศีรษะ⁽¹⁶⁾ หรืออาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อจำนวนเชื้อลดลง⁽¹⁷⁾ และเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโร

จะพบว่าจะมีเชื้อกลับมาเป็นจำนวนมากอีกครั้ง^(18,19) การทดลองโดยฉีดเชื้อ *M. furfur* เข้าไปในร่างกายของสัตว์ทดลองจะทำให้เกิดรอยโรคเหมือนซีบอเรอิคเดอมาไตติสได้⁽²⁰⁾

อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาที่ขัดแย้ง โดยพบว่าผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสบางรายมีปริมาณเชื้อ *M. furfur* น้อยกว่าคนปกติ และคนปกติบางคนก็สามารถพบเชื้อชนิดนี้เป็นจำนวนมากโดยที่ไม่ได้แสดงอาการของโรค^(14,21) การเพาะเชื้อจากผิวหนังบริเวณที่เป็นโรค ผิวหนังบริเวณที่ปกติของผู้ป่วย และผิวหนังของคนปกติ ไม่พบว่ามีปริมาณเชื้อแตกต่างกัน⁽²²⁾ จึงมีผู้เสนอว่าปริมาณของเชื้อที่เพิ่มขึ้นไม่ได้เป็นสาเหตุของโรค แต่เกิดจากการที่ผิวหนังของผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ผิดปกติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสก็ไม่ได้มีระดับแอนติบอดี (antibody) สูงกว่าผู้ป่วยปกติ จึงมีผู้เสนอว่ารอยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสอาจเกิดจากสารพิษ (toxin) ของเชื้อหรือเอนไซม์ไลเปส (lipase) ที่เชื้อสร้างขึ้น เอนไซม์ไลเปสจะย่อยไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) ได้เป็นกรดไขมันที่มีฤทธิ์ระคายเคืองซึ่งทำให้เกิดขุย หรือทำให้มีการปลดปล่อยสาร arachidonic acid ซึ่งมีผลให้เกิดการอักเสบของผิวหนัง⁽¹⁵⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ DeAngelis และคณะ⁽²³⁾ เสนอว่ากรดไขมัน oleic acid ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ของเชื้อจะทำให้เกิดขุยที่หนังศีรษะได้เฉพาะผู้ที่ผิวหนังมีลักษณะไวต่อการเกิดโรค (susceptible individuals) การศึกษาของ Pirard FC. และคณะพบว่าปริมาณของเชื้อที่ได้จากการ shave biopsy ในบริเวณที่มีการอักเสบของโรคสูงกว่าบริเวณผิวหนังปกติ จึงเชื่อว่าการที่ปริมาณเชื้อไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคอาจเกิดจากการเก็บตัวอย่างที่ผิวหนังชั้นบนเท่านั้น ทำให้ปริมาณเชื่อน้อยกว่าความเป็นจริง⁽²⁴⁾

ในการศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ พบว่าที่ผิวหนังนั้นจะเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้ง humoral และ cellular immune response^(25,26) ความบกพร่องของภูมิคุ้มกันชนิด cell-mediated immunity จะเป็นการส่งเสริมให้เชื้อมีอายุอยู่ได้นานขึ้น⁽¹⁵⁾ Faergemann และคณะ⁽³⁾ ตรวจพบว่าการเพิ่มขึ้นของ NK1⁺ และ CD16⁺ เซลล์ และมีการทำงานของคอมพลีเมนต์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การเพิ่มจำนวนของ activated lymphocyte (HLA-DR4-positive) ในกระแสเลือดในผู้ป่วยบางราย ทำให้เกิดสมมติฐานที่ว่ามีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นเป็นระยะๆ⁽¹⁸⁾ และยังมีการกระตุ้นให้เซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (keratinocytes) สร้างไซโตไคน์เพิ่มขึ้น⁽¹⁵⁾

จากหลักฐานทั้งหมดข้างต้นจึงเชื่อว่าเชื้อ *M. furfur* เป็นสิ่งสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรค แต่การที่จะเกิดโรคนั้นต้องอาศัยปัจจัยอื่นๆ เสริม

ส่วนเชื้อจุลินทรีย์อื่นๆ เช่น แคนดิดา อัลบิแคนส์ (*Candida albicans*), สแตฟิโลคอคคัส ออเรียส (*Staphylococcus aureus*), โพรไพโอเนอแบคทีเรียม แอคนเน่ (*Propionibacterium acnes*) ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าเป็นสาเหตุของโรค⁽⁸⁾

1.2.3 ความผิดปกติของสารสื่อประสาท (neurotransmitter abnormalities)

เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ความผิดปกติทางระบบประสาทมีอุบัติการณ์ของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสเพิ่มขึ้น ได้แก่ โรคลมชัก(epilepsy), ภาวะหลอดเลือดในสมองตีบหรือแตก (cerebrovascular diseases) การบาดเจ็บของไขสันหลัง (spinal injuries) ⁽¹⁰⁾ โดยเฉพาะโรคพาร์กินสัน(Parkinson's disease) เชื่อว่าอาจจะเกิดจากการที่โรคพาร์กินสันมีการลดลงของสารโดปามีน ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน เกิดการสร้างไขมันเพิ่มขึ้น⁽²⁷⁾ จนเกิดการอักเสบของโรค และยังพบว่าการรักษาด้วยยาแอลโดปา (L-dopa) ซึ่งมีผลลดการสร้างไขมันจะทำให้โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสดีขึ้นด้วย⁽²⁸⁾

1.2.4 ความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสเป็นหนึ่งในโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี สามารถพบได้ถึงร้อยละ 30-85 และเกิดขึ้นในระยะแรกของโรคเอดส์ซึ่งอาการของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในผู้ป่วยโรคเอดส์จะมีความรุนแรงมาก^(29,30) มีการกระจายของผื่นเป็นบริเวณกว้าง และต้องได้รับการรักษา บางครั้งจะพบผื่นเกิดขึ้นได้แม้ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัส ดังนั้นหากพบผู้ป่วยที่มีอาการของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสรุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรจะต้องนึกถึงและตรวจหาการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง⁽³¹⁾

นอกจากนี้โรคที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด (Genetic immunodeficiency) เช่น Leiner's disease เป็นภาวะที่ขาดคอมพลีเมนต์ที่ 3 และ 5 (C₃, C₅) จะมีผื่นลักษณะเหมือนที่พบในโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสได้^(32,33)

1.2.5 ทฤษฎีอื่นๆ

1. ยา มียาหลายชนิดที่รายงานว่าทำให้เกิดรอยโรคคล้ายซีบอเรอิคเดอมาไตติส ได้แก่ arsenic, gold, methyl dopa, cimetidine และ neuroleptics⁽⁸⁾

2. ปัจจัยทางกายภาพ (physical factors) การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิและความชื้นตามฤดูกาลจะมีผลต่อการดำเนินของโรค ในฤดูหนาวที่อากาศเย็นและมีความชื้นในอากาศต่ำจะทำให้โรคกำเริบขึ้น⁽⁸⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นในหน้าร้อน⁽³⁴⁾

3. ความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนของหนังกำพร้า พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ epidermal proliferation เช่นเดียวกับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) ซึ่งอธิบายได้จากยาที่มีฤทธิ์ cytostatic ทำให้อาการของโรคดีขึ้น⁽⁸⁾

4. ภาวะโภชนาการ ผู้ป่วยที่ขาดแร่ธาตุสังกะสี (zinc) หรือในเด็กทารกที่ขาดไบโอติน (biotin) จะมีรอยโรคคล้ายกับโรค seborrheic dermatitis แต่การให้สังกะสีหรือไบโอตินชนิดชดเชย ในผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสไม่ได้ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น^(8,35) แต่การเปลี่ยนแปลงของความสมดุลของกรดไขมัน (free fatty acid) เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดโรคในวัยทารก⁽¹⁰⁾

5. พันธุกรรม มีการศึกษาค้นพบว่า การเกิด mutation ของยีน ZNF750 ทำให้เกิด ผื่นที่มีลักษณะคล้ายผื่นในโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสได้⁽³⁶⁾

6. ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ ความเครียด⁽³⁷⁾ พบว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการกระตุ้นให้อาการของโรคกำเริบขึ้น

1.3 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส^(8,9)

ในระยะเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลัน (acute and subacute stage) จะพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocytes) และฮิสติโอไซต์ (histiocytes) จำนวนน้อยๆ กระจายอยู่รอบๆ หลอดเลือดชั้นตื้น มีสpongiosis (spongiosis) น้อยถึงปานกลาง มีการหนาตัวของหนังกำพรัคล้ายกับที่พบในโรคสะเก็ดเงิน (psoriasiform hyperplasia) เล็กน้อย มีการอุดตันของต่อมขนโดยการเกิดการหนาตัวของชั้นบนสุดของหนังกำพรั (orthokeratosis) และมีการคงเหลืออยู่นิวเคลียสของเซลล์ผิวหนังที่ชั้นบนสุดของหนังกำพรั (parakeratosis) และมี scale-crusts ที่ประกอบไปด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่รูเปิดของเส้นขน

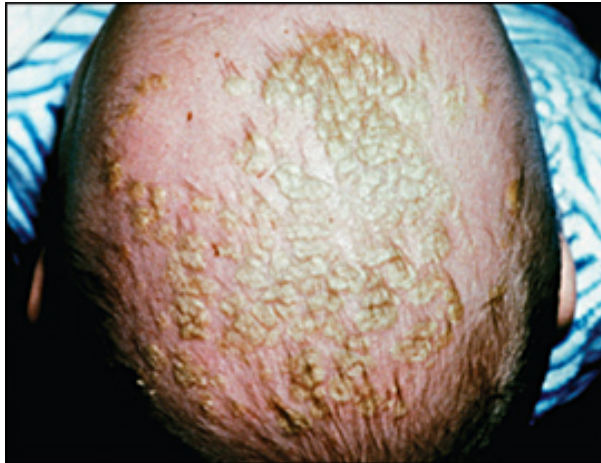
ส่วนในระยะเรื้อรัง (chronic stage) จะพบลักษณะเช่นเดียวกับในสองระยะข้างต้น ส่วนที่พบเพิ่มเติมคือ หลอดเลือดฝอยและหลอดเลือดดำในตาข่ายหลอดเลือดชั้นตื้น (superficial plexus) มีการขยายขนาดขึ้นอย่างมาก

1.4 อาการทางคลินิกของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส

ผู้ป่วยในทุกรายจะพบว่า มี ผื่นขาวเทาหรือเหลืองแดงเป็นมันขอบชัด เห็นรูเปิดของเส้นขนชัดเจน ร่วมกับมีขุยละเอียดเป็นมันเงา ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมาก อาการค้นพบได้บ่อยโดยเฉพาะที่หนังศีรษะ⁽⁸⁾ แต่ลักษณะของโรคที่พบในวัยทารกและวัยผู้ใหญ่จะแตกต่างกัน ดังนี้

1.4.1 โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในทารก

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในทารกจะพบในช่วงอายุ 3 เดือนแรก พบบ่อยบริเวณหนังศีรษะ และตามบริเวณซอกพับ บริเวณอื่นๆ ได้แก่ ส่วนกลางของใบหน้า หน้าอกและคอ รอยโรคที่หนังศีรษะจะมีลักษณะเฉพาะ บริเวณกระหม่อมด้านหน้า (frontal) และด้านข้าง (parietal) ปกคลุมด้วยสะเก็ดหนาเป็นแผ่นมีรอยแยกแตกเป็นร่อง ลักษณะมัน เรียกว่า “cradle cap” ดังภาพประกอบ 1 หรืออาจพบเป็นผื่นแดงขอบชัดปกคลุมด้วยขุยมันเงา ไม่คัน บางครั้งอาจมีการลุกลามเลยขอบเขตของชายผม หรือพบผื่นที่รอยพับหลังใบหู ใบหู และคอ อาจมีการติดเชื้อฉวยโอกาสเช่น *C. albicans*, *S. aureus* และแบคทีเรียชนิดอื่นได้^(8,9)



ภาพประกอบ 1 ผื่นโรคซีบอเรอิกเดอมาไตติสที่หนังศีรษะในทารก⁽³⁸⁾

ที่มา : Nina R. O'Connor. (2008). Newborn Skin Part I. Common rashes. American Family of Physicians. (Online)

การดำเนินโรคจะเป็นอยู่นานหลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือน การพยากรณ์โรคดี มักจะหายเองภายใน 6 เดือน การพบโรคนี้ในเด็กทารกไม่ได้เป็นตัวบ่งชี้ว่าจะ เป็นโรคนี้อีกเมื่อโตเป็นผู้ใหญ่⁽⁸⁾

1.4.2 โรคซีบอเรอิกเดอมาไตติสในผู้ใหญ่⁽⁸⁾

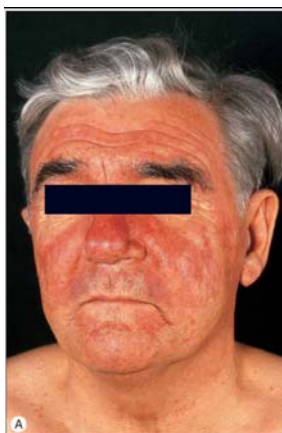
ลักษณะทางคลินิกและการดำเนินโรคจะแตกต่างกับในทารก แบ่งลักษณะของโรคได้หลายแบบ ดังนี้

1.4.2.1 Seborrheic eczematid เป็นชนิดที่รุนแรงน้อยที่สุด จะพบผิวเป็นมัน มีขุย มีผื่นแดงเล็กน้อย และมักจะคัน กระจายบริเวณหนังศีรษะ คิ้วและบริเวณระหว่างคิ้ว ร่องแก้ม หลังใบหู และช่องหูส่วนนอก รวมทั้งผิวหนังบริเวณหน้าอก และแผ่นหลัง (V-shape area)

Pityriasis sicca มีลักษณะเป็นขุยละเอียดสีขาวที่หนังศีรษะ หรือเรียกว่ารังแค (dandruff) ถือว่าเป็นชนิดที่อาการน้อยที่สุดของ

Erythema paranasale มีผื่นแดงที่ซอกจมูก พบบ่อยในหญิงสาวมากกว่าเพศชาย อาจจะเป็นชนิดย่อยของ seborrheic eczematid

1.4.2.2 Patchy seborrheic dermatitis เป็นชนิดที่ถือเป็นลักษณะเฉพาะของโรค พบบ่อยในกลุ่มที่มีอาการเรื้อรัง เป็นๆ หายๆ บ่อยๆ รอยโรคมีลักษณะแดงเล็กน้อยจนถึงแดงจัด ในระยะแรกจะมีการนูนแดงบริเวณรูขุมขนและรอบๆ และค่อยๆ ขยายออกกว้างขึ้นรวมกันเป็นปื้นแดงขอบเขตชัดเจน มีสะเก็ดหนาเป็นมันสีเหลืองปกคลุม ดังภาพประกอบ 2



ภาพประกอบ 2 ผื่นที่ใบหน้าของโรคซีบอเรอิกเดอมาไตติสในผู้ใหญ่⁽⁹⁾

ที่มา : Peter O Fritsch; Norbert Reider. (2003). *Dermatology*. p.217.

1.5 การวินิจฉัยแยกโรค

- Atopic dermatitis ในเด็กทารกมักจะเกิดหลังอายุ 3 เดือน ผื่นผิวหนังอักเสบ คันมาก รื้อรัง พบผื่นจำนวนมากบริเวณแขนและหน้าแข้งบริเวณ extensor surface แต่ในโรค seborreic dermatitis ผื่นจะไม่คันหรือคันเล็กน้อย พบผื่นมากบริเวณรักแร้ หรือถ้าพบผื่นเพียงบริเวณที่ใส่ผ้าอ้อมจะนึกถึงโรคซีบอเรอิกเดอมาไตติสมากกว่า⁽⁸⁾ ส่วนในผู้ใหญ่ที่เป็น atopic dermatitis จะมีผื่นที่ตามข้อพับแขน ขา และคันมากเช่นเดียวกัน

- Psoriasis ลักษณะทางคลินิก และทางพยาธิวิทยาแยกจากโรคซีบอเรอิกเดอมาไตติสได้ยาก อาจพบว่าผื่นและขุยมีลักษณะแห้งและหนากว่า ขอบเขตชัดเจนกว่า⁽⁹⁾

- Leiner's disease อาการจะรุนแรงจนแดงลอกทั่วตัว (erythroderma) ต้องแยกจากโรคซีบอเรอิกเดอมาไตติสชนิดรุนแรงในเด็กทารก แต่จะมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วยได้แก่ ไข้ ซีด ท้องเสีย ติดเชื้อ^(32,39)

- Rosacea ผื่นโรคซีบอเรอิกเดอมาไตติสที่ใบหน้า จะคล้ายกับ rosacea ในระยะแรกมาก แต่ rosacea จะมี telangiectasia และมักจะไม่คัน^(9,40)

จากอาการข้างต้นพอจะสรุปการกระจายของผื่นโรคซีบอเรอิกเดอมาไตติสตามตำแหน่งของร่างกาย ที่พบบ่อยๆ ได้ 3 แห่ง เพื่อช่วยในการพิจารณาเลือกชนิดของยาที่ใช้รักษา ได้แก่

1. หนังศีรษะ อาการอักเสบพบได้ทุกบริเวณของหนังศีรษะ รวมทั้งที่ชายผม
2. ใบหน้า พบมากที่ส่วนกลางของใบหน้า ร่องแก้ม คิ้ว
3. ลำตัว มักกระจายที่บริเวณส่วนกลางของหน้าอก แผ่นหลังด้านบน

1.6 การวินิจฉัยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสสามารถวินิจฉัยได้จากลักษณะทางคลินิก และการกระจายของผื่นที่ตำแหน่งเฉพาะ ร่วมกับอาศัยประวัติที่เป็นๆ หายๆ เรื้อรัง ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁽³⁴⁾

การตัดชิ้นเนื้อจะทำเฉพาะในกรณีที่เป็นผื่นแดงลอกทั้งตัว (exfoliative erythroderma) ซึ่งไม่สามารถแยกโรคอื่นออกไปได้ เช่น โรคสะเก็ดเงิน

การเพาะเชื้อราจากรอยโรคที่หนังศีรษะจะช่วยแยกโรคจากกลากที่หนังศีรษะ (Tinea capitis)⁽¹⁷⁾

1.7 การรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส เป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่การรักษาสามารถควบคุมและบรรเทาอาการของโรคได้ การเลือกใช้ยาขึ้นอยู่กับสภาวะของผู้ป่วย ตำแหน่งของร่างกายที่เป็นโรคและความรุนแรงของโรค

มีผู้แนะนำว่ายากุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ที่มีความแรงต่ำมีประสิทธิภาพในการรักษาดี แต่จะทำให้โรคกลับเป็นซ้ำได้รวดเร็วภายในเวลาไม่กี่วัน จึงมีผู้แนะนำให้เลือกใช้ยาต้านเชื้อราเป็นอันดับแรกเนื่องจากสามารถลดจำนวนเชื้อได้ และป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้นานกว่ายากุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ การใช้ยาร่วมกัน 2 ชนิดจะมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว⁽³⁾

1.7.1 โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสที่หนังศีรษะ

1.7.1.1 ยาสระผมที่มีตัวยาสวมอยู่ (medicated shampoo)

เป็นยากุ่มแรกที่เลือกใช้สำหรับการอักเสบที่หนังศีรษะ ตัวยานำมาผสมมีหลายตัว ได้แก่ ยาที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา เช่น คีโตโคนาโซล 2%, ซิงค์ ไพริธิออน (Pyridithione zinc) 1%, ซีลีเนียมซัลไฟด์ (Selenium sulfide) 1-2.5%, ไซโคลไพโรกซ์โอลามีน (ciclopirox olamine) หรือทาร์ (tar) บางครั้งอาจผสมยาที่มีฤทธิ์ละลายขุย (keratolytic) ได้แก่ ซาลิไซลิกแอซิด (Salicylic acid)^(3,18,41)

ให้ผู้ป่วยใช้ยาสระผมชนิดนี้ทุกวันจนกระทั่งอาการดีขึ้น จากนั้นค่อยๆ ลดลงเหลือสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง การใช้ยาสระผมควรฟอกทิ้งไว้อย่างน้อย 5 นาที เพื่อรอให้ตัวยาสวมออกฤทธิ์ หลังจากนั้นค่อยล้างออก

การใช้ยาสระผมชนิดใดชนิดหนึ่ง จะได้ผลดีเพียงระยะเวลาหนึ่งเท่านั้น หลังจากนั้นประสิทธิภาพจะลดลง ควรลองเปลี่ยนชนิดยาสระผมที่มีตัวยาสวม ออย่างน้อย 2 ชนิด ใช้สลับกัน หากใช้ยาสระผมที่มีตัวยาสวมเป็นเวลาหลายสัปดาห์แล้วยังไม่ดีขึ้น อาจจะต้องใช้ยาสระผมที่มีตัวยาสวมที่แรงขึ้น หรือต้องให้การรักษาด้วยยาทาากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์⁽¹⁸⁾

1.7.1.2 ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์

มักทำในรูปโลชั่น (lotion) เพื่อให้สะดวกต่อการใช้บริเวณศีรษะ ควรใช้ยาที่มีความแรงปานกลาง ได้แก่ 0.1% ไตรแอมซิโนโลน โลชั่น (triamcinolone lotion), 0.1% โมเมทาโซน โซลูชัน (mometasone solution), 0.25% เดสอ็อกซีเมทาโซน โลชั่น (desoximetasone lotion) ใช้ทาหนังศีรษะวันละ 1-2 ครั้ง หากอาการไม่ดีขึ้นให้ทำการปิดทับ (occlusion) เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา⁽⁸⁾ สำหรับยากลูโคคอร์ติคอยด์ในรูปยาสระผมก็มีการนำมาใช้ ได้แก่ 0.05% โคลเบทาซอล โพรพิโอเนต แชมพู⁽⁴²⁾

1.7.2 โรค seborrheic dermatitis ที่ผิวหนัง

1.7.2.1 ยาต้านเชื้อรา (antifungals)

ยากลุ่มอิมิดาโซล (imidazole) ให้ผลการรักษาที่ดี เป็นกลุ่มนิยมนำใช้ในการรักษา มีการศึกษาพบว่าหลังการใช้ยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ได้ผลการรักษาร้อยละ 63-90 ยาชนิดทาภายนอก เป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก ยาที่นิยมที่สุดคือคีโตโคนาโซล (ketoconazole) ยาอื่นได้แก่ โคลไตรมาโซล (clotrimazole), ไมโคนาโซล (miconazole)^(43,44)

ยาต้านเชื้อราจากกลุ่มอื่นๆ ก็มีการศึกษาพบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน ได้แก่ 1% บิวทีนาฟีน (Butenafine) ครีม⁽⁴⁵⁾ ไฮโคลไพร์ออกซีโอลามีน 1% ครีมหรือเจล⁽⁴⁶⁾ ยาเมโทรนิดาโซล (metronidazole) มีในรูปแบบ ครีม เจล หรือโลชั่น 0.75-1% ก็มีการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพดีเช่นเดียวกัน^(47,48)

ยารับประทานจะใช้กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ด้วยยาทา เนื่องจากมีผลข้างเคียงมากโดยเฉพาะตับอักเสบ และค่าใช้จ่ายสูง ยาที่มีการศึกษาพบว่า มีประสิทธิภาพดี ได้แก่ ไอทราโคนาโซล (itraconazole) ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน⁽⁴⁹⁾ ฟลูโคนาโซล (fluconazole) 300 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวต่อสัปดาห์⁽⁵⁰⁾, เทอบินาฟีน (terbinatine)⁽⁵¹⁾

1.7.2.2 ยาต้านการอักเสบ (anti-inflammatory agents)

ยากลุ่มคล้ายวิตามินดี (vitamin D3 analogues) มีทั้งรูปแบบครีม ขี้ผึ้ง และโลชั่น ถือเป็นยาทางเลือกแทนยาหลัก⁽⁸⁾

ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ เป็นยาที่ใช้มานาน ให้ผลในการรักษาที่ดี มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ ควรเลือกความแรงของยาให้เหมาะสม อาการที่ไปหน้าให้ใช้ยากลุ่มที่มีความแรงน้อย เช่น 1% ไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone) หลีกลีงยาในรูปแบบขี้ผึ้ง (ointment) แต่รอยโรคที่ใบหูสามารถใช้ยาในรูปขี้ผึ้งได้ ส่วนรอยโรคที่ลำตัวสามารถเลือกยาความแรงปานกลางได้ เช่น 0.1% ไตรแอมซิโนโลนครีม, 0.1% โมเมทาโซน ครีม^(52,53)

ยาทาลิเทียมซัคซิเนต (lithium succinate) 8%⁽⁵⁴⁾ หรือ ลิเทียมกลูโคเนต (lithium gluconate) 8% มีฤทธิ์ลดการอักเสบได้ดี⁽⁸⁾

ยาไอโซเตรติโนอิน (isotretinoin) ในรูปยารับประทาน จากการที่ยาสามารถลดขนาดของต่อมไขมันได้ จึงสามารถลดการสร้างไขมันได้ และมีฤทธิ์ลดการอักเสบ⁽⁵⁵⁾ จึงมีประสิทธิภาพในการรักษา โดยใช้ยาในขนาดต่ำ 0.1-0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นอกจากนี้การใช้ในขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถควบคุมอาการของโรคได้ดีเป็นระยะเวลาหลายปี แต่เนื่องจากยามีผลข้างเคียงสูง จึงจะเลือกใช้เฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรงและต้องต่อการรักษาด้วยยาชนิดอื่น⁽⁵⁶⁾

1.7.2.3 ยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน

ยากลุ่มแคลซินิวรีนอินฮิบิเตอร์ (calcineurin inhibitors) เป็นยาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ได้แก่ ยาทาโครลิมุสซี้ฟิ่ง 0.1% และ ยาไพมิโครลิมุสครีม 1% พบว่ามีประสิทธิภาพดี⁽⁸⁾

1.7.2.4 การฉายแสง (phototherapy)

มีการศึกษาใช้แสงอัลตราไวโอเล็ตบีช่วงแคบ (narrow-band UVB, NUVB) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มีการกระจายของโรคเป็นบริเวณกว้าง พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี⁽⁵⁷⁾ ในกรณีที่มีอาการผื่นแดงลอกทั้งตัว (erythroderma) อาจจะใช้เป็นแสงอัลตราไวโอเล็ตเอได้

สิ่งสำคัญอีกอย่างหนึ่งคือการให้ข้อมูลที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย แพทย์ควรอธิบายเกี่ยวกับธรรมชาติของโรคว่าเป็นโรคเรื้อรัง เป็นๆ หายๆ การรักษาจะบรรเทาอาการได้เป็นครั้งคราว บางครั้งอาจต้องให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน แนะนำการปฏิบัติตัว ได้แก่ หลีกเลี่ยงสิ่งที่อาจจะกระตุ้นให้โรคกำเริบ การดูแลสุขอนามัย เช่น การทำความสะอาดด้วยสบู่จะสามารถขจัดไขมันออกจากบริเวณรอยโรคและทำให้ภาวะไขมันมากผิดปกติดีขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยปฏิบัติตัวได้อย่างถูกต้อง⁽⁵⁸⁾

2. การประเมินความรุนแรงของโรค⁽²⁾

ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานที่วัดความรุนแรงของโรค แต่มีการดัดแปลงโดยประเมินจาก semiquantitative scale มีการให้คะแนนความรุนแรงของอาการจาก 0-4 ในแต่ละอาการต่อไปนี้ ได้แก่

1. ความแดง (erythema)
2. การเกิดขุย (scaling)
3. การลุกลามของโรค (infiltration)
4. ความมันของผิว (oily skin)
5. ความคัน (pruritus)

โดยคะแนนตามความรุนแรงที่ให้เป็นอย่างนี้

- 0 หมายถึง ไม่มีอาการ (no symptom)
- 1 หมายถึง มีอาการเล็กน้อย (mild symptoms)
- 2 หมายถึง มีอาการปานกลาง (moderate symptoms)
- 3 หมายถึง มีอาการรุนแรง (severe symptoms)
- 4 หมายถึง มีอาการรุนแรงมาก (very severe symptoms)

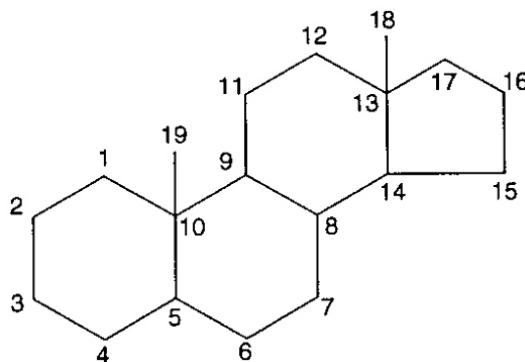
จากนั้นนำคะแนนของแต่ละอาการมารวมกันเป็นคะแนนรวม (total score)

การประเมินความรุนแรงของอาการที่ใช้ในการวิจัย อาจแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา บางครั้งจะไม่ได้ประเมินครบทั้ง 5 อาการ และแต่ละอาการอาจมีการให้คะแนนเพียง 3-4 ระดับ เช่น บางการศึกษาอาจประเมินเพียง 2 อาการ คือ ความแดงและการเกิดขุย และให้คะแนนเพียง 0-3 ดังนั้นคะแนนรวมสูงสุดจะเท่ากับ 6

3. การรักษาโรคซีบอริคเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอก (Topical medications for seborrheic dermatitis)

3.1 ยาทาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (topical glucocorticoids)

สูตรโครงสร้างพื้นฐานของยากลุ่มนี้ ประกอบไปด้วย คาร์บอน 21 ตัว มาเรียงกันเป็นวงแหวน 4 วง คาร์บอนที่ตำแหน่ง 17 เป็นตำแหน่งที่มีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างที่มาจับกับคาร์บอน ทำให้ได้ยาที่มีความแรงแตกต่างกัน⁽⁵³⁾ ดังภาพประกอบ 3



ภาพประกอบ 3 สูตรโครงสร้างพื้นฐานของยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์⁽⁵⁹⁾

ที่มา: Answer.com. (2009). Androstane. (Online).

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจากการใช้เป็นยาทาภายนอก⁽⁵³⁾

- 1) การทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction)
- 2) การยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (anti-proliferation)
- 3) การกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression)
- 4) การต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) เกิดจากการยับยั้งการหลั่งเอนไซม์

ฟอสโฟไลเปสเอทู (phospholipase A2)

ความแรงของยาทาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ สูตร โครงสร้างทางเคมีของตัวยา รูปแบบของยา ความเข้มข้น ตัวอย่างยาทาภายนอกที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ซึ่งได้มีการจัดเรียงลำดับความแรงไว้ 7 ระดับ ดังตาราง 1 แสดงการจัดกลุ่มยาทาภายนอกกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ตามความแรงจากมากไปน้อย

ตาราง 1 การแบ่งกลุ่มตามความแรงของยาทาภายนอกกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์⁽⁴⁾

ความแรง	ชื่อยา (ชื่อการค้า)
Class 1 (superpotent)	Betamethasone dipropionate ointment, cream, 0.05% (Diprolene, Diprosone)
	Clobetasol propionate ointment, cream, 0.05% (Temovate, Dermoxin)
	Diflorasone diacetate ointment, 0.05% (Fluorone, Psorcon)
	Halobetasol propionate ointment, cream, 0.05% (Ultravate)
Class 2 (potent)	Amcinonide ointment, 0.1% (Cyclocort)
	Desoximetasone ointment, cream, 0.25%; gel, 0.05% (Topicort, Ibaril)
	Diflorasone diacetate ointment, 0.05% (Florone, Maxiflor)
	Fluocinonide ointment, cream, gel, 0.05% (Lidex)
	Halcinonide cream, 0.1% (Halog)
	Mometasone furoate ointment, 0.1% (Elocon, Ecural)
	Triamcinolone acetonide ointment, 0.5% (Kenalog)
	Amcinonide ointment, 0.1% (Cyclocort)
	Desoximetasone ointment, cream, 0.25%; gel, 0.05% (Topicort, Ibaril)
	Diflorasone diacetate ointment, 0.05% (Florone, Maxiflor)
Class 3 (potent)	Fluocinonide ointment, cream, gel, 0.05% (Lidex)
	Halcinonide cream, 0.1% (Halog)
	Mometasone furoate ointment, 0.1% (Elocon, Ecural)
	Triamcinolone acetonide ointment, 0.5% (Kenalog)
Class 3 (potent)	Amcinonide cream, lotion, 0.1% (Cyclocort)
	Betamethasone valerate ointment, 0.01% (Valisone)

ตาราง 1 (ต่อ)

ความแรง	ชื่อยา (ชื่อการค้า)
Class 3 (potent)	Diflorasone diacetate cream, 0.05% (Florone, Maxiflor)
	Fluticasone propionate ointment, 0.005% (Cutivate)
	Fluocortolone cream, 0.25% (Ultralan)
	Fluocinonide cream, 0.05% (Lidex E cream, Topsylin)
	Halcinonide ointment, 0.1% (Halog)
	Triamcinolone acetonide ointment, 0.1% (Aristocort A)
	Triamcinolone acetonide, cream 0.5% (Aristocort-HP)
Class 4 (midstrength)	Betamethasone valerate lotion, 0.01% (Valisone, Luxiq)
	Desoximetasone cream, gel 0.05% (Topicort-LP)
	Fluocinolone acetonide cream, 0.2% (Synalar-HP)
	Fluocinolone acetonide ointment, 0.025% (Synalar)
	Mometasone furoate cream, 0.1% (Elocon, Ecural)
	Triamcinolone acetonide ointment, 0.1% (Kenalog)
Class 5 (midstrength)	Betamethasone dipropionate lotion, 0.05% (Diprosone)
	Betamethasone valerate cream, 0.01% (Valisone)
	Fluocinolone acetonide cream, 0.025% (Synalar)
	Fluocinolone acetonide oil, 0.01% (Dermasmothe/FS)
	Flurandrenolide cream, 0.05% (Cordran)
	Hydrocortisone butyrate cream, 0.1% (Locoid)
	Triamcinolone acetonide lotion, 0.1% (Kenalog)
Class 6 (mild)	Alclometasone dipropionate ointment, cream, 0.05% (Aclovate)
	Betamethasone valerate lotion, 0.05% (Valisone)
	Desonide cream, 0.05% (Desowen, Tridesilon)
	Fluocinolone acetonide cream, solution, 0.01% (Synalar)
	Prednicarbate 0.1% cream (Dermatop)
	Triamcinolone acetonide cream, 0.1% (Aristocort)
Class 7 (least potent)	Dexamethasone cream, 0.1% (Decadron phosphate)
	Hydrocortisone, 0.5%, 1%, 2.5% (Hytone, others)
	Methylprednisolone, 1% (Medrol)
	Topical preparations with flumethasone, prednisolone

ที่มา : Ulrich R Hengge; et al. (2006, January). Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* . 54(1): 4.

ยาทาากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ถือเป็นยาากลุ่มแรกที่นิยมเลือกใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคผื่นผิวหนังอักเสบหลายๆ ชนิด รวมทั้งโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ยาตัวแรกที่น่ามาใช้คือ ไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone) หลังจากนั้นก็มีการศึกษายาตัวอื่นๆ ที่มีความแรงต่างๆ กัน รวมถึงนำยาในกลุ่มอื่นมาเปรียบเทียบกับนี้⁽⁵³⁾

ในปี 1986 Albrecht G. และคณะ⁽⁶⁰⁾ ศึกษายาเพรดนิคาร์เบตในความเข้มข้น 0.25% โดยเปลี่ยนกระสายยา (vehicle) ในรูปแบบต่างๆ กัน พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสหลังการใช้ยาเป็นเวลา 3 สัปดาห์

Brassine de la และคณะ ในปี⁽⁶¹⁾ ศึกษายา 0.05% Halomethasone cream เปรียบเทียบกับ 0.1% betamethasone cream พบว่ามีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในการรักษาโรคผื่นผิวหนังอักเสบ atopic dermatitis และโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส

อาการข้างเคียงของยาทาากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์⁽⁴⁾

แม้ว่าการใช้ยาทาภายนอกจะค่อนข้างปลอดภัย แต่ก็ยังพบผลข้างเคียงได้ หากใช้ไม่ถูกต้อง เช่น ใช้ยาที่มีความแรงสูงเกินไป ใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ใช้บริเวณผิวหนังที่บาง ในผู้สูงอายุ หรือเด็ก มีการปิดทับด้วยแผ่นฟิล์ม ซึ่งผลข้างเคียงที่พบได้แก่

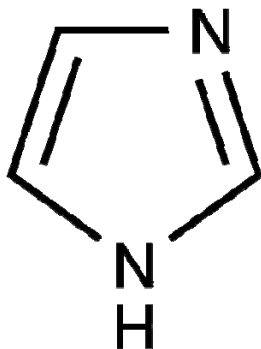
- ผื่นผิวหนังแตกลาย (striae)
- ผื่นผิวหนังฝ่อบางลง (skin atrophy)
- หลอดเลือดฝอยขยายตัว (telangiectasia)
- สิวจากสเตอรอยด์ (steroid acne)
- ผื่นผิวหนังอักเสบรอบปาก (perioral dermatitis)
- รอยจ้ำเลือด (purpura)
- ผื่นสีจางลงกว่าปกติ (hypopigmentation)
- การกลับเป็นซ้ำของโรคมากขึ้น (rebound phenomenon)
- ผื่นแพ้สัมผัส และผื่นผิวหนังอักเสบระคายเคือง (allergic and irritant contact dermatitis)
- กดการทำงานของ HPA axis พบได้จากยาทา แต่โอกาสน้อยมาก แต่ควรระวังกรณีใช้ยาปริมาณมากในผู้ป่วยเด็กแรกเกิด

3.2 ยาต้านเชื้อรา (Topical antifungals)

เป็นยาที่นิยมใช้ มีหลายรูปแบบ สามารถแบ่งตามสูตรโครงสร้างได้ดังนี้

3.2.1 ยากลุ่มอิมิดาโซล (imidazole) ให้ผลการรักษาดี เป็นกลุ่มที่นิยมใช้

ยาทุกตัวในกลุ่มนี้จะมีโครงสร้างหลักคือ วงแหวนอิมิดาโซล (imidazole ring) ซึ่งเป็นรูปห้าเหลี่ยมประกอบไปด้วยคาร์บอน 3 อะตอม และไนโตรเจน 2 อะตอม ดังภาพประกอบ 4



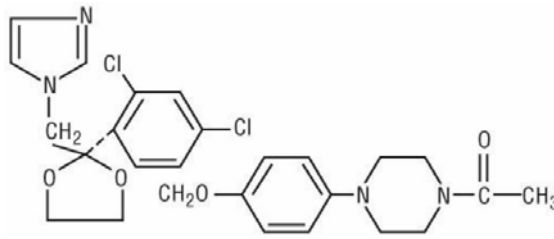
ภาพประกอบ 4 สูตรโครงสร้างของวงแหวนอิมิดาโซล⁽⁶²⁾

ที่มา : Wikimedia commons. (2006). Imidazole structure. (Online).

ยากลุ่มนี้เป็นยาต้านเชื้อราที่นิยมใช้ เนื่องจากออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) มีผลต่อทั้งเชื้อราในกลุ่มเดอมาโตไฟต์ (dermatophytes) และกลุ่มยีสต์เช่น *C. albicans* รวมทั้งเชื้อ *M. furfur* ด้วยออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ลานอสเตอรอลดีเมทิลเลส (Lanosterol 14 α demethylase) ทำให้ลานอสเตอรอลไม่สามารถเปลี่ยนเป็นเออโกสเตอรอลซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ได้ เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา (fungistatic) แต่หากใช้ในขนาดสูงจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา (fungicidal) ได้เช่นกัน⁽⁶³⁾

ยากลุ่มนี้จะมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายน้อยมาก (<1%) ยาจะคงอยู่เฉพาะที่ชั้นนอกสุดของหนังกำพร้า (stratum corneum) จึงใช้ในการรักษาการติดเชื้อราในชั้นตื้น (superficial fungal infection) ได้⁽⁴³⁾

คีโตโคนาโซล (ketoconazole) เป็นยาที่นิยมที่สุด มีข้อดีเหนือกว่ายาในกลุ่มเดียวกันคือ นอกจากฤทธิ์ต้านเชื้อราแล้วยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วย^(64,65) สูตรทางเคมี ได้แก่ $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ สูตรโครงสร้างของคีโตโคนาโซล แสดงดังภาพประกอบ 5



ภาพประกอบ 5 สูตรโครงสร้างของยาคีโตโคนาโซล⁽⁶⁶⁾

ที่มา : Teva Pharmaceuticals USA. (2006). Ketoconazole cream. (Online)

ในปี 2007 Elewski B และคณะ⁽⁶⁷⁾ ศึกษาของยาคีโตโคนาโซลในรูปแบบโฟม 2% เปรียบเทียบกับยาในรูปแบบครีม 2% และยาหลอก ทาวันละ 2 ครั้ง โดยใช้กับรอยโรคที่หลากหลาย ตำแหน่ง ได้แก่ หนังศีรษะ ใบหน้า และที่ลำตัว พบว่าประสิทธิภาพของยาในรูปแบบโฟมดีกว่ายาหลอก และเท่ากับรูปแบบครีม มีความปลอดภัย และสามารถใช้ได้ทุกตำแหน่งของร่างกาย

ในปี 1989 Katsambas A. และคณะ⁽⁶⁸⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของ 1% ไฮโดรคอร์ติโซนครีม กับ 2% คีโตโคนาโซลครีมสำหรับการอักเสบที่ใบหน้า พบว่าประสิทธิภาพดีเท่าเทียมกัน ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน แต่คีโตโคนาโซลครีมสามารถลดจำนวนเชื้อ *M. furfur* ได้มากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Stratigos JD. และคณะในปี 1988⁽⁶⁹⁾

การศึกษาของ Faergemann J. และคณะในปี 1986⁽⁷⁰⁾ ได้เปรียบเทียบการใช้ยา 3 ชนิด ได้แก่ 2% มัยโคนาโซลผสมกับ 1% ไฮโดรคอร์ติโซน หรือ แด็กทาคอร์ต (Daktacort[®]), 2% มัยโคนาโซล และ 1% ไฮโดรคอร์ติโซนทั้งหมดในรูปแบบน้ำ (solution) พบว่ายาสผสมมีประสิทธิภาพสูงกว่า

3.2.2 ยากลุ่มอัลลิลามีน (allylamine)

ได้แก่ เทอบินาฟีน (terbinafine)

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเออโกสเตอรอล จากการยับยั้งเอนไซม์สควออริน อีพอกซิเดส (squalene epoxidase) ทำให้เกิดการสะสมของสควออรินภายในเซลล์ ทำให้เชื้อตาย (fungicidal) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบด้วย⁽⁶³⁾

อาการข้างเคียงของยากลุ่มนี้ได้แก่ ปวดตึงแสบร้อน ผิวแห้ง แดง คันบริเวณที่ทายา อาจพบการแพ้แบบสัมผัสได้ แต่ไม่บ่อยนัก⁽⁶³⁾

ปี 2005 Gunduz K. และคณะ⁽⁷¹⁾ ศึกษาประสิทธิภาพของ 1% เทอบินาฟีนครีม แบบไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคเชื้อบอเรียคเดอมาไตติสที่ใบหน้า

Vena GA และคณะในปี 2005⁽⁷²⁾ และ Scaparro และคณะในปี 2001⁽⁷³⁾ ศึกษาการรักษาโรคเท้าบวม 250 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์พบว่าประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

3.2.3 ยากลุ่มเบนซิลามีน (benzylamine)

เป็นยาที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายกลุ่มอะลิลาไมน ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์สควอวรีนอีพอกซิเดสเช่นเดียวกัน จึงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและฆ่าเชื้อราได้ มีผลต่อเดอมาโตไฟต์ และยีสต์กลุ่มแคนดิดาและ *M. furfur* สามารถคงอยู่ที่ผิวหนังได้นาน 72 ชั่วโมง และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วย⁽⁷⁴⁾

ยากลุ่มนี้มีเพียงตัวเดียว คือ บิวทีนาฟีน (butenafine) Greer DL. และคณะ ปี 1997⁽⁷⁵⁾ ศึกษาในโรคเชื้อราที่ลำตัว (*Tinea corporis*) พบว่ามีประสิทธิภาพสูง เห็นผลการรักษาภายใน 7 วัน และประสิทธิภาพจะเพิ่มขึ้นจนถึง 4 สัปดาห์ จึงน่าจะนำมารักษาโรคเชื้อบอเรียคเดอมาโตติสได้

3.2.4 ยากลุ่มไฮดร็อกซีไพริโดน (hydroxypyridone)

ออกฤทธิ์โดยอาศัยคุณสมบัติการจับกับไอออนประจุบวก (chelation) เช่น Fe^{2+} จึงเกิดการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ต้องอาศัยโลหะร่วมด้วย ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผนังเซลล์ เชื้อจึงไม่สามารถเจริญเติบโตได้ จึงนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อราได้ทั้งเดอมาโตไฟต์ แคนดิดา และพิโทโรสปอร์มได้ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ จากการยับยั้งเอนไซม์ไลโปอกซิจีเนส (5-lipoxygenase) และไซโคลอ็อกซิจีเนส จึงมีฤทธิ์ต้านการอักเสบมากกว่ายากลุ่มเบนซิลามีน^(76,77)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ไฮโคลไพร์อกซ์ (ciclopirox) การศึกษาใช้ 1% ไฮโคลไพร์อกซ์โอลาไมนครีมโดย Cheryl และคณะปี 2002⁽⁴⁶⁾ และ Unholzer และคณะ⁽⁷⁸⁾ หรือ 1% ไฮโคลไพร์อกซ์โอลาไมนเจลโดย Dupuy และคณะปี 2001⁽⁷⁹⁾ พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคเชื้อบอเรียคเดอมาโตติสที่ใบหน้าที่มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางได้

3.2.5 ยากลุ่มไนโตรอิมิดาโซล (nitroimidazole)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ เมโทรนิดาโซล (metronidazole) ออกฤทธิ์โดยทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (free radical) ซึ่งจะทำลาย DNA ของเชื้อ มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อทั้งปรสิต (parasite) แบคทีเรีย (bacteria) และเชื้อราหลายชนิด⁽⁸⁰⁾

Parsad DR. และคณะปี 2001⁽⁸¹⁾ ศึกษา 1% เมโทรนิดาโซลครีม ในการรักษาโรคเชื้อบอเรียคเดอมาโตติสที่ใบหน้าพบว่าประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ส่วน Seckin D. และคณะ⁽⁸²⁾ เปรียบเทียบ 0.75% เมโทรนิดาโซลเจลกับ 2% คีโตโคนาโซลครีมในการรักษาโรคเชื้อบอเรียคเดอมาโตติสที่ใบหน้าพบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน

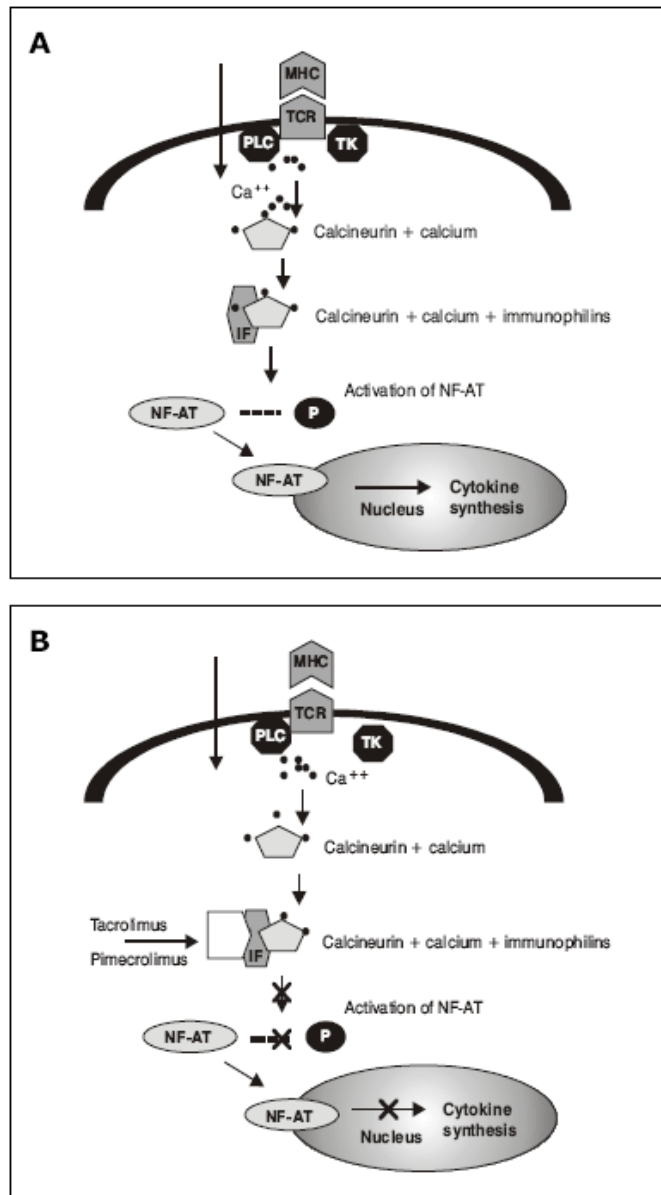
3.3 ยาในกลุ่มแคลซินิวรีนอินฮิบิเตอร์ (Topical calcineurin inhibitors, TCIs)

เป็นสารอนุพันธ์ของแมคโครฟิลิน (macrophilin) ออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressant) โดยผ่านการยับยั้งแคลซินิวรีนซึ่งเป็นสารตัวกลางที่เกิดจากการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ (T-lymphocytes) ที่จะก่อให้เกิดการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องของสารต่างๆ ในกระบวนการอักเสบ⁽⁸³⁾

กลไกการออกฤทธิ์⁽⁸³⁾

การอักเสบของผิวหนัง ส่วนใหญ่เกิดจากสารแปลกปลอม (antigen) ซึ่งจับกับ major histocompatibility complex (MHC) บนแอนติเจนพรีเซนติ่งเซลล์ (antigen presenting cell) และนำเสนอต่อเม็ดเลือดขาวทีลิมโฟไซต์ เกิดการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไทโรซีน ไคเนส (tyrosine kinase) ก่อให้เกิดปฏิกิริยาการเติมฟอสเฟต (phosphorylation) และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสซี (phospholipase C) ซึ่งจะเพิ่มระดับแคลเซียมภายในเซลล์ให้สูงขึ้น แคลเซียมจะไปจับกับแคลโมดูลิน (calmodulin) และเกิดการกระตุ้นแคลซินิวรีนซึ่งเป็นเอนไซม์เซรีน/ทรีโอ닌 โปรตีเอส (serine/threonine protease) มีผลต่อสาร NAFT (nuclear factor of activated T-cell) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นทีเซลล์ แคลซินิวรีนจะทำให้หมู่ฟอสเฟตที่จับอยู่กับ NAFTc หลุดออก (dephosphorylation) และผ่านเข้าไปในนิวเคลียสจับกับ NAFTn ได้ NAFT complex ซึ่งเป็นตัวควบคุมการแปลรหัสพันธุกรรมของยีน กระตุ้นให้เกิดการสร้างไซโตไคน์หลายชนิด โดยเฉพาะอินเตอร์ลิวคินทู (IL-2) ซึ่งเป็นสาร autocrine ทำให้ทีเซลล์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้น นอกจากนี้ยังสร้างอินเตอร์ลิวคิน 3, 4, 8, 10 (IL-3, IL-4, IL-8, IL-10) ทูเมอร์เนโครซิสแฟคเตอร์อัลฟา (tumor necrosis factor alpha, TNF α) และยังมีผลทำลายทีเซลล์ชนิดไซโตท็อกซิก (cytotoxic T lymphocytes) อีกด้วย⁽⁸³⁾

ยาในกลุ่มนี้จะจับกับตัวรับแมคโครฟิลิน 12 (macrophilin-12) หรือ FD506-binding protein 12 (FKBP-12) ซึ่งจะปิดกั้นไม่ให้เอนไซม์แคลซินิวรีนเคลื่อนย้ายฟอสเฟตออกจาก NFATc จึงเข้าสู่ นิวเคลียสไม่ได้ กลไกต่างๆ หดลง การอักเสบจึงไม่เกิดขึ้น⁽⁵⁾ ดังภาพประกอบ 6



IF = immunophilin; NF-AT = transcription factor; P = phosphorus;
PLC = phospholipase C; TK = tyrosine kinase.

Figure 1 - A) Activity of NF-AT transcription factor via calcineurin;
B) Activity of calcineurin inhibitors

ภาพประกอบ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแคลซินินิเวรินอินฮิบิเตอร์⁽⁸⁴⁾

ที่มา : Rio J. 2006, Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. J
Pediatr. 82(5); 167.

ยาในกลุ่มนี้พัฒนาขึ้นมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนังอักเสบอะโทปิก (atopic dermatitis) แทนการใช้ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการใช้ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์เป็นระยะเวลานาน⁽⁵⁾

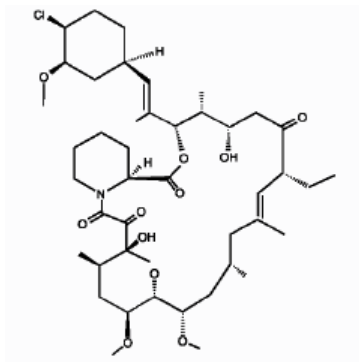
3.1 ทาโครลิมุส (tacrolimus)

ยานี้มีขายในชื่อการค้าว่า protopic[®] มีตัวยาทาโครลิมุส 0.03% และ 0.1% ในรูปขี้ผึ้ง (ointment)

การศึกษาของ Braza และคณะในปี 2003⁽⁶⁵⁾ โดยการใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมุส 0.1% ในระยะสั้นเพียง 6 สัปดาห์พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส

3.2 ไพมิโครลิมุส (pimecrolimus)

ยานี้มีขายในชื่อทางการค้าว่า Elidel[®] มีตัวยา pimecrolimus 1% ในรูปครีม ใช้ทาบริเวณรอยโรควันละ 2 ครั้ง⁽⁶⁶⁾ สูตรโครงสร้างแสดงดังภาพประกอบ 7



ภาพประกอบ 7 สูตรโครงสร้างของยาไพมิโครลิมุส⁽⁶⁶⁾

ที่มา : Novatis Pharmaceuticals. (2007). Elidel. (Online).

จากงานศึกษาของ Warshaw EM และคณะในปี 2007⁽⁶⁷⁾ พบว่า 1% ไพมิโครลิมุสครีมมีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสที่ใบหน้าชนิดรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก และ Rigoporous และคณะ 2004⁽⁸⁸⁾ ศึกษาโดยเปรียบเทียบกับ 0.1% เบตาเมทาโซน วาเลอเรต (betametasone 17-valerate) ครีม พบว่ามีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน

อาการข้างเคียงที่พบได้จากยาในกลุ่มนี้ได้แก่ อาการแสบ ร้อน คัน ซึ่งจะพบมากในช่วงแรกของการทายา⁽⁸³⁾

นอกจากยา 3 กลุ่มหลักๆ ข้างต้นแล้วยังมีการศึกษายาทาภายนอกชนิดอื่นๆ รวมทั้งยาในรูปแบบของยาผสมมาใช้ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสที่ใบหน้าด้วย เช่น

- Christiansen JV และคณะในปี 1977⁽⁸⁹⁾ ศึกษายาครีมบิวฟีซาแมค (bufexamac) พบว่ามีประสิทธิภาพดีต่อกว่า 0.1% ไตรแอมซิโนโลนครีมและ 1% ไฮโดรคอร์ติโซนครีมและไม่แตกต่างจากยาหลอก

- Pierard FC และคณะในปี 2002⁽⁹⁰⁾ ศึกษาผสมระหว่าง 2% คีโตโคนาโซล กับ 0.05% ดีโซนายด์ (desonide) เปรียบเทียบกับยาหลอกโดยทาเพียงวันละ 1 ครั้ง พบว่าอาการดีขึ้นในเวลาเพียง 2-3 สัปดาห์

- Dreno B และคณะในปี 2003⁽⁹¹⁾ ศึกษายาซีผึ้ง 8% ลิเทียมกลูโคเนตพบว่ามีประสิทธิภาพดีต่อกับ 2% คีโตโคนาโซล อิมัลชัน

ตัวอย่างการศึกษาทั้งหมดข้างต้นเกี่ยวกับประสิทธิภาพ หรือการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยยาทาภายนอกชนิดต่างๆ มีตั้งแต่การศึกษาแบบเปิด การศึกษาแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบทั้งกับยาหลอก ยาในกลุ่มเดียวกัน หรือยาต่างกลุ่ม ยาต่างๆ เหล่านี้บางชนิดก็เป็นยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน บางชนิดก็เป็นยาที่ใช้รักษาโรคอื่นหรือเป็นยากกลุ่มใหม่แต่คาดว่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรค ผลการศึกษาที่ได้ข้างต้นส่วนใหญ่จะแสดงให้เห็นว่ายาต่างๆ มีประสิทธิภาพดี หรือยาทั้ง 2 ชนิดที่นำมาเปรียบเทียบกันมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสที่ใบหน้า จนมีการนำมาใช้ในทางคลินิกได้ระยะหนึ่งแล้ว แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการรวบรวมและสรุปผลจากการศึกษาทั้งหมดด้วยวิธีการที่เชื่อถือได้ ว่ายาตัวใดที่มีประสิทธิภาพดีจริง ประสิทธิภาพการรักษาที่มีการเปรียบเทียบนั้นแตกต่างกันหรือเท่าเทียมกัน ดังนั้น หากมีการศึกษาดังกล่าวก็จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการเลือกใช้ยาทาภายนอกต่างๆ เหล่านี้ให้กับผู้ป่วยเพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และเหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วย

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษานิต Systematic review และ Meta-analysis

ระยะเวลาของการวิจัย

เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2551 – เดือนมีนาคม พ.ศ.2552

การสืบค้นข้อมูลจะสิ้นสุดในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2551

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. คอมพิวเตอร์ เครื่องพิมพ์
2. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลเบื้องต้นของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมดที่สืบค้นได้
3. แบบฟอร์มบันทึกรายละเอียดของงานวิจัยฉบับเต็ม que เข้าเกณฑ์การศึกษา
4. โปรแกรมที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่

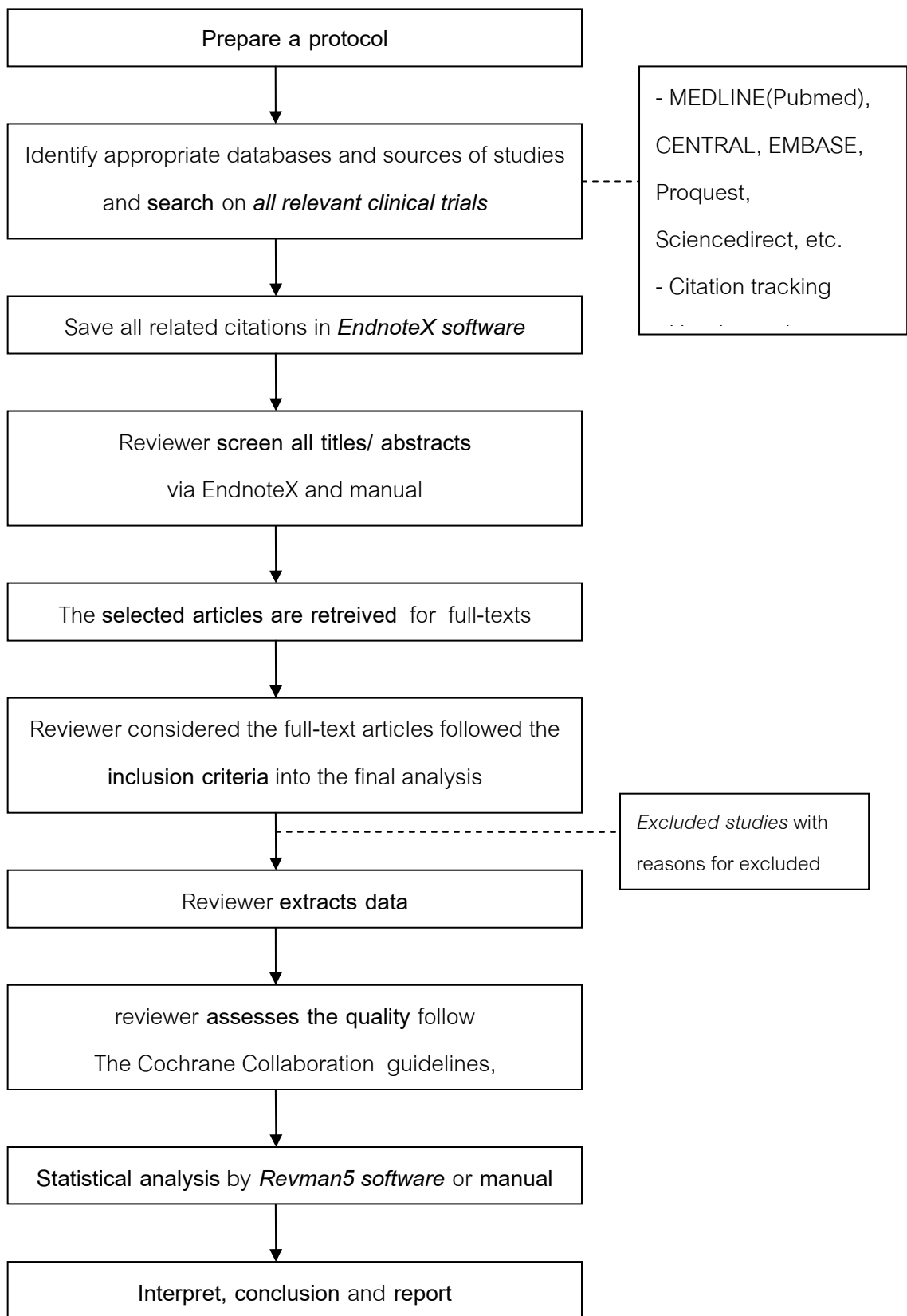
- Review Manager (RevMan version 5) ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมถึงการคำนวณทางสถิติ ซึ่งจัดทำโดย The Cochrane Collaboration

- EndnoteX (trial version) ใช้ในการจัดการบรรณานุกรม

ขั้นตอนการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ดำเนินการตามขั้นตอนของการวิจัยแบบ systematic review และ meta-analysis ดังนี้

1. การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง
2. การกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย
3. การประเมินคุณภาพงานวิจัย
4. การสกัดข้อมูล
5. การวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมได้ด้วยวิธีการทางสถิติ
6. การสรุปและรายงานผลการวิจัย



ภาพประกอบ 8 แผนภาพสรุปขั้นตอนการวิจัย

1. การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Searching for relevant studies)

การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องโดยพยายามสืบค้นจากแหล่งข้อมูลทางการแพทย์จากหลายๆ ช่องทาง เพื่อให้ได้งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับคำถามการวิจัยจำนวนมากที่สุด โดยอาศัยช่องทางต่างๆ ดังนี้

1.1 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่

1. CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials)

ทาง <http://www.thecochranelibrary.com>

2. MEDLINE (Pubmed) ทาง <http://www.pubmed.gov>

3. EMBASE ทาง www.info.embase.com

4. ฐานข้อมูลที่มีใช้ในประเทศ (Regional databases) ได้แก่ Science-direct ผ่านฐานข้อมูลออนไลน์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (www.swu.ac.th) และฐานข้อมูลสถาบันการศึกษาหรือหน่วยงานอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

ตัวอย่างวิธีสืบค้น

1.1.1 ฐานข้อมูล Medline (PUBMED) : ตั้งแต่ค.ศ.1966

สืบค้นโดยใช้ text word

(seborrh* [tiab] AND (dermatitis[tiab] OR eczema[tiab]))AND

(treatment [tiab] OR therapy[tiab])

Limit clinical trials, humans

สืบค้นโดยใช้ MeSH

"Seborrheic dermatitis"(51) AND treatment[sh]

Limit clinical trial, humans

1.1.2 CENTRAL

สืบค้นโดยใช้ MeSH

#1 MeSH descriptor Seborrheic Dermatitis explode all trees

#2 seborrheic near dermatitis

#3 seborrheic near eczema

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 MeSH descriptor Treatment explode all trees

#6 #4 AND #5

1.2 เอกสารอ้างอิง และบรรณานุกรม

จากงานวิจัยที่สืบค้นได้จากข้อ 1.1 นำเอกสารอ้างอิงที่ระบุไว้ด้านท้ายมาพิจารณา หัวข้อเรื่องที่น่าคิดว่าเกี่ยวข้องกับก็นำบรรณานุกรมนั้นมาสืบค้นหางานวิจัยต้นฉบับ ซึ่งสามารถค้นได้จากฐานข้อมูลต่างๆ หรือผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์สำหรับสืบค้นบรรณานุกรม ได้แก่ SciSearch (scientific.thomson.com/products/sci/)

1.3 การค้นหาเองด้วยมือ

โดยการสืบค้นวารสาร รายงานการประชุม หนังสือหรือเอกสารที่เกี่ยวข้องจากห้องสมุดของสถาบันศึกษาหรือหน่วยงานต่างๆ โดยผ่านทางบัตรหัวเรื่อง, ชื่อผู้แต่ง

1.4 งานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสารภาษาต่างประเทศ (grey literature)

สืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของ grey literature เช่น SIGLE (international.inist.fr/article55.html) และสอบถามจากแพทย์ที่รู้จักหลายๆ ท่านที่ทำงานในหน่วยงานอื่นที่มีการทำงานวิจัย

1.5 บทความย่อจากงานประชุมสัมมนาต่างๆ

สืบค้นจากเอกสารประกอบการประชุม เช่น การประชุมใหญ่สามัญประจำปีของสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย หรือจากวารสารของสมาคมฯ ทั้งนี้อาจจะได้จากการเข้าร่วมประชุมด้วยตนเอง

1.6 ข้อมูลงานวิจัยที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา

หรืองานวิจัยที่ไม่เคยได้ตีพิมพ์ ได้แก่ งานปริญญาานิพนธ์ วิทยานิพนธ์ งานวิจัยจากโรงเรียนแพทย์หรือหน่วยงานทางการแพทย์ เป็นต้น สามารถได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ได้เช่นกัน เช่น www.ClinicalTrials.gov หรือ www.nottingham.ac.uk/ongoingskintrials เป็นต้น

1.7 สอบถามจากผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้นๆ

แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับผื่นผิวหนังอักเสบทั้งในประเทศและต่างประเทศที่รู้จัก เป็นส่วนตัว หรือเป็นที่รู้จักกันดีในสาขานั้นๆ หรือจากรายชื่อผู้นิพนธ์ อาจผ่านทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ หรือเขียนจดหมายถึงโดยตรง

1.8 ข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิต

งานวิจัยของบริษัทผู้ผลิตยาที่ใช้รักษาโรคซึบอริคเดอมาไตติสซึ่งหาได้จาก website ของบริษัทนั้นๆ หรือสอบถามจากตัวแทนของบริษัท

การสืบค้นในทุกฐานข้อมูลและทุกช่องทางดังที่กล่าวข้างต้นจะมีการบันทึกข้อมูล การสืบค้น ได้แก่ วันที่สืบค้น ชื่อฐานข้อมูลหรือช่องทางที่ใช้ คำสืบค้น เป็นต้น

หลังจากสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลทั้งหมดแล้วจะใช้โปรแกรม EndnoteX ช่วยในการจัดการเกี่ยวกับบรรณานุกรมของข้อมูลทั้งหมดที่สืบค้นได้

2. การคัดเลือกงานวิจัย (Study inclusion)

จากงานวิจัยทั้งหมดที่สืบค้นได้ จะนำมาคัดเลือกโดยผ่านขั้นตอนต่างๆ ดังนี้

2.1 นำข้อมูลงานวิจัยแต่ละฉบับมาคัดกรอง โดยสามารถดึงข้อมูลออกมาจากโปรแกรม EndnoteX ซึ่งระบุข้อมูลสั้นๆ ได้แก่ชื่อเรื่อง ชื่อผู้แต่ง ปีพ.ศ. ชื่อวารสารและบทคัดย่อ (ภาคผนวก1) เพื่อคัดกรองเฉพาะงานวิจัยปฐมภูมิที่เกี่ยวข้อง และป้องกันการเก็บข้อมูลงานวิจัยซ้ำซ้อน หากข้อมูลที่ได้จากบทคัดย่อยังไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นงานวิจัยที่ต้องการหรือไม่ ให้สืบค้นงานวิจัยฉบับเต็มหรือสอบถามไปยังผู้วิจัยโดยตรง

2.2 ผู้วิจัยทำการคัดกรองงานวิจัยจากข้อ 1 เฉพาะที่เกี่ยวข้องกับหัวข้อวิจัย หากงานวิจัยฉบับใดที่ไม่ชัดเจน จะขอความเห็นจากผู้วิจัยท่านที่ 2 เมื่อได้ข้อสรุปแล้วให้บันทึกจำนวนงานวิจัยที่ผ่านการคัดกรอง

2.3 สืบค้นงานวิจัยฉบับเต็มของงานวิจัยที่ผ่านการคัดกรอง

2.4 ผู้วิจัยอ่านงานวิจัยฉบับเต็ม บันทึกข้อมูลที่จำเป็นในแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก 2) และคัดเลือกงานวิจัยโดยพิจารณาตาม inclusion และ exclusion criteria ดังนี้

Inclusion criteria งานวิจัยที่

1. เป็นงานวิจัยชนิด randomized controlled trial
2. รายงานผลการศึกษาดังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2503 - ตุลาคม 2551 (ค.ศ.1960-October 2008)
3. ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคซึบอริคเดอมาไตติส โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง
4. มีการแทรกแซงโดยใช้ยาทาภายนอกทุกรูปแบบ โดยเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาทาภายนอกชนิดอื่น
5. ไม่จำกัดภาษา

Exclusion criteria งานวิจัยที่

1. ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ติดเชื้อ HIV, รับประทานยากภูมิคุ้มกัน
 2. ศึกษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น โรคพาร์กินสัน, โรคหลอดเลือดสมอง
 3. ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคซีบอเวอิคเดอมาไตติสที่หนังศีรษะ
- 2.5 วันที่ผลการคัดเลือกงานวิจัย ได้แก่ จำนวนงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์ เหตุผลที่คัดออกจากการศึกษา

3. การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment)

นำงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์ตาม inclusion criteria มาประเมินคุณภาพงานวิจัย ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่เป็นมาตรฐานสำหรับการพิจารณาคุณภาพของงานวิจัยปฐมภูมิประเภท randomised controlled trial แต่ส่วนใหญ่จะอาศัยคำถามหลายข้อประกอบกัน (composite scale) เพื่อให้ครอบคลุมทั้ง internal และ external validity

ในการศึกษาครั้งนี้จะอาศัยแนวทางของ The Cochrane Collaboration⁽⁹²⁾ โดยจะมีการประเมิน 6 หัวข้อหลัก (รายละเอียดในภาคผนวก 3) แต่ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยได้แบ่งเป็น 7 ข้อเพื่อให้มีความชัดเจนในการประเมิน ดังนี้

1. Sequence generation
2. Allocation concealment
3. Blinding of participants
4. Blinding of investigators
5. Incomplete outcome data
6. Selective outcome reporting
7. Other sources of bias

ผู้วิจัยจะประเมินงานวิจัยฉบับเต็มแต่ละฉบับตามแนวทางการประเมินในหัวข้อต่างๆ โดยละเอียด โดยจะปกปิดชื่อวารสาร เพื่อป้องกันการเกิดอคติ และจัดกลุ่มตามระดับคุณภาพโดยอาศัยเกณฑ์ดังตาราง

ตาราง 2 เกณฑ์การจัดระดับคุณภาพการศึกษา

คุณภาพการศึกษา	Yes ในข้อ 1-4		Yes ในข้อ 5-7
สูง (High)	≥ 3 ข้อ	ร่วมกับ	≥ 1 ข้อ
ปานกลาง (Medium)	3 ข้อ	ร่วมกับ	ไม่มี
	หรือ 2 ข้อ	ร่วมกับ	≥ 1 ข้อ
ต่ำ (Low)	≤ 1 ข้อ	ร่วมกับ	≥ 2 ข้อ
ต่ำมาก (Very low)	≤ 1 ข้อ	ร่วมกับ	≤ 1 ข้อ

เกณฑ์การจัดกลุ่มนี้ผู้วิจัยได้พิจารณาจากความสำคัญของหัวข้อประเมินที่คาดว่าจะทำให้เกิดอคติในงานวิจัย โดยเห็นว่าในการประเมินจากคำถามหลัก 4 ประเด็นแรกมีความสำคัญมากกว่าในประเด็นคำถามที่ 5-7 เนื่องจากอยู่ในขั้นตอนของวิธีการศึกษาและทำให้เกิดอคติต่องานวิจัยได้สูง

หากพบปัญหาในการประเมิน จะปรึกษาผู้เชี่ยวชาญให้ช่วยตัดสินใจเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ปราศจากอคติ

งานวิจัยชิ้นใดที่มีการรายงานข้อมูลไม่ครบถ้วน จะต้องพยายามหาข้อมูลให้ครบถ้วน เช่น สอบถามไปยังผู้ทำการศึกษาโดยตรง หากไม่ได้รับคำตอบจะไม่สรุปเอาเอง แต่จะตัดสินใจว่าข้อมูลไม่ชัดเจน

4. การสกัดข้อมูล (Data Extraction)

ในขั้นตอนนี้จะมีการจัดทำแบบบันทึกข้อมูล [data extraction forms, (ภาคผนวก 4)] ซึ่งประกอบไปด้วยหัวข้อหลักๆ ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไป : ชื่อผู้แต่ง ปีค.ศ. ที่ตีพิมพ์หรือที่ทำการศึกษา
2. ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย
 - เกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกจากการวิจัย
 - ประชากรและสถานที่ที่ทำการวิจัย
 - วิธีการวิจัย
 - การแทรกแซง
 - ผลลัพธ์ที่ต้องการวัด และวิธีการวัด
 - การวิเคราะห์ผล
 - ผลการศึกษา

ผู้วิจัยกรอกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล และตรวจสอบข้อมูลทั้งหมด หากมีความไม่ชัดเจนของข้อมูล ให้ปรึกษาผู้วิจัยท่านที่ 2 ก่อนที่จะบันทึกข้อมูลลงในฐานข้อมูลโดยผู้วิจัยท่านเดียวกับที่ตรวจสอบข้อมูล

5. การวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูลวิธีการทางสถิติ (Statistical synthesis and analysis)

อาศัยแนวทางของ The Cochrane Collaboration จาก The Cochrane Handbook 2008⁽⁹³⁾ ดังนี้

5.1 Funnel Plot

เพื่อประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) ของงานวิจัยทั้งหมดที่รวบรวมมาได้ เป็นการสร้างกราฟที่เกิดจากการ plot ระหว่างขนาดของตัวอย่างและ relative risk (ภาคผนวก 5) สามารถประเมิน publication bias ได้จากกราฟ

5.2 พารามิเตอร์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ข้อมูล

ได้แก่ Relative Risk (Risk Ratio หรือ Rate Ratio, RR) ใช้ในกรณีที่มีเปรียบเทียบข้อมูลผลการรักษาจาก 2 กลุ่ม จะบอกถึงโอกาสในการเกิดเหตุการณ์กับผู้ป่วยซึ่งเป็นผลจากยาที่สนใจศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม หากมีค่าเท่ากับ 1 แสดงว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม

5.3 การทดสอบความแตกต่างของผลการศึกษาระหว่างงานวิจัยแต่ละฉบับ (test of heterogeneity) มี 3 วิธี ได้แก่

5.3.1 Q-statistic หรือ Cochrane statistic ซึ่งมีการกระจายตัวแบบ χ^2 test ที่ degree of freedom เท่า k-1 (k=จำนวนงานวิจัยที่จะนำผลมารวมกัน) แล้วทดสอบ null hypothesis โดยกำหนดค่านัยสำคัญที่ 0.1

5.3.2 Percentage of inconsistency index (I^2) ดัชนีความไม่สอดคล้องของผลการศึกษา ถ้ามากแสดงว่าไม่สอดคล้องกันมาก ดังนี้

- 0-40% might not be important
- 30-60% may represent moderate heterogeneity
- 50-90% may represent substantial heterogeneity
- 75-100% considerable heterogeneity

5.3.3 Graphically หรือการดูด้วยสายตา โดยพิจารณา Forest plot หากพบผลการศึกษาไปในทิศทางตรงกันข้ามแสดงว่าน่าจะเกิด heterogeneity

5.4 การรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) (ภาคผนวก 6)

วิธีการ pooled estimate มี 2 วิธี ได้แก่

5.4.1 Fixed effects model ใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาในกรณีที่ไม่พบ heterogeneity โดยจะใช้ค่าความแปรปรวนในแต่ละการศึกษามาคำนวณ ในการศึกษานี้จะใช้ Mantel-Haenszel เนื่องจากเหมาะกับการรวม RR จากผลงานวิจัยจำนวนมาก แต่เป็นงานวิจัยขนาดเล็ก

5.4.2 Random effects model ใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาในกรณีที่พบ heterogeneity โดยใช้ค่าความแปรปรวนทั้งในแต่ละการศึกษา และระหว่างการศึกษา โดยใช้ DerSimonian-Laird model

การ pooled estimate ผลลัพธ์จากการศึกษาทั้งหมดในงานวิจัยครั้งนี้ จะอาศัยวิธีการทางสถิติ ดังนี้

- Heterogeneity among trials กำหนดค่า $\alpha < 0.1$
- ใช้ Fixed effect model ในการ pooled data
- หากพบ heterogeneity จะต้องหาสาเหตุ และตัดการศึกษาที่เป็นสาเหตุออกจากการวิเคราะห์ หลังจากนั้นทำการ Pooled estimate ใหม่ โดยใช้ fixed effect model เช่นเดิม
- กรณีที่ไม่สามารถหาสาเหตุของ heterogeneity (ไม่พบความแตกต่างของการศึกษาไม่ว่าในแง่มุมใดๆ) จะใช้ random effect model แทน

5.5 การแสดงผลของ meta-analysis

เป็นการแสดงผลจากการวิเคราะห์จาก Pooled estimate ในรูปกราฟ “Forest plot” ซึ่งแสดงค่าของ RR จะแสดงเป็นค่ากลาง และช่วงความเชื่อมั่น (CI) = 95 % (ภาคผนวก 7)

5.6 การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) (ภาคผนวก 8)

เป็นวิธีการตรวจสอบว่าผลรวมที่ได้จากการทำ meta-analysis มีความมั่นคง (robust) มากน้อยเพียงใด ซึ่งทำได้โดยการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนด กระบวนการในการรวบรวมและสังเคราะห์ผลการวิจัย หรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลไปในลักษณะต่างๆ แล้วทำการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละ

ลักษณะใหม่ จากนั้นนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ใหม่เปรียบเทียบกับผลที่ได้ในตอนแรกว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ วิธีการนี้จะบอกได้ว่าข้อสรุปที่ได้มีความมั่นคงเพียงใด หากผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างกัน แสดงว่าลักษณะของตัวแปรที่เราเปลี่ยนไปนั้นไม่มีผลกระทบต่อผลของ meta-analysis ที่เราวิเคราะห์ได้ เช่นถ้ารวมผลการวิจัยที่ได้จากการศึกษาแบบ open-label study จะทำให้ผลการวิเคราะห์เปลี่ยนแปลงหรือไม่

5.7 การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) (ภาคผนวก 9)

โดยแยกงานวิจัยที่มีลักษณะใกล้เคียงกันออกเป็นกลุ่มย่อยๆ และทำการวิเคราะห์ผลแต่ละกลุ่มแยกกัน

ใช้ในกรณีที่ผลของงานวิจัยที่รวบรวมมานั้นมีความแตกต่างกันเนื่องจากสาเหตุอื่นๆ นอกเหนือไปจากความคลาดเคลื่อนแบบสุ่ม (random error) เช่น การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ระยะเวลาในการศึกษา ตัววัดผล จะต้องทำ subgroup analysis เพื่อค้นหาสาเหตุของความแตกต่างในผลการวิจัย เช่น แยกวิเคราะห์ระหว่างเพศชายหรือหญิง

6. การสรุปและรายงานผลการศึกษา

การรายงานผลการศึกษารายงานในรูปแบบของปริญญาพันธของนิสิตปริญาโท โดยอาศัยแนวทางการรายงานผลของ QUOROM guideline (The Quality Of Reporting Of Meta-analysis) (ภาคผนวก 10)

บทที่ 4 ผลการวิจัย

1. ผลการสืบค้นข้อมูล

ผู้วิจัยได้ทำการสืบค้นข้อมูลจากแหล่งต่างๆ สรุปผลได้ดังตาราง

ตาราง 3 ผลการสืบค้นข้อมูลจากแหล่งข้อมูลต่างๆ

แหล่งข้อมูล	จำนวนการศึกษาที่พบ
ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์	1020
เอกสารอ้างอิงของการศึกษาที่ค้นได้	58
งานวิจัยในประเทศหรือปริญานิพนธ์	2
งานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์	2
บทความจากงานประชุมต่างๆ	0
งานวิจัยที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา	5
การสอบถามจากผู้เชี่ยวชาญ	1
จากบริษัทผู้ผลิต	7
รวม	1095

1.1 ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

การสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ต่างๆ ในการศึกษาครั้งนี้ มีฐานข้อมูลในประเทศอีกหลายแหล่งซึ่งสามารถเข้าไปสืบค้นได้เพิ่มเติมจากที่กำหนดไว้ รายละเอียดของฐานข้อมูล คำสืบค้น และจำนวนการศึกษาที่พบ แสดงดังตาราง

ตาราง 4 ผลการสืบค้นการศึกษาจากฐานข้อมูลต่างๆ พร้อมคำสืบค้น

ฐานข้อมูล	คำสืบค้น	จำนวน
The Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL) [www.thecochranelibrary.com]	"MeSH descriptor Dermatitis, Seborrheic explode all trees with qualifier: DT	107
MEDLINE via Pubmed [www.pubmed.com]	"Dermatitis, Seborrheic"[Mesh] AND ("Clinical Trial "[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial "[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms]	169
Science-direct [http://www.sciencedirect.com]	TITLE-ABSTR-KEY(seborrheic dermatitis) and treatment	118
Academic Search Complete plus CINHAL with full text via EBSCO [http://web.ebscohost.com/ehost/]	Search term : "seborrheic dermatitis" AND "treatment" Search modes : find all my search term	98
Scopus [www.scopus.com]	(TITLE-ABS-KEY ("seborrheic dermatitis") AND TITLE-ABS-KEY (random*))	153
Spingerlink: e-journal [http://www.spingerlink.com]	(all words) > "seborrheic dermatitis" Content type > journal articles	121
ISI Web of knowledge [http://apps.isiknowledge.com]	topic = ("seborrh* dermatitis") AND Topic = (trial)	68
Proquest [http://proquest.umi.com/]	ENHAI(seborrheic dermatitis) AND (trial) AND (treatment)	161
OPEN SIGLE [http://opensigle.inist.fr]	seborrheic	2
ClinicalTrials.gov [http://clinicaltrials.gov]	"seborrheic dermatitis"	5
ฐานข้อมูลวิจัยไทย [http://www.thairesearch.in.th/]	"ผิวหนัง" ค้นหาตาม บทความย่อ	18
	รวม	1020

ฐานข้อมูลที่คาดว่าจะใช้สืบค้นข้อมูล แต่ไม่สามารถเข้าสืบค้นได้ เนื่องจากไม่มีบริการภายในประเทศ ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการเข้าใช้ฐานข้อมูล ได้แก่ www.info.embase.com และ www.scientific.thomson.com/products/sci/

1.2 เอกสารอ้างอิง และบรรณานุกรม

พบการศึกษาทั้งหมด 50 ฉบับ ได้จากเอกสารอ้างอิงของการศึกษาทั้งที่เข้าเกณฑ์และไม่เข้าเกณฑ์ทั้งหมดที่สืบค้นได้

1.3 การค้นหาด้วยตนเอง

พบการศึกษาที่เข้าเกณฑ์ 4 ฉบับ สองฉบับแรกเป็นปริทัศน์นิพนธ์ของนิสิตปริญญาโทสาขาวิชาตจวิทยาได้จากห้องสมุดมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ฉบับที่ 1 ได้แล้วเสร็จในปี 2550 ฉบับที่ 2 กำลังดำเนินการอยู่จะแล้วเสร็จในเดือนมีนาคม 2552 ส่วนอีก 2 ฉบับเป็นงานวิจัยในโรงพยาบาลซึ่งสังกัดคณะแพทยศาสตร์ที่ตีพิมพ์ในวารสารภายในประเทศตีพิมพ์ในประเทศ ซึ่งสืบค้นได้จากห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.4 งานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสาร (gray literature)

สืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ OPEN SIGLE พบการศึกษา 2 ฉบับ

1.5 บทคัดย่อจากงานประชุมสัมมนาต่าง ๆ

พบตีพิมพ์ในรูปแบบของ supplement ซึ่งจะไม่นำเข้าสู่งานวิจัยนี้ เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอที่จะนำมาวิเคราะห์ได้

1.6 ข้อมูลงานวิจัยที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา

จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ www.ClinicalTrials.gov พบการศึกษาจำนวน 5 ฉบับ เป็นการศึกษาที่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทยาผู้ผลิตทั้งหมด การศึกษาที่เสร็จสิ้นแล้ว 2 ฉบับ ไม่เข้าเกณฑ์ 2 ฉบับ ที่เข้าเกณฑ์ 1 ฉบับ และได้จากแพทย์ผู้ร่วมงานเป็นงานวิจัยเพื่อทำปริทัศน์นิพนธ์ 1 ฉบับ

1.7 สอบถามจากผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้น ๆ

ในประเทศไทยไม่พบข้อมูลเพิ่มเติม ส่วนผู้เชี่ยวชาญต่างประเทศมีการติดต่อไปแต่ยังไม่ได้รับการตอบกลับ

1.8 ข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิต

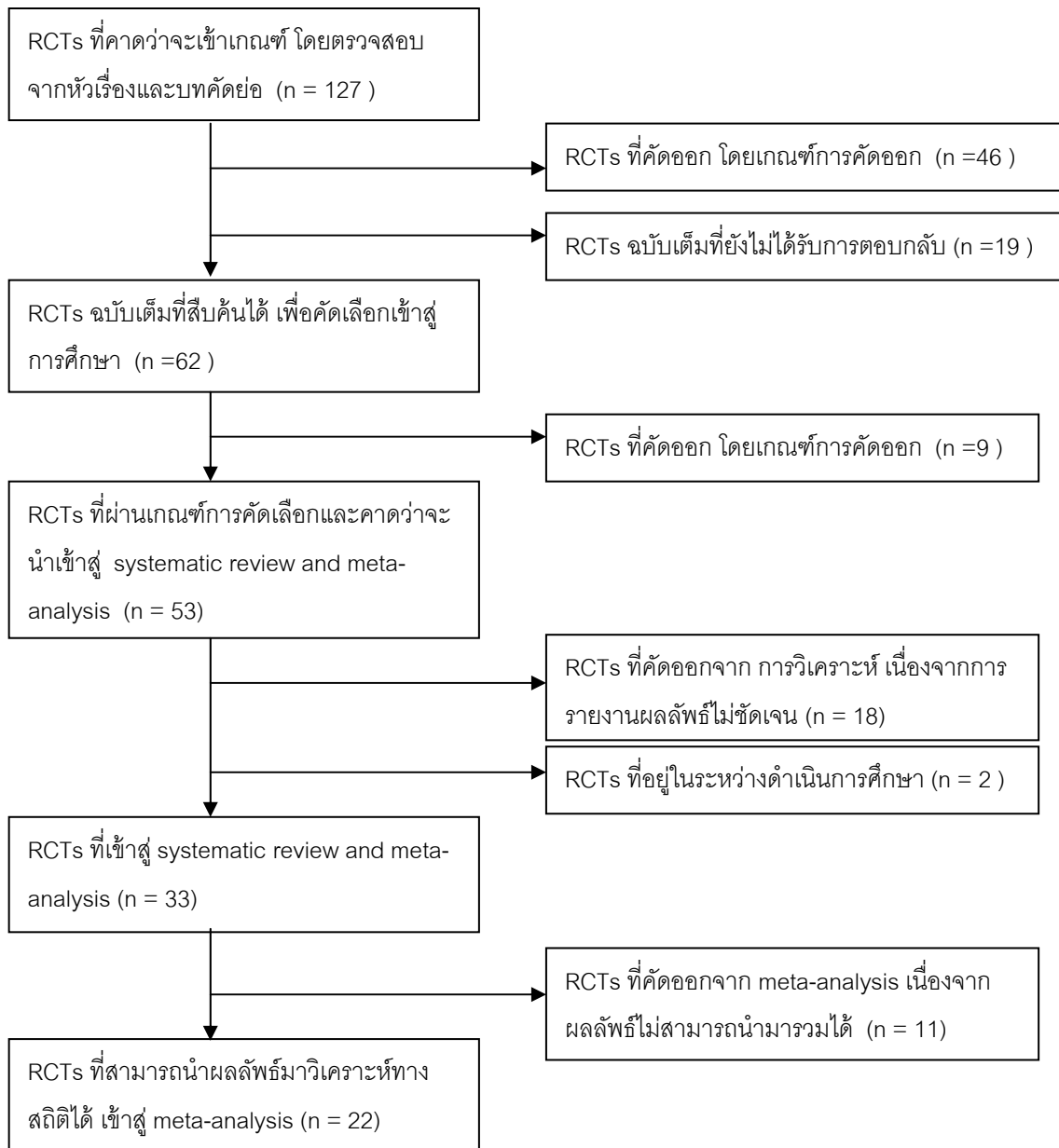
พบการศึกษา 1 ฉบับ จากการสืบค้นโดยใช้ชื่อโรคเพื่อหาชื่อผลิตภัณฑ์ผ่านข้อมูลออนไลน์ และได้ขอข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิต แต่ไม่ได้รับการตอบกลับ

งานวิจัยภาษาต่างประเทศที่พบส่วนใหญ่เป็นภาษาเยอรมัน รองลงมาได้แก่ ภาษาฝรั่งเศส ภาษาอิตาลี ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการแปลเป็นภาษาอังกฤษด้วยตัวเองโดยใช้โปรแกรมแปลภาษาจากแหล่งข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (www.googletranslate.com)

การศึกษาที่รวบรวมได้จากทุกแหล่งข้อมูลทั้งหมดจำนวน 1095 ฉบับ การศึกษาที่ซ้ำกันบางส่วนจะคัดออกโดยใช้โปรแกรม EndnoteX (trial version) เฉพาะข้อมูลจากฐานข้อมูลที่สามารถนำเข้าโปรแกรมได้ ได้แก่ Pubmed, Science-direct, Proquest Medical Library, ISI web of knowledge รวมการศึกษาทั้งหมด 516 ฉบับ ถูกคัดการศึกษาที่ซ้ำซ้อนออกเหลือ 444 ฉบับ ส่วนอีก 504 ฉบับได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์อื่นซึ่งไม่สามารถนำเข้าโปรแกรม EndnoteX (trial version) ได้ ดังนั้นจะเหลือการศึกษาที่ได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งหมด 948 ฉบับ

จากนั้นผู้วิจัยจึงนำการศึกษาจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ 948 ฉบับรวมกับการศึกษาที่ได้จากแหล่งข้อมูลอื่นๆ รวม 1009 ฉบับมาคัดกรองด้วยตนเองโดยตรวจสอบการศึกษาที่ซ้ำกันและคัดออกพร้อมกับพิจารณาหัวเรื่องโดยอาศัยเกณฑ์การคัดออก จะเหลือการศึกษา 127 ฉบับ นำมาก็คัดกรองต่อโดยพิจารณาจากหัวเรื่องและบทคัดย่ออีกครั้ง ขั้นตอนนี้มีการศึกษาถูกคัดออก 46 ฉบับ จากนั้นจึงนำไปหารายงานการศึกษาฉบับเต็ม ซึ่งรวบรวมได้ทั้งหมด 62 ฉบับ ส่วนอีก 19 ฉบับนั้นยังรองานวิจัยฉบับเต็มจากผู้ทำการศึกษาหรือบริษัทผู้ผลิต จากงานวิจัยฉบับเต็มได้คัดกรองอีกครั้งโดยเกณฑ์การคัดเข้าสู่การศึกษา เหลืองานวิจัย 53 ฉบับที่คาดว่าจะนำมาวิเคราะห์ หลังจากอ่านข้อมูลโดยละเอียดพบว่างานวิจัย 18 ฉบับไม่ได้รายงานผลลัพธ์ไว้อย่างชัดเจน และอีก 2 ฉบับอยู่ในระหว่างดำเนินการศึกษา จึงเหลือการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยครั้งนี้ 33 ฉบับ หลังจากการสกัดข้อมูลแล้วพบงานวิจัย 11 ฉบับที่การรายงานผลลัพธ์ไม่สามารถนำมารวมกับผลลัพธ์ของการศึกษาอื่นๆ ได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ในขั้นตอนของ meta-analysis รวม 22 ฉบับ

ขั้นตอนต่างๆ ที่แสดงการคัดกรองการศึกษา ตั้งแต่การสืบค้นจนกระทั่งได้การศึกษาที่เข้าเกณฑ์นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ สามารถสรุป ได้ดังแผนภาพ



RCTs = randomized controlled trial

ภาพประกอบ 9 แผนภาพสรุปผลการสืบค้นและคัดกรองการศึกษาที่เกี่ยวข้องทั้งหมด

2. ผลการคัดเลือกการศึกษาที่เข้าเกณฑ์

จากการสืบค้นพบการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria) จำนวน 53 ฉบับ ในจำนวนนี้เป็นการศึกษาที่อยู่ในระหว่างดำเนินการ 2 ฉบับ และเป็นการศึกษาที่คัดออกเนื่องจากผลการศึกษาไม่เป็นไปตามที่กำหนด 18 ฉบับ เหลือการศึกษาที่เข้าสู่ขั้นตอนของ systematic review (data extraction และ quality assessment) ทั้งหมด 33 ฉบับ จำนวนผู้ป่วยรวมทั้งหมด 3825 คน เมื่อเข้าสู่ขั้นตอนของ meta-analysis มีการศึกษา 11 ฉบับถูกคัดออก เนื่องจากการรายงานผลลัพธ์ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดจึงไม่สามารถนำมารวมได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาที่เข้าสู่ meta-analysis รวม 22 ฉบับ การคัดกรองแต่ละขั้นตอนได้แจกแจงรายละเอียดตามกลุ่มยาดังตาราง 5

ตาราง 5 จำนวนการศึกษาที่ผ่านการคัดกรองในแต่ละขั้นตอนจำแนกตามกลุ่มยา

ขั้นตอน	จำนวนการศึกษาที่พบ (ฉบับ)			
	ยาต้านเชื้อรา	ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์	ยาทาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน	ยาทาในกลุ่มอื่นๆ
RCT ที่เข้าเกณฑ์	21	28	5	12
RCT ที่อยู่ระหว่างศึกษา	-1	-1	-1	-1
คัดออกจาก systemic review	-1	--14	0	-6
เข้าสู่ Systematic review	19	13	4	5
คัดออกจาก meta-analysis	-5	-3	-1	-4
เข้าสู่ Meta-analysis	14	10	3	1

หมายเหตุ เครื่องหมายลบข้างหน้าตัวเลขหมายถึงจำนวนที่คัดออก

การศึกษาที่คัดเลือกเข้าสู่วิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบทั้งหมด 33 ฉบับ ตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 1972 ถึง ค.ศ. 2008

รูปแบบของการศึกษาทั้งหมดเป็น randomized controlled trial และส่วนใหญ่มีการปกปิดแบบ double-blind (28/33, 85%) มี single-blind (3/33) และ open-label (2/33) ไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยรายเดียวกัน (within-patient study, ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิด และเปรียบเทียบโดยให้ยาที่ตำแหน่งต่างกันของร่างกาย) ที่เข้าเกณฑ์การศึกษา

การศึกษาทั้งหมดเป็นแบบ parallel group ส่วนแบบ cross-over นั้นพบเพียง 2 ฉบับซึ่งได้คัดออกก่อนที่จะนำมาวิเคราะห์ข้อมูลในขั้นตอนของ systematic review เนื่องจากไม่ได้รายงานผลลัพธ์หลังจบการศึกษาระยะแรกก่อนสลับกลุ่ม (รายละเอียดแสดงในหัวข้อการศึกษาที่คัดออก)

การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาของการศึกษาทั้งหมดที่พบจะไม่มีกำกัดเพศของ ผู้เข้าร่วมการศึกษา อายุอยู่ระหว่าง 15-78 ปี มีการศึกษา 3 ชั้นปีที่ศึกษาในทารกแต่ไม่เข้าเกณฑ์ การวินิจฉัยโรคซีบอโรคเดอมาไตติสในทุกการศึกษาอาศัยอาการทางคลินิก ตำแหน่งของผื่นที่เป็นมีทั้งที่ ใบหน้า ลำตัว อาจมีหรือไม่มีผื่นที่หนังศีรษะ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีตั้งแต่ 20 ราย จนถึง 847 ราย ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 40-60 ราย มีการศึกษา 5 ชั้นปีที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่าหรือ เท่ากับ 30 ราย และ 7 ชั้นปีที่ผู้เข้าร่วมการศึกษามากกว่า 100 ราย ระยะเวลาการศึกษาอยู่ใน ระหว่าง 1 สัปดาห์จนถึง 5 เดือน ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 3-8 สัปดาห์ การศึกษาที่ใช้เวลามากกว่า 8 สัปดาห์เนื่องจากต้องการประเมินประสิทธิภาพในแง่การควบคุมอาการหลังจากผื่นหายและติดตาม ผู้ป่วยเพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรค

ยาทาภายนอกที่มีการศึกษาจำนวนมากมี 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ยาต้านเชื้อรา ยาคอร์ติโคสเต อรอยด์ ส่วนยาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน และยากลุ่มลิเทียมมีการศึกษาไม่มากนัก (อย่างละ 4 ชั้นปี) ยาอื่นๆ นั้นมีการศึกษาเพียงชนิดละ 1 ชั้นปี การเปรียบเทียบประสิทธิภาพส่วนใหญ่จะใช้ยาหลอกเป็น กลุ่มควบคุมซึ่งมีทั้งหมด 19 ชั้นปี อีก 14 ชั้นปีเป็นการเปรียบเทียบกับตัวยาที่ออกฤทธิ์ สามารถแจกแจงตามกลุ่มยาได้ดังตาราง

ตาราง 6 จำนวนการศึกษาและจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่การวิเคราะห์จำแนกตามกลุ่มยา

ชนิดของยาทาภายนอก	จำนวนการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยรวมทั้งหมด
ยาต้านเชื้อรา เปรียบเทียบกับ		
- ยาหลอก	12	2008
- ยาต้านเชื้อรา	2	348
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	4	217
- ยากลุ่มอื่น	1	288
รวม	19	2861
ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เปรียบเทียบกับ		
- ยาหลอก	2	323
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	4	156
- ยาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน	3	142
รวม	9	621

ตาราง 6 (ต่อ)

ชนิดของยาทาภายนอก	จำนวนการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยรวมทั้งหมด
ยาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน เปรียบเทียบกับ		
- ยาหลอก	1	94
ยากลุ่มอื่น เปรียบเทียบกับ		
- ยาหลอก	4	249
รวมทั้งหมด	33	3825

จากตารางข้างต้นจะเห็นได้ว่ายากลุ่มที่มีการศึกษามากที่สุดได้แก่ยาต้านเชื้อรา (19/33, 57%) มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 2861 ราย รองลงมาได้แก่ยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ (13/33, 39%) ผู้เข้าร่วมการศึกษา 838 ราย

3. ผลการศึกษาที่คัดออกจากการศึกษา

การศึกษาที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 53 ฉบับ เมื่อนำมาคัดกรองจากข้อมูลการศึกษาฉบับเต็ม พบการศึกษา 18 ฉบับที่ต้องคัดออกก่อนนำเข้าสู่การศึกษา เนื่องจากข้อมูลไม่ชัดเจน ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้ และมี 13 ฉบับที่สามารถนำมาวิเคราะห์ผลได้ในขั้นตอนของ systematic review แต่ไม่สามารถวิเคราะห์ในขั้นตอนของ meta-analysis ได้ เนื่องจากการรายงานผลลัพธ์ไม่ตรงตามวัตถุประสงค์จึงไม่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติได้

3.1 การศึกษาที่คัดออกก่อนนำเข้าสู่ systematic review

มีทั้งหมด 18 ฉบับ สามารถแบ่งเป็นกลุ่มตามสาเหตุที่คัดออกดังตาราง

ตาราง 7 การศึกษาที่ถูกคัดออกจำแนกตามสาเหตุของการคัดออก

ผลการศึกษารวมผลลัพธ์ของโรคผิวหนังอักเสบหลายชนิด

Christiansen J.V. 1977

Freeman S. 2002

Lundell E. 1975

Meenan F.O.C. 1972

Nolting V.S. 1983

Rosenberg E.W. 1971

Viglioglia P. 1990

ตาราง 7 (ต่อ)

การวัดผล/ผลลัพธ์อธิบายไม่ชัดเจน

Binder R. 1972

Bonnetblance JM. 1990

Parish L. C. 1972

Peter R.U. 1991

Reinhard W. 1974

Snyder BL. 1969

Tomoka M.T. 1973

มีผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสเพียงหนึ่งราย

Aertgeerts P. 1985

Nolting V.S. 1985

การศึกษาแบบ cross-over ที่ไม่แสดงผลลัพธ์หลังจบการศึกษาระยะแรก

Cuelenaere C. 1992

Efalith Multicenter Trial Group 1992

รายละเอียดเกี่ยวกับลักษณะของแต่ละการศึกษาที่คัดออก แสดงในภาคผนวก 12

3.2 การศึกษาที่คัดออกก่อนนำเข้าสู่ meta-analysis

การศึกษาที่คัดออกในขั้นตอนนี้มีทั้งหมด 11 ฉบับ เนื่องจากการรายงานผลลัพธ์ไม่ตรงตามที่ต้องการจึงไม่สามารถนำมารวมกับผลลัพธ์จากการศึกษาอื่นๆ ได้ ซึ่งสามารถแจกแจงตามสาเหตุที่คัดออกแสดงดังตาราง 8

ตาราง 8 การศึกษาที่คัดออกก่อนนำเข้าสู่ meta-analysis และสาเหตุที่คัดออก

การศึกษา	สาเหตุที่คัดออก
Parsad D. 2001	ไม่ระบุตัวเลขจำนวนผู้ป่วยที่ > 75% improvement รวมจำนวนผู้ป่วยทั้ง marked และ complete improvement (> 50% improvement)
Stratigos JD. 1988	รวมจำนวนผู้ป่วยทั้ง marked และ complete improvement (> 50% improvement)
Satrino RA. 1987	แสดงผลในรูปแบบกราฟ

ตาราง 8 (ต่อ)

การศึกษา	สาเหตุที่คัดออก
	ไม่สามารถแปลงค่าร้อยละเป็นจำนวนผู้ป่วยได้
Dreno B 2002	แสดงค่าเป็นร้อยละของผู้ป่วย แปลงเป็นจำนวนเต็มไม่ได้
Piérard GE 1991	แสดงค่าเป็นร้อยละของผู้ป่วย แปลงเป็นจำนวนเต็มไม่ได้
	ไม่สามารถแปลงผลลัพธ์เป็น % clinical improvement
Piérard-Franchimont C. 2002	เปรียบเทียบ mean reduction of severity score
Veraldi S. 2008	IGA score 0-1, แปลงเป็น % improvement ไม่ได้
Elewski B. 2006	IGA score 0-1, แปลงเป็น % improvement ไม่ได้
Veraldi S. 2008	IGA score 0-1, แปลงเป็น % improvement ไม่ได้
Wheatley D. 1982	ไม่มีผู้ป่วย ที่ Total score improvement > 75%
Rigoporous D. 2004	ไม่ได้รวมคะแนนเป็น total score
Vardy DA. 1999	ไม่ define “responder, substantial improvement”

ผู้วิจัยได้ทำการติดต่อไปยังผู้ทำการศึกษาหรือบริษัทผู้ผลิตเพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติม (รายละเอียดในหัวข้อการติดต่อผู้ดำเนินการศึกษา/บริษัทผู้ผลิต)

3.3 ผลการศึกษาที่อยู่ในระหว่างดำเนินการ

พบการศึกษา 2 ฉบับ เป็นของบริษัทผู้ผลิตยา 1 ฉบับ และปริณญาานิพนธ์ของนิสิตปริญญาโท มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร 1 ฉบับ มีรายละเอียดดังตาราง 9

ตาราง 9 ลักษณะของการศึกษาที่อยู่ในระหว่างดำเนินการ

การศึกษาที่ 1	
ชื่อเรื่อง	A 4 Week Randomized Double-Blind Parallel Group Active Comparator Controlled Study of Elidel® for the Treatment of Seborrheic Dermatitis
วิธีการศึกษา	Randomized Double-Blind Parallel Group Active Controlled Study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ผู้ป่วยอายุ ≥ 18 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคซีบอเรอิคเดอมาตาตติสที่ใบหน้า
การแทรกแซง	Elidel® (pimecrolimus) cream 1% versus ketoconazole cream 2%
ผลลัพธ์	การเปลี่ยนแปลงของ IGA score ในสัปดาห์แรกเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
วันที่เริ่มทำการศึกษา	มกราคม 2550

ตาราง 9 (ต่อ)

ข้อมูลผู้แต่ง	Joseph F Fowler Louisville, Kentucky, USA 40202 dermresearchmlh@msn.com
วันที่คาดว่าจะสิ้นสุด	ไม่ได้ระบุ
การศึกษาที่ 2	
ชื่อเรื่อง	การเปรียบเทียบประสิทธิผลของครีมเอ็นปาล์มโตอิลเททาโนลาไมด์และครีมไฮโดรคอร์ติโซนในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส
วิธีการศึกษา	Randomized Double-Blind Parallel Group Active Controlled Study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ผู้ป่วยอายุ ≥ 18 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสชนิดรุนแรง น้อยถึงปานกลาง
การแทรกแซง	ครีมเอ็นปาล์มโตอิลเททาโนลาไมด์ และ ครีมไฮโดรคอร์ติโซน
ผลลัพธ์	การหายของผื่น (ร้อยละของอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น)
วันที่เริ่มทำการศึกษา	กรกฎาคม 2551
ข้อมูลผู้แต่ง	สิริมา สวัสดิ์วราห์กุล (doctor_print@hotmail.com) มนตรี อุดมเพทายกุล ปิยกานต์ ลิ้มธัญญกุล ศูนย์ผิวหนังนงมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร
วันที่คาดว่าจะสิ้นสุด	กุมภาพันธ์ 2552

3.4 ผลการติดต่อผู้ทำการศึกษาหรือบริษัทผู้ผลิต

การศึกษานี้ไม่สามารถนำผลมาวิเคราะห์ในขั้นตอนของ meta-analysis เนื่องจากจากรายงานผลการศึกษาไม่ชัดเจน หรือการศึกษาที่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทผู้ผลิตที่ไม่พบรายงานฉบับสมบูรณ์ ผู้วิจัยได้ติดต่อไปยังผู้ทำการศึกษาและบริษัทผู้ผลิตเพื่อขอรายละเอียดเพิ่มเติม มีเพียง 2 ใน 17 ราย (ร้อยละ 11) เท่านั้นที่ตอบกลับมา รายละเอียดการติดต่อแสดงดังตาราง 10

ตาราง 10 รายละเอียดการติดต่อผู้ทำการศึกษาและบริษัทผู้ทำการศึกษา

การศึกษา	ว/ด/ป ที่ติดต่อ	รายละเอียดที่ต้องการ	การตอบ ว/ด/ป	ผลการตอบกลับ
Parsad D. 2001	5/11/08	No. of patient with $\geq 75\%$ improvement	No	
Stratigos JD. 1988		No. of patient with $\geq 75\%$ improvement		

ตาราง 10 (ต่อ)

การศึกษา	ว/ด/ป ที่ ติดต่อ	รายละเอียดที่ต้องการ	การตอบ ว/ด/ป	ผลการตอบกลับ
Wheatley D. 1982	22/01/09, 29/01/09	No. of patient with \geq 75% improvement	No	
Piérard GE 1991	21/01/09	No. of patient with \geq 75% improvement	No	
Elewski B. 2006	21/01/09	% improvement of total score	No	
Rigoporous D. 2004	21/01/09	% improvement of total score	No	
Piérard-Franchimont C. 2002	5/11/08	No. of patient with \geq 75% improvement	No	
Dreno B 2002	21/01/09	No. of patient with \geq 75% improvement	No	
Vardy DA. 1999	21/01/09	Definition of responder, substantial improvement	No	
Satrino RA. 1987		Definite no. of patients (from graph)	No	
Ortonne J.P. 1992	22/01/09	Definition of excellent to good response	Yes 22/01/09	excellent to good response imply to \geq 75% improvement
Bonnetblanc JM. 1990	22/01/09	No. of patients clear of lesion all sites	Yes 31/01/09	cured 18/26 in benzoyl peroxide group and 9/23 in placebo group
Stiefel Laboratories	5/11/08	Full paper of 2 RCTs : Extina [®] and Xolegel [®]	No	
Barrier Therapeutics, Inc.	5/11/08	Full paper of RCT : Sebazole [®]	No	
Intendis GmbH	5/11/08	Full paper of RCT : Azeleic acid 15% gel	No	
Astion Pharma A/S	5/11/08	Full paper of RCT : ASF 1057	No	
Novartis International AG	5/11/08	Full paper of RCT : Elidel [®]	No	

4. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย

อาศัยเกณฑ์ของ Cochrane collaboration review ซึ่งประกอบไปด้วยคำถาม 7 ข้อ ดังนี้

1. Adequate sequence generation ?
2. Allocation concealment ?
3. Blinding of participants ?
4. Blinding of investigators ?
5. Incomplete outcome data addressed ?
6. Selective outcome reporting ?
7. Other sources of bias ?

การประเมินแต่ละหัวข้อจะใช้เครื่องหมาย +, 0, - โดย มีความหมายดังนี้

+ = yes หรือ low risk of bias

0 = unclear หรือ unknown risk of bias

- = no หรือ high risk of bias

ผลการประเมินคุณภาพการศึกษาแต่ละฉบับเป็นดังตาราง 11

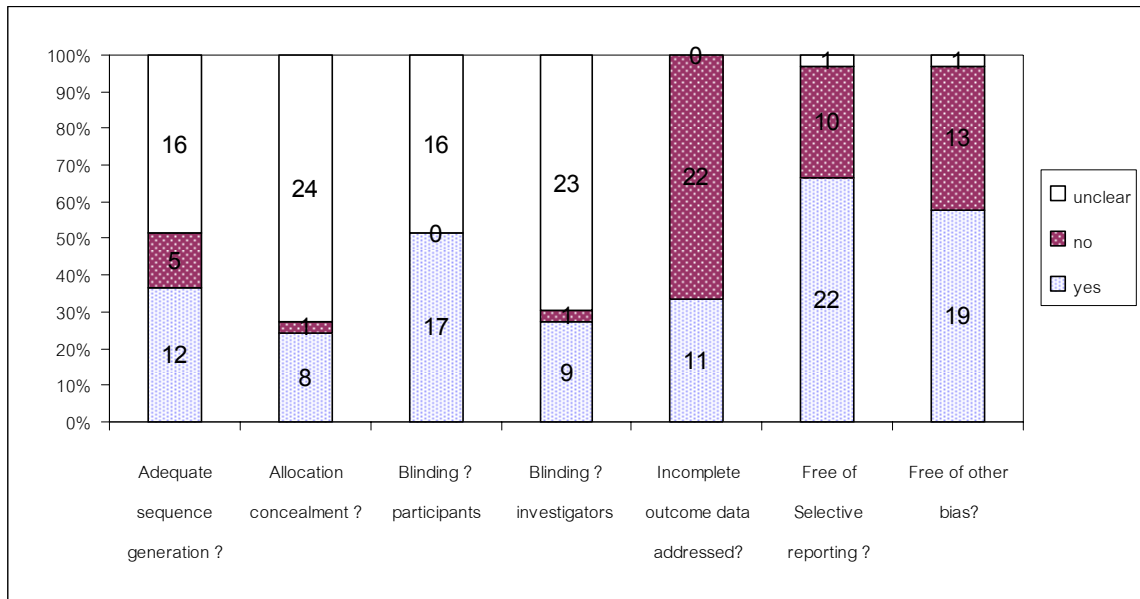
ตาราง 11 ผลการประเมินคุณภาพการศึกษาแต่ละฉบับตามเกณฑ์การประเมิน 7 ข้อหลัก

	Adequate sequence generation ?	Allocation concealment ?	Blinding ? participants	Blinding ? investigators	Incomplete outcome data addressed?	Free of Selective reporting ?	Free of other bias?	Quality
Chosidow O 2002	+	+	+	+	-	+	+	high
Cullen SI 1973	0	0	+	+	+	+	+	medium
de la Brassine M 1984	0	0	0	0	-	0	0	very poor
Dreno B 2002	0	0	+	0	+	+	-	poor
Dreno B 2003	+	+	+	+	+	+	-	high
Dupuy P 2000	+	+	+	+	+	-	-	high
Elewski B 2006	-	0	0	0	+	+	+	poor
Elewski BE 2007	0	0	0	0	+	+	-	very poor
Firooz A 2006	+	0	0	0	-	+	+	poor
Green CA 1987	0	0	+	0	-	+	-	poor

ตาราง 11 (ต่อ)

	Adequate sequence generation ?	Allocation concealment ?	Blinding ? participants	Blinding ? investigators	Incomplete outcome data addressed?	Free of Selective reporting ?	Free of other bias?	Quality
Harris JJ 1972	+	+	+	+	-	+	+	high
Katsambas A 1989	0	0	0	0	-	-	-	very poor
Koca R 2003	0	0	+	0	-	+	-	very poor
Majerus J-P 1986	-	0	+	0	-	-	+	very poor
Ortonne JP 1992	-	0	0	0	-	+	+	very poor
Pari T 1998	+	0	+	+	-	0	0	medium
Parsad D 2001	-	0	+	0	-	+	-	very poor
Pierard-Franchimont C 1999	0	0	0	0	-	-	+	very poor
Pierard-Franchimont C 2002	-	-	+	-	-	-	-	very poor
Pierard GE 1991	0	0	0	0	-	+	+	very poor
Rigopoulos D 2004	+	+	0	+	-	+	+	high
Satrino RA 1987	0	0	0	0	-	-	-	very poor
Seckin D 2007	+	+	+	0	-	-	+	high
Siadat A 2006	+	0	0	0	-	-	-	very poor
Singwahakul P 2007	0	0	0	0	-	+	+	very poor
Skinner RB 1985	0	0	0	0	+	+	+	very poor
Stratigos JD 1988	0	0	0	0	-	-	+	very poor
Unholzer A 2002	+	0	+	+	+	+	+	high
Vardy M 1999	0	0	0	0	-	+	+	very poor
Veraldi S 2008	+	+	+	0	+	+	+	high
Warshaw EM 2006	+	+	+	+	+	+	-	high
Wheatley D 1982	0	0	0	0	-	+	+	very poor
Zienick H 1993	0	0	+	0	+	+	+	poor

จากการประเมินคุณภาพข้างต้นสามารถแจกแจงความถี่ของผลการประเมินคำถามแต่ละข้อในรูปแบบแผนภูมิ ดังภาพประกอบ 10



ภาพประกอบ 10 แผนภูมิแสดงผลการประเมินคุณภาพของการศึกษา

จากกราฟจะเห็นว่า มีการศึกษาส่วนน้อยที่ระบุรายละเอียดวิธีการสุ่มตัวอย่าง (sequence generation) 12/33 (36%), การจัดกลุ่มโดยไม่ทราบล่วงหน้า (allocation concealment) 8/33 (24%), การปิดบังผู้ทำการการศึกษา (blinding investigators) 9/33 (27%) มีเพียงวิธีการปิดบังผู้เข้าร่วมการศึกษา (blinding participants) ที่มีการระบุวิธีการประมาณครึ่งหนึ่งของทั้งหมด คือ 17/33 (52%) ผลการจัดระดับคุณภาพของการศึกษา แสดงได้ดังตาราง 12

ตาราง 12 ผลการจัดระดับคุณภาพการศึกษา

คุณภาพการศึกษา	จำนวน	ร้อยละ
สูง	9	27
ปานกลาง	2	6
ต่ำ	5	15
ต่ำมาก	17	52
รวม	33	100

การศึกษา 17 ฉบับ (52%) มีคุณภาพต่ำมาก เนื่องจากรายละเอียดวิธีการศึกษาและกา รายงานผลไม่ชัดเจน มีการศึกษาน้อยกว่าหนึ่งในสามของทั้งหมด (ร้อยละ 27) ที่มีคุณภาพสูง

5. ผลการสกัดข้อมูล

การศึกษาที่เข้าเกณฑ์สามารถนำมาผลการศึกษามาวิเคราะห์ได้ทั้งหมด 33 ฉบับ นำมาทำการสกัดข้อมูล รายละเอียดของแต่ละการศึกษาแสดงในภาคผนวก 11 การพิจารณาผลลัพธ์ของการศึกษาที่มีรูปแบบการศึกษาแตกต่างจากการศึกษาส่วนใหญ่ เป็นดังนี้

5.1 Multiple intervention groups comparison

ได้แก่ การศึกษาของ Elewski B.E. 2007 เป็นการศึกษาแบบ 4 ทาง โดยการสุ่มผู้ป่วยเข้าสู่การรักษาด้วยยา 4 ชนิด (4 กลุ่ม) ได้แก่ ketoconazole foam 2%, vehicle foam, ketoconazole cream 2% และ vehicle cream และเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 2 คู่ ได้แก่ ketoconazole foam 2% กับ vehicle foam และ ketoconazole foam 2% กับ ketoconazole cream 2% กรณีนี้จะเลือกผลลัพธ์จากการเปรียบเทียบของ ketoconazole foam 2% กับ vehicle foam เท่านั้น เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยเท่าๆ กัน (427 และ 420 ราย ตามลำดับ) ส่วนกลุ่ม ketoconazole cream 2% นั้นมีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าถึงครึ่งหนึ่ง (210 ราย)

5.2 Two phase study

กรณีนี้จะนำผลลัพธ์เฉพาะในระยะแรกที่ศึกษามาวิเคราะห์ เพื่อลดความผิดพลาดที่อาจเกิดจากผลของยาที่ได้รับมาก่อนหน้า ได้แก่ การศึกษาของ Singwahakul P. 2007 ในระยะแรก (active phase) ผู้ป่วย 2 กลุ่มถูกสุ่มให้ได้รับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ (0.02% triamcinolone cream) และยาทาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน (1% pimecrolimus cream) หลังจากครบ 2 สัปดาห์จะให้ยาในระยะ maintenance โดยกลุ่มที่ได้รับ 0.02% triamcinolone cream จะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มได้รับยาต้านเชื้อรา ได้แก่ 2% ketoconazole cream หรือ 1% clotrimazole cream แทน ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 1% pimecrolimus cream จะได้รับยาเดิม กรณีนี้จะใช้ผลลัพธ์ของ active phase มาวิเคราะห์ คือการเปรียบเทียบ 0.02% triamcinolone cream กับ 1% pimecrolimus cream

5.3 การศึกษาที่หลายตำแหน่งของร่างกาย

การศึกษาที่แสดงผลลัพธ์รวมอาการที่ดีขึ้นหลายตำแหน่งของร่างกาย เช่น ใบหน้า ลำตัวและหนังศีรษะ ก็จะทำผลลัพธ์รวมมาวิเคราะห์ แต่หากแสดงผลลัพธ์ของผิวหนังแยกจากหนังศีรษะ ก็จะเลือกเฉพาะผลลัพธ์ที่ผิวหนังมาวิเคราะห์เท่านั้น

5.4 การศึกษาที่มี Intention to treat (ITT)

การศึกษาที่มี ITT จะนำผลลัพธ์ของ ITT population มาวิเคราะห์ การศึกษาใดที่ไม่มี ITT ก็จะพิจารณาผลลัพธ์ตามที่รายงาน

6. ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาจากการศึกษาที่รวบรวมได้

การศึกษาที่นำเข้าสู่การวิเคราะห์ทั้งหมด 33 ฉบับ นำมาวิเคราะห์อภิमान (meta-analysis) ทั้งหมด 22 ฉบับ โดยทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพเป็นคู่ แบ่งตามกลุ่มยาออกฤทธิ์ จำนวน การศึกษาสามารถแจกแจงตามกลุ่มยาได้ดังตาราง 13

ตาราง 13 จำนวนการศึกษาที่เข้าสู่การวิเคราะห์และเข้าสู่ขั้นตอนของ meta-analysis โดยแสดงการเปรียบเทียบตามกลุ่มยาเป็นคู่

กลุ่มยาทาภายนอก	จำนวนการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์และเข้าสู่การวิเคราะห์					รวม
	ยาหลอก	ยาด้าน เชื้อรา	ยาคอร์ติโค สเตอรอยด์	ยาที่มีผลต่อ ภูมิคุ้มกัน	ยาชนิด อื่นๆ	
ยาด้านเชื้อรา	12 (8)	2 (2)	4 (3)	0	1 (1)	19 (14)
ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์	2 (2)	-	4 (3)	3 (2)	0	9 (7)
ยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน	1 (1)	-	-	-	-	1 (1)
ยาอื่นๆ	4 (0)	-	-	-	-	4 (0)
					รวม	33 (22)

หมายเหตุ ตัวเลขในวงเล็บหมายถึงจำนวนการศึกษาที่เข้าสู่การวิเคราะห์ในขั้นตอนของ meta-analysis

ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยาทาภายนอกจากการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้

(systematic review and meta-analysis results)

การรายงานผลในขั้นตอนนี้จะแสดงผลของการศึกษาทั้งหมดที่เข้าสู่การวิจัย การศึกษาที่ไม่ได้นำผลลัพธ์เข้ามารวม (pooled data) ในขั้นตอนของ meta-analysis จะแสดงผลลัพธ์ ที่ได้จากการศึกษาโดยการบรรยาย

ผลการศึกษาประสิทธิภาพของการศึกษา ทั้ง 33 ฉบับ แสดงผลตามกลุ่มยาออกฤทธิ์ได้ดังนี้

6.1 ยาในกลุ่มต้านเชื้อรา

พบการศึกษาทั้งหมด 19 ฉบับ เป็นการเปรียบเทียบกับยาหลอก 12 ฉบับ ยาในกลุ่ม คอร์ติโคสเตอรอยด์ 4 ฉบับ ยาในกลุ่มต้านเชื้อราด้วยตัวเอง 2 ฉบับ ยาทาเทียมกลูโคเนต 1 ฉบับ

6.1.1 ยาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาหลอก

พบการศึกษาจำนวน 12 ฉบับ ลักษณะของการศึกษาแต่ละฉบับแสดงดัง ตาราง 14 ในจำนวนนี้ได้คัดออกจาก meta-analysis จำนวน 4 ฉบับ (Elewski B 2006, Parsad D. 2001, Pierard G.E. 1991, Satrino R.A. 1987) เนื่องจากไม่ระบุตัวเลขจำนวนผู้ป่วยที่ชัดเจน หรือ ผลลัพธ์ไม่สามารถนำมารวมได้

ตาราง 14 การศึกษาที่เปรียบเทียบยาทาต้านเชื้อราที่ผิวหนังกับยาหลอก

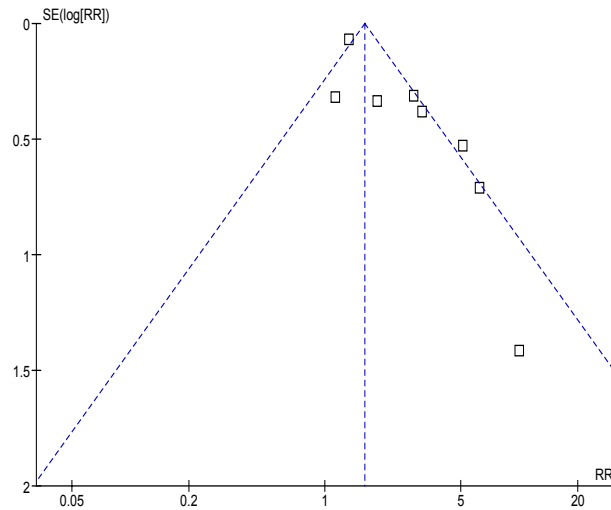
Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Study pooled					
Dupuy P. 2000	RCT, DB, PG, 28 days (28 days)	128, face, mild – moderate	Ciclopiroxolamine 1% cream vs. vehicle	25/57 (44%) vs. 11/72 (15%)	High
Elewski B.E. 2007	MC, RCT, DB, PG, ITT, 4 weeks	1,162 (50)	Ketoconazole 2% foam vs. vehicle foam vs.	239/427 (56%) vs. 176/420 (42%)	Very poor
Green C.A. 1987	RCT, DB, PG, 4 weeks	20 (1), face, (± scalp, chest, back)	Ketoconazole 2% cream and 2% shampoo vs. placebo	5/10 (50%) vs. 0/9 (0%)	Poor
Koca R. 2003	RCT, DB, PG, 8 weeks	84 (6), face, mild – moderate	Metronidazole 0.75% gel vs. vehicle	18/48 (37.5%) vs. 10/30 (33%)	Very poor
Siadat A. 2006	RCT, DB, PG, 8 weeks	56 (3), face	Metronidazole 1%gel vs. placebo	12/26 (46%) vs. 2/27 (7.4%)	Very poor
Skinner RB. 1985	RCT, DB, PG, 1 month	37, 8 sites+	Ketoconazole 2% cream vs. vehicle	18/20 (90%) vs. 3/17 (17.6%)	Very poor
Unholzer, A. 2002	MC, RCT, DB, PG, ITT, 29 days	189(0),face, moderate – severe	Ciclopiroxolamine 1% cream vs. vehicle	24/92 (25%) vs. 8/97 (8.2%)	High
Zienicke H. 1993	MC, RCT, DB, PG, 4 weeks (2 weeks)	100 (8), face	Bifonazole 1% cream vs. vehicle	16/43 (37%) vs. 10/43 (23%)	Poor
Study unpoled					
Elewski B. 2006	RCT, DB, PG, ITT, 14 days	459 (0), moderate – severe	Ketoconazole 2% gel vs. Vehicle gel	effective (IGA score 0-1) 58/229 (25.3%) vs. 32/230 (13.9%)	Poor
Parsad D. 2001	RCT, DB, PG, 8 weeks	44 (6), scalp, face, chest	Metronidazole 1%gel vs. placebo	>50% improvement 14/21 (66.7%) vs. 2/17 (11.8%)	Poor
Pierard G.E. 1991	DB, PG, 4 weeks	50 (11), 7 sites ⁺⁺	Ketoconazole 2% emulsion vs. placebo	72% vs. 5/16 (32%)	Very poor
Satrinio R.A. 1987	RCT, DB, 4 weeks	40 (0), scalp, face	Ketoconazole 2% cream and 2% foam-shampoo vs. vehicle	excellent 95% vs. 0% (from graph)	Very poor

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, CO=cross-over, MC=multicenter, PG=parallel group, ITT=intention to treat

+ 8 sites = scalp, hairline, eyebrows, bridge of nose, nasolabial folds, ear canal, posterior aspect of ear, and chest

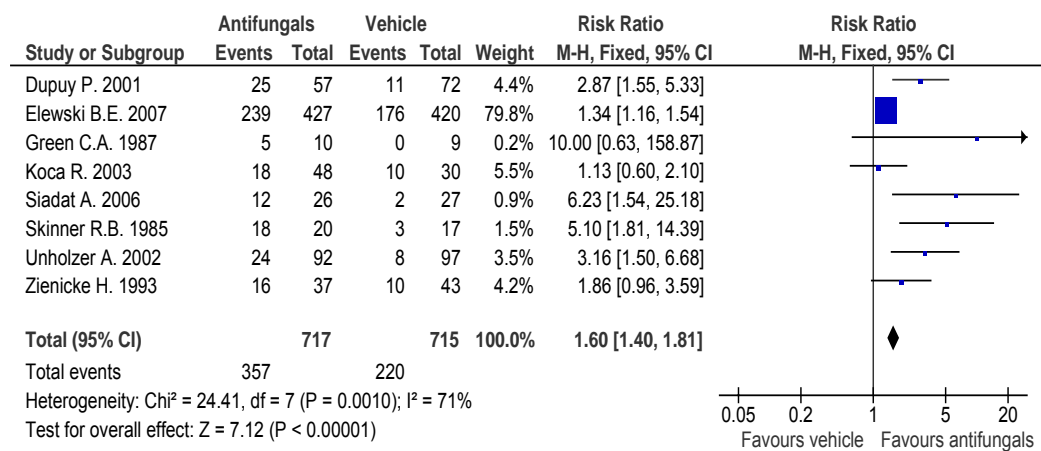
++ 7 sites = hairline, eyebrows, forehead, nasolabial folds, retroauricular, presternal, interscapular)

การศึกษาจำนวน 8 ฉบับเข้าสู่การวิเคราะห์ (Siadat A. 2006, Unholzer A. 2002, Koca R. 2003, Dupuy P. 2000, Green C. A. 1987, Elewski B.E. 2007, Zienicke H. 1993, Skinner R.B. 1985) จำนวนผู้ป่วยรวม 1432 ราย จาก funnel plot ดังภาพประกอบ 11 พบการกระจายของจุดบนกราฟไม่สมมาตร ซึ่งหมายถึงมีอคติจากการตีพิมพ์ของการศึกษาทั้ง 8 ฉบับ โดยการศึกษาที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมน้อยและให้ผลบวกในกลุ่ม vehicle ถูกคัดเข้าสู่การศึกษาน้อยกว่า



ภาพประกอบ 11 Funnel plot ของการศึกษาเปรียบเทียบยาต้านเชื้อรากับยาหลอก

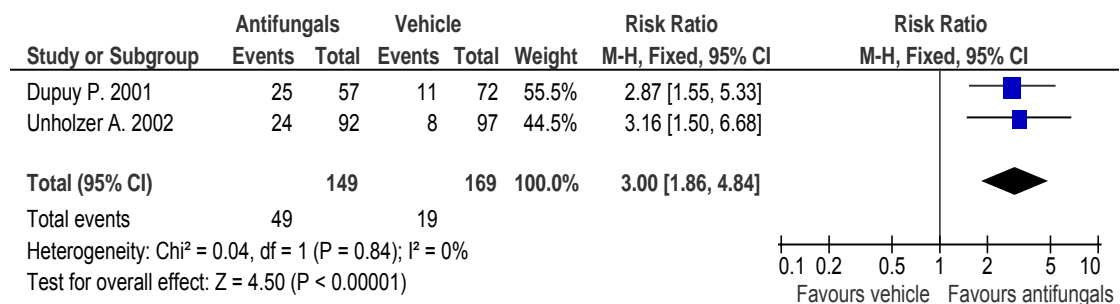
ส่วนการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ พบว่า pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยามีค่า 1.60 (95%CI 1.40 to 1.81) ดังภาพประกอบ 12



ภาพประกอบ 12 Forrest plot ของยาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาหลอก

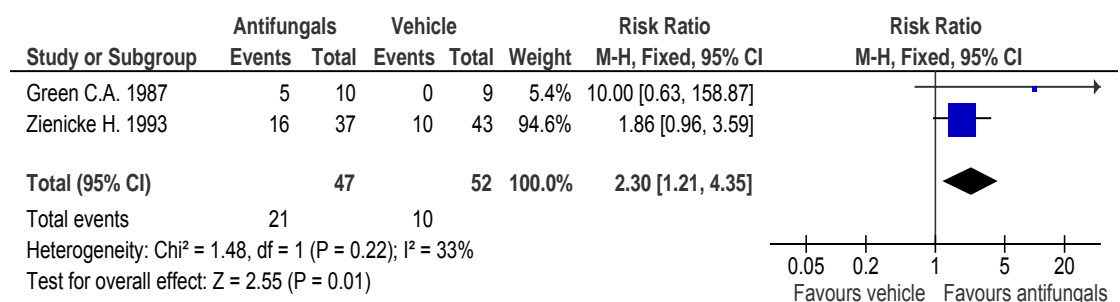
เมื่อพิจารณาค่าที่ได้จากการทดสอบความแตกต่างของผลลัพธ์ของการศึกษาแต่ละฉบับ (heterogeneity) พบว่ามีความแตกต่างกัน ($P = 0.0010$, $I^2 71\%$) จึงต้องหาสาเหตุที่ทำให้เกิด heterogeneity ผู้วิจัยได้ทำ subgroup analysis โดยพิจารณาในแง่ของคุณภาพของการศึกษา พบว่าการศึกษา 4 ฉบับ ได้แก่ Elewski B.E. 2007, Koca R. 2003, Siadat A. 2006 และ Skinner R.B. 1985 เป็นการศึกษามีคุณภาพต่ำมาก (very poor quality) และคาดว่าจะป็นสาเหตุของ heterogeneity จึงตัดการศึกษาทั้ง 4 ฉบับออกจากการ pooled estimate ผลการ subgroup analysis ตามคุณภาพการศึกษา โดยแยกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ คุณภาพสูง และคุณภาพต่ำ ดังนี้

การศึกษาที่มีคุณภาพสูง 2 ฉบับ ได้แก่ Dupuy P. 2001 และ Unholzer A. 2002 จำนวนผู้ป่วยรวม 318 ราย ผลการ pooled estimate พบ pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยามีค่า RR 3.00 (95%CI 1.86 to 4.84) และไม่พบ heterogeneity ดังภาพประกอบ 13



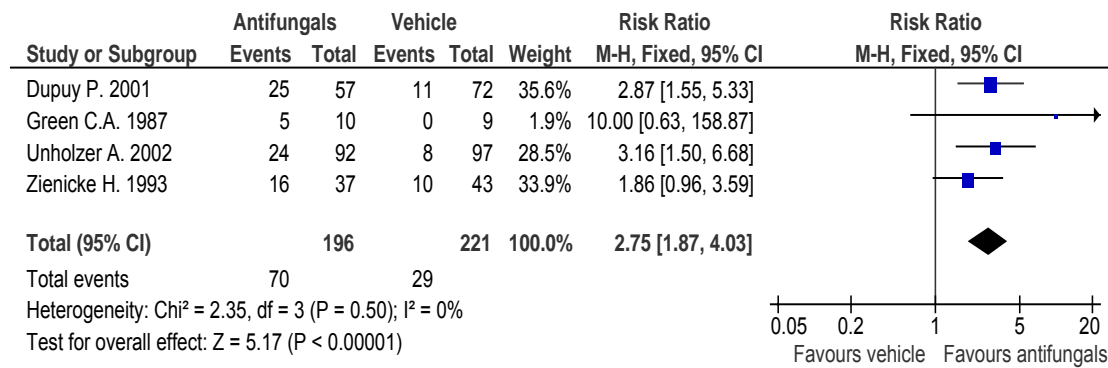
ภาพประกอบ 13 Forrest plot การศึกษาที่มีคุณภาพสูงที่เปรียบเทียบยาต้านเชื้อรากับยาหลอก

การศึกษาที่มีคุณภาพต่ำมี 2 ฉบับ ได้แก่ Green C.A. 1987 และ Zienicke H. 1993 จำนวนผู้ป่วยรวม รายผลการ pooled estimate พบว่า pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยามีค่า 2.30 (95%CI 1.21 to 4.35) และไม่พบ heterogeneity ดังภาพประกอบ 14



ภาพประกอบ 14 Forest plot ของการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำที่เปรียบเทียบยาต้านเชื้อรากับยาหลอก

ในขั้นตอนนี้ผู้วิจัยได้ทำ sensitivity analysis โดยการทดลอง pooled estimate ใหม่จากการรวมการศึกษา 4 ฉบับที่มีคุณภาพสูง และคุณภาพต่ำเข้าด้วยกัน จำนวนผู้ป่วยรวม 417 ราย จะได้ค่า Pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยา 2.75 (95%CI 1.87 to 4.03) และไม่พบ heterogeneity ดังภาพประกอบ 15



ภาพประกอบ 15 Forest plot ของการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำและสูงที่เปรียบเทียบยาต้านเชื้อรากับ ยาหลอก

จะเห็นได้ว่าการวิเคราะห์โดยแยกเป็นกลุ่มย่อยตามคุณภาพการศึกษา ได้แก่ คุณภาพสูง และคุณภาพต่ำ หรือรวมทั้งสองกลุ่มเข้าด้วยกัน ก็พบว่าผลการวิเคราะห์ (ค่า pooled relative risk) ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกัน

การศึกษา 4 ฉบับที่ไม่ได้นำผลลัพธ์มารวมในการวิเคราะห์ได้แก่ Elewski B 2006, Parsad D. 2001, Pierard G.E. 1991, Satrino R.A. 1987 พบผลการศึกษา ดังนี้

Elewski B. 2006 ศึกษาประสิทธิภาพของ ketoconazole 2% gel เปรียบเทียบกับยาหลอก สัดส่วนของผู้ป่วยที่ยามีประสิทธิภาพในการรักษา (IGA score เท่ากับ 0 หรือ 1) เป็น 58/229 (25.3%) และ 32/230 (13.9%) ตามลำดับ (p=0.0014)

Parsad D. 2001 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ metronidazole 1%gel กับ ยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 มีจำนวน 14/21 (66.7%) ในกลุ่มที่ได้รับ metronidazole และ 2/17 (11.8%) ในกลุ่มยาหลอก (p< 0.0001)

Piérard G.E. 1991 ศึกษา ketoconazole 2% emulsion เปรียบเทียบกับยา หลอก พบว่าผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 คิดเป็นร้อยละ 72 และ 32 ตามลำดับ (p=0.0008)

การศึกษาของ Satrino R.A. 1987 แสดงผลการรักษาในรูปแบบของกราฟ พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 ในกลุ่ม ketoconazole 2% cream และ ketoconazole 2% foam-shampoo มีจำนวน 95% ในขณะที่กลุ่มยาหลอกเป็น 0% ($p < 0.001$)

4.6.1.2 ยาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาต้านเชื้อรา

พบการศึกษาจำนวน 2 ฉบับ (Chosidow O. 2002, Seckin D 2007) ทั้งสองฉบับเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูง ลักษณะของแต่ละการศึกษาแสดงดังตาราง 15

ตาราง 15 การศึกษาที่เปรียบเทียบยาต้านเชื้อรากับยาต้านเชื้อรา

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Chosidow O. 2002	RCT, OL, PG, NI, ITT, 28 days (28days)	303(21), face, mild-moderate	ketoconazole 2% foaming gel vs Ciclopiroxolamine 1% cream	51/149 (34%) vs. 57/154 (37%)	High
Seckin D. 2007	RCT, DB, DD, ITT, 4 weeks	60 (15), face	Ketoconazole 2% cream vs. metronidazole 0.75% gel	13/22 (50%) vs. 11/23 (41%)*	High

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, DD=double dummy, NI=non-inferiority, PG=parallel group, OL=open-labelled, ITT=intention to treat

* = > 70% improvement

Chosidow O. 2002 ศึกษา ketoconazole 2% foaming gel เปรียบเทียบกับ ciclopiroxolamine 1% cream ส่วน Seckin D 2007 เปรียบเทียบระหว่าง ketoconazole 2% cream กับ metronidazole 0.75% gel เนื่องจากการเปรียบเทียบยาในกลุ่มต้านเชื้อราด้วยกัน แต่ตัวเปรียบเทียบเป็นยาคนละชนิด จึงไม่สามารถนำผลลัพธ์มา pooled estimate ได้ จึงรายงานผลแยกตามการศึกษา ดังนี้

ผลการศึกษาของ Chosidow O. 2002 มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 282 ราย พบว่าในกลุ่มที่ใช้ยา ketoconazole 2% foaming gel มีอัตราการตอบสนองต่อยาคิดเป็น 34% ส่วนในกลุ่ม ciclopiroxolamine 1% cream คิดเป็น 37% ค่า RR 0.92 (95%CI 0.68 to 1.25)

ส่วนการศึกษาของ Seckin D. 2007 พบผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 45 ราย ในการศึกษานี้จะกำหนดให้อาการทางคลินิกดีขึ้น > 70% จึงจะถือว่ามี การตอบสนองต่อยา กลุ่ม ketoconazole 2% cream มีอัตราการตอบสนองต่อยา 50% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม metronidazole 0.75% gel 41% ค่า RR 1.24 (95%CI 0.71 to 2.14)

4.6.1.3 ยาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์

พบการศึกษาจำนวน 4 ฉบับ ลักษณะของแต่ละการศึกษาแสดงดังตาราง 16 การศึกษาที่คัดออก 1 ฉบับ (Stratigos JD.1988) ระบุการตอบสนองต่อการรักษาที่อาการดีขึ้น > 50% จึงไม่สามารถนำผลลัพธ์มารวมได้

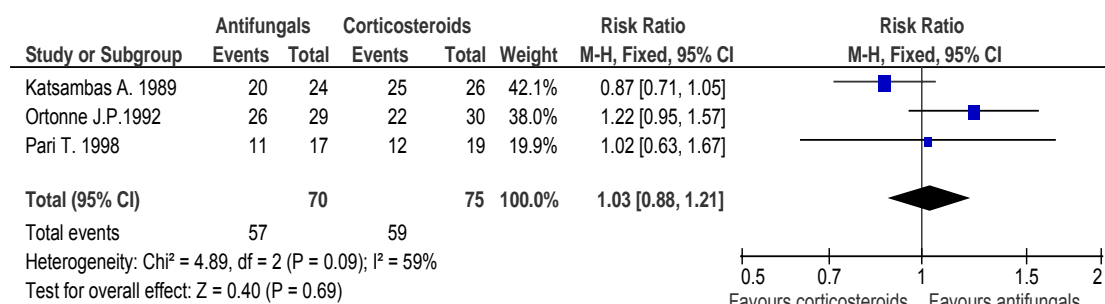
ตาราง 16 การศึกษาเปรียบเทียบยาต้านเชื้อรากับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Study pooled					
Katsambas A. 1989	DB, PG, 4 weeks	50 (0), 8 sites ⁺	Ketoconazole 2% cream vs. hydrocortisone 1% cream	20/24 (83%) vs. 25/26 (96%)	Very poor
Ortonne J.P.1992	RCT, SB, PG, 1 month	62(3), scalp and othersites	Ketoconazole 2% foaming gel vs. betamethasone dipropionate 0.05% lotion	26/29 (90%) vs. 22/30 (73%)	Very poor
Pari T. 1998	RCT, DB, PG, 4 weeks	36 (5), face & trunk	Ketoconazole 2% cream vs. clobetasol 17-butyrate 0.05% cream	11/17 (64.7%) vs. 12/19 (63.2%)	Medium
Study unpooled					
Stratigos * J.D. 1988	RCT, DB, PG,4 weeks	78 (6), 8 sight ⁺	Ketoconazole 2% cream vs. hydrocortisone 1% cream	29/36 (80.5%) vs. 34/36 (94.4%)	Very poor

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, SB= single-blinded, PG=parallel group, * >50% improvement

+ 8 sites = scalp, hairline, eyebrows, bridge of nose, nasolabial folds, ear canal, posterior aspect of ear, and chest

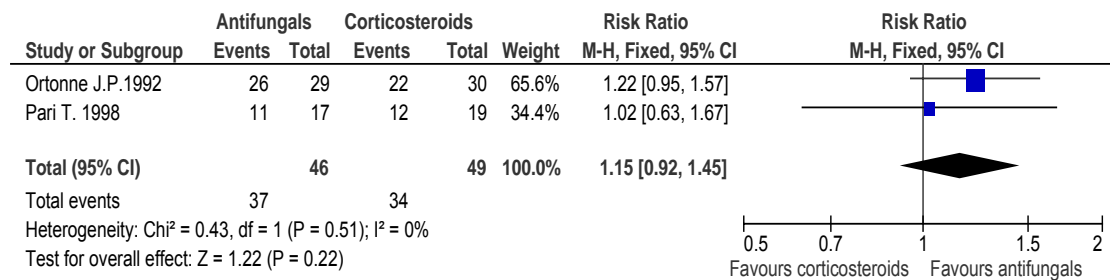
การศึกษาทั้ง 3 ฉบับที่นำมาวิเคราะห์ (Pari T. 1998, Katsambas.A. 1989, Ortonne 1992) มีจำนวนผู้ป่วยรวม 145 ราย pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยา 1.02 (95% CI 0.79 to 1.31) ดังภาพประกอบ 16



ภาพประกอบ 16 Forest plot ของยาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์

จากผลการวิเคราะห์พบว่ามีความ heterogeneity ($P = 0.09$, $I^2 59\%$) จึงต้องหาสาเหตุ หากสังเกตด้วยสายตาจะพบว่าการศึกษาของ Katsambas A. 1989 จะแตกต่างจากการศึกษาอีก 2 ฉบับ คือมีค่า RR น้อยกว่า 1 ผู้วิจัยจึงได้ค้นหาสาเหตุโดยพิจารณาจากตัวยาที่ใช้ ทั้ง 3 การศึกษาใช้ยาต้านเชื้อราเป็น ketoconazole เหมือนกัน แต่ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่ใช้มีความแตกต่างกันดังนี้ Katsambas A. 1989 ใช้ hydrocortisone 1% cream ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความแรงน้อย, Ortonne J.P. 1992 ใช้ betamethasone dipropionate 0.05% มีความแรงปานกลาง และ Pari T. 1998 ใช้ clobetasol 17-butyrate 0.05% cream มีความแรงปานกลางเช่นกัน ความแตกต่างของความแรงของยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์น่าจะเป็นสาเหตุของ heterogeneity

เมื่อการศึกษาของ Katsambas A. 1989 ใช้ยากลุ่มเปรียบเทียบเป็นยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่มีความแรงน้อย ทำให้เกิด heterogeneity จึงต้องตัดออกจากการวิเคราะห์ และทำการ Pooled estimate ใหม่โดยใช้ fixed effect model เช่นเดิม พบว่า pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยามีค่า 1.15 (95%CI 0.92 to 1.45) ดังภาพประกอบ 17



ภาพประกอบ 17 Forest plot ของยาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่มีความแรงปานกลาง

ส่วนการศึกษาของ Stratigos J.D. 1988 เปรียบเทียบระหว่าง ketoconazole 2% cream กับ hydrocortisone 1% cream พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกดีขึ้นร้อยละ 50 เป็น 29/36 (80.5%) และ 34/36 (94.4%) ตามลำดับ ($p > 0.05$)

4.6.1.4 ยาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาไกลยิมมูกูโคเนต

พบการศึกษาเพียง 1 ฉบับ (Dreno B. 2003) มีจำนวนผู้ป่วยรวม 288 ราย เปรียบเทียบ ketoconazole 2% cream และ lithium gluconate 8% ointment พบว่าการตอบสนอง

ต่อยาของทั้งสองกลุ่ม เป็น 39/136 (28.6%) และ 78/152 (57.8%) ตามลำดับ ลักษณะของการศึกษา แสดงดังตาราง 17

ตาราง 17 การศึกษาประสิทธิภพยาทาต้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาทาลีเทียมกลูโคเนต

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Dreno B. 2003	MC, RCT, DB, PG, NI, ITT, 8 weeks	289 (1), face, moderate or severe	Lithium gluconate 8% ointment vs. ketoconazole 2% cream	78/ 152(57.8%) vs. 39/136 (28,7%)	High

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, NI=non-inferiority, MC=multicenter, PG=parallel group, ITT=intention to treat

4.6.2 ยาทาากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์

4.6.2.1 ยาทาากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาหลอก

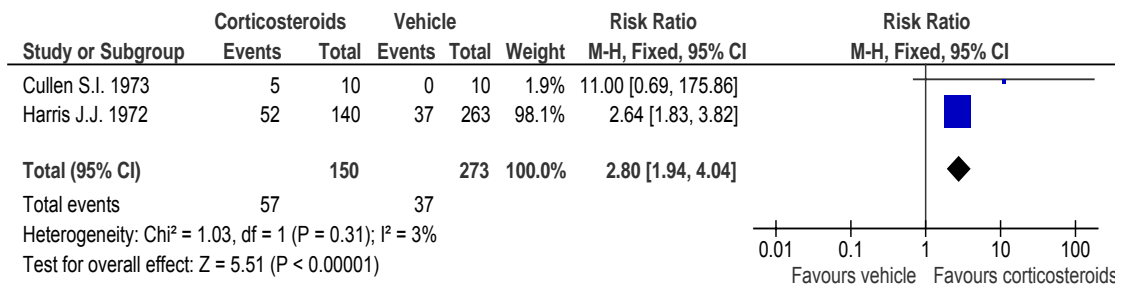
พบการศึกษาจำนวน 2 ฉบับ (Harris J.J. 1972, Cullen S.I. 1973) ทั้งสองฉบับมีคุณภาพระดับปานกลางและสูง ลักษณะของแต่ละการศึกษาแสดงดังตาราง 18

ตาราง 18 การศึกษาประสิทธิภพยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาหลอก

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Cullen S.I. 1973	RCT, DB, PG, \geq 14 days	20	Betamethasone benzoate 0.025% gel vs. vehicle	5/10 (50%) vs. 0/10 (0%)	Medium
Harris J.J. 1972	RCT, DB, PG, 2 weeks	391 (88)	Betamethasone 17-valerate 0.1% lotion vs. placebo	52/140 (37.1%) vs. 37/263 22.7(%)	High

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, PG=parallel group

Harris J.J. 1972 ศึกษา ยา betamethasone 17-valerate 0.1% lotion ส่วน Cullen S.I. 1973 ศึกษา betamethasone benzoate 0.025% gel จำนวนผู้ป่วยรวม 323 ราย pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยา 1.77 (95% CI 1.25 to 2.52) ดังภาพประกอบ 18



ภาพประกอบ 18 Forrest plot ของยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาหลอก

4.6.2.2 ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์

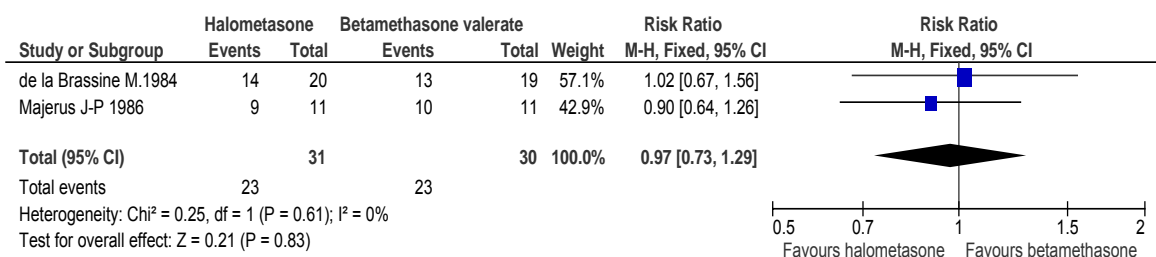
พบการศึกษารandomized จำนวน 4 ฉบับ ทั้งหมดมีคุณภาพต่ำมาก นำมาวิเคราะห์ meta-analysis จำนวน 3 ฉบับ (Piérard-Franchimont C. 1999, Majerus J-P 1986, de la Brassine M. 1984) คัดออก 1 ฉบับ (Wheatley D.1982) เนื่องจากระบุเพียงร้อยละของคะแนนรวมของความรู้แรงของอาการที่ดีขึ้น ลักษณะของแต่ละการศึกษาแสดงดังตาราง 19

ตาราง 19 การศึกษาประสิทธิภาพยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Study pooled					
de la Brassine M. 1984	DB, 3weeks	39 (0)	C 48.401-Ba cream (halomethasone 0.05%) vs. betamethasone valerate 0.1% cream	14/20 (70%) vs. 13/19 (68%)	Very poor
Majerus J-P 1986	RCT, DB, 3 weeks	22	halometasone 0.05% cream (Sicorten [®]) vs. betamethasone valerate 0.1% cream (Betnelan [®])	9/11 (82%) vs. 10/11(91%)	Very poor
Piérard-Franchimont C. 1999	RCT, SB, ITT, 14 days	40, scalp & face, moderate	Hydrocortisone 17-butyrate emulsion vs. betamethasone dipropionate lotion	19/20 (95%) vs. 13/20 (65%)	Very poor
Study unpooled					
Wheatley D. 1982	RCT, DB, PG, 3 weeks	55 , head & neck (scalp, neck, forehead, eyelids & pinnae)	Hydrocortisone 17-butyrate lotion (Locoid [®]) vs. betamethasone valerate lotions (betnovate [®])	Total score improvement 71% vs. 62%	Very poor

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, PG=parallel group

การศึกษาจำนวน 3 ฉบับที่เข้าสู่การวิเคราะห์ มีการเปรียบเทียบตัวยาออกฤทธิ์ดังนี้ Piérard-Franchimont C. 1999 เปรียบเทียบ hydrocortisone 17-butyrate emulsion กับ betamethasone dipropionate lotion ส่วน Majerus J-P 1986 และ de la Brassine M. 1984 ศึกษา ยา 2 ตัวได้แก่ halometasone 0.05% cream เปรียบเทียบกับ betamethasone valerate 0.1% cream เช่นเดียวกัน ดังนั้นในการ pooled estimate จะวิเคราะห์เฉพาะการศึกษา 2 ฉบับหลังเท่านั้น มีจำนวนผู้ป่วยรวม 61 ราย จากการศึกษาด้วยวิธีการทางสถิติพบ pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยา 0.97 (95%CI 0.73 to 1.29) ดังภาพประกอบ 19



ภาพประกอบ 19 Forrest plot ของยา Halometasone 0.05% cream เปรียบเทียบกับยา Betamethasone valerate 0.1% cream

การศึกษาของ Piérard-Franchimont C. 1999 มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 40 ราย เปรียบเทียบ hydrocortisone 17-butyrate emulsion กับ betamethasone dipropionate lotion พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อยาเป็น 95% และ 65% ตามลำดับ ค่า RR 1.46 (95%CI 1.04 to 2.05)

การศึกษาของ Wheatley D.1982 เปรียบเทียบ hydrocortisone 17-butyrate lotion กับ betamethasone valerate lotion พบว่า total score improve เป็น 71% และ 62% ตามลำดับ (not significant)

4.6.2.3 ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน

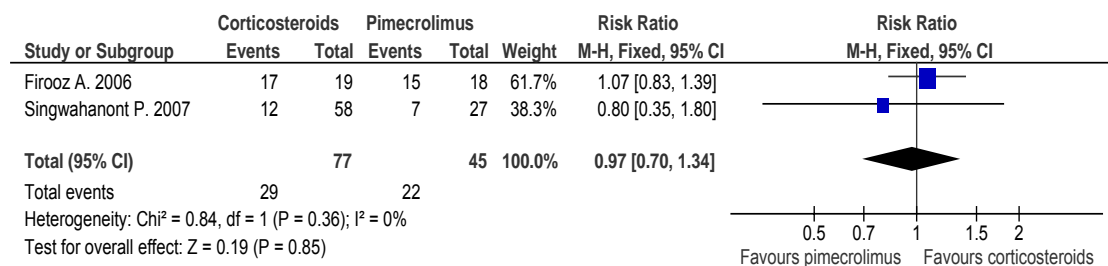
พบการศึกษาจำนวน 3 ฉบับ ที่นำมาวิเคราะห์ meta-analysis จำนวน 2 ฉบับ (Firooz A. 2006, Singwahakul P. 2007) การศึกษาที่คัดออก 1 ฉบับ (Rigopoulos D. 2004) เนื่องจากไม่ระบุจำนวนผู้ป่วยที่ผื่นหาย ระบุเพียงระยะเวลาที่ผื่นหายหลังการรักษา การศึกษาทั้ง 3 ฉบับใช้ยาในกลุ่มที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน คือ pimecrolimus 1% cream ลักษณะของแต่ละการศึกษาแสดงดังตาราง 20

ตาราง 20 การศึกษาประสิทธิภพยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Study pooled					
Firooz A. 2006	RCT,SB, PG, 2weeks (4weeks)	40 (3), face	Hydrocortisone acetate 1% cream vs. pimecrolimus 1% cream	17/19 (89.5%) vs. 15/18 83.3%)	Poor
Singwahakul P. 2007	RCT, DB, PG , 2 weeks	90 (13), face or pinnae	Triamcinolone 0.02% cream vs. pimecrolimus 1% cream	12/58 (20.69%) vs. 7/27 (25.93%)	Poor
Study unpooled					
Rigopoulos D. 2004	RCT, OL, PG, 21 days	20 (4), face	Betamethasone 0.1% cream vs. Pimecrolimus 1% cream	Both are complete resolution of erythema, scaling and pruritus at day 9, 9 and 7 respectively.	High

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, SB=single-blinded., PG=parallel group, OL=open-label.

การศึกษาจำนวน 2 ฉบับที่เข้าสู่การวิเคราะห์นั้นเป็นการเปรียบเทียบ pimecrolimus 1% cream กับ hydrocortisone acetate 1% cream (Firooz A. 2006) และ triamcinolone 0.02% cream (Singwahakul P. 2007) ซึ่งทั้งสองชนิดเป็น mild potency จึงลงนามวิเคราะห์รวม มีจำนวนผู้ป่วยรวม 118 ราย pooled relative risk ในการตอบสนองต่อยา 0.97 (95% CI 0.70 to 1.34) และไม่พบ heterogeneity ดังภาพประกอบ 20



ภาพประกอบ 20 Forrest plot ของยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน

ส่วนการศึกษาของ Rigopoulos D. 2004 ที่คัดออกเป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง betamethasone 0.1% cream กับ pimecrolimus 1% cream พบว่ายาทั้งสองทำให้อาการแดง ชูย และคันหายในวันที่ 9, 9 และ 7 ตามลำดับ (not significant)

4.6.2.4 ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์เปรียบเทียบกับยาทากลุ่มอื่น ไม่พบการศึกษาที่เข้าเกณฑ์

4.6.3 ยาทาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน

การศึกษาทั้งหมด 4 ฉบับ ทั้งหมดเป็นการศึกษายาทา pimecrolimus 1% cream ซึ่งเปรียบเทียบกับยาหลอก 1 ฉบับ เปรียบเทียบกับคอร์ติโคสเตอรอยด์ 3 ฉบับ (ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น)

4.6.3.1 ยาทาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับยาหลอก

พบการศึกษา 1 ฉบับ (Warshaw E.M. 2007) เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพสูง เปรียบเทียบยาทา pimecrolimus 1% cream กับยาหลอก จำนวนผู้ป่วย 94 ราย พบว่า ยาทา pimecrolimus มีอัตราการหายของผื่น 37/47 (78.7%) และยาหลอก 33/47 (70.2%) (p=0.01) ลักษณะของการศึกษาแสดงดังตาราง 21

ตาราง 21 การศึกษาประสิทธิภาพยาทาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันเปรียบเทียบกับยาหลอก

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Warshaw E.M. 2007	RCT, DB, PG, ITT, 4 weeks	96(2), face, moderate-severe	Pimecrolimus 1% cream vs. placebo	37/47 (78.7%) vs. 33/47 (70.2%)	High

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, PG=parallel group, ITT=intention to treat

4.6.4 ยากลุ่มอื่นๆ

พบการศึกษาทั้งหมด 8 ฉบับ แยกตามกลุ่มยาได้ดังนี้

4.6.4.1 ยาทา Lithium

พบการศึกษา 2 ฉบับ ฉบับแรก (Dreno B. 2003) เป็นการเปรียบเทียบ lithium gluconate 8% ointment กับ ketoconazole 2% cream (กล่าวไว้แล้วในข้างต้น) การศึกษาอีก 1 ฉบับเปรียบเทียบกับ Lithium gluconate 8% ointment กับยาหลอก (Dreno B. 2002) ซึ่งไม่ได้นำเข้าสู่

meta-analysis เนื่องจากไม่สามารถแปลงร้อยละของผลลัพธ์จำนวนผู้ป่วยได้ ลักษณะของการศึกษาแสดงดังตาราง 22

ตาราง 22 การศึกษาประสิทธิภาพยาทาผิวเทียมเปรียบเทียบกับยาหลอก

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Dreno B. 2002	MC, RCT, DB, PG, ITT, 8 weeks	129 (22), face, mod – severe	Lithim gluconate 8% ointment vs. vehicle	29.1% vs. 3.8%	Poor

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, MC=multicenter, PG=parallel group, ITT=intention to treat

4.6.4.2 ยาทาผสม

พบการศึกษา 2 ฉบับ ลักษณะของแต่ละการศึกษาแสดงดังตาราง 23

ตาราง 23 การศึกษาประสิทธิภาพยาผสมเปรียบเทียบกับยาหลอก

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Piérard-Franchimont C. 2002	RCT, DB, PG, ITT, 3 weeks	18, face	Ketoconazole 2% + desonide 0.05% vs. vehicle	Mean score reduction 92% vs. 42%	Very poor
Veraldi S. 2008	RCT, DB, PG, ITT, 4 weeks	60 (2), face, mild – moderate	MAS064D (sebclair®) vs. vehicle	27/40 (68)% vs. 2/18 (11%)	High

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, PG=parallel group, ITT=intention to treat

ฉบับแรก (Piérard-Franchimont C. 2002) ศึกษายาทาผสมระหว่าง ยาด้านเชื้อรา ketoconazole 2% กับ ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ desonide 0.05% เปรียบเทียบกับยาหลอก ผู้ป่วยรวม 18 ราย พบว่าที่ 3 สัปดาห์มีคะแนนความรุนแรงของอาการลดลงเฉลี่ย 92% และ 42% ตามลำดับ

การศึกษานี้อีกหนึ่งฉบับ (Veraldi S. 2008) เป็นการเปรียบเทียบยาทาที่ผสมสารออกฤทธิ์หลายๆ ชนิดที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตอรอยด์ MAS064D (sebclair®) กับยาหลอก ผู้ป่วยรวม 58 ราย พบว่าอาการผื่นดีขึ้น (IGA score 0 หรือ 1) 27/40 (68%) และ 2/18 (11%) ตามลำดับ

4.6.4.3 ยาทาว่านหางจระเข้

พบการศึกษา 1 ฉบับ (Vardy D.A. 1999) เปรียบเทียบ *Aloe vera* emulsion กับยาหลอก จำนวนผู้ป่วย 44 ราย มีการตอบสนองต่อยา (อาการหายหรือดีขึ้น) 14/24 (58%) และ 3/20 (15%) ตามลำดับ ลักษณะของการศึกษาแสดงดังตาราง 24

ตาราง 24 การศึกษาประสิทธิภาพยาทาว่านหางจระเข้เปรียบเทียบกับยาหลอก

Study	Design, duration of active phase (maintenance phase)	no. of participants randomized (dropouts), sites, severity	Interventions	Response rate	Quality
Vardy DA. 1999	RCT, DB, PG, 4-6 weeks	46 (2), face, 4-6 weeks	<i>Aloe vera</i> gel vs. vehicle	Resolution & substantial improvement 58% (14/24) vs 15% (3/20)	Very poor

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, PG=parallel group.

จากการวิเคราะห์ meta-analysis ของผลลัพธ์การศึกษาทั้งหมดข้างต้น สามารถสรุปประสิทธิภาพของยาแต่ละกลุ่มเป็นดังตาราง 25

ตาราง 25 สรุปผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการศึกษาในขั้นตอนของ meta-analysis เฉพาะการศึกษาที่มีการ pooled estimate

กลุ่มยา	จำนวนการศึกษา (จำนวนผู้ป่วยรวม)	Pooled relative risk (95% CI)
ยาด้านเชื้อรา กับ		
ยาหลอก	4 (417)	2.75 (1.87, 4.03)
ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์	2 (95)	1.15 (0.92, 1.45)
ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ กับ		
ยาหลอก	2 (323)	1.77(1.25, 2.52)
ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์*	3(61)	0.97 (0.73, 1.29)
ยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน	2 (118)	0.97 (0.70, 1.34)

* เป็นการเปรียบเทียบยา halometasone 0.05% cream กับ betamethasone valerate 0.01% cream

4.7 ผลการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์

การศึกษา 27 ใน 33 ฉบับ ที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทาภายนอก (ในที่นี่จะรวมเฉพาะอาการข้างเคียงที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับการใช้ยาทาที่ศึกษาเท่านั้น) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอาการเฉพาะบริเวณที่ทายาและมีความรุนแรงน้อย อุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงดังตาราง 26

ตาราง 26 อุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงแต่ละอาการจำแนกตามกลุ่มยา

	ยาด้านเชื้อรา	ยากอร์ติโคสเตอรอยด์	ยาไพมีโครลิมุส	ยาหลอก
Erythema	0-10%	0-7%	0-3.3%	0-12%
Burning sensation	0-18%	0-11%	0-37%	0-10%
Pruritus	0-11%	0-7%	0-3.3%	0-6%
Stinging	0	0	0-13%	0
Dryness	0-14%	0-23%	0-3.3%	0-3%
Worse	0-15%	0	0	0-33%
Reactions	0-4%		0-46.8%	0-32.7%
Others: specified	edema/ acute dermatitis 2%	burning sensation+pustule 3%, pain 10%, increase seborrhea 3%,skintension 2.8%	folliculitis 3.3%	dermatitis <1%, Increase small papules 3.6%

4.8 ผลการศึกษาการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

มีการศึกษาเพียง 4 ฉบับจากทั้งหมด 33 ฉบับที่ได้ติดตามอาการกลับเป็นซ้ำของผู้เข้าร่วมการศึกษาลงจากหยุดใช้ยาที่ศึกษา รายละเอียดของแต่ละการศึกษาเป็นดังนี้

Pari T. 1998 เปรียบเทียบ ketoconazole 2% cream กับ clobetasol 17-butyrate 0.05% cream พบว่ามีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำที่เวลา 2 เดือนหลังหยุดยา ร้อยละ 30 และ 50 ตามลำดับ

Ortonne J.P. 1992 เปรียบเทียบ ketoconazole 2% foaming gel กับ betamethasone dipropionate 0.05% พบว่าการกลับเป็นซ้ำที่เวลา 1 เดือนหลังหยุดให้การรักษาเป็น 11/19 (59%) และ 6/13 (33%) ของผู้ป่วย

Firooz A. 2006 เปรียบเทียบ hydrocortisone acetate 1% cream กับ pimecrolimus 1% cream พบว่าการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยเป็นร้อยละ 17 และร้อยละ 16 ตามลำดับ ในเวลา 4 สัปดาห์ หลังหยุดการรักษา

Rigopoulos D. 2004 เปรียบเทียบ betamethasone 0.1% cream กับ pimecrolimus 1% cream พบว่าการกลับเป็นซ้ำ ในวันที่ 21 (12 วันหลังหยุดให้การรักษา) ในผู้ป่วยเป็น 7/9 (78%) และ 6/11 (55%) ตามลำดับ

บทที่ 5

สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

1. อภิปรายผลการวิจัย

ในที่นี้ขออภิปรายเรียงตามลำดับขั้นตอนของงานวิจัยดังนี้

1.1 การสืบค้น

จากการสืบค้นในขั้นต้น พบว่าการศึกษาเกือบทั้งหมด (1020 ฉบับ จาก 1095 ฉบับ หรือร้อยละ 93) ได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จากอินเทอร์เน็ต จึงถือได้ว่าเป็นฐานข้อมูลที่สำคัญที่สุดและใหญ่ที่สุด สามารถสืบค้นการศึกษาที่เกี่ยวข้องได้เกือบทั้งหมด ตั้งแต่งานวิจัยฉบับเต็ม งานวิจัยที่ได้จากเอกสารอ้างอิงของงานวิจัยที่สืบค้นได้ การศึกษาที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ หรือบทความย่อจากงานประชุมต่างๆ ก็สามารถสืบค้นได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ การศึกษาที่พบเพิ่มเติมจากการสืบค้นจากแหล่งข้อมูลอื่นๆ ในงานวิจัยครั้งนี้มีเพียง 3 ฉบับเป็นการศึกษาที่ตีพิมพ์ในประเทศ และเป็นปริญญานิพนธ์ ซึ่งสืบค้นได้จากห้องสมุดของมหาวิทยาลัย

ฐานข้อมูลที่เป็นแหล่งรวบรวมงานวิจัยที่ต้องการได้เป็นจำนวนมากและสะดวกที่สุด ในการเข้าถึงได้แก่ Pubmed (Medline) ซึ่งพบการศึกษานิต randomized controlled trials ที่คัดเข้าสู่การศึกษามากกว่าร้อยละ 90 (50 ใน 53 ฉบับ) ส่วนฐานข้อมูลอื่นๆ พบการศึกษาเพิ่มเติมเพียงไม่กี่ฉบับ การศึกษาที่สืบค้นจาก Pubmed หลายฉบับมีเพียงหัวข้อหรือบทคัดย่อ การสืบค้นงานวิจัยฉบับเต็มต้องอาศัยการขอผ่านห้องสมุดมหาวิทยาลัย โดยเฉพาะงานวิจัยที่เป็นภาษาต่างประเทศที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาจำนวนหนึ่งที่ยังไม่ได้รับการตอบกลับภายในระยะเวลาที่กำหนด หรือไม่สามารถหาฉบับเต็มได้

ผลการสืบค้นเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษานิต systematic review และ meta-analysis ในการประเมินประสิทธิผลของการรักษาโรคผิวหนังที่มีมาก่อนหน้านี้ คือ ใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เป็นแหล่งข้อมูลที่สำคัญ และทุกการศึกษาใช้ MEDLINE และ The Cochrane Library เป็นฐานข้อมูล แต่การศึกษาเหล่านี้ไม่ได้มีการแจกแจงรายละเอียดเกี่ยวกับจำนวนการศึกษาที่สืบค้นได้ของแต่ละฐานข้อมูล

งานวิจัยฉบับนี้ได้กำหนดช่วงเวลาของการศึกษาที่จะสืบค้นย้อนหลังไว้ที่ระหว่างปี ค.ศ. 1960 ถึง ค.ศ. 2008 การศึกษาที่ตีพิมพ์ในระหว่างปีค.ศ. 1960 ถึงค.ศ. 1980 นั้นพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องของจำนวนหนึ่ง แต่ร้อยละ 81 (9 ใน 11 ฉบับ) ไม่เข้าสู่การวิเคราะห์ และถูกคัดออกเนื่องจากรายงานผลไม่ชัดเจน มีเพียง 2 การศึกษาที่เข้าสู่การวิเคราะห์ตีพิมพ์ในปีค.ศ. 1972 และ 1973

(Harris J.J. 1972, Cullen S.I. 1973) ซึ่งถือว่ามีผลต่อการวิเคราะห์มากพอสมควร เนื่องจากเป็นการศึกษาเพียงสองฉบับที่พบศึกษาเปรียบเทียบยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์กับยาหลอก

1.2 การคัดกรอง

การศึกษาที่สืบค้นเบื้องต้นทั้งหมด 1095 ฉบับผ่านการคัดกรองโดยใช้เกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกร่วมกับความชัดเจนของการรายงานผล เหลือการศึกษาเข้าสู่การวิเคราะห์รวม 33 ฉบับ

การคัดกรองจากหัวเรื่องและบทคัดย่อจากการศึกษาทั้งหมดที่สืบค้นได้ในเบื้องต้น ก่อนที่จะหางานวิจัยฉบับเต็ม สามารถช่วยลดระยะเวลาการสืบค้นได้อย่างมาก การศึกษาที่ไม่สามารถคัดกรองได้จากบทคัดย่อ เกิดจากรายละเอียดในบทคัดย่อไม่เพียงพอจะตัดสินใจได้ตามเกณฑ์ จึงต้องสืบค้นงานวิจัยฉบับเต็มเพื่อความชัดเจนในการคัดเข้าและคัดออก

การศึกษาประสิทธิภาพของยาทาภายนอกสำหรับโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสที่เข้าสู่การศึกษาทั้งหมด 33 ฉบับ แบ่งตามกลุ่มยาได้เป็น 4 กลุ่ม เรียงลำดับตามจำนวนการศึกษาที่พบจากมากไปน้อย ดังนี้ ยาทาต้านเชื้อรา ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ ยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน และยากุ่มอื่นๆ การพบการศึกษาในยาทากลุ่มต้านเชื้อรามากกว่ายากุ่มอื่นๆ มาก อาจเนื่องมาจากหลักฐานทางการแพทย์จำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าเชื้อราเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส จึงเริ่มมีการนำยาทาต้านเชื้อรามาใช้ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส และยังเป็นยาที่ปลอดภัยผลข้างเคียงน้อยกว่ายาทากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ สามารถใช้ได้ในระยะยาว ราคาไม่สูง ทำให้มีการศึกษาประสิทธิภาพมากขึ้นโดยเฉพาะหลังปีค.ศ. 2000 จึงทำให้พบการศึกษายาทากลุ่มต้านเชื้อราที่เข้าเกณฑ์จำนวนมาก ส่วนยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ซึ่งเป็นยากุ่มที่มีใช้กันมาเป็นเวลานาน มีประสิทธิภาพสูง และใช้อย่างแพร่หลาย กลับพบการศึกษาที่เข้าเกณฑ์น้อยกว่ายาทากลุ่มต้านเชื้อรา และมีจำนวนไม่มากพอที่จะสรุปผลถึงประสิทธิภาพได้อย่างน่าเชื่อถือ หากพิจารณาจากจำนวนการศึกษาที่สืบค้นได้จะพบว่าการศึกษาที่เป็น randomized controlled trials ของยากุ่มนี้มีจำนวนใกล้เคียงกับยากุ่มต้านเชื้อรา แต่เป็นการศึกษาที่ไม่เข้าเกณฑ์หรือผลการศึกษาไม่ชัดเจนทำให้ถูกคัดออก อาจจะเป็นไปได้ว่าเป็นการศึกษาที่ผ่านมานานหลายสิบปี (ส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วงปีค.ศ. 1970 - 1990) จึงทำให้วิธีวิจัยหรือวิธีรายงานผลยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจน และถูกคัดออกก่อนที่จะนำมาเข้าสู่กระบวนการของ systematic review เป็นจำนวนมากถึงร้อยละ 60 (จาก 23 ฉบับเหลือเพียง 9 ฉบับ) สาเหตุที่คัดออกเกิดจากการรายงานผล เช่น ผลลัพธ์ไม่ชัดเจน (เช่น Binder R. 1972) เมื่อมีการค้นพบว่ายาทากลุ่มต้านเชื้อรามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคและผลข้างเคียงน้อยกว่ามาก โดยเฉพาะการใช้ยาในระยะยาว จึงทำให้การศึกษาประสิทธิภาพของยากุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ลดลง อย่างไรก็ตามยาทา

คอร์ติโคสเตอรอยด์ก็ยังเป็นยาที่นิยมนำมาศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับตัวยาออกฤทธิ์อื่น โดยเฉพาะในรายที่มีอาการอักเสบรุนแรง

การศึกษาประสิทธิภาพของยาทาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน ในโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสยังมีไม่มาก พบเพียง 4 ฉบับ เนื่องจากเป็นยากลุ่มที่ค่อนข้างใหม่ หลังจากมีการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคผิวหนังอักเสบชนิดอะโทปิก (atopic dermatitis) ก็ได้นำมาศึกษาประสิทธิภาพในโรคผิวหนังอักเสบอีกหลายชนิด โดยเฉพาะโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกันที่ผิวหนัง การศึกษาที่เข้าเกณฑ์ในงานวิจัยครั้งนี้ทุกฉบับเป็นยา pimecrolimus (Elidel®) โดยมีการนำมาเปรียบเทียบกับทั้งยาหลอกและยาคอร์ติโคสเตอรอยด์

ยาหลอก (placebo หรือ vehicle) เป็นตัวที่ถูกนำมาเปรียบเทียบประสิทธิภาพมากที่สุด มีการนำมาศึกษาเปรียบเทียบกับยาทุกกลุ่ม โดยเฉพาะยาใหม่ ซึ่งอาจจะป็นยาตัวใหม่ หรือยาตัวเดิมที่มีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบ หรือเปลี่ยนรูปแบบของยา เช่น จากครีมเป็นเจล เป็นต้น

การศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาระยะสั้นอยู่ในช่วง 2-8 สัปดาห์ เนื่องจากโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสเป็นโรคที่ตอบสนองต่อยาได้ดี อาการของผื่นมักจะหายหรือดีขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ งานวิจัยครั้งนี้ไม่พบการศึกษาที่มีการติดตามการรักษาหรือให้ยาเพื่อควบคุมอาการที่เข้าเกณฑ์ พบเพียงการป้องกันอาการกลับเป็นซ้ำซึ่งกระทำในช่วง 3-8 สัปดาห์หลังหยุดยา (เช่น Ortonne J.P. 1992)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาของการศึกษาที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมดเป็นผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ จากการสืบค้นพบการศึกษาในทารกเพียง 2 ฉบับและไม่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าสู่การศึกษา อาจเนื่องมาจากโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในทารกนั้นส่วนใหญ่จะหายได้เองหรือการมีสุขอนามัยที่ดีก็ทำให้อาการดีขึ้นได้ (57) จึงมีการศึกษาประสิทธิภาพจากยาจำนวนน้อย ส่วนความรุนแรงของอาการของผู้เข้าร่วมการศึกษาเท่าที่มีรายงานในการศึกษาบางส่วนมักจะมีอาการในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง

สาเหตุส่วนใหญ่ของการศึกษาชนิด randomized controlled trials ที่เข้าเกณฑ์ถูกคัดออกเกิดจากการวัดผลลัพธ์ที่ไม่เป็นไปในทางเดียวกับที่กำหนดไว้ (คืออาการดีขึ้นตั้งแต่วัยละ 75 ขึ้นไป โดยประเมินจากคะแนนความรุนแรงของผื่น) โดยเฉพาะการศึกษาที่รายงานมานานแล้ว (เช่น Parish LC. 1972) จะถูกคัดออกมากกว่าการศึกษาที่ทำในระยะหลัง เนื่องจากระยะหลังเริ่มมีแนวทางการประเมินความรุนแรงของผื่นในโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส การวัดผลลัพธ์จึงเป็นไปในแนวทางเดียวกัน

ในกรณีที่ผลลัพธ์ไม่ชัดเจน ผู้วิจัยได้ติดต่อสอบถามไปยังผู้ทำการศึกษา ผ่านทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ ร้อยละ 89 ที่ไม่ได้รับการตอบกลับ สาเหตุอาจเกิดจากการศึกษานั้นได้ดีพิมพ์

มาเป็นระยะเวลาอันยาวนานแล้ว หรืออาจมีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่ของผู้ทำการศึกษา ซึ่งผู้วิจัยหวังว่าหากได้รับการตอบกลับในเวลาต่อมา ก็จะสามารถนำผลการศึกษานั้นเข้าสู่การวิเคราะห์ได้ในอนาคต

1.3 การประเมินคุณภาพการศึกษา

1.3.1 การประเมินโดยตอบคำถามจากเกณฑ์ที่ใช้ทั้งหมด 7 ข้อ

ผู้วิจัยจะให้ความสำคัญกับประเด็นหลักๆ ใน 4 ข้อแรก เนื่องจากอยู่ในขั้นตอนของวิธีการศึกษาทำให้เกิดอคติได้สูงกว่าใน 3 ประเด็นหลังซึ่งอยู่ในขั้นตอนรายงานผล การศึกษาส่วนใหญ่รายงานวิธีการศึกษาที่ไม่ชัดเจน หรือไม่ได้ระบุ จึงไม่สามารถตอบว่า “yes” หรือ “no” ได้ ผู้วิจัยจึงต้องใช้คำว่า “unclear” ทำให้มีคำตอบเป็น “unclear” จำนวนมาก ได้แก่ วิธีการสุ่มตัวอย่าง (sequence generation) 16/33 (48%), การจัดกลุ่มโดยไม่ทราบล่วงหน้า (allocation concealment) 24/33 (72%), การปิดบังผู้เข้าร่วมการศึกษา (blinding participants) 16/33 (48%) และการปิดบังผู้ทำการศึกษา (blinding investigators) 23/33 (70%) โดยรายละเอียดของการประเมินแต่ละหัวข้อ พอยกตัวอย่างโดยสังเขปได้ดังนี้ การสุ่มตัวอย่าง และการจัดกลุ่มโดยไม่ทราบล่วงหน้า มักจะระบุเพียงสั้นๆ เช่น ใช้คำว่า “random allocated” หรือ “randomly assigned” หรือ “randomized fashion” หรือ “randomly manner” เป็นต้น โดยไม่มีรายละเอียดอื่น การปิดบังผู้ทำการศึกษา มีเพียงคำว่า “double blind” หรือ “neither physician nor patients not knowing....” หรือไม่มีกล่าวถึงเลยในรายงานการศึกษาที่ตีพิมพ์ ส่วนวิธีการปิดบังผู้เข้าร่วมการศึกษา (blinding participants) ระบุเพียงว่า “double-blind หรือ single-blind” มียู่ประมาณครึ่งหนึ่งของการศึกษาทั้งหมดที่ระบุวิธีการปิดบังผู้เข้าร่วมการศึกษาไว้อย่างชัดเจน ซึ่งถือว่าเป็นหัวข้อที่มีการระบุไว้ในรายงานการศึกษามากที่สุด โดยส่วนใหญ่จะใช้คำว่ายาทั้งสองกลุ่มมีลักษณะบรรจุภัณฑ์เหมือนกัน เช่น identical container หรือ matched vehicle ในประเด็นของการรายงานผลลัพธ์ ได้แก่ การรายงานผลลัพธ์ไม่ครบถ้วนตามที่ได้กำหนดไว้ในขั้นตอนของวิธีการศึกษา (incomplete outcome data addressed) การเลือกรายงานผลลัพธ์บางส่วน (selective outcome reporting) หรือ อคติที่เกิดจากสาเหตุอื่น (other sources of bias) ทั้ง 3 ประเด็นผู้วิจัยสามารถประเมินผลได้ค่อนข้างชัดเจนจากการอ่านรายงานการศึกษา ดังนั้นจึงมีเพียงคำตอบ “yes” หรือ “no” การที่รายงานการศึกษางานบางฉบับไม่สามารถระบุรายละเอียดของการศึกษาได้ ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากข้อกำหนดของวารสารที่มีการจำกัดพื้นที่ตีพิมพ์ หรือเป็นการรายงานการศึกษาใน Letters to editors เช่น การศึกษาของ Pari T. 1998 เป็นต้น

1.3.2 การจัดกลุ่มคุณภาพการศึกษา

การศึกษาถึงครึ่งหนึ่งที่มีคุณภาพต่ำมาก (very poor quality) เนื่องจากรายงานผลไม่ชัดเจน โดยเฉพาะหัวข้อที่มีความสำคัญ 4 ประเด็นแรก ดังกล่าวข้างต้น ซึ่งผลที่ได้ก็

คล้ายกับการศึกษาชนิด systematic review และ meta-analysis ในโรคผิวหนังอีกหลายฉบับ ที่พบว่า การศึกษาส่วนใหญ่มีคุณภาพต่ำ เช่น Interventions for alopecia areata (Review) ของ Delamere FM และคณะ ในปี 2008 และ Local treatments for cutaneous warts : systematic review ของ Sam Gibbs และคณะ ในปี 2002 จากการคัดเข้าสู่การศึกษาพบว่าการศึกษาที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษามักจะเป็นการศึกษาที่ได้ดำเนินการมาเป็นเวลานาน แต่ในแง่ของระดับคุณภาพการศึกษาพบว่ามี การศึกษาที่รายงานอยู่ในช่วงก่อนปีค.ศ. 1960 -1990 หรือหลังปี 1990 พบการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำ มาก ต่ำ หรือปานกลาง เป็นจำนวนที่เท่าๆ กัน แต่ในกรณีของการศึกษาที่มีคุณภาพสูง พบว่า 8 ใน 9 ฉบับเป็นการศึกษาที่รายงานหลังปี 1999 จึงอาจจะเป็นไปได้ว่าการศึกษาที่ทำในระยะหลังจะมีการ ดำเนินการศึกษาและรายงานที่มีคุณภาพสูงขึ้น

1.4 การวิเคราะห์ผลลัพธ์ประสิทธิภาพของยา

1.4.1 ยาต้านเชื้อรา

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกจำนวน 8 ฉบับ พบการเกิดความแตกต่าง ระหว่างการศึกษา (heterogeneity) จึงตัดการศึกษาที่คุณภาพต่ำมากทั้งหมด 4 ฉบับออกเนื่องจาก คิดว่าเป็นสาเหตุ หลังจากนำผลลัพธ์ของการศึกษา 4 ฉบับที่คุณภาพสูงและต่ำมาวิเคราะห์ จำนวน ผู้ป่วยรวม 417 ราย ได้ค่า pooled RR 2.75 (95%CI 1.87 to 4.03) จึงพอจะสรุปผลได้ว่า ยาต้าน เชื้อรามีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน และมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าจะพบอคติจากการ ตีพิมพ์ (publication bias) ซึ่งทำให้ความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ลดลง แต่จากการศึกษาอื่นๆ ที่ศึกษา ประสิทธิภาพของยาต้านเชื้อราในโรคที่มีการอักเสบของผิวหนังจากเชื้อรา ที่พบว่ามีประสิทธิภาพ มากกว่ายาหลอก⁽¹⁴⁾ ก็สามารถช่วยสนับสนุนผลนี้ได้ การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาต้านเชื้อรา เปรียบเทียบกันเอง พบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ส่วนการเปรียบเทียบกับยาทากลุ่มคอร์ติโคสเต อรอยด์ พบว่ามี heterogeneity แต่เมื่อตัดการศึกษาที่ทำให้เกิดความแตกต่างออก ก็พบว่ายาต้าน เชื้อรามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับยาทากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ คือค่า pooled RR 1.15 (95%CI 0.92 to 1.45) แม้ยาทั้งสองกลุ่มจะออกฤทธิ์แตกต่างกัน คือยาต้านเชื้อราสามารถแก้ไขสาเหตุของ การเกิดโรคคือเชื้อ *M. furfur* ส่วนยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์นั้นลดการอักเสบของโรค แต่ก็ยาทาทั้ง สองชนิดก็มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค อย่างไรก็ตามผลนี้ได้จากการศึกษาเพียง 2 ฉบับ จึงไม่ สามารถสรุปผลได้อย่างน่าเชื่อถือ จากผลการศึกษายาต้านเชื้อราทั้งหมดข้างต้น ทำให้ พอจะสรุปได้ว่ายาต้านเชื้อรามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในการรักษา ระยะสั้น ความรุนแรงของโรคน้อยถึงปานกลาง แม้การศึกษาบางฉบับจะมีการวัดจำนวนเชื้อก่อนและ หลังการให้ยาทาและพบว่าจำนวนเชื้อลดลง (เช่น Katsambas A. 1989) แต่ไม่สามารถนำมา

สนับสนุนการศึกษาที่ว่าเชื้อราเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคอย่างแท้จริง เนื่องจากประสิทธิภาพในการรักษาของยาอาจเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์อื่น เช่น ฤทธิ์ลดการอักเสบ⁽⁷⁴⁾ เป็นต้น

1.4.2 ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์

การศึกษายาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ พบว่ามีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือค่า pooled RR 1.77 (95% CI 1.25 to 2.52) แม้ว่าผลนี้จะได้จากการรวบรวมผลลัพธ์ของการศึกษาเพียง 2 ฉบับ ได้แก่ Harris JJ. 1972 และ Cullen SI. 1973 แต่ถือได้ว่ามีความน่าเชื่อถือพอสมควร เนื่องจากการศึกษาทั้งสองฉบับมีคุณภาพสูงและปานกลาง จำนวนผู้ป่วยรวม 423 รายซึ่งถือว่าไม่น้อย มีข้อมูลชัดเจนถึงกลไกการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพในการลดการอักเสบ⁽³⁾ สามารถนำมาสนับสนุนผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ในครั้งนี้ได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้จากประสบการณ์ในการใช้ทางคลินิกของแพทย์หลายๆ ท่านก็พบว่าสามารถลดอาการอักเสบของผื่นได้ดี ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ด้วยตนเอง มักจะเป็นการเปรียบเทียบยาต่างชนิดกัน แต่ความแรงของยาอยู่ในระดับเดียวกันคือความแรงปานกลาง ประสิทธิภาพในการรักษาจึงไม่แตกต่างกัน ผลลัพธ์รวมจากการศึกษา 3 ฉบับ (Piérard-Franchimont C. 1999, Majerus J-P 1986, de la Brassine M. 1984) ได้ค่า pooled RR 1.15 (0.92 to 1.42) มีการศึกษา 3 ฉบับที่ใช้ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์กลุ่มความแรงน้อยเปรียบเทียบกับยาไพมิโครลิมูส ผลการวิเคราะห์จากการศึกษา 2 ฉบับที่รวมผลลัพธ์ได้ (Firooz A. 2006, Singwahakul P. 2007) ก็พบว่าประสิทธิภาพการรักษาไม่แตกต่างกัน pooled RR 0.97 (95% CI 0.70 to 1.34) อาจอธิบายได้จากการมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของยาทั้งสองกลุ่ม^(5,9)

1.4.3 ยาทาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน

ยาไพมิโครลิมูส เป็นยาเพียงชนิดเดียวในกลุ่มนี้ที่เข้าสู่เกณฑ์การศึกษา มีการศึกษาเพียงหนึ่งฉบับที่เปรียบเทียบกับยาหลอก (Warshaw E.M. 2007) พบว่าประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอก โดยดูจากอัตราการหายของผื่น 37/47 (78.7%) และยาหลอก 33/47 (70.2%) (p=0.01) ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบกับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่ได้กล่าวไว้ในตอนต้นว่ามีประสิทธิภาพเท่ากัน คือค่า pooled relative risk 0.97 (95% CI 0.70 to 1.34) หากพิจารณาการออกฤทธิ์ของยาไพมิโครลิมูส และข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพสูงในโรคผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับภาวะความผิดปกติของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่ผิวหนัง ได้แก่ โรคผื่นผิวหนังอักเสบอะโทปิก (atopic dermatitis) ก็น่าจะสนับสนุนผลการศึกษาที่ว่าประสิทธิภาพเท่ากับยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์

1.4.4 ยาทาในกลุ่มอื่นๆ

ได้แก่ 1) ยากลุ่มลิเทียม ได้แก่ ลิเทียมกลูโคเนต 2) ยากลุ่มใหม่ที่ไม่เคยใช้รักษาโรคซีสออโรอิคเดอมาไตติส ได้แก่ Aloe vera emulsion 3) ยาผสมระหว่างยาต้านเชื้อรากับยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ ได้แก่ ketoconazole 2% กับ desonide 0.05% 4) ยาที่มีสารออกฤทธิ์หลายๆ ตัวผสมกัน โดยไม่มียาคอร์ติโคสเตอรอยด์ ได้แก่ MAS064D (Sebclair®) ยาที่กล่าวถึงทั้งหมดนี้ทุกตัวศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าทุกตัวมีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอก แต่ได้มาจากการศึกษาเพียง 1 ฉบับของยาแต่ละตัว ดังนั้นควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ผลสรุปที่น่าเชื่อถือ

1.5 การศึกษาผลข้างเคียงของยา

การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้แจกแจงรายละเอียดของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น การรายงานผลไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน จึงไม่สามารถใช้วิธีการทางสถิติในการวิเคราะห์และรวมผลจากการศึกษาหลายๆ ฉบับ แต่ใช้วิธีรวมผลโดยตรง ซึ่งพอจะสรุปได้ว่าอาการข้างเคียงหลักๆ ที่เกิดจากยาเกือบทุกกลุ่มได้แก่ อาการแดง (Erythema) ความรู้สึกแสบร้อน (Burning sensation) ปฏิกิริยาของผิวหนัง (Skin Reactions) ความรู้สึกยิบๆ (Stinging) ผิวแห้ง (Dryness) อาการแฉ่ง (Worse) อาการคัน (Pruritus) อุบัติการณ์ของการเกิดอาการทั้งหมดนี้แตกต่างกันไปในยาแต่ละตัวและแต่ละการศึกษา คือตั้งแต่ไม่เกิดอาการเลยจนถึงร้อยละ 37 การที่การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้แจกแจงรายละเอียดของผลข้างเคียงจากยา ผู้วิจัยคาดว่าเกิดจากยาที่ใช้เป็นยาชนิดทาภายนอกและใช้เป็นระยะเวลาสั้นๆ

1.6 การศึกษาการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

พบการศึกษาเพียง 4 ฉบับ ติดตามหลังการรักษาประมาณ 3-8 สัปดาห์ ให้ผลแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา มีผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำที่เวลา 2 เดือนหลังหยุดยา ร้อยละ 30 และร้อยละ 50 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าผู้ทำการศึกษายังไม่ได้ให้ความสำคัญกับประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งจริงๆ แล้วถือว่ามีผลสำคัญเนื่องจากโรคซีสออโรอิคเดอมาไตติสเป็นโรคที่เรื้อรัง เป็นๆ หายๆ

2. ข้อจำกัดของงานวิจัย

2.1 ระยะเวลาการวิจัย

ผู้วิจัยใช้ระยะเวลาทั้งหมดประมาณ 10 เดือนนับตั้งแต่ค้นหาหัวข้อ แต่ระยะเวลาในการสืบค้นประมาณ 6 เดือน อาจไม่เพียงพอต่อการสืบค้นรายงานการศึกษาระดับเต็มบางฉบับโดยเฉพาะที่เป็นภาษาต่างประเทศ ที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ

2.2 เกณฑ์การประเมินคุณภาพการศึกษา

แม้จะอาศัยเกณฑ์ของ Cochrane Collaboration Review แต่การประเมินในแต่ละหัวข้อโดยการตัดสินว่า “no” หรือ “unclear” อาจจะเป็นการยาก เนื่องจากการศึกษาบางฉบับมีการรายงานไว้ไม่ชัดเจน นอกจากนี้ผลการประเมินคุณภาพกระทำโดยผู้วิจัยเพียงคนเดียวจึงอาจเกิดความไม่แม่นยำได้

2.3 เกณฑ์การแบ่งระดับของคุณภาพของการศึกษา

ผู้วิจัยเป็นผู้จัดทำขึ้นเอง เพื่อให้ง่ายต่อการทำความเข้าใจ โดยให้ความสำคัญในกระบวนการสุ่ม การจัดกลุ่มและการปิดบัง มากกว่ากระบวนการรายงานผลลัพธ์ ซึ่งอาจจะใช้ได้เฉพาะกับการศึกษานี้เท่านั้น

2.4 ความแตกต่างของวิธีการศึกษา

การประเมินประสิทธิผลของยาแต่ละชนิดนั้นอาจจะมีผลคลาดเคลื่อนจากวิธีการศึกษาที่แตกต่างกัน ซึ่งมีความแตกต่างกันในหลายๆ ด้าน ได้แก่ 1) ฤดูที่ทำการศึกษา เนื่องจากฤดูที่อากาศหนาวเย็นมีผลต่ออาการของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส⁽⁹⁴⁾ ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิผลของยาที่ใช้ 2) ความถี่ในการทายา ยาชนิดเดียวกันแต่หากใช้ในขนาดที่ไม่เท่ากัน ก็จะทำให้ประสิทธิผลการรักษาไม่เท่ากัน⁽⁹⁵⁾ 3) การประเมินความรุนแรงของโรค ทุกการศึกษาประเมินโดยอาศัยความรุนแรงของอาการทางคลินิก ซึ่งมีความแตกต่างกันทั้งในแง่ของจำนวนอาการที่ประเมิน และการให้คะแนนความรุนแรง การศึกษาบางฉบับอาจจะประเมินเพียงความแดงและชุย (เช่น Piérard-Franchimont C. 2002) บางฉบับประเมินความคัน และขนาดของผื่นร่วมด้วย (เช่น Parsad D. 2001) การให้คะแนนก็มีความแตกต่างกันอยู่ในช่วง 0-3 หรือ 0-4 คะแนน 4) การวัดผลลัพธ์ทางคลินิก ในงานวิจัยครั้งนี้จะเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาโดยใช้เกณฑ์การตอบสนองต่อยา โดยกำหนดไว้ว่าอาการทางคลินิก (ประเมินจากคะแนนความรุนแรงของโรค) ต้องดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 75 ทำให้การศึกษาที่ระบุจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยอาการดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ขึ้นไปไม่ถูกนำมาคิดรวมด้วย (เช่น Parsad D. 2001) ซึ่งจริงๆ แล้วถือว่ายากการดีขึ้นระดับหนึ่ง หรือการศึกษาที่ระบุเฉพาะผู้ป่วยที่อาการดีขึ้น 100% ทำให้ได้จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาน้อยลง จึงมีผลทำให้การประเมินประสิทธิผลของยาต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ในกรณีเช่นนี้อาจจะทำ subgroup analysis เพื่อประเมินประสิทธิผลอีกครั้งหนึ่ง 5) การประเมินประสิทธิผลของของยาทาในการวิจัยครั้งนี้เป็นการประเมินอาการของผู้ป่วยโดยแพทย์ผู้ทำการศึกษา แต่ไม่ได้ประเมินประสิทธิผลภาพในมุมมองของผู้ป่วย

3. ข้อเสนอแนะ

3.1 ข้อเสนอแนะสำหรับการรักษาผู้ป่วย

สำหรับการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส สิ่งที่สำคัญคือการอธิบายธรรมชาติของโรคให้ผู้ป่วยเข้าใจ เนื่องจากเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่อาการจะเป็นๆหายๆ ผู้ป่วยควรสังเกตสิ่งที่กระตุ้นให้อาการกำเริบ การใช้ยารักษาเน้นยาทาภายนอก จากผลงานวิจัยในครั้งนี้สามารถกล่าวได้ว่ายาทากลุ่มต้านเชื้อราและยาทากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ดังนั้นการเลือกยาทั้งสองในการรักษาผู้ป่วยจึงมีความเหมาะสม แต่การใช้ในระยะยาวยาต้านเชื้อราจะมีความปลอดภัยสูงกว่า ส่วนยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันยังมีการศึกษาเป็นจำนวนน้อย ดังนั้นควรจะมีการศึกษาภายในกลุ่มนี้มากขึ้นโดยใช้วิธีการศึกษาและการรายงานผลอย่างมีมาตรฐาน เพื่อให้ผลการวิเคราะห์เกิดความน่าเชื่อถือ

3.2 ข้อเสนอแนะสำหรับหัวข้อการวิจัยในอนาคต

การศึกษา systematic review และ meta-analysis ของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในอนาคต อาจจะทำในมุมมองอื่นๆ ได้แก่ 1) ด้านเศรษฐศาสตร์ เช่น การเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness evaluation) ของการให้การแทรกแซงแต่ละชนิดในผู้ป่วย 2) ประสิทธิภาพของยาในมุมมองของผู้ป่วย ได้แก่ ความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพในการรักษา ความสะดวกในการใช้ยา คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เป็นต้น 3) การแทรกแซงอื่น ได้แก่ ยาชนิดรับประทาน การฉายแสง การรักษาแบบแพทย์ทางเลือก (alternative medicine) เช่น การฝังเข็ม การรักษาแบบโฮมีโอพาธี การฉายแสง เป็นต้น 4) ยากลุ่มอื่นๆ ที่ยังมีการศึกษาน้อย ควรมีการนำมาทำการศึกษาเพิ่มขึ้น เช่น ยากลุ่มที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน 5) อาการข้างเคียงของยา ควรมีการแจกแจงรายละเอียดของอาการแต่ละอย่างที่เกิดขึ้นเนื่องจากมีผลต่อการตัดสินใจในการเลือกยารักษาผู้ป่วย 6) การติดตามการรักษา รวมทั้งการป้องกัน การกลับเป็นซ้ำของยา

3.3 ข้อเสนอแนะสำหรับระเบียบวิธีวิจัยในอนาคต

สำหรับการศึกษาชนิด systematic review และ meta-analysis โดยรวม ผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะดังนี้ 1) การกำหนดช่วงเวลาหรือปีที่ตีพิมพ์ของการศึกษาที่จะคัดเข้าสู่งานวิจัยไม่ควรกำหนดย้อนหลังเป็นเวลานานเกินไป การศึกษาที่ตีพิมพ์มาเป็นระยะเวลาเกิน 20 ปีแล้ว จะมีวิธีดำเนินการศึกษาแตกต่างกับในปัจจุบันมาก การติดต่อกับผู้ทำการศึกษาก็เป็นไปได้ยาก และยังทำให้เสียเวลาทั้งในการสืบค้น การคัดกรอง โดยอาจจะไม่ได้ทำให้ข้อมูลที่นำเชื่อถือมากขึ้น 2) เกณฑ์ในการประเมินคุณภาพการศึกษา ควรมีเกณฑ์การแบ่งระดับคุณภาพการศึกษา (สูง ปานกลาง ต่ำ หรือต่ำมาก) ที่เป็นมาตรฐาน เพื่อให้ง่ายต่อความเข้าใจ

ส่วนการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ควรจะดำเนินไปในแนวทางเดียวกัน เพื่อให้มีความแตกต่างระหว่างการศึกษาน้อยที่สุด การวิเคราะห์ ประสิทธิภาพรวมจึงเกิดความน่าเชื่อถือสูงสุด ผู้วิจัยจึงคิดว่าควรมีการปรับปรุงการศึกษาทางคลินิก ดังนี้

3.3.1 วิธีดำเนินการวิจัย ซึ่งมีผลต่อประสิทธิภาพทางคลินิกของยา ได้แก่ 1) ระยะเวลาการศึกษา ควรจะมีระยะเวลาการศึกษาที่เป็นมาตรฐาน เช่น 4 สัปดาห์ 2) เกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่อำนาจการศึกษาคควรระบุความรุนแรงของโรคไว้อย่างชัดเจน 3) อายุของผู้เข้าร่วมการศึกษา โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสพบได้ในหลายช่วงอายุ การศึกษาควรระบุอายุของผู้ป่วยให้ชัดเจน มีหลายการศึกษาที่ระบุว่าศึกษาในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ถึง 70 ปี ซึ่งเป็นช่วงที่กว้างเกินไป การตอบสนองต่อยา อาจจะมีความแตกต่างกัน 4) ฤดูที่ทำการศึกษา ควรระบุให้ชัดเจนเนื่องจากมีผลต่อการกำเริบของโรค ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นแล้ว 5) วิธีการใช้ยา ตั้งแต่ปริมาณ ความถี่ การทา ฤทธิ์หรือชนิด ควรระบุไว้ให้ชัดเจน

3.3.2 เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของโรค และเกณฑ์การวัดผลลัพธ์ประสิทธิภาพของยาทางคลินิก การประเมินทั้งสองมีความสำคัญมากต่อการวิเคราะห์ผลรวมจากการศึกษาหลายๆ ฉบับ ควรมีการจัดทำเกณฑ์มาตรฐานในการประเมินความรุนแรงของโรค แม้ว่าในปัจจุบันจะมีแนวทางการวัดความรุนแรงของโรคแต่ยังไม่มีการกำหนดเป็นมาตรฐาน การนำมาใช้ก็ยังไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ตัวอย่างเกณฑ์การประเมินความรุนแรงของโรคที่ผู้วิจัยคิดว่าค่อนข้างครอบคลุมอาการของโรคได้แก่ เกณฑ์ในการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยของ Peyri J. และคณะ⁽²⁾ ส่วนการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาควรเป็นไปในแนวทางเดียวกัน เช่น การรักษาที่มีประสิทธิภาพวัดจากการหายของผื่นคือผลรวมของคะแนนความรุนแรงของอาการต้องเท่ากับศูนย์ หรืออาการต้องดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 80 เป็นต้น

3.3.3 ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา หรือการให้ยาในระยะยาวเพื่อควบคุมอาการของโรค (maintenance phase) ควรมีการกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมและใช้เป็นมาตรฐาน

4. สรุปผลการวิจัย

4.1 การศึกษาประสิทธิภาพยาทาภายนอกในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส

4.4.1 ยาทาด้านเชื้อรา การศึกษายาทาด้านเชื้อราเปรียบเทียบกับยาหลอกที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 4 ฉบับ จำนวนผู้ป่วยรวม 417 ราย พบว่ายาทาด้านเชื้อรามีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยาดังกล่าวได้แก่ ciclopiroxolamine 1% cream, ketoconazole 2% cream และ bifonazole 1% cream ผลลัพธ์ที่ได้นี้มีที่น่าเชื่อถือสูง

4.4.2 ยาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์ ได้แก่ betamethasone benzoate 0.025% gel และ betamethasone 17-valerate 0.1% lotion พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอก แม้จะได้จากการศึกษาเพียง 2 ฉบับ แต่เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพระดับปานกลางและสูง มีผู้ป่วยเข้าร่วมถึง 423 ราย และเมื่อคำนึงถึงกลไกการออกฤทธิ์และประสิทธิผลการใช้ของแพทย์ที่พบว่าประสิทธิภาพสูงในการลดการอักเสบได้ดี จึงพอจะสรุปได้อย่างน่าเชื่อถือว่ายาทาคอร์ติโคสเตอรอยด์มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอก

ส่วนการศึกษาประสิทธิภาพของยาทาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันและยาทาชนิดอื่นๆ ไม่พบหลักฐานมากพอที่จะสรุปผลได้อย่างน่าเชื่อถือ คือพบการศึกษาเพียง 1-2 ฉบับเท่านั้น ซึ่งควรจะทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

อย่างไรก็ตามการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสซึ่งเป็นโรคผิวหนังอักเสบที่มีอาการเรื้อรัง เป็นๆ หายๆ ควรจะอธิบายถึงธรรมชาติของโรคให้เข้าใจ และการตัดสินใจรักษาผู้ป่วยควรคำนึงถึงความต้องการของผู้ป่วย ประสิทธิภาพของแพทย์ และหลักฐานทางการแพทย์ร่วมกัน

4.2 การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการที่พบบ่อยเป็นอาการทางผิวหนังบริเวณที่ทายา อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา แต่โดยรวมแล้วอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการแดง แสบร้อน ขุย ยิบๆ คัน การกำเริบของผื่น เป็นต้น

4.3 การศึกษาการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

พบการศึกษาจำนวนน้อย เพียง 4 ฉบับจาก 33 ฉบับ ติดตามการกลับเป็นซ้ำในช่วง 2-8 สัปดาห์ พบการกลับเป็นซ้ำตั้งแต่ร้อยละ 30-78% และพบผลที่ขัดแย้งกันในการเปรียบเทียบยาทาชนิดเดียวกัน

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, Summerbell RC, Batra R. Seborrheic dermatitis. *Dermatologic Clinics*. 2003;21(3):401-12.
2. Peyri J, Leonart M. [Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007 Sep;98(7):476-82.
3. Faergemann J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Mar-Apr;1(2):75-80.
4. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):1-15.
5. Ling MR. Topical tacrolimus and pimecrolimus: Future directions. *Sem Cutan Med Surg*. 2001;20(4):268-74.
6. Abeni D, Girardelli CR, Masini C, Aprea R, Franco C, Puddu P, et al. What Porportion of Dermatological Patients Receive Evidence-Based Treatment. *Arch Dermatol*. 2001 june;137:771-6.
7. Kritsanaprakorndit W. Critical appraisal of systematic review.
8. Plewig G, Jansen T, eds. Seborrheic dermatitis. 7 ed. New York: McGraw Hill 2008.
9. Fritsch PO, Reider N, eds. Other Eczematous Eruptions. In: Jean LB, Joseph LJ, Ronald PR. *Dermatology* 1st ed. Edinburgh: Mosby; 2003.215-8.
10. Robert AS, Christopher AJ, Camila KJ. Seborrheic Dermatitis: An Overview. *Am Fam Phy*. 2006;74(1):125.
11. Valia R. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Indian J Dermatol, Venereol and Leprol*. 2006;72(4):253.
12. Yvonne MD, Christina MG, Joseph RK, Dianna CK, James RS, Thomas LD, Jr. Three Etiologic Facets of Dandruff and Seborrheic Dermatitis: Malassezia Fungi, Sebaceous Lipids, and Individual Sensitivity. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2005;10(3):295.
13. Faergemann J, Jones JC, Hettler O, Loria Y. Pityrosporum ovale (Malassezia furfur) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. *Br J Dermatol*. 1996 Jun;134 (Suppl 46):12-5.

14. Gupta AK. Role of *Malassezia* yeasts in seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(3, Suppl1):107.
15. McGinley KJ, et al. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff and seborrhoeic dermatitis. *J. Investig. Dermatol*. 1975; **64**:401–405.
16. Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM. Role of microorganisms in dandruff. *Arch Dermatol*. 1976 Mar;112(3):333-8.
17. Shuster S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol*. 1984 Aug;111(2):235-42.
18. Hay RJ, Graham-Brown RA. Dandruff and seborrhoeic dermatitis: causes and management. *Clin Exp Dermatol*. 1997 Jan;22(1):3-6.
19. Gupta AK, Nicol K, Batra R. Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(2):417-22.
20. Ljubojević S, Skerlev M, Lipozencic J, Basta-juzbasic A. The role of *Malassezia furfur* in dermatology. *Clin Dermatol*. 2002;20(2):179-82.
21. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol*. 2000 Oct;38(5):337-41.
22. Crespo V, Ojeda A, Vera A, Crespo A, Sanchez F. Isolation of *Malassezia* spp. in pityriasis versicolor and dermatitis seborrhoeica. *J Eur Acad Dermatol Vener*. 1998;11(Suppl 2):S151.
23. Byung In R, Thomas LD. The Role of Sebaceous Gland Activity and Scalp Microfloral Metabolism in the Etiology of Seborrheic Dermatitis and Dandruff. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2005;10(3):194.
24. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Piérard GE. Immunohistochemical aspects of the link between *Malassezia ovalis* and seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Vener*. 1995;4(1):14-9.
25. Victor S, Olga F, Zoilo Pires de C. Humoral immune response to *Malassezia furfur* in patients with pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis. *Mycopathologica*. 1997;139(2):79.

26. Blanco JL, Garcia ME. Immune response to fungal infections. *Veter Immunol Immunopathol*. 2008;125(1-2):47-70.
27. Mastrolonardo M, Diaferio A, Logroscino G. Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: a survey of (im)possible links. *Medical Hypotheses*. 2003;60(6):907-11.
28. Potter J, Wyburn-Mason R. Effect of L-dopa on seborrhoea of Parkinsonism. *Lancet*. 1970;296(7674):660-.
29. Berger RS, Stoner MF, Hobbs ER, Hayes TJ, Boswell RN. Cutaneous manifestations of early human immunodeficiency virus exposure. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(2, Part 1):298-303.
30. Kerdel FA, Penneys NS. Cutaneous manifestations of aids in adults and infants. *Curr Prob Dermatol*. 1989;1(4):103-19.
31. Cockerell CJ. Seborrheic dermatitis-like and atopic dermatitis-like eruptions in HIV-infected patients. *Clin Dermatol*. 1991;9(1):49-51.
32. Nisenson A. Seborrheic dermatitis of infants and Leiner's disease: A biotin deficiency. *J Pediatr*. 1957;51(5):537-48.
33. Paller AS. Genetic immunodeficiency disorders. *Clin Dermatol*. 2005;23(1):68-77.
34. Aditya KG, Madzia SE, Roma B. Etiology and Management of Seborrheic Dermatitis. *Dermatology*. 2004;208(2):89.
35. Erlichman M, Goldstein R, Levi E, Greenberg A, Freier S. Infantile flexural seborrhoeic dermatitis. Neither biotin nor essential fatty acid deficiency. *Arch Dis Child*. 1981 Jul;56(7):560-2.
36. Ramon YB, Alex Z, Dafna H-H, Emanuella C, Gal F, Rivka O, et al. Seborrhea-like dermatitis with psoriasiform elements caused by a mutation in ZNF750, encoding a putative C2H2 zinc finger protein. *Nature Genetics*. 2006;38(7):749.
37. Ender M, Cosar B, Ertas MO, Candansayar S. Stress and skin diseases in musicians: evaluation of the Beck Depression Scale, General Psychologic Profile (The Brief Symptom Inventory [BSI]), Beck Anxiety Scale and stressful life events in musicians. *Biomed & Pharmacotherapy*. 2000;54(5):258-62.

38. O'Connor NR, et.al. (2006, Jan). Newborn Skin: Part I. Common Rashes. *Am Acad Phy*. Retrieved April 26, 2009, from www.aafp.org/afp//AFPprinter/20080101/47.html.
39. Hyun JK, et al. Generalized seborrheic dermatitis in an immunodeficient newborn. *Cutis*. 2001;67(1):52.
40. Rebora A, Rongioletti F. The red face: Seborrheic dermatitis. *Clin Dermatol*. 1993;11(2):243-51.
41. Treatment of dandruff. *Med Lett Drugs Ther*. 1977 Jul 29;19(15):63-4.
42. Reygagne P, Poncet M, Sidou F, Soto P. Clobetasol propionate shampoo 0.05% in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: results of a pilot study. *Cutis*. 2007 May;79(5):397-403.
43. Miranda KC, de Araujo CR, Costa CR, Passos XS, de Fatima Lisboa Fernandes O, do Rosário Rodrigues Silva M. Antifungal activities of azole agents against the *Malassezia* species. *Inter J Antimicrobial Agents*. 2007;29(3):281-4.
44. Schwartz JR. A practical guide for the treatment of dandruff and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(3, Supplement 1):P71-P.
45. Leshner JJL, Babel DE, Stewart DM, Jones TM, Kaminester L, Goldman M, et al. Butenafine 1% cream in the treatment of tinea cruris: A multicenter, vehicle-controlled, double-blind trial. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(2):S20-S4.
46. Cheryl G. Ciclopiroxolamine cream 1 percent useful for facial seborrheic dermatitis. *Dermatology Times*. 2002;23(10):18.
47. Koca R, Altinyazar HC, Esturk E. Is topical metronidazole effective in seborrheic dermatitis? A double-blind study. *Int J Dermatol*. 2003 Aug;42(8):632-5.
48. Ozcan H, Seyhan M, Yologlu S. Is metronidazole 0.75% gel effective in the treatment of seborrhoeic dermatitis? A double-blind, placebo controlled study. *Eur J Dermatol*. 2007 Jul-Aug;17(4):313-6.
49. Baysal V, Yildirim M, Ozcanli C, Ceyhan AM. Itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a new treatment modality. *Int J Dermatol*. 2004 Jan;43(1):63-6.
50. Comert A, Bekiroglu N, Gurbuz O, Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):235-8.

51. Faergemann J. Treatment of seborrhoeic dermatitis with oral terbinafine? *The Lancet*. 2001;358(9277):170-.
52. Topical corticosteroids in seborrhoeic dermatitis. A report from The General Practitioner Research Group. *Practitioner*. 1982 Jun;226(1368):1178-9.
53. Valencia IC, Dermel FA, eds. Topical Corticosteroids. In : Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2102-5.
54. Boyle J, Burton JL, Faergemann J. Use of topical lithium succinate for seborrhoeic dermatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Jan 4;292(6512):28.
55. Orfanos CE, Ch CZ. Oral Retinoids in the Treatment of Seborrhoea and Acne. *Dermatology*. 1998;196(1):140.
56. Bowszyc J. Isotretinoin (Roaccutane) in the treatment of acne and seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Vener*. 1998;11(Supplement 2):S189-S.
57. Pirkhammer D, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000 Nov;143(5):964-8.
58. Betty Anne J, Julia RN. Treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Phy*. 2000;61(9):2703.
59. Sports Science and Medicine. androstane. Retrieve April 2009, from www.answers.com/topic/androstane.
60. Albrecht G. [The Berlin Model. A multicenter study of prednicarbate in various vehicles]. *Z Hautkr*. 1986;61 Suppl 1:88-96.
61. de la Brassine M, Kint A, Lachapelle JM, Tennstedt D. Halomethasone (C 48.401-Ba) for the topical treatment of common dermatoses. *J Int Med Res*. 1984;12(5):307-9.
62. Wikimediacommons. (2006, 23 June). Chemical Structure of Imidazole. Retrieved April 23 2009, from http://www.commons.wikimedia.org/wiki/file:Imidazole_structure.svg.
63. High WA, Fitzpatrick JE, eds. Topical Antifungal Agents. In : Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. 2116-21.

64. Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol*. 1984 Nov;111(5):603-7.
65. Anti-inflammatory effects of ketoconazole: Clinical benefits in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2, Suppl 2):AB77-AB.
66. Teva Pharmaceuticals USA. (2005, March) Ketoconazole. Retrieved 24 April 2009, from <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?id=2692&type=display>.
67. Elewski BE, Abramovits W, Kempers S, Schlessinger J, Rosen T, Gupta AK, et al. A novel foam formulation of ketoconazole 2% for the treatment of seborrhoeic dermatitis on multiple body regions. *J Drugs Dermatol*. 2007 Oct;6(10):1001-8.
68. Katsambas A, Antoniou C, Frangouli E, Avgerinou G, Michailidis D, Stratigos J. A double-blind trial of treatment of seborrhoeic dermatitis with 2% ketoconazole cream compared with 1% hydrocortisone cream. *Br J Dermatol*. 1989 Sep;121(3):353-7.
69. Stratigos JD, Antoniou C, Katsambas A, Bohler K, Fritsch P, Schmolz A, et al. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A double-blind comparative study. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Nov;19(5 Pt 1):850-3.
70. Faergemann J. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare*: treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort[®]), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol*. 1986 Jun;114(6):695-700.
71. Gunduz K, Inanir I, Sacar H. Efficacy of terbinafine 1% cream on seborrhoeic dermatitis. *J Dermatol*. 2005 Jan;32(1):22-5.
72. Vena GA, Micali G, Santoianni P, Cassano N, Peruzzi E. Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrhoeic dermatitis: a multicenter, double-blind placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005 Oct-Dec;18(4):745-53.
73. Scaparro E, Quadri G, Virno G, Orifici C, Milani M. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2001 Apr;144(4):854-7.
74. Nahm WK, Orengo I, Rosen T. The antifungal agent butenafine manifests anti-inflammatory activity in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(2):203-6.

75. Greer DL, Weiss J, Rodriguez DA, Hebert AA, Swinehart JM. A randomized trial to assess once-daily topical treatment of tinea corporis with butenafine, a new antifungal agent. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(2, Part 1):231-5.
76. Abrams BB, H¹nel H, Hoehler T. Ciclopirox olamine: A hydroxypyridone antifungal agent. *Clin Dermatol*. 1991;9(4):471-7.
77. Waugh CD, Enna SJ, David BB. Ciclopirox Olamine. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. New York: Elsevier 2008:1-4.
78. Unholzer A, Varigos G, Nicholls D, Schinzel S, Nietsch KH, Ulbricht H, et al. Ciclopiroxolamine Cream for Treating Seborrheic Dermatitis: A Double-Blind Parallel Group Comparison. *Infection*. 2002;30(6):373.
79. Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001 May;144(5):1033-7.
80. Simms-Cendan JS. Metronidazole. *Primary Care Update for OB/GYNS*. 1996;3(5):153-6.
81. Parsad D, Pandhi R, Negi KS, Kumar B. Topical metronidazole in seborrheic dermatitis-- a double-blind study. *Dermatology*. 2001;202(1):35-7.
82. Seckin D, Gurbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Vener*. 2007 Mar;21(3):345-50.
83. Sidbury R, Hanifin JM, eds. Topical Immunomodulators. In : Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. 2125-9.
84. Rio J. (2006, Nov). Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *J Pediatr*. 82(5)sup1.0. Retrieved April 2009, from http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0021-75572006000700006&script=sci_arttext&ting=en.
85. Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol*. 2003 Jun;148(6):1242-4.
86. Novatis Pharmaceuticals.(2006). Elidel[®]. (pimecrolimus) Cream 1%. Retrieved August 2008, from <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021302s011lbl.pdf>.

87. Warshaw EM, Wohlhuter RJ, Liu A, Zeller SA, Wenner RA, Bowers S, et al. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):257-64.
88. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol*. 2004 Nov;151(5):1071-5.
89. Christiansen JV, Gadborg E, Kleiter I, Ludvigsen K, Meier CH, Norholm A, et al. Efficacy of bufexamac (NFN) cream in skin diseases. A double-blind multicentre trial. *Dermatologica*. 1977;154(3):177-84.
90. Piérard-Franchimont C, Piérard GE. A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Ketoconazole + Desonide Gel Combination in the Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis. *Dermatology*. 2002;204(4):344.
91. Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moyse D. Lithium gluconate 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicentre, randomized study. *Br J Dermatol*. 2003 Jun;148(6):1230-6.
92. Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008]. Retrieved July 2008, from www.cochrane-handbook.org.
93. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008]. Retrieved July 2008, from www.cochrane-handbook.org.
94. Weiss SC, Rowell R, Krochmal L. Impact of seasonality on conducting clinical studies in dermatology. *Clin Dermatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):565-9.
95. Bergstrom KG, Strober BE. Principle of Topical Therapy. In : Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. 2125-9.

ภาคผนวก

ภาคผนวก 3

เกณฑ์การประเมินคุณภาพการศึกษา

เกณฑ์ของ The Cochrane Collaboration มีการประเมิน 6 หัวข้อหลักๆ ดังนี้

Domain	Description	Review authors judgement
Sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Was the allocation sequence adequately generated?
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Was allocation adequately concealed?
Blinding of participants, personnel and outcome assessors. Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received, Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
Incomplete outcome data. Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Were incomplete outcome data adequately addressed?
Selective outcome reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?

เกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินการประเมินคุณภาพในแต่ละหัวข้อ

SEQUENCE GENERATION	
Was the allocation sequence adequately generated? [Short form: <i>Adequate sequence generation?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	<p>The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Referring to a random number table; • Using a computer random number generator; • Coin tossing; • Shuffling cards or envelopes; • Throwing dice; • Drawing of lots; • Minimization*. <p>*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.</p>
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	<p>The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sequence generated by odd or even date of birth; • Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; • Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. <p>Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allocation by judgement of the clinician; • Allocation by preference of the participant; • Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; • Allocation by availability of the intervention.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Yes' or 'No'.
ALLOCATION CONCEALMENT	
Was allocation adequately concealed? [Short form: <i>Allocation concealment?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	<p>Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); • Sequentially numbered drug containers of identical appearance; • Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	<p>Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers);

	<ul style="list-style-type: none"> • Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or nonopaque or not sequentially numbered); • Alternation or rotation; • Date of birth; • Case record number; • Any other explicitly unconcealed procedure.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.
BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL AND OUTCOME ASSESSORS	
Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study? [Short form: <i>Blinding?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No blinding, but the review authors judge that the outcome and the outcome measurement are not likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken; • Either participants or some key study personnel were not blinded, but outcome assessment was blinded and the non-blinding of others unlikely to introduce bias.
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No blinding or incomplete blinding, and the outcome or outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken; • Either participants or some key study personnel were not blinded, and the non-blinding of others likely to introduce bias.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'; • The study did not address this outcome.
INCOMPLETE OUTCOME DATA	
Were incomplete outcome data adequately addressed? [Short form: <i>Incomplete outcome data addressed?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No missing outcome data; • Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); • Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; • For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the

	<p>intervention effect estimate;</p> <ul style="list-style-type: none"> • For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; • Missing data have been imputed using appropriate methods.
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; • For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; • For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; • 'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; • Potentially inappropriate application of simple imputation.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Yes' or 'No' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided); • The study did not address this outcome.
<p>SELECTIVE OUTCOME REPORTING</p> <p>Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting? [Short form: <i>Free of selective reporting?</i>]</p>	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	<p>Any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; • The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; • One or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; • One or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); • One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; • The study report fails to include results for a key outcome that would be

	expected to have been reported for such a study.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'. It is likely that the majority of studies will fall into this category.
OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY	
Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias? [Short form: <i>Free of other bias?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	The study appears to be free of other sources of bias.
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	There is at least one important risk of bias. For example, the study: <ul style="list-style-type: none"> • Had a potential source of bias related to the specific study design used; or • Stopped early due to some data-dependent process (including a formal-stopping rule); or • Had extreme baseline imbalance; or • Has been claimed to have been fraudulent; or • Had some other problem.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	There may be a risk of bias, but there is either: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or • Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.

บรรณานุกรม

1. Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008]

ภาคผนวก 4
Data extraction form

ชื่อผู้แต่ง/ปีค.ศ.

วิธีการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

สถานที่

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

เกณฑ์การคัดออก

จำนวนกลุ่ม (ก/ข)

จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)

จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)

อายุ (ปี)

เพศ (ชาย/หญิง)

การแทรกแซง

ก.

ข.

วิธีการใช้ยา

ระยะเวลาการศึกษา

เวลาติดตามผล

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก

อาการข้างเคียง

สถิติ

ITT

การสนับสนุน

ภาคผนวก 5

Funnel plot

ใช้ในการประเมิน publication bias (อคติในการตีพิมพ์) เนื่องจากงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ มักจะมีผลลัพธ์ที่แสดงให้เห็นว่ายาที่ศึกษาให้ผลดีกว่ายาที่นำมาเปรียบเทียบ หรือมีนัยสำคัญทางสถิติ มากกว่างานวิจัยที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างยาที่นำมาเปรียบเทียบกัน หากผู้รวบรวมข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์หรือรวบรวมเฉพาะการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ จะทำให้ได้เฉพาะงานวิจัยที่ได้ผลถึงระดับนัยสำคัญ ทำให้การประมวลผลโดยรวมของ meta-analysis เกิดความคลาดเคลื่อนได้ การสืบค้นให้ครอบคลุมถึงการศึกษาที่ไม่ได้ตีพิมพ์ด้วยจะช่วยลดอคติจากการรวบรวมเฉพาะงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์⁽¹⁾

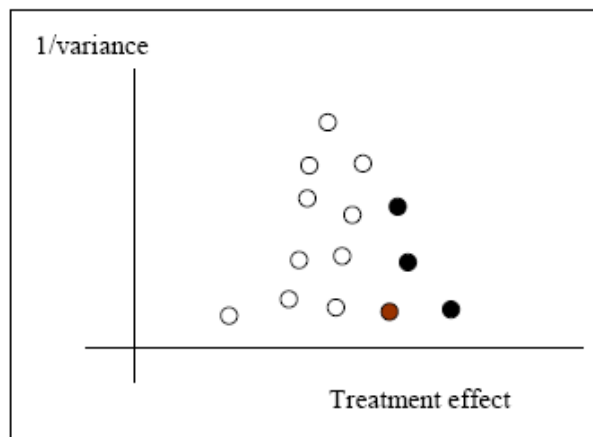
Funnel plot เป็นการ plot ระหว่างขนาดของตัวอย่างและ relative risk หรือระหว่าง standard error (1/variance) และ treatment effect ⁽²⁾

ในภาพ⁽³⁾ จุด 1 จุด แสดงผลของงานวิจัย 1 ฉบับ หากลากเส้นตรงลงมาจากการศึกษาที่มีจำนวนตัวอย่างมากที่สุด และลากเส้นเฉียง 2 ด้านเป็นรูปกรวยคว่ำไปทั้ง 2 ด้านของเส้นตั้งฉากจากนั้นให้พิจารณาว่ามีจำนวนการศึกษาที่อยู่ภายในเส้นแบ่งเท่าๆ กันหรือไม่

หากมีจำนวนจุดเท่ากัน หรือมีความสมมาตร แสดงว่าไม่มี publication bias

หากมีจำนวนจุดไม่เท่ากัน หรือไม่สมมาตร แสดงว่ามี publication bias

Funnel plot สามารถแสดงถึงอคติอื่นๆ ได้ด้วย เช่น Location bias, English language bias, Database bias, Multiple publication bias, Bias in provision of data, Poor methodological quality of small studies, Clinical heterogeneity เช่น small studies in high risk population



บรรณานุกรม

1. สาวิตรี เกตุแอม, เนติ สุขสมบุญ, นลินี พูลทรัพย์. อภิวเคราะห์เบื้องต้น (*ABC of Meta-analysis*), บทความการศึกษาค้นคว้า. ธันวาคม 2548.
2. ชิดชนก เรือนก้อน. การสืบค้นอย่างเป็นระบบ และ สถิติอภิมานในทางเภสัชศาสตร์ระดับปริญญา. เอกสารประกอบการสอนวิชาเภสัชศาสตร์ระดับปริญญา. (เอกสารอิเล็กทรอนิกส์)
3. Kitchenham B. Procedures for Performing Systematic Reviews. Joint Technical Report. 2004; July.

ภาคผนวก 6

Pooled estimate

เป็นแบบจำลองทางสถิติที่ใช้ในการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน แบ่งเป็น 2 แบบหลักๆ ซึ่งมีสมมติฐานที่ต่างกัน การเลือกใช้ขึ้นอยู่กับความแตกต่างของงานวิจัยแต่ละฉบับ ได้แก่

1. Fixed Effects Model

ใช้ในกรณีที่การทดสอบทางสถิติพบว่า ผลการวิจัยที่นำมารวมกันมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีข้อสมมติฐานว่า งานวิจัยที่นำมารวมกันมีค่า treatment effect ที่แท้จริงค่าเดียวกัน และความแตกต่างระหว่างผลการวิจัยมีสาเหตุจากความผิดพลาดแบบสุ่มภายในงานวิจัยเอง ซึ่งจัดเป็นความแปรปรวนภายในงานวิจัย (within-study variation) จะไม่ถูกนำมาพิจารณาในขั้นตอนการสังเคราะห์ข้อมูล วิธีที่ใช้ในการคำนวณผลโดยรวม (pooled estimate) โดย fixed effects model มีอยู่ 3 วิธี คือ^(1,2)

1.1 Inverse Variance-Weighted Method

เป็นวิธีที่ใช้กันทั่วไป ด้วยการรวมผลจากแต่ละงานวิจัยโดยการถ่วงน้ำหนัก ค่าถ่วงน้ำหนักที่ให้กับแต่ละงานวิจัยจะเป็นส่วนกลับกับค่าความแปรปรวน (variance) ของผลการวิจัย งานวิจัยที่มีความแปรปรวนน้อยหรือมีความแม่นยำสูง จะได้รับค่าถ่วงน้ำหนักมาก และงานวิจัยที่มีความแปรปรวนมากหรือมีความแม่นยำต่ำ (ช่วงความเชื่อมั่นกว้าง) จะได้รับค่าถ่วงน้ำหนักน้อย

วิธีนี้เหมาะสมในกรณีการรวมงานวิจัยจำนวนน้อย แต่เป็นงานวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ สามารถใช้ในการรวมข้อมูลที่มีลักษณะต่อเนื่อง ข้อมูลแบบสองกลุ่ม และข้อมูลเวลาของการเกิดเหตุการณ์ (survival time) ได้^(1,3)

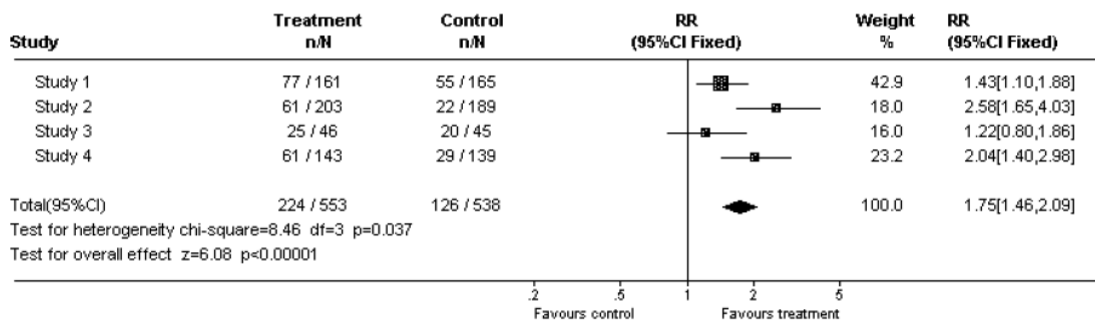
1.2 Mantel-Haenzel Method

ใช้ในการรวม OR ในกรณีที่มีการรวมผลงานวิจัยจำนวนมาก แต่เป็นงานวิจัยขนาดเล็ก (จำนวนตัวอย่างที่ศึกษาน้อย)⁽¹⁾

1.3 Peto's Method

ดัดแปลงมาจากวิธี Mantel-Haenzel ใช้ในการรวม OR กรณีที่มีงานวิจัยจำนวนน้อย แต่เป็นงานวิจัยขนาดใหญ่ (จำนวนตัวอย่างที่ศึกษามาก) ข้อดีของวิธีนี้คือ สามารถใช้ได้แม้ว่าเซลล์หนึ่งเซลล์ใดในตาราง 1×2 มีค่าเป็นศูนย์ แต่ไม่เหมาะสมในกรณีที่กลุ่มตัวอย่างสองกลุ่ม (กลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบ) มีขนาดแตกต่างกันมาก และในกรณีที่ OR มีค่าต่างจาก 1 มากๆ^(1,3)

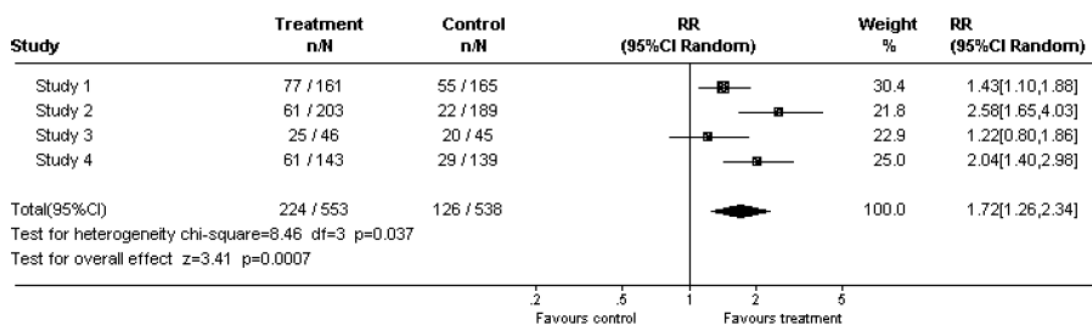
ตัวอย่างของการ pooled estimate แสดงผลดังภาพ



ภาพแสดง ผลการ pooled estimate โดยใช้แบบจำลอง fixed effect model ⁽¹⁾

2. Random Effects Model หรือ DerSimonian and Laird method

ใช้เมื่อการทดสอบทางสถิติพบว่า ผลการวิจัยที่นำมารวมกันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่สามารถบอกได้ว่าความแตกต่างนั้นมีสาเหตุจากปัจจัยใด random effects model มีสมมติฐานว่า งานวิจัยที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างที่สุ่มมาจากประชากรที่แตกต่างกัน โดยค่า treatment effect ที่แตกต่างกัน มาทั้งจากความแปรปรวนภายในงานวิจัย และความแปรปรวนระหว่างงานวิจัย (inter-study variation) วิธีที่นิยมใช้ในการรวมผลการวิจัยโดย random effects model คือวิธี inverse variance-weighted method โดยค่าถ่วงน้ำหนักที่ให้กับแต่ละงานวิจัย เป็นส่วนกลับของความแปรปรวน ซึ่งเป็นผลรวมของความแปรปรวนภายในงานวิจัย และความแปรปรวนระหว่างงานวิจัย ตัวอย่างภาพแสดงผลของ Random effect model โดยแสดงเป็น Forest plot ดังภาพ ^(1,2)



ภาพ forest plot แสดงผลของ fixed effect model ⁽¹⁾

โดยทั่วไปแล้วผลที่ได้จากทั้ง 2 model จะให้ค่าประมาณแบบจุด (point estimate) ใกล้เคียงกัน แต่ random effects model จะให้ช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) กว้างกว่า เนื่องจากมีการรวมความแปรปรวนระหว่างงานวิจัยเข้าไป ปัจจุบันยังเป็นที่ถกเถียงกันและยังไม่มีข้อสรุปว่า model ไດเหมาะสมที่สุด เพราะแต่ละ model ต่างมีทั้งข้อดีและข้อด้อย ⁽¹⁾

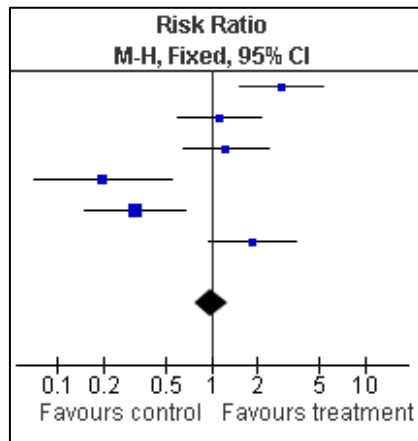
บรรณานุกรม

1. สาวิตรี เกตุแอม, เนติ สุขสมบุญ, นลินี พูลทรัพย์. อภิวเคราะห์เบื้องต้น (*ABC of Meta-analysis*), บทความการศึกษาค้นคว้า. ธันวาคม 2548.
2. ชิดชนก เรือนก้อน. การสืบค้นอย่างเป็นระบบ และ สถิติอภิมานในทางเภสัชศาสตร์วิทยา. เอกสารประกอบการสอนวิชาเภสัชศาสตร์วิทยา. (เอกสารอิเล็กทรอนิกส์)
3. Cochrane Collaboration Handbook. Analyzing data and undertaking meta-analysis. 2008.

ภาคผนวก 7

Forest plot

หรือเรียกว่า cochrane plot หรือ blobbogram ใช้ในการแสดงผลของ pooled estimate แสดง
ดังภาพ



ภาพ Forest plot⁽³⁾

แกนนอนแสดงค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ซึ่ง
จากรูปเป็นค่า Relative risk (RR)

เส้นในแนวตั้งเรียกว่า “line of no effect” ซึ่งเป็นเส้นที่ตัดผ่านจุดในแกนนอนที่แสดงว่า
treatment effect ที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นั่นคือ ไม่มีความแตกต่างระหว่างยาที่เปรียบเทียบกัน
ซึ่งในตัวอย่างนี้คือ จุดที่ RR มีค่าเท่ากับ 1

เส้นในแนวนอนแต่ละเส้นแสดงผลที่ได้จากงานวิจัยแต่ละเรื่อง จุดที่อยู่กลางเส้นในแนวนอน
คือ ค่าประมาณแบบจุด ในบางครั้งจะแสดงค่าประมาณแบบจุดด้วยพื้นที่รูปสี่เหลี่ยม สี่เหลี่ยม
ดังกล่าวแสดงถึงค่าถ่วงน้ำหนักของงานวิจัยนั้น สี่เหลี่ยมขนาดใหญ่แสดงว่า งานวิจัยนั้นได้รับค่าถ่วง
น้ำหนักมาก นั่นคือ ผลการวิจัยนั้นมีความแม่นยำมาก เส้นที่ลากผ่านค่าประมาณแบบจุดแสดงช่วงควา
เชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ซึ่งถ้าเส้นนี้ตัดผ่าน “line of no effect” (RR=1) แสดงว่า ไม่มีความแตกต่างกัน
ระหว่างสองกลุ่มที่เปรียบเทียบกัน^(1,2) ภาพสี่เหลี่ยมข้าวหลามตัดที่ด้านล่างของกราฟแสดงผลรวมที่ได้
จากการวิเคราะห์ (pooled results) [ในภาคผนวก 6]

บรรณานุกรม

1. Nalinee Poolsup. Principle of Meta-analysis of Clinical Trials. Thai J. Pharm, Sci.
2001; 24(3-4): 81-90.

2. ชิดชนก เรือนก้อน. การสืบค้นอย่างเป็นระบบ และ สถิติอภิมานในทางเภสัชระบาดวิทยา.
เอกสารประกอบการสอนวิชาเภสัชระบาดวิทยา. (เอกสารอิเล็กทรอนิกส์)
3. Cochrane Collaboration Handbook. Analyzing data and undertaking meta-analysis.
2008.

ภาคผนวก 8

Sensitivity Analysis

การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

เป็นวิธีการตรวจสอบว่าผลรวมที่ได้จากการทำ meta-analysis มีความมั่นคง (robust) มากน้อยเพียงใด ทำได้โดยการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนด กระบวนการในการรวบรวมและสังเคราะห์ผลการวิจัย หรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลไปในลักษณะต่างๆ แล้วทำการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละลักษณะใหม่ จากนั้นนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ใหม่เปรียบเทียบกับผลที่ได้ในตอนแรกว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ หากผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างกัน แสดงว่าลักษณะของตัวแปรที่เราเปลี่ยนไปนั้นไม่มีผลกระทบต่อผลของ meta-analysis ที่เราวิเคราะห์ได้^(1,2)

เช่น ในการศึกษาี้ หากทดลองรวมผลการวิจัยที่ได้จากการศึกษาแบบ open-label study เข้าไป แล้วทำการวิเคราะห์ใหม่ หากผลที่ได้ไม่แตกต่างจากเดิม แสดงว่าเราสามารถรวมผลการวิจัยชนิด open-label เข้าไปในการวิเคราะห์ meta-analysis ได้ โดยที่ไม่มีผลกระทบต่อผลสรุปที่ได้

บรรณานุกรม

1. Nalinee Poolsup. Principle of Meta-analysis of Clinical Trials. Thai J. Pharm, Sci. 2001; 24(3-4): 81-90.
2. ชิดชนก เรือนก้อน. การสืบค้นอย่างเป็นระบบ และ สถิติอภิมานในทางเภสัชระบาดวิทยา. เอกสารประกอบการสอนวิชาเภสัชระบาดวิทยา. (เอกสารอิเล็กทรอนิกส์)

ภาคผนวก 9

Subgroup Analysis in Clinical Trials

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยในงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก

ผู้ป่วยแต่ละคนที่เข้าเป็นกลุ่มตัวอย่าง ในงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก จะมีลักษณะพื้นฐานบางประการ (baseline) หรือปัจจัยพื้นฐานทางด้านประวัติของโรค (prognostic factors) ที่ไม่เหมือนกัน อาจทำให้เกิดผลกระทบต่อประสิทธิผลของการรักษาที่แตกต่างกัน

“การวิเคราะห์กลุ่มย่อย” (subgroup analysis) มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการทราบผลกระทบของ baseline หรือ prognostic factors ที่ส่งผลต่อประสิทธิผลของการรักษาในแต่ละกลุ่มย่อยของปัจจัย ซึ่งจะทำให้ได้ผลการศึกษามีความถูกต้องของข้อสรุปในภาพรวม และในแต่ละกลุ่มย่อยของปัจจัยที่มีอิทธิพล ทำให้ได้ข้อเสนอนะในการนำไปใช้ได้เหมาะสม

ในการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก เมื่อนักวิจัยเกิดความสงสัยว่ามีตัวแปรอื่นใดมีผลกับ treatment และ response ที่ต้องการทดสอบโดยความสงสัยนั้นต้องตั้งอยู่บนหลักฐานทางคลินิกและทางสถิติที่ยืนยันผลดังกล่าว จึงจำเป็นต้องมีการควบคุมผลกระทบของตัวแปรนั้น โดยทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยการทำใน meta-analysis ก็จะเป็นการเปลี่ยนตัวแปรในการศึกษา เช่น การศึกษาครั้งนี้อาจจะแยกวิเคราะห์โดยแบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของอาการ แล้วดูว่าประสิทธิผลของยาที่ได้แตกต่างกันหรือไม่

อย่างไรก็ตามแม้ว่าในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจะช่วยให้ผลการศึกษามีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น แต่การวิเคราะห์กลุ่มย่อยก็มีข้อจำกัดที่ควรระมัดระวัง ซึ่งมี 3 ประการ คือ

1. α -error เพิ่มขึ้น
2. อำนาจการทดสอบลดลง
3. ช่วงเชื่อมั่นกว้างขึ้น

บรรณานุกรม

1. กาญจนา สุนทรสูงเนิน, ศิริพร คำสะอาด. การวิเคราะห์กลุ่มย่อยในงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก. *ศรีนครินทร์เวชสาร*. 2550; 22(3): 310-5.

ภาคผนวก 10

QUOROM Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of RCTs*

<i>Title</i>	Identify the study as a meta-analysis (or systematic review) of RCTs
<i>Abstract</i>	Use the journal's structured format
<i>Introduction</i>	<p>Present</p> <ul style="list-style-type: none"> · The clinical problem · The biological rationale for the intervention · The rationale for the review · An explicit statement of objectives which includes the study population, the condition of interest, the exposure or intervention, and the outcome(s) considered
<i>Sources</i>	<p>Describe</p> <ul style="list-style-type: none"> · The information sources in detail (eg databases, registers, personal files, experts, agencies, hand-searching) · Any restriction (years considered, publication status, language of publication)
<i>Study Selection</i>	<p>Describe</p> <ul style="list-style-type: none"> · Inclusion and exclusion criteria (defining population, intervention, main outcomes, and study design) · How clinical heterogeneity was assessed · Methods used for validity assessment · The criteria and process used for validity assessment (eg, masked conditions, quality assessment) · The data abstraction process (eg, completed independently, in duplicate) · Study characteristics and how clinical heterogeneity was assessed · The principal measures of effect (eg, relative risk) · Method of combining results (statistical testing and confidence intervals) · Handling of missing data · How statistical heterogeneity was assessed · Rationale for any a-priori sensitivity and subgroup analyses
<i>Results</i>	<p>Present</p> <ul style="list-style-type: none"> · A meta-analysis profile summarizing trial flow · Descriptive data for each trial (study design, participant characteristics, sample size, details of intervention, outcome definitions, length of follow-up) · Agreement on the selection and validity assessment · Simple summary results (for each treatment group in each trial, for each primary outcome) · Data needed to calculate effect sizes and confidence intervals in intention-to-treat analyses
<i>Discussion</i>	<p>Discuss</p> <ul style="list-style-type: none"> · Key findings · Clinical inferences based on internal and external validity · The results in light of the totality of available evidence · Strengths and weaknesses · Potential biases in the review process (eg, publication bias) · Future research agenda

*Modified from Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900

ภาคผนวก 11

ลักษณะของการศึกษาที่เข้าสู่การวิเคราะห์

ลักษณะของการศึกษาที่เข้าสู่การวิเคราะห์ทั้งหมด 33 ฉบับ (เรียงตามลำดับอักษรชื่อผู้ทำการศึกษา)

Chosidow O. 2002	
วิธีการศึกษา	Randomized, open-labeled, non-inferiority, parallel group study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	France, winter and spring
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Age > 18 years, mild to moderate SD (sum of severity score ≥ 3 , but erythema not greater than 2) of nasolabial folds, alae nasi, and/or eyebrow
เกณฑ์การคัดออก	Pregnant or lactating, taken systemic antibiotics or had used topical corticosteroids, topical antifungals, tar, zinc pyrithione, selenium, salicylates or antiseptics on their test lesions within 7 days prior to study entry, and those who had taken oral retinoids within the previous 90 days, required treatment with ketoconazole foaming ggel for scalp lesion, known genetic or acquired immunodeficiency, and those who planned to expose themselves to the sun, have facial conditions potentially interfering with study parameters, e.g. psoriasis and contact dermatitis and patients who were known to be allergic to one of the test ingredients.
จำนวนสุ่ม (ก/ข)	303 (154/149)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	282 (147/135)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	21 (7/14)
อายุ (ปี)	41.1 \pm 1.17 in CIC group, 43.2 \pm 1.17 in KC group
เพศ (ชาย/หญิง)	181/122
การแทรกแซง	
ก.	Ciclopiroxolamine 1% cream (C/C)
ข.	Ketoconazole 2% foaming gel (KC)
วิธีการใช้ยา	Initial phase : CIC twice a day, KC twice a week. Maintenance phase : CIC once a day, KC once a week
ระยะเวลาการศึกษา	Initial phase = 28 days, but if patients complete resolution at D14 can enter to maintenance phase and skip D28 followed up, maintenance phase = another 28 days
เวลาติดตามผล	Baseline, D14, D28, D56
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	main efficacy = response to treatment
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	sample size calculation, non-inferiority test, contingency (homogeneity test) based on photographs
ITT	Yes
การสนับสนุน	Pierre-Fabre Dermatology Laboratory

Chosidow O, Maurette C, Dupuy P. Randomized, Open-Labeled, Non-Inferiority Study between Ciclopiroxolamine 1% Cream and Ketoconazole 2% Foaming Gel in Mild to Moderate Facial Seborrheic Dermatitis. *Dermatology*. 2003;206(3):233.

Cullen SI. 1973

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind placebo-controlled study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Private practice of the investigator, Florida, U.S.
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Skin disorders : psoriasis, SD, localized neurodermatitis (LSC), and eczematous dermatoses (contact dermatitis, atopic dermatitis, dyshidrosis, hand and foot eczema, and nummular eczema)
เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนผู้ม (ก/ข)	20 (10/10)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	-
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	-
อายุ (ปี)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	
ก.	Betamethazone benzoate 0.025% gel (Benisone or Flurobate)
ข.	Placebo gel
วิธีการใช้ยา	3 times daily, rubbing in affected areas
ระยะเวลาการศึกษา	≥ 14 days
เวลาติดตามผล	-
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Overall rating of degree of improvement : excellent (≥ 75%), good (50-74%), fair (25-49%), poor (≤ 25%) Objective findings for disease severity = sum of severity code of index numbers : 0 (none) to 3 (severe) of 4 categories : erythema, thickness, vesicles, scales, crusts and/or excoriations Quantitative index of improvement = difference between the pre-treatment and the post-treatment sums
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Chi-square, independent t-test
ITT	No
การสนับสนุน	-

Cullen SI. Selective evaluation of a new topical steroid (betamethasone benzoate). Curr Ther Research. 1973;15(5):243-7

de la Brassine M. 1984

วิธีการศึกษา	Double-blind, parallel group comparison
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Belgium
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	SD
เกณฑ์การคัดออก	Ns
จำนวนผู้ม (ก/ข)	39 (20/19)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	39 (20/19)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	0
อายุ (ปี)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	

ก.	Halomethasone 0.05% cream (C48.401-Ba or Sicorten)
ข.	Betamethasone valerate cream (Betnelan)
วิธีการใช้ยา	-
ระยะเวลาการศึกษา	3 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, week 3
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Therapeutic result : classify in complete healing of skin lesion, major or moderate improvement, little or no improvement
อาการข้างเคียง	
สถิติ	-
ITT	No
การสนับสนุน	No

de la Brassine M, Kint A, Lachapelle JM, Tennstedt D. Halomethasone (C 48.401-Ba) for the topical treatment of common dermatoses. J Int Med Res. 1984;12(5):307-9.

Dreno B. 2002

วิธีการศึกษา	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-control study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	France
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Age 18-65 years, facial SD \geq 2 months, moderate or severe erythema and desquamation
เกณฑ์การคัดออก	Any cutaneous diseases requiring a specific topical treatment of the face (atopic dermatitis, psoriasis), general or local lithium therapy, facial topical or oral immediate release corticosteroids since less than 2 weeks and slow release corticosteroids since less than 2 months
จำนวนกลุ่ม (ก/ข)	129 (66/63)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	107 (56/52)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	22(10/12)
อายุ (ปี)	19-69 y (mean 38.6 \pm 11.6) in lithium group, 19-73 (mean 40.2 \pm 14.4) in vehicle group

เพศ (ชาย/หญิง)	85/44
การแทรกแซง	
ก.	Lithium gluconate 8% ointment
ข.	Vehicle
วิธีการใช้ยา	Twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	8 weeks.
เวลาติดตามผล	Baseline, 4 th (D28), 8 th (D56)
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	<p>clinical and functional symptoms (erythema and desquamation, accounting of comedones and microcysts, an evaluation of the skin oiliness) and an evaluation by the patient of functional signs like pruritus, stretching and burning. were rated as absent (0), slight (1), moderate (2), severe (3)</p> <p>Malassezia furfur presence by scraping</p> <p>Blood sampling for creatinine, lithium level</p> <p>Patients assess treatment efficacy and cosmetic properties on 100 mm VAS, compliance by question.</p> <p>1^o efficacy = Rate of patients showing a complete remission of erythema and desquamation at D28 and D56. complete remission : persistence of slight (score 1) erythema and/or desquamation, all other cases were considered as no response.</p> <p>2^o efficacy = Rating of objective and functional symptoms, evaluation of treatment effect and</p>

cosmetic properties by the patient on VAS

อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Fisher's exact test, Student's T tests
ITT	Yes
การสนับสนุน	Laboratoire Labcatal (Montrouge, France)

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

Dreno B. 2003

วิธีการศึกษา	Multicentre, randomized, active control parallel-group non-inferiority trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	France
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Out patients (men and women aged between 18 and 65 years) with facial SD for at least 2 months and showing at inclusion both moderate or severe erythema and desquamation
เกณฑ์การคัดออก	Scalp SD requiring an antifungal, selenium sulphite or corticosteroid therapy, any other cutaneous disease of the face requiring a specific topical treatment (corticosteroids, antifungals, antibiotics, retinoids, benzoyl peroxide or α -hydroxyacids) during the previous 15 days, oral treatment with cyclones, lithium, antifungals or inhaled corticosteroids during the previous month and systemic corticosteroids and retinoids during the previous 2 months. SD associated with Parkinson's disease, human immunodeficiency virus infection or ears, nose and throat carcinoma, severe concomitant disease and allergy to any of the tested treatment components
จำนวนกลุ่ม (ก/ข)	288 (152/136)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	254 (135/119)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	34 (17/17)
อายุ (ปี)	39.2 \pm 11.7 in lithium group, 41.3 \pm 11.2 in ketoconazole group
เพศ (ชาย/หญิง)	183/105
การแทรกแซง	
ก.	Lithium gluconate 8% ointment (Labcatal)
ข.	Ketoconazole 2% emulsion
วิธีการใช้ยา	Lithium was applied twice daily (D0-D56), after facial washing. Ketoconazole was used as a facial wash morning or evening, twice weekly for the first 4 weeks (D0-D28), then once weekly for the following 4 weeks (D28-D56). On the other days, wash with the neutral soap.
ระยะเวลาการศึกษา	8 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline (D0), D28, D56
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Severity score : objective symptoms (erythema and desquamation), functional signs of the dermatitis

pruritus, dryness and burning) and functional symptoms were rated by the investigator and functional symptoms by the patient as 0=absent, 1= slight, 2=moderate, 3=severe . compliance was assessed by questioning the patient

Main efficacy criterion = success rate defined as complete remission (both erythema and desquamation scores = 0 at the last visit) without any premature withdrawal for inefficacy or safety. Partial remission was defined as the persistence of a score of 1 for erythema and/or desquamation, and all other cases were considered as failure

- secondary efficacy criteria included the rate of patients with complete remission and the rate of patients with partial remission at D28 and D56. objective and functional symptoms were rated individually. Treatment effect and cosmetic properties (stickiness, staining effect and ease of application) were assessed on 100-mm VASs. Safety was assessed on spontaneously reported adverse events, including functional symptoms occurring immediately after application of the products

อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Non-inferiority test, Sample size calculation, Wilcoxon non-parametric test
ITT	Yes
การสนับสนุน	Laboratoire Labcatal, France

Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moysé D. Lithium gluconate 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicentre, randomized study. Br J Dermatol. 2003 Jun;148(6):1230-6.

Dupuy P. 2001	
วิธีการศึกษา	Randomized, vehicle-controlled, double-blind, two-parallel groups study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	France
เกณฑ์การคัดเลือก	Age > 18 years, mild to moderate (sum of score ≥ 3 , but with an erythema score ≤ 2) seborrheic dermatitis of the nasolabial folds and/or the eyebrows
เกณฑ์การคัดออก	Taken systemic antibiotics, used topical corticosteroids, topical antifungals, tar, zinc pyrithione, selenium or salicylates within 7 days prior to study entry, taken retinoids within 30 days, known genetic or acquired immunodeficiency, and those who planned to expose themselves to the sun
จำนวนกลุ่ม (n/ข)	129 (57/72)
จำนวนที่อยู่ครบ (n/ข)	87 (43/44) at the end of maintenance phase
จำนวนที่ถอนตัว (n/ข)	42 (14/28)
อายุ (ปี)	39.5 \pm 13.2 in ciclopiroxolamine group, 38 \pm 13.7 in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	81/48
การแทรกแซง	
ก.	Ciclopiroxolamine 1% cream (CIC)
ข.	Vehicle
วิธีการใช้ยา	Twice daily at initial phase, once daily at maintenance phase
ระยะเวลาการศึกษา	Initial phase =28 days, could be reduced by the investigator when total clinical remission of the test lesions was observed Maintenance phase = another 28 days
เวลาติดตามผล	Baseline, intermediate visit (day14), at the end of the initial phase (day 28 or earlier), and at the end of the maintenance phase (day 56 or earlier)

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก	Main efficacy parameter = response to treatment : complete disappearance of erythema and scaling (sum=0) on test lesions. Patients with missing data = non-responders Lesional score : sum of the grading on erythema, scaling and functional signs (pruritus and burning) of all lesions Global evaluation of efficacy, tolerance and ease of use : reported by patients at the end of the study
อาการข้างเคียง	Local adverse events in all lesions
สถิติ	χ^2 -test, Wilcoxon's test, Fisher exact test
ITT	yes
การสนับสนุน	Pierre-Fabre Dermatology Laboratory

Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrheic dermatitis. Br J Dermatol. 2001 May;144(5):1033-7.

Elewski B. 2006

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, vehicle controlled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	24 US centers, May – Nov 04
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Baseline signs and symptoms score ≥ 2 (moderate) for erythema and scaling, ≥ 1 (mild) for pruritus, and a baseline IGA score of ≥ 3 (3 = moderate [distinct redness or clearly visible scaling], 4 = severe [severe erythema or scaling]), negative UPT immediately before study entry and use of a reliable method of birth control (delineated by the study protocol) throughout the study were required for women of childbearing potential
เกณฑ์การคัดออก	Known hypersensitivity to components of the study medication formulation, any skin condition or disease that might require concurrent therapy or confound the evaluation of drug safety and efficacy, or treatment with any investigational drug or device within 30 days before enrollment. Systemic antiseborrheic treatment (antifungals and corticosteroids) and topical treatments (including coal tar preparations, antiseborrheic and antidandruff shampoos, topical antifungals, and topical corticosteroids) must have been discontinued 30 and 14 days before enrollment, respectively. No other topical medications or moisturizers were to be applied to the affected area(s) during the study, and medicated shampoos were prohibited.
จำนวนผู้ร่วม (ก/ข)	459 (229/230)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	442 (222/220)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	17 (7/10)
อายุ (ปี)	Mean 52 ± 17.8 ketoconazole group, 50.4 ± 17.2 in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	272/187
การแทรกแซง	
ก.	Ketoconazole 2% gel
ข.	Vehicle gel
วิธีการให้ยา	Once daily
ระยะเวลาการศึกษา	14 days of treatment, follow-up at day 28
เวลาติดตามผล	Baseline (d0), on-treatment (d7), end of treatment (d14), follow-up (d280)

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก	-primary efficacy:proportion of subjects effectively treated at day 28, "effectively treated"= both erythema and scaling score of 0 (none)if the baseline score \leq 2 or a score of \leq 1 (mild) if the baseline score = 3, IGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) on day 28 - secondary efficacy : the change from baseline in signs and symptoms scores for erythema, scaling, and pruritus at day 14
อาการข้างเคียง	Incidence and intensity of AEs, as indicated by subject interview or direct observation at each study visit. The worsening of a pre-existing condition was reported as an AE. The investigator determined the causality and graded the intensity of AEs as mild (discomfort, but no disruption of daily activities [grade 1]), moderate (discomfort of sufficient intensity to alter daily activities [grade 2]), or severe (inability to work or perform daily activities [grade 3]). The incidence and sequelae of serious AEs were recorded over the duration of the study period. All AEs were followed until they resolved or a stable clinical end point was reached.
สถิติ	2-way ANOVA, Cochran-Mantel-Haensel general association test
ITT	Yes
การสนับสนุน	Barrier therapeutics, Inc.

Elewski B, Ling MR, Phillips TJ. Efficacy and safety of a new once-daily topical ketoconazole 2% gel in the treatment of seborrheic dermatitis: a phase III trial. J Drugs Dermatol. 2006 Jul-Aug;5(7):646-50.

Elewski B.E. 2007

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind controlled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	24 US centers, September 2005-july 2006
เกณฑ์การคัดเลือก	Immunocompetent subjects aged 12 years or older with mild to severe SD : ISGA score of 2, 3 or 4; presence of a discrete, evaluable target area of at least 0.5cm ² ; a score of 2, 3 or 4 for target area erythema; a score of 2,3 or 4 for target area scaling; and a score of 1, 2, 3 or 4 for target area induration
เกณฑ์การคัดออก	Confounding concomitant skin disease, known allergy to any components of the study medications, and use of any investigational therapy within 8 weeks before baseline. Systemic and topical treatments were discontinued prior to the start of the study
จำนวนสุ่ม (ก/ข)	1,162 (427/420/210/105)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	1,112
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	50
อายุ (ปี)	44.3 \pm 18.0 in ketoconazole foam group, 45.8 \pm 18.0 in vehicle foam group, 44.6 \pm 18.0 in ketoconazole group, 47.1 \pm 18.0 in vehicle cream group
เพศ (ชาย/หญิง)	604/555
การแทรกแซง	
ก.	Ketoconazole foam (427)
ข.	Vehicle foam (420)
ค.	Ketoconazole cream (210)
ง.	Vehicle cream (105)
วิธีการใช้ยา	-
ระยะเวลาการศึกษา	-

เวลาติดตามผล	-
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Primary efficacy end point : the proportion of subjects with “treatment success” (ISGA score = 0 or 1 at week 4, but if baseline score = 2 must have improved to 0) Secondary efficacy end point : the proportion of subjects who had “modified treatment success” at week 4 (ISGA score of 0 or 1, an erythema score of 0 or 1 at the target area, and scaling score of 0 or 1 at the target area, with a minimum improvement of 2 grades for each parameter) and the proportions of subjects at week 4 with a score of 0 or 1 at the target area for erythema, scaling, and induration
อาการข้างเคียง	
สถิติ	Cochran-Mantel-Haenzel test (alpha 0.05), Fisher exact test
ITT	Yes (1,162)
การสนับสนุน	Stiefel Laboratories

Elewski BE, Abramovits W, Kempers S, Schlessinger J, Rosen T, Gupta AK, et al. A novel foam formulation of ketoconazole 2% for the treatment of seborrheic dermatitis on multiple body regions. J Drugs Dermatol. 2007 Oct;6(10):1001-8.

Firooz A. 2006	
วิธีการศึกษา	Randomized, investigator-blind, controlled clinical trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Iran, Jan-Jul 05
เกณฑ์การคัดเลือก	Patients with facial seborrheic dermatitis
เกณฑ์การคัดออก	Malignant or active viral lesion on face, received antibiotics or immunosuppressive drugs or photo therapy 1 month before enrolled to the study, received any topical treatment suspected to affect facial seborrheic dermatitis 1 week before enrolled
จำนวนกลุ่ม (ก/ข)	40
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	37 (18/19)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	3 (2/1)
อายุ (ปี)	28.65 ± 7.75 in pimecrolimus group, 28.65 ± 7.44 in hydrocortisone group
เพศ (ชาย/หญิง)	28/12
การแทรกแซง	
ก.	Pimecrolimus cream 1% (Elidel)
ข.	Hydrocortisone acetate cream 1%
วิธีการใช้ยา	Twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	2 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, 2 and 4 week
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Primary outcome : complete disappearance of lesion Clinical response to treatment assessed on 0-3 scale of pruritus, scaling and erythema
อาการข้างเคียง	burning sensation: 7 in pimecrolimus group, 1 in hydrocortisone group
สถิติ	Fisher's exact test, Mann-Whitney test
ITT	No
การสนับสนุน	No

Firooz A, Solhpour A, Gorouhi F, Daneshpazhooh M, Balighi K, Farsinejad K, et al. Pimecrolimus Cream, 1%, vs Hydrocortisone Acetate Cream, 1%, in the Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Investigator-Blind, Clinical Trial. Archives of Dermatology. 2006;142(8):1066.

Green C.A. 1987

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, placebo-controlled study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	United Kingdom
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	A persistent red, scaling or crusting eczematous dermatitis affecting principally the paranasal, eyebrow or moustache areas.
เกณฑ์การคัดออก	All topical treatment was stopped for at least 2 weeks
จำนวนกลุ่ม (ก/ข)	20 (10/10)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	19 (10/9)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	1 (0/1)
อายุ (ปี)	16-78 (median 34)
เพศ (ชาย/หญิง)	10/10
การแทรกแซง	
ก.	Ketoconazole 2% cream and ketoconazole 2% shampoo
ข.	Placebo
วิธีการใช้ยา	Apply a small amount of 2% ketoconazole cream to all areas of skin affected by the rash and to wash their hair two or three times weekly using 2% ketoconazole shampoo (or placebo)
ระยะเวลาการศึกษา	4 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, after 2 and 4 weeks
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Clinical severity, 4 sites (face, scalp, chest, back), scale 0= none, 1= mild, 2= moderate, 3=severe Patients assessment : facial rash, scalp scaling and scalp itching, on a 100 mm VAS (none to severe)
อาการข้างเคียง	
สถิติ	Wilcoxon two-sample test
ITT	No
การสนับสนุน	Janssen Pharmaceutical Ltd.

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

Harris JJ. 1972

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, placebo controlled trial
---------------------	--

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

สถานที่	USA
เกณฑ์การคัดเข้า	SD
เกณฑ์การคัดออก	Use of medicated shampoo or antibiotic, highly irregular F/U visit, "slight" initial overall evaluation, diagnoses beyond the protocol specifications
จำนวนผู้่ม (ก/ข)	391
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	303 (140/163)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	88
อายุ (ปี)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	
ก.	0.1% micronized betamethasone 17-valerate in isopropyl alcohol
ข.	Placebo (plain isopropyl alcohol vehicle)
วิธีการใช้ยา	Twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	~ 2 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, 2 nd , 3 rd , 4 th or final visits
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Therapeutic response : 1= no evaluation (and reason given), 2 = exacerbation, 3 = poor, no effect, 4 = fair, partial clinical control of condition (less than 50%), 5 = moderate clinical control of condition (50-75%), 6 = excellent, complete clinical control of condition (75% or more)

Refractory = the condition would not respond readily to treatment, or where previous therapy had

failed

Patients who did not return due to a successful response = excellent, but if due to treatment failure

= poor

อาการข้างเคียง

สถิติ Wilcoxon two sample t test

ITT unclear

การสนับสนุน -

Harris JJ. A national double-blind clinical trial of a new corticosteroid lotion: a 12-investigator cooperative analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1972 Sep;14(9):638-46.

Katsambas A. 1989

วิธีการศึกษา Randomized, double-blind, parallel group comparison study

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

สถานที่ Greece

เกณฑ์การคัดเลือก SD

เกณฑ์การคัดออก -

จำนวนผู้่ม (ก/ข) 50 (24/26)

จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข) 50 (24/26)

จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข) 0

อายุ (ปี) -

เพศ (ชาย/หญิง) -

การแทรกแซง

ก. Ketoconazole 2% cream

ข. Hydrocortisone 1% cream

วิธีการใช้ยา Twice a day on the scalp, face, sternum and ears

ระยะเวลาการศึกษา 4 weeks

เวลาติดตามผล Baseline, week 2 and 4

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก Severity score : eight sites (scalp, hairline, eyebrows, bridge of nose, nasolabial folds, external auditory meatus, posterior aspect of ear and sternum) and graded numerically at each site into four categories (erythema, scaling, papules and pruritus) on 0-3 scale (0= clear, 1 = mild, 2 = moderate and 3 = severe). Maximum score = 96

Global evaluations of improvement : total (95-100%), good (75-95%), fair (50-73%), poor (<50%);
 the percentage of symptomatic improvements was calculated from the total symptom score
 Surface *P.ovale* colonization assessment : number of colonies > 20 = numerous, 5-20 =
 intermediate, < 5 = sparse, and final category of no growth

อาการข้างเคียง	-
สถิติ	-
ITT	No
การสนับสนุน	Janssen Research Foundation

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

Koca R. 2003

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind placebo-controlled study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Turkey
เกณฑ์การคัดเลือก	Age >18 years, mild to moderate SD of the face
เกณฑ์การคัดออก	Taken systemic antimicrobials or used topical corticosteroids, topical antifungals, tar, zinc pyrithione, selenium, or salicylates within 2 weeks prior to study entry, HIV positive,
จำนวนผู้ร่วม (ก/ข)	84
จำนวนที่อยู่วัด (ก/ข)	78 (48/30)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	6 (2/4)
อายุ (ปี)	35.9± 5.87 in metronidazole group, 32.0±6.47 in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	48/30
การแทรกแซง	
ก.	Metronidazole 0.75% gel
ข.	Placebo(topical metronidazole vehicle gel)
วิธีการใช้ยา	Twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	8 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, every 2weeks
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Lesion score : sum of score of 4 sites (eyebrows, dorsal side of the nose, nasolabial folds, and posterior aspect of the ear) evaluated for erythema, scaling, papules, and pruritus as 0=absent, 1=mild, 2=moderate, 3=severe (maximum severity score=48) Final assessment :excellent (76-100%), good (51-75%), fair (26-50%),poor (0-25%)
อาการข้างเคียง	0=absent, 1=mild, 2=moderate, 3=severe (maximum score=12)
สถิติ	Chi-squared test, independent sample t-test and dependent sample t-test
ITT	No
การสนับสนุน	ORVA Pharmaceutical Industry

Koca R, Altinyazar HC, Esturk E. Is topical metronidazole effective in seborrhoeic dermatitis? A double-blind study. Int J Dermatol. 2003 Aug;42(8):632-5.

Majerus J-P 1986

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, parallel group comparison study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Luxembourg
เกณฑ์การคัดเลือก	Patients suffering from one of the three common dermatoses : atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, contact dermatitis
เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนผู้สุ่ม (ก/ข)	22 (11/11)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	22 (11/11)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	0
อายุ (ปี)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	
ก.	Halometasone (Sicorten) cream
ข.	Betamethasone valerate 0.1% (Betnelan) cream
วิธีการใช้ยา	Twice a day
ระยะเวลาการศึกษา	3 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, weekly
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Severity score : signs or symptoms (inflammation, crusting, scaling, lichenification, excoriation, induration, exudate, pruritus, pain) graded by 4 point scale (severe, moderate, mild, absent) Final assessment : healing, improvement, no change
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	-
ITT	-
การสนับสนุน	-

Majerus JP, Reiffers-Mettelock J. Sicorten: a synthetic corticosteroid for topical treatment of common dermatoses. J Int Med Res. 1986;14(1):46-9.

Ortonne JP.1992

วิธีการศึกษา	Randomized, single blind, parallel group comparison
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	France
เกณฑ์การคัดเลือก	Adult, SD of scalp associated with othr localizations (eyclashes, nasolabial folds, thorax), clinically

documented by the presence of erythema, scaling, and itching and not been treated for their condition in the month preceding entry

เกณฑ์การคัดออก	Pregnant or nursing, HIV positive, pityriasis capitis, psoriasis vulgaris
จำนวนผู้่ม (ก/ข)	62 (31/31)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	47 (26/21)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	15 (5/10)
อายุ (ปี)	mean 35 ± 2.2 in ketoconazole group, 41 in betamethasone group
เพศ (ชาย/หญิง)	39/23
การแทรกแซง	
ก.	2% ketoconazole foaming gel
ข.	0.05% betamethasone dipropionate
วิธีการใช้ยา	Initial phase : ketoconazole twice weekly, betamethasone once daily in the 1 st week followed by once every other day in the second week and then twice weekly until the end of the first month Maintenance phase : once weekly both
ระยะเวลาการศึกษา	Initial phase= 1 month, maintenance phase= 3 month, wash-out phase=1 month
เวลาติดตามผล	Baseline, the end of the 1 st month, the end of month 4 and 1 month after stopping treatment
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Clinical evaluation : Severity of erythema, scaling and itching of the scalp, eyelashes, nasolabial folds and thorax on a 4-point scale (0=absent, 1=discrete or mild, 2=moderate, 3=severe)

Mycological evaluation : the number of P.ovale yeasts: 0=no yeasts, 1=< 5 yeasts/field, 2=5-10

yeasts/field, and 3=> 10 yeasts/field

Global evaluation by investigator and the patient : improvement (excellent, good, moderate or

poor), a responder = excellent or good result

Efficacy evaluation by patient : compare the efficacy of the trial treatment with that of the previous

treatment (s) they had taken

อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Student's test, χ^2 test
ITT	No
การสนับสนุน	No

Ortonne JP, Lacour JP, Vitetta A, Le Fichoux Y. Comparative study of ketoconazole 2% foaming gel and betamethasone dipropionate 0.05% lotion in the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Dermatology*. 1992;184(4):275-80.

Pari T. 1998

วิธีการศึกษา	Randomized double blind parallel-group comparison
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Dermatology clinic in a tertiary hospital, India
เกณฑ์การคัดเลือก	Adult patients with seborrheic dermatitis of the face and trunk
เกณฑ์การคัดออก	On chlorpromazine, cimetidine, alphanethyl-dopa, INAH, steroids, infants and subjects with Parkinsonism or AIDS
จำนวนผู้สมัคร (ก/ข)	36 (17/19)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	31 (15/16)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	5 (2/3)
อายุ (ปี)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	
ก.	Ketoconazole 2% cream
ข.	Clobetasol 17-butyrate 0.05% cream
วิธีการใช้ยา	Twice daily to the affected sites except scalp.
ระยะเวลาการศึกษา	4 weeks.

เวลาติดตามผล	Baseline, weekly, checked for recurrence at the end of 3 months
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Clinical score : scoring 0-3 of severity, erythema, scaling and papules; Severity : 0 = no lesion, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe; Erythema : 0 = no lesion, 1 = faint pink color, 2 = pink color, 3 = bright red color; Scaling : 0 = no lesion, 1 = only on scraping, 2 = obvious scaling, obvious sheets of scaling with or without fissuring/oozing; Papules : 0 = no lesion, 1 = 1-10, 2 = 11-20, 3 = >20
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Unclear (loss F/U =5, but No. both group not change)
ITT	No
การสนับสนุน	No

Pari T, Pulimood S, Jacob M, George S, Jeyaseelan L, Thomas K. Randomised double blind controlled trial of 2% ketoconazole cream versus 0.05% clobetasol 17-butyrate cream in seborrhoeic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1998 Jan;10(1):89-90.

Parsad D. 2001

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind placebo controlled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	India
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Patients with seborrhoeic dermatitis, diagnosed by clinical criteria, wash out : 2 wk of all topical treatments
เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนผู้ร่วม (ก/ข)	44 (22/22)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	38 (21/17)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	6 (1/5)
อายุ (ปี)	19-40 (mean 23.8) in metronidazole group, 20-38 (mean 24.2) in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	29/15

การแทรกแซง

ก.	Metronidazole 1% gel
ข.	Vehicle gel
วิธีการใช้ยา	Twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	8 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, 2 nd , 4 th , 6 th , 8 th week

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก	Initial : mean severity score; examined at 6 sites (scalp, eyebrow, bridge of the nose, nasolabial folds, posterior aspect of the ear and the chest) and graded at each site for erythema, scales, papules and pruritus on a scale from 0-3 ; 0=clear, 1=mild, 2= moderate, 3= severe Final : global evaluation ; total clearing (>70%), marked improvement (>50-70%), moderate improvement (25-50%), slight improvement (<25%)
อาการข้างเคียง	-

สถิติ

Fisher's exact test, Student's t test, X2 test with or without Yates' correction

ITT No

การสนับสนุน No

Parsad D, Pandhi R, Negi KS, Kumar B. Topical metronidazole in seborrheic dermatitis--a double-blind study. *Dermatology*. 2001;202(1):35-7.

Piérard-Franchimont C. 1999

วิธีการศึกษา Randomized, single blind, parallel group comparison

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

สถานที่	Belgium
เกณฑ์การคัดเลือก	Adults, aged 20-64 years, chronic, moderately severe SD of the scalp and face, a squamometry value > 20, not been treated for their dermatosis within 3 weeks before the study
เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนผู้่ม (ก/ข)	40 (20/20)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	40 (20/20)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	0
อายุ (ปี)	20-64 (mean 40±13)
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	
ก.	HCB-E
ข.	BMD-L
วิธีการใช้ยา	Twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	until clearance of lesion, and for a maximum of 2 weeks, whichever occurred first.
เวลาติดตามผล	Baseline, 3, 7, 14 days
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Total score of symptoms : sum of the erythema, scaling, and pruritus scores, graded in 5 point scale ranging from nil (0) to very severe (4) Squamometry = an overall index of scaliness Computerized image analysis : extent of serum exudate (red-brown amorphous deposits) = % surface area. The number of both parakeratotic cells and lymphocytes present per square millimeter of stratum corneum.
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Variance analysis, Student's paired t-test or Wilcoxon's paired rank-sign test, Student's t-test or Wilcoxon's rank sign test
ITT	Yes
การสนับสนุน	No

Pierard-Franchimont C, Willemaers V, Fraiture AL, Pierard GE. Squamometry in seborrheic dermatitis. Int J Dermatol. 1999 Sep;38(9):712-5.

Piérard-Franchimont C. 2002

วิธีการศึกษา	Randomized, double blind placebo controlled
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Belgium
เกณฑ์การคัดเลือก	Patients with facial seborrheic dermatitis, healthy, not under medication
เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนผู้่ม (ก/ข)	18 (9/9)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	18 (9/9)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	0
อายุ (ปี)	23-47
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	
ก.	Combination of 2% ketoconazole and 0.05%desonide in clear transparent anhydrous gel

ข.	Vehicle
วิธีการใช้ยา	Once daily
ระยะเวลาการศึกษา	3 weeks.
เวลาติดตามผล	Baseline, 2, 4 and 8 weeks after active treatment phase
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	SquamometryX - scaling, Mexameter - erythema, overall clinical severity assessment by analogue scale from 0 (no lesions) to 10 (severe lesions)
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Median and ranges, nonparametric unpaired Mann-Whitney test, nonparametric paired Friedman test followed by Dunn's post-hoc test
ITT	Yes
การสนับสนุน	No

Pierard-Franchimont C, Goffin V, Decroix J, Pierard GE. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002 Nov-Dec;15(6):434-41.

Piérard G.E. 1991

วิธีการศึกษา	Double-blind, placebo-controlled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Belgium
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Clinical diagnosis of SD at ≥ 1 of seven sites (hairline, eyebrows forehead, nasolabial folds, retroauricular, presternal, interscapular)
เกณฑ์การคัดออก	Patients treated with antifungals or corticosteroids during the previous 2 weeks, those presenting only SD of the scalp or suffering from a serious concomitant disease, and patients known to be unreliable were excluded
จำนวนสุ่ม (ก/ข)	50
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	39 (23/16)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	11 (2/9)
อายุ (ปี)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	42/8
การแทรกแซง	
ก.	Ketoconazole 2% emulsion
ข.	Vehicle
วิธีการใช้ยา	Twice a day
ระยะเวลาการศึกษา	4 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, 2 and 4 weeks
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Symptoms scaling, papules, pruritus and redness were evaluated at each visit and rated on a four point scale (0=absent, 1 = slight, 2 = moderate, 3 = severe) D-squame : <i>Pityrosporum</i> load on the surface = the number of yeasts seen on the disc in the interfollicular space, rated on a four point scale (I=< 10/mm ² , II = 10-100/mm ² , III = 100-500/mm ² , IV = >500/mm ²) Sebutape test : sebum excretion rate
อาการข้างเคียง	

สถิติ	Wilcoxon test (two-tailed), Mann-Whitney U test (two-tailed)
ITT	No
การสนับสนุน	-

Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Van Cutsem J, Rurangirwa A, Hoppenbrouwers ML, Schrooten P. Ketoconazole 2% emulsion in the treatment of seborrheic dermatitis. Int J Dermatol. 1991 Nov;30(11):806-9.

Rigopoulos D. 2004

วิธีการศึกษา	Randomized open-label, active controlled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Greece
เกณฑ์การคัดเลือก	SD
เกณฑ์การคัดออก	Other dermatoses of the face, topical treatments during the 14 days before inclusion in the protocol, systemic retinoids during the 6 months prior to entry the study, pregnancy or lactation. Patch tests with the standard European series were performed in all patients to exclude contact dermatitis
จำนวนกลุ่ม (น/ข)	20 (11/9)
จำนวนที่อยู่ครบ (น/ข)	15 (10/5)
จำนวนที่ถอนตัว (น/ข)	5 (1/4) by day 7. By day 9 all patients had discontinued treatment, because all symptoms were absent
อายุ (ปี)	24-45 (mean 36.4) in pimecrolimus group, 24-47 (37.2) in betamethasone group
เพศ (ชาย/หญิง)	16/4
การแทรกแซง	
ก.	Pimecrolimus 1% cream
ข.	Betamethasone 17-valerate 0.1% cream
วิธีการใช้ยา	Thin layer, twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	discontinue treatment as soon as symptoms were absent. On day 21 all patients with a disease flare started treatment with pimecrolimus 1% cream, and were re-examined after 3 days
เวลาติดตามผล	Baseline, days 4, 7, 9, 15, 21 and 24
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Erythema, scaling and pruritus : using a 4-point scale, 0=absent, 1=mild, 2= moderate, 3 severe
อาการข้างเคียง	
สถิติ	Friedman two-way analysis of variance by ranks, Wilcoxon-Mann-Whitney test
ITT	No
การสนับสนุน	No

Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. Br J Dermatol. 2004 Nov;151(5):1071-5.

Satriano RA. 1987

วิธีการศึกษา	Randomized double-blind placebo-controlled followed by open study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	

สถานที่	Italy
เกณฑ์การคัดเลือก	Age 17-54 years, suffering from SD > 5 years, scalp or face
เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนกลุ่ม (ก/ข)	40
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	-
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	-
อายุ (ปี)	17-54 (median 29,35)
เพศ (ชาย/หญิง)	28/12
การแทรกแซง	
ก.	Ketoconazole 2% cream for face, ketoconazole 1% foam for scalp
ข.	Placebo
วิธีการใช้ยา	Cream = twice a day, shampoo = twice a week
ระยะเวลาการศึกษา	First double-blind phase = 4 weeks, then patients who took placebo have continued open phase with active substance for another 4 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, 2 and 4 weeks after treatment
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	A score of erythema, peeling, pruritus giving 0-3 scale: 0 = absent, 1 = moderate, 2 = marked, 3 = severe. Microscopic examination : a presence of <i>P. ovale</i>
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Two tails Mann-Whitney U test
ITT	No
การสนับสนุน	Janssen Pharmaceuticals

Satriano RA, Florio M, Grimaldi Filioli F, Gregori S. [Seborrheic dermatitis: use of ketoconazole cream and shampoo. Double-blind study versus placebo]. G Ital Dermatol Venereol. 1987 Nov;122(11):LVII-LX.

Seckin D. 2007

วิธีการศึกษา	Randomized double-blind parallel group comparison study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Outpatient Dermatology Clinics, Department of Dermatology, Turkey. Jun 2002 – Dec 2003
เกณฑ์การคัดเลือก	Age > 14 years, facial SD at least last 2 month
เกณฑ์การคัดออก	Coexistent psoriasis, rosacea and acne vulgaris or any other dermatoses involving face, HIV positive, allergy to imidazoles, used any topical and systemic treatment in previous 2 and 4 week

respectively, severe SD requiring systemic treatment or very mild sidease with a basiline score < 5,

wash out-at least 2 month

จำนวนผู้่ม (ก/ข)	60 (30/30)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	45 (22/23)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	15 (8/7)
อายุ (ปี)	Mean 34.7 in ketoconazole group, 42.1 in metronidazole group
เพศ (ชาย/หญิง)	33/20
การแทรกแซง	2 group with double dummy technique
ก.	Ketoconazole 2% cream with Metronidazole gel as vehicle
ข.	Metronidazole 0.75% gel with ketoconazole cream as vehicle
วิธีการใช้ยา	Metronidazole or its vehicle in the morning and ketoconazole or its vehicle in the evening
ระยะเวลาการศึกษา	4 weeks.
เวลาติดตามผล	Baseline, 2 nd , 4 th weeks
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Clinical severity score : six parts of face (eyebrows, forehead, cheeks, nasolabial sulci, chin and ears) evaluated in erythema and desquamation by 0-3 scale (0=absent, 1=mild, 2=moderate, 3=severe)
	Global evaluation by both patients and the investigator at week 4 to evaluate the improvement achieved at the end of therapy as significant, moderate, mild or as no improvement,

	Primary endpoints : percentage change in clinical severity score and the number of patients achieving more than 70% improvement
	Secondary endpoints : global improvement and frequency of side-effects in each group
อาการข้างเคียง	recorded at the second and 4 th weeks and graded as mild, moderate or severe
สถิติ	Chi-square test and independent samples t-test, Repeated measures ANOVA and least square difference (LSD) multiple comparison tests
ITT	Yes
การสนับสนุน	Bilim and Orva pharmaceutical companies (ketoconazole cream and metronidazole gel)

Seckin D, Gurbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Mar;21(3):345-50.

Siadat A. 2006

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind vehicle-controlled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Iran
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Patients with seborrheic dermatitis, confirm by dermatologist, age > 18 years
เกณฑ์การคัดออก	- use systemic antibiotics or topical zinc, selenium or salicylic acid in the recent 2 weeks or retinoic acid in the recent 30 days or systemic antifungal or immunosuppressive drug in recent 3 months - systemic illness and pregnant and lactating women
จำนวนกลุ่ม (ก/ข)	56 (18/38)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	53 (16/37)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	3 (2/1)
อายุ (ปี)	18-54, mean 27.4 in metronidazole group, mean 25.5 in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	18/38
การแทรกแซง	
ก.	Metronidazole 1% gel
ข.	Vehicle (hydroxypropyl cellulose)
วิธีการใช้ยา	On face
ระยะเวลาการศึกษา	8 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, 2, 4,6 and 8 weeks after starting the treatment
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Severity score: 4 parts of face (eye brow, retroauricular areas, dorsal side of nose and nasolabial folds), 4 signs(erythema, scaling, pruritus, papules) were evaluated and scored from 0-3 in each

areas(0=absent,1=mild, 2=moderate, 3=severe), maximum score was 48.

Severity of itching : evaluated by visual analogue scale (VAS) ; point 0 = no pruritus, point 10= most severe pruritus. point 1 - 3 = mild, point 4 - 6 = moderate and 7 – 10= severe pruritus.

อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Student's t test
ITT	No
การสนับสนุน	No

Siadat AH, Iraj F, Shahmoradi Z, Enshaieh S, Taheri A. The efficacy of 1% metronidazole gel in facial seborrheic dermatitis: a double blind study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006 Jul-Aug;72(4):266-9.

Singwahanont P. 2007

วิธีการศึกษา Randomized, double-blind, three parallel group comparison

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

สถานที่	SWU, BKK, Thailand
เกณฑ์การคัดเลือก	age \geq 10 years, both sex, clinical diagnosis of SD at least 1 site (face, ear pinnas), recurrence of SD at least 3 times a year or persistent,
เกณฑ์การคัดออก	Lesion only at scalp, history of allergic contact dermatitis that use topical glucocorticoids, ketoconazole cream or clotrimazole cream, sensitivity to macrolides groups, take topical treatment or systemic treatment for SD in 2 weeks before study entry, respectively, immunodeficiency, HIV infection SD which co-infection with bacteria, virus or fungus, severe SD that involved large area and need systemic treatment, pregnancy and lactation
จำนวนผู้ม (ก/ข)	90 (30/30/30)
จำนวนที่อยู๋ครบ (ก/ข)	71 (22/24/25)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	19

อายุ (ปี)	mean 31.84±9.98
เพศ (ชาย/หญิง)	34/56
การแทรกแซง	
ก.	Active : TA 0.02% cream, maintenance : ketoconazole 2% cream
ข.	Active : TA 0.02% cream, maintenance : clotrimazole 1% cream
ค.	Active : pimecrolimus 1% cream, maintenance : pimecrolimus 1% cream
วิธีการใช้ยา	All treatments apply twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	2 phase : disease active phase = 1-2 weeks, maintenance phase = 2 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, 1 st , 2 nd week, 1 week after maintenance phase, 12 weeks after maintenance phase
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Mean clinical score : sum of mean erythema score and mean scaling score, 0 - 2 = mild, 2 - 4 = moderate, 4 - 6 = severe
	Long term efficacy : no. of patients with clear of lesion and no recurrence at 12 weeks after maintenance phase
	Short term efficacy : no. of patient with clear of lesion or reduction of severity \geq 90% at 1 week after active phase
อาการข้างเคียง	Evaluate by doctor and questionnaire to patients
สถิติ	Descriptive, chi-square test, one-sample Kolmogorov-Smirnov test
ITT	No

การสนับสนุน No

ปิยมาศ สิงวาทะนนท์. 2550, ปริญญาโท (วท.ม. (ตจวิทยา)). Add. Author มนต์รี อุดมเพทายกุล, ปิติ พลังวีระ.

Skinner Jr RB. 1982

วิธีการศึกษา	Double-blind vehicle controlled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Tennessee, USA
เกณฑ์การคัดเลือก	SD
เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนผู้ร่วม (ก/ข)	37
จำนวนที่อยู่นอก (ก/ข)	-
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	-
อายุ (ปี)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	
ก.	Ketoconazole 2% cream
ข.	Vehicle cream
วิธีการใช้ยา	Scalp, face and ears twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	1 month, if vehicle group not improved, they were placed on the 2% ketoconazole cream for an open study
เวลาติดตามผล	Baseline, every 2 weeks
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Clinical severity score : 8 sites (scalp, hairline, eyebrows, bridge of nose, nasolabial folds, ear canal, posterior aspect of ear, and chest), 4 categories (erythema, scaling, papules, and pruritus), 4 point scale (0 = clear, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) Global evaluations : total clearing (95-100% improvement), good (75-95% improvement), fair (50-70% improvement) and poor (< 50% improvement) <i>M. ovalis</i> colonization
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	-
ITT	No
การสนับสนุน	No

Skinner Jr RB, Noah PW, Taylor RM, Zanolli MD, West S, Guin JD, et al. Double-blind treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream. Journal of the American Academy of Dermatology. 1985;12(5, Part 1):852-6.

Stratigos J.D. 1988

วิธีการศึกษา	Randomized double-blind, parallel group comparison study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Belgium
เกณฑ์การคัดเลือก	SD

เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนสุ่ม (ก/ข)	78
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	72 (36/36)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	6
อายุ (ปี)	18-78 (median 34) in ketoconazole group, 18-73 (median 32) in hydrocortisone group
เพศ (ชาย/หญิง)	36/36
การแทรกแซง	
ก.	Ketoconazole 2% cream
ข.	Hydrocortisone 1% cream
วิธีการใช้ยา	Once daily
ระยะเวลาการศึกษา	1 month
เวลาติดตามผล	Start, after 2 weeks, and after 1 month of treatment
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Severity score : 8 sites (scalp, retroauricular area, eyebrows, hairline, nasolabial folds, sternum, external ear canal, and bridge of the nose) graded in 4 categories (erythema, scaling, papules, and itching) on a scale of 0-3, with 0=absent, 1= mild, 2= moderate, and 3= severe Global evaluation : total clearing (95%-100% improvement), good (75% - 95% improvement), fair (50%-75% improvement), poor (<50% improvement). Response = sum of total, good, and fair improvement
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Mann-Whitney U test
ITT	No
การสนับสนุน	-

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

Unholzer A. 2002

วิธีการศึกษา	Multinational, multicenter prospective randomized double-blind parallel group comparison, Nov 1995- Sep 1997
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	14 centers in Australia and New Zealand
เกณฑ์การคัดเลือก	Adults male or female with moderate to severe facial seborrheic dermatitis
เกณฑ์การคัดออก	Hypersensitivity to ciclopiroxolamine, skin disease in face, such as acne, rosacea or dermatophytic infection, severe progressive disease in particular HIV infection, participated in another clinical trial within 30 days preceding the beginning of the study, pregnant or nursing women, excessive use of cosmetics, topical or systemic treatment with antimycotic agents or glucocorticoids within 14 days prior to study entry and systemic treatment with short acting and long acting antihistamine within 7 days and 2 months prior to study.
จำนวนสุ่ม (ก/ข)	189 (92/97)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	189 (92/97)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	0
อายุ (ปี)	45.1±16.7 in ciclopiroxolamine group, 44.5±15.0 in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	139/50

การแทรกแซง

ก.	Ciclopiroxolamine cream 1%
ข.	Vehicle
วิธีการใช้ยา	Twice daily as a thin film to the affected skin areas and to clinically unaffected skin areas surrounding them to the extent of approximately 2 cm
ระยะเวลาการศึกษา	29 days
เวลาติดตามผล	Baseline, 7, 14 and 28 days

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก	Global evaluation : 0=complete absence of signs or symptoms, 1= mild involvement, 2= moderate involvement and 3= severe involvement Primary efficacy: improvement of seborrheic dermatitis bhy at least one category in this global evaluation from baseline to the end of treatment Secondary efficacy : 1. reduction of sum scores of clinical sign from baseline to end of treatment (the symptoms and signs comprising itching, burning, erythema and scaling evaluated in 4 point scale : 0= absent, 1= mild, 2= moderate and 3= severe manifestation 2. patients evaluated cosmetic acceptability : excellent, good, fair and poor The patient's compliance by investigator: yes, questionable, not assessable, no
อาการข้างเคียง	At the end of treatment, the investigator and the patient globally assessed tolerability : excellent, good, fair and poor

สถิติ

ITT Yes
The van Elteren test : explorative analysis of the secondary efficacy variables

การสนับสนุน

Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden, Germany

Unholzer A, Varigos G, Nicholls D, Schinzel S, Nietsch KH, Ulbricht H, et al. Ciclopiroxolamine Cream for Treating Seborrheic Dermatitis: A Double-Blind Parallel Group Comparison. *Infection*. 2002;30(6):373.

Vardy DA. 1999

วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Israel
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Clinical diagnosis of seborrheic dermatitis, wash out 2 weeks of topical medication
เกณฑ์การคัดออก	Age < 18 years, pregnant
จำนวนสุ่ม (ก/ข)	46
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	44
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	2
อายุ (ปี)	44.3 in <i>alo vera</i> group, 45.7 in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	16/28

การแทรกแซง

ก.	<i>Alo vera</i> emulsion
ข.	Vehicle (Aquosum cream)
วิธีการใช้ยา	Gentle massage, twice daily
ระยะเวลาการศึกษา	4-6 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, weekly intervals

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก	Physicians ; 3 categories were rated : erythema and scaliness (none, mild, moderate or severe) and pruritus (none, some or severe). Numbers of facial sites with clinically evident SD (hair-line, eyebrows, eyelids, nasolabial folds, chin, posterior auricular area, external ear and other sites) Physicians and patients ; Global improvement : resolution, substantial, some improvement, no change or worse. Responders = resolution and substantial improvement, non-responders = some improvement, no change or worse.
อาการข้างเคียง	Recorded by the physicians and/or patients
สถิติ	Mann-Whitney nonparametric test, Chi-squared test.
ITT	No
การสนับสนุน	No

Vardy DA, Cohen AD, Tcheto T, Medvedovsky E, Biton A. A double-blind, placebo-controlled trial of an *Aloe vera* (*A. Barbadosis*) emulsion in the treatment of seborrheic dermatitis. J Dermatol Treatment. 1999;10:7-11.

Veraldi S. 2008

วิธีการศึกษา	A pilot, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled phase IV study
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Italy and USA, winter and spring (Feb-May 2005)
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Age \geq 18 years, clinical diagnosis of SD localized to the face and IGA score of 2 (mild) or 3 (moderate) at study entry and mild to moderate erythema and scaling \geq 2 sites (forehead, retro-auricular flds, eyebrows, eyelids, nose, nasolabial folds), topical or systemic medications : 14-day wash-out period
เกณฑ์การคัดออก	Any concomitant dermatitis (eg. Acne, rosacea, contact dermatitis) on the face, history of allergy to the component of MAS064D, participation in previous study sponsored by Sinclair Pharmaceuticals, current pregnant or breast feeding, unwillingness of any female candidate to agree to use adequate birth control, history of substance or alcohol abuse or any others psychological condition that might have adversely affected patient's co-operation with the study measurements, HIV positive or AIDS
จำนวนผู้ร่วม (ก/ข)	60(40/20)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	58 (40/18)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	2 (0/2), loss F/U after baseline visit
อายุ (ปี)	49.79 \pm 16.05 in MAS064D group, 44.88 \pm 9.38 in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	47/13
การแทรกแซง	
ก.	MAS064D (sebclair) (40)
ข.	Vehicle (20)
ค.	Rescue medication : 7-day course of desonide 0.05% cream in patients who experienced a flare of SD during the study and who required non-study measures to control signs and symptoms. Patients were withdrawn from the study if they required any interventions additional to this rescue medication.
วิธีการใช้ยา	Three times daily, apply on face and continue even if their condition resolved
ระยะเวลาการศึกษา	28 days
เวลาติดตามผล	baseline (d1), d14 (\pm 2), d28 (\pm 2)
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	Primary endpoint : IGA score at d28 compared with baseline [graded on a scale of 0 (clear) to 4

(serious0], a score of 0 (clear) or 1 (almost clear) are success, a score of 2 to 4 (mild, moderate or serious) are failure

Secondary endpoint :

- IGA score d14 ; investigators assess of erythema and scaling in 0-3 sclae
- patient assessment of burning/stinging and pruritus grade on 100 mm VAS ; 0=none/excellent, 100= extremely bad.
- Patients' assessment of global response to study substance graded on a score of -1 (worsening from baseline) to 3 (complete resolution)
- resort to rescue medication
- QOL; questionnaire at the end of trial in terms of "much happier/much more satisfied". "happier/more satisfied", "feel same", less happy/satisfied",
- Opinions on various cosmetic aspects of the study substances and their preparedness to continue using which ever substance they had been randomized to

อาการข้างเคียง

Reported by patients or observed by investigators were recorded

สถิติ

Fisher's exact test, Student's t-test (parametric variables),Chi-squared/Fisher's exact test (non-parametric outcomes)

ITT

Yes

การสนับสนุน

No

Veraldi S, Menter A, Innocenti M. Treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis with MAS064D (Sebclair), a novel topical medical device: results of a pilot, randomized, double-blind, controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Mar;22(3):290-6.

Warshaw E. M. 2007

วิธีการศึกษา

Randomized double blind placebo controlled, single center

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

สถานที่

USA. Sep 03- Nov 04

เกณฑ์การคัดเลือก

Age >18 y, moderate to severe facial seborrheic dermatitis (facial target area erythema score at least 2 and facial total target area score at least 4), no active bacteria, viral or fungal infection of head and neck

เกณฑ์การคัดออก

allergy to component of pimecrolimus cream 1%,active perioral dermatitis, acne vulgaris, rosacea, poorly control chronic condition(cancer, neurologic conditions or HIV infection) and pregnant and nursing women

จำนวนผู้่ม (ก/ข)	96 (49/47)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	94 (47/47)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	ITT=94,PP=87, withdrawn 2 (vehicle group)
อายุ (ปี)	59.5±13.9 in pimecrolimus group, 59.6±16.2 in vehicle group
เพศ (ชาย/หญิง)	85/11

การแทรกแซง

ก.	Pimecrolimus cream 1%
ข.	Placebo
วิธีการใช้ยา	Thin layer twice daily for 4 weeks
ระยะเวลาการศึกษา	4 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, 2 nd , 4 th weeks

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก	<p>Assessments for the face and chest : Total target area score = sum of erythema and scale target area scores(0-6scale), IGA of disease severity : 5-point scale of 0 (clear, no clinical evidence of seborrheic dermatitis overall), 1 (almost clear, minimal evidence),2 (mild, mild evidence),3 (moderate, moderate evidence), 4 (severe, severe evidence)</p> <p>Primary efficacy : change from baseline of total target area score at week 4</p> <p>Secondary efficacy : change from baseline of erythema and scale target area scores t week4, percentage of patients who were clear or almost clear at week 4 for facial IGA and chest IGA</p>
------------------	--

อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Two-sample t test, Fisher's exact test
ITT	Yes
การสนับสนุน	Novartis Pharmaceuticals. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Clinical Research Career Development Award

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

Wheatley D. 1982	
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind parallel group comparison
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	-
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	Patients with SD without secondary infection
เกณฑ์การคัดออก	-
จำนวนผู้ม (ก/ข)	55 (28/27)
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	54 (28/26)
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	1 (0/1)
อายุ (ปี)	15-75 (mean40.4±2.4) of all patients
เพศ (ชาย/หญิง)	33/22
การแทรกแซง	
ก.	Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid)
ข.	Betamethasone valerate (Betnovate)
วิธีการใช้ยา	-
ระยะเวลาการศึกษา	3 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, the end of 1, 2 and 3 weeks
การวัดผลลัพธ์	
ผลลัพธ์ทางคลินิก	- total score : sum of 5 symptoms (pruritus , erythema, scaling, crusting and ulceration), each being assessed on a 4-point scale : 0 = none, 1 = slight, 2 = moderate, 3= severe., but the pruritus was assessed separately in relation to the other symptoms together
อาการข้างเคียง	-
สถิติ	Paired t- test
ITT	No
การสนับสนุน	-

Topical corticosteroids in seborrheic dermatitis. A report from The General Practitioner Research Group. Practitioner. 1982 Jun;226(1368):1178-9.

วิธีการศึกษา	Multicentre randomized double-blind cotrolled trial
ผู้เข้าร่วมการศึกษา	
สถานที่	Germany
เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	SD of facial skin diagnosed cliically, ≥ 16 years, without HIV infection
เกณฑ์การคัดออก	Received topical treatment during the previous 2 weeks or systemic treatment during the previous 4 weeks, pregnant, known hypersensitivity to imidazole derivatives
จำนวนผู้่ม (ก/ข)	100
จำนวนที่อยู่ครบ (ก/ข)	92
จำนวนที่ถอนตัว (ก/ข)	8
อายุ (ปี)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	-
การแทรกแซง	
ก.	Bifonazole 1% cream (Mycospor [®])
ข.	Vehicle
วิธีการใช้ยา	Once daily
ระยะเวลาการศึกษา	4 weeks
เวลาติดตามผล	Baseline, after 2 and 4 weeks, and after 6 weeks of follow-up

การวัดผลลัพธ์

ผลลัพธ์ทางคลินิก	Clinical : Scores of 0 (absent) – 3 (severe) for erythema, papules, infiltration, scaling, itch; global rating of the success of treatment using the following scoring system : 0 = no improvement or worsening, 1 = slight improvement, 2 = marked improvement, 3 = healing Mycological : quantitative determination of <i>Malassezia furfur</i> from microscopy and culture
อาการข้างเคียง	0 = no SEs, 1 = acceptable, minor SEs, 2 = severe SEs
สถิติ	Chi-square or Fisher's exact test
ITT	No
การสนับสนุน	-

Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O, Effendy I, Hagedorn M, Kuchmeister B, et al. Comparative efficacy and safety of bifonazole 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Mycoses*. 1993 Sep-Oct;36(9-10):325-31.

ภาคผนวก 12 ลักษณะของการศึกษาที่คัดออก

ลักษณะของการศึกษาที่เข้าเกณฑ์แต่ถูกคัดออกจากการวิเคราะห์ทั้งหมด 18 ฉบับ แยกตามสาเหตุของการคัดออก

ผลการศึกษารวมผลลัพธ์ของโรคผิวหนังอักเสบหลายชนิด

Christiansen JV. 1977	
ชื่อเรื่อง	Efficacy of Bufexamac (NFN) Cream in Skin Disease : A Double-Blind Multicentre Trial
วิธีการศึกษา	Randomized double-blind, multicentre, three parallel group comparison
ผู้เข้าร่วมศึกษา	207 patients suffering from atopic dermatitis, allergic and non-allergic contact dermatitis, and dermatitis seborrheica with symmetrical lesions
การแทรกแซง	PZ 62A cream versus 0.1% triamcinolone acetonide or 1% hydrocortisone cream or placebo cream, 4 weeks
ผลลัพธ์	Heal of lesion by doctors grading
เหตุผลที่คัดออก	แสดงผลลัพธ์รวมของผิวหนังอักเสบทุกชนิด
Christiansen JV, Gadborg E, Kleiter I, Ludvigsen K, Meier CH, Norholm A, et al. Efficacy of bufexamac (NFN) cream in skin diseases. A double-blind multicentre trial. Dermatologica. 1977;154(3):177-84.	

Freeman S. 2002	
ชื่อเรื่อง	Efficacy, cutaneous tolerance and cosmetic acceptability of desonide 0.05% lotion (Desowen [®]) versus vehicle in the short-term treatment of facial atopic or seborrhoeic dermatitis
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, multicentre, parallel-group comparison study
ผู้เข้าร่วมศึกษา	81 adult men and women 18-60 years, mild to severe facial atopic or seborrhoeic dermatitis
การแทรกแซง	desonide 0.05% lotion (Desowen [®]) versus vehicle, 3 weeks
ผลลัพธ์	Global assessment of clinical improvement
เหตุผลที่คัดออก	แสดงผลลัพธ์รวมของผิวหนังอักเสบทั้ง 2 ชนิด
Freeman S, Howard A, Foley P, Rosen R, Wood G, See JA, et al. Efficacy, cutaneous tolerance and cosmetic acceptability of desonide 0.05% lotion (Desowen) versus vehicle in the short-term treatment of facial atopic or seborrhoeic dermatitis. Australas J Dermatol. 2002 Aug;43(3):186-9.	

Lundell E. 1975	
ชื่อเรื่อง	A double blind trial of a new topical steroid formulation containing Desoximetasone against Fluocinolone acetonid cream
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind left-right comparative trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	50 patients suffering from endogenous eczema
การแทรกแซง	Desoximetasone 0.25% (Ibaril [®]) versus fluocinolone acetonide 0.025% cream, 4 weeks
ผลลัพธ์	Compared overall preference
เหตุผลที่คัดออก	แสดงผลลัพธ์รวมของผิวหนังอักเสบทุกชนิด
Lundell E. A double blind trial of a new topical steroid formulation containing desoximetasone against fluocinolone acetonid cream. Z Hautkr. 1975;Suppl 2:17-9.	

Meenan EOC. 1972	
ชื่อเรื่อง	Metosyn-A New Steroid for Topical Use
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind parallel group comparison
ผู้เข้าร่วมศึกษา	35 patients with psoriasis, eczema/dermatitis (either seborrhoeic, contact, or atopic)
การแทรกแซง	Metosyn (0.05% fluocinonide) versus 0.1% betamethasone 17 valerate cream
ผลลัพธ์	Compare efficacy which drug is "superior", "equally" or "inferior" to another one
เหตุผลที่คัดออก	แสดงผลลัพธ์รวมของผิวหนังอักเสบทุกชนิด
Meenan FO. Metosyn--a new steroid for topical use. J Ir Med Assoc. 1972 Feb 19;65(4):89-90.	

Nolting S. 1983	
ชื่อเรื่อง	Therapy erythrosquamousdermatoses ; Betamethasone dipropionate plus salicylic acid compared with betamethasone dipropionate-solution
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind parallel group comparison and open labeled study
ผู้เข้าร่วมศึกษา	100 patients with erythrosquamous dermatoses
การแทรกแซง	Diprosalic [®] ointment(betamethasone dipropionate 0.05% plus salicylic acid 20%) versus betamethasone dipropionate 0.05% solution, 21 days
ผลลัพธ์	Clinical improvement, plasma cortisol and salicylates.
เหตุผลที่คัดออก	แสดงผลลัพธ์รวมของผิวหนังอักเสบหลายชนิด
Nolting S, Hagemeyer HH. [Therapy of erythrosquamous dermatoses. Betamethasone dipropionate plus salicylic acid in comparison with betamethasone dipropionate solution]. Fortschr Med. 1983 Oct 6;101(37):1679-83.	

Rosenberg EW. 1971	
ชื่อเรื่อง	Fluocinonide : Preliminary Evaluation of a New Topically Applied Corticosteroid
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, left-right comparative trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	24 patients with bilateral and symmetrical lesions of various corticosteroid-responsive dermatoses
การแทรกแซง	Fluocinonide 0.05% cream versus betamethasone valerate cream 0.1%
ผลลัพธ์	Clinical response, compared effectiveness
เหตุผลที่คัดออก	ไม่ได้ให้ค่านิยามของผลลัพธ์ (excellent, moderate, or no response) ไร้อย่างชัดเจน
Rosenberg EW. Fluocinonide. Preliminary evaluation of a new topically applied corticosteroid. Arch Dermatol. 1971; 104: 632-3.	

Viglioglia P. 1990	
ชื่อเรื่อง	Once-daily 0.1% Mometasone Furoate Cream versus Twice-daily 0.1% Betamethasone Valerate Cream in the Treatment of a Variety of Dermatoses
วิธีการศึกษา	Randomized, investigator-blind, parallel-group trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	69 patients with allergic contact dermatitis, atopic dermatitis and other steroid-responsive dermatoses.
การแทรกแซง	Mometasone Furoate 0.1% Cream versus Betamethasone Valerate 0.1% Cream, 21 days
ผลลัพธ์	Global evaluation of clinical improvement (clearance of signs and symptoms)
เหตุผลที่คัดออก	แสดงผลลัพธ์รวมของผิวหนังอักเสบหลายชนิด
Viglioglia P, Jones ML., Peets EA. Once-daily 0.1% Mometasone Furoate Cream versus Twice-daily 0.1% Betamethasone Valerate Cream in the Treatment of a Variety of Dermatoses. J Inter Med Res. 1990;18:460-7.	

การวัดผล/ผลลัพธ์อธิบายไม่ชัดเจน

Binder R. 1972	
ชื่อเรื่อง	Comparison of fluocinonide in a double-blind study with betamethasone valerate
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, left-right comparative trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	36 patients with bilateral symmetrical lesions of psoriasis, atopic dermatitis, seborrheic dermatitis or eczematous dermatitis
การแทรกแซง	0.05% fluocinonide cream versus 0.1% betamethasone valerate cream, 14 days
ผลลัพธ์	Clinical improvement, compared effectiveness : superior/equally/inferior
เหตุผลที่คัดออก	เปรียบเทียบประสิทธิภาพโดยพิจารณาว่ายาชนิดหนึ่ง "superior", "inferior" หรือ "equally" effective กว่ายาอีกชนิด
Binder R, McCleary J. Comparison of fluocinonide in a double-blind study with betamethasone valerate. Curr Ther Res Clin Exp. 1972 Jan;14(1):35-8.	

Bonnetblanc J.M. 1990	
ชื่อเรื่อง	Treatment of seborrheic dermatitis with benzoyl peroxide
วิธีการศึกษา	Randomized, double blind, placebo controlled trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	59 patients over 18 with typical seborrheic dermatitis
การแทรกแซง	Benzoyl peroxide versus placebo, 4 weeks
ผลลัพธ์	Clinical improvement of each symptoms grading in good, moderate or severe
เหตุผลที่คัดออก	อาการผื่นที่หายระบุเพียง 3 ตำแหน่งของร่างกาย ไม่ครบทุกตำแหน่ง
Bonnetblanc JM, De Prost Y, Bazex J, Maignan-Gayraud P. [Treatment of seborrheic dermatitis with benzoyl peroxide]. Ann Dermatol Venereol. 1990;117(2):123-5.	

Parish LC. 1976	
ชื่อเรื่อง	A Comparison of Betamethasone Benzoate Gel and Betamethasone Valerate Cream
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind parallel group comparison
ผู้เข้าร่วมศึกษา	121 patients with psoriasis, seborrheic dermatitis, localized neurodermatitis, and eczematous dermatosis
การแทรกแซง	Betamethasone benzoate 0.25% gel and Betamethasone valerate 0.1% cream
ผลลัพธ์	Improvement of clinical score
เหตุผลที่คัดออก	ผลลัพธ์ระบุเพียงว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม
Parish LC, Witkowski JA. A comparison of betamethasone benzoate gel and betamethasone valerate cream. Cutis. 1976 May;17(5):972, 84.	

Peter R.U. 1991	
ชื่อเรื่อง	Treatment of seborrheic dermatitis with ketoconazole compared to a drug-free skin care cream
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind placebo controlled trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	60 adult patients with seborrheic dermatitis of face and/or upper body
การแทรกแซง	2% ketoconazole cream (Nizoral) versus substance free care cream, 4 weeks
ผลลัพธ์	Improvement of three symptoms (itching, redness, scaling) score
เหตุผลที่คัดออก	เปรียบเทียบความรุนแรงของแต่ละอาการในการรักษา 2 กลุ่มว่ามากหรือน้อยกว่า
Peter RU, Korting HC. [Treatment of seborrheic eczema with ketoconazole in comparison with an active agent-free cream]. Arzneimittelforschung. 1991 Aug;41(8):852-4.	

Reinhard W. 1974	
ชื่อเรื่อง	Comparative studies with Halcinonid and fluocortolone for local application
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, split left-right comparison
ผู้เข้าร่วมศึกษา	140 patients with bilateral symmetrical dermatitis
การแทรกแซง	Halcononide versus fluocortolone.
ผลลัพธ์	Comparative result of no difference, left or right superior in efficacy of treatment
เหตุผลที่คัดออก	ผลลัพธ์ระบุเพียงว่ายาใดมีประสิทธิภาพดีกว่า
Reinhard W, Weber G, Petres J. [Comparative studies with Halcinonide and fluocortolone in local administration]. Z Hautkr. 1974 Apr 1;49(7):267-72.	

Snyder BL. 1969	
ชื่อเรื่อง	A Double Blind Evaluation of Fluocinolone Acetonide Solution in the Treatment of Seborrheic Dermatitis of the Face
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, left-right comparative trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	67 patients of both sexes, ages ranged from 15-60 with varying degrees of seborrheic dermatitis of the face
การแทรกแซง	Fluocinolone acetonide solution 0.01% versus vehicle, until the patients could identify the different
ผลลัพธ์	Overall preference
เหตุผลที่คัดออก	ผลลัพธ์ระบุเพียงร้อยละของผู้ป่วยที่ชอบยาที่ทำการศึกษา
Snyder BL. A double blind evaluation of fluocinolone acetonide solution in the treatment of eborrheic dermatitis of the face. Pa Med. 1969 Jun;72(6):68-9.	

Tomoka MTKH 1973	
ชื่อเรื่อง	Clinical efficacy of the Fluocinonide in various dermatoses
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, left-right comparative trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	84 patients with bilateral and symmetrical eczematous lesions including seborrheic dermatitis
การแทรกแซง	Fluocinonide acetate cream 0.05% versus betamethasone 17 valerate, 2 weeks
ผลลัพธ์	Clinical improvement
เหตุผลที่คัดออก	ไม่มีผู้ป่วยโรค seborrheic dermatitis ในกลุ่ม Fluocinonide acetate cream 0.05%
Lundell E. A double blind trial of a new topical steroid formulation containing desoximetasone against fluocinoloneacetonid cream. Z Hautkr. 1975;Suppl 2:17-9.	

มีผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสเพียงหนึ่งราย

Aertgeerts P. 1985	
ชื่อเรื่อง	Comparison of Kamillosan® cream (2 g Ethanolic Extract from Chamomile flowers in 100 g Cream) Versus Steroidal (0.25% Hydrocortisone, 0.75% Fluocortin Butyl Ester) and Non-steroidal (5% Bufexamac) Dermatic in the Maintenance Therapy of Eczema
วิธีการศึกษา	Randomized, split left-right comparison
ผู้เข้าร่วมศึกษา	161 patients, aged 15 – 81 years with symmetrical eczematous diseases
การแทรกแซง	Kamillosan® 2% cream versus steroidal (0.25% Hydrocortisone ointment, Fluocortin Butyl Ester 0.75% ointment/cream) and non-steroidal (Bufexamac 5% cream)
ผลลัพธ์	Clinical response (global evaluation) : which left or right are better or same
เหตุผลที่คัดออก	มีผู้ป่วยโรค seborrheic dermatitis เพียง 1 ราย ไม่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิภาพได้
Aertgeerts P, Albring M, Klaschka F et al. [Comparative testing of Kamillosan cream and steroidal (0.25% hydrocortisone, 0.75% fluocortin butyl ester) and non-steroidal (5% bufexamac) dermatologic agents in maintenance therapy of eczematous diseases]. Z Hautkr. 1985 Feb 1;60(3):270-7.	

Nolting VS. 1985	
ชื่อเรื่อง	Treatment with Topical Corticosteroids in Severe or Resistant Dermatoses
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind parallel group comparison
ผู้เข้าร่วมศึกษา	80 patients with resistant or severe corticosteroid-responsive dermatoses
การแทรกแซง	Betamethasone dipropionate 0.05%cream versus desoximetasone 0.25% ointment, 14 days
ผลลัพธ์	Cleared completely or markedly improved of clinical signs and symptoms
เหตุผลที่คัดออก	มีผู้ป่วยโรค seborrheic dermatitis เพียง 1 ราย ไม่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิภาพได้
Nolting S. [Treatment with topical corticosteroids in severe or resistant dermatoses]. Derm Beruf Umwelt. 1985;33(4):140-4.	

การศึกษาแบบ cross-over ที่ไม่แสดงผลลัพธ์หลังจบการศึกษาระยะแรก

Cuelenaere C, 1992	
ชื่อเรื่อง	Use of Topical Lithium Succinate in the Treatment of Seborrhoeic Dermatitis
วิธีการศึกษา	Double-blind, placebo-controlled cross-over trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	30 adult patients aged between 16 and 65 years of either sex, with seborrheic dermatitis on the face and/or the trunk
การแทรกแซง	8% lithium succinate ointment versus placebo, 10 weeks
ผลลัพธ์	Percentage of clinical improvement from baseline
เหตุผลที่คัดออก	ไม่แสดงผลลัพธ์ของแต่ละกลุ่มหลังจบการศึกษาในระยะแรก แสดงผลในรูปแบบ กราฟ
Cuelenaere C, De Bersaques J, Kint A. Use of topical lithium succinate in the treatment of seborrhoeic dermatitis. <i>Dermatology</i> . 1992;184(3):194-7.	

Efalith Multicenter Trial Group 1992	
ชื่อเรื่อง	A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis
วิธีการศึกษา	Randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over and parallel trial
ผู้เข้าร่วมศึกษา	227 adult out-patients with clinical diagnosis of seborrheic dermatitis
การแทรกแซง	8% lithium succinate ointment versus placebo, 10 weeks
ผลลัพธ์	Mean percentage improvement of clinical score
เหตุผลที่คัดออก	ใน cross-over design ไม่แสดงผลลัพธ์ของแต่ละกลุ่มหลังจบการศึกษาในระยะแรก ใน parallel design มีการแสดงผลลัพธ์เป็น ในรูปกราฟ ไม่ได้ระบุจำนวนผู้ป่วย
A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. Efalith Multicenter Trial Group. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 1992 Mar;26(3 Pt 2):452-7.	

ภาคผนวก 13

ผลการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์

ตาราง แสดงผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แยกตามชนิดและประเภทของยา

การศึกษา	ยากลุ่ม 1	อาการไม่พึงประสงค์	ยากลุ่ม 2	อาการไม่พึงประสงค์	วิธีการประเมิน
ยาด้านเชื้อรา					
Dupuy P. 2000	Ciclopiroxolamin e 1% cream	19/57 (33%) : lesional aggravation 10 (17%), erythema 5 (9%), dryness 3 (5%), pruritus 1(2%)	vehicle	36/72 (50%) : lesional aggravation 24 (33%), erythema 9 (12%), dryness 2 (3%), pruritus 1(1%)	Local tolerance on all lesions and AEs were recorded throughout the study period
Elewski B.E. 2007	Ketoconazole 2% foam	59/427 (14%) : 43 (10%) burning, 1 (<1%) pruritus, 17 (4%) reaction	vehicle	60/420 (14%) : 41 (10%) burning, 2 (<1%) dermatitis, 3 (1%) pruritus, 16 (4%) reaction	NA
Elewski B 2006	Ketoconazole 2% gel	11/229 (4.8%) : burning 6 (2.6%), erythema 4 (1.7%), reaction 1 (0.4%)	vehicle	13/230 (5.6%) : burning 6 (2.6%), erythema 3 (1.3%), reaction 4 (1.7%)	Observed by physician and reported by patients
Green C.A. 1987	Ketoconazole 2% cream and ketoconazole 2% shampoo	NA	vehicle	NA	NA
Koca R. 2003	Metronidazole 0.75% gel	6/48 (12%) mild dryness and erythema	vehicle	0/30 (0%)	Dryness, increased erythema, increased pruritus, burning were recorded throughout the study period by 0-3 score each
Parsad D. 2001	Metronidazole 1%gel		vehicle		2 = mild dryness
Pierard G.E. 1991	Ketoconazole 2% emulsion	0/23	vehicle	0/16	Observed by physician and reported by patients
Satrinio R.A. 1987	Ketoconazole 2% cream and 2% foam-shampoo	NA	vehicle	NA	Burning, itch, tightness, erythema, papules, scaling
Skinner RB. 1985	Ketoconazole 2% cream	NA	vehicle	NA	Not mentioned in methods
Siadat A. 2006	Metronidazole 1%gel	1/26 (3.8%) : redness, pruritus	vehicle	1/28 (3.6%) : increase small papules	NA

Unholzer, A. 2002	Ciclopiroxolamin e 1% cream	10/92 (10.9%)	vehicle	9/97 (9.3%)	Itching, burning, erythema, scaling
Zienicke H. 1993	Bifonazole 1% cream	7 times	vehicle	4 times	Not mentioned in method, itch, burning, tightness, erythema, papules, scaling
Chosidow O. 2002	ketoconazole 2% foaming gel	57/149 (37%) : lesional aggravation 15%, erythema 10%, dryness 11%, edema/acute dermatitis 2%	Ciclopiroxolamin e 1% cream	31/154 (20%) : lesional aggravation 8%, erythema 5%, dryness 6%, scaling 1%	NA
Seckin D. 2007	Ketoconazole 2% cream	At 2 weeks 7/26 (27%) : ≥ 1 AEs = burning 5/27 (18%), erythema 1/27 (3.7%), pruritus 3/27 (11%) At 4 weeks 9%	metronidazole 0.75% gel	At 2 weeks 4/27 (15%): ≥ 1 AEs = burning 3/27 (11%), erythema 2/27 (7%), pruritus 1/27 (3.7%) At 4 weeks 4%	Mild to moderate
Katsambas A. 1989	Ketoconazole 2% cream	1/24 (4.2%) : dryness	hydrocortisone 1% cream	2/26 (100%) : dryness 1/24 (4.2%), 1/26 (9.6%) burning sensation	NA
Ortonne J.P.1992	Ketoconazole 2% foaming gel	5/29 (17%) : 4 dryness, 1 burning sensation, 1 itching	betamethasone dipropionate 0.05% lotion	16/30 (53%) : 7 dryness, 2 burning sensation, 1 burning sensation±pustule, 2 itching, 3 pain, 1 increase seborrhea	NA
Pari T. 1998	Ketoconazole 2% cream	NA	clobetasol 17- butyrate 0.05% cream	NA	NA
Stratigos J.D. 1988	Ketoconazole 2% cream	1/36 (2.8%) : dryness, skin tension	hydrocortisone 1% cream	2/36 (5.6%) : skin tension 1/36 (2.8%), burning sensation 1/36 (2.8%)	NA
Dreno B. 2003	ketoconazole 2% cream	34/136 (25%) : erythema, burning sensation, dryness:	Lithium gluconate 8% ointment	40/152 (26.3%) : erythema burning sensation, dryness, URI	Mild to moderate, reported spontaneously by patients
ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์					
Cullen S.I. 1973	Betamethasone benzoate 0.025% gel vs.	0/10 (0%)	vehicle	0/10 (0%)	NA
Harris J.J. 1972	Betamethasone 17-valerate 0.1% lotion	NA	vehicle	NA	NA
Piérard- Franchimont C. 1999	Hydrocortisone 17-butyrate	0/20 (0%)	betamethasone dipropionate	0/20 (0%)	NA

	emulsion				
de la Brassine M. 1984	C 48.401-Ba cream (halomethasone 0.05%)	0/20 (0%)	betamethasone valerate 0.1% cream	0/19 (0%)	Reported and observed
Majerus J-P 1986	Sicorten [®] cream (halometasone 0.05%) vs.	0/11 (0%)	Betnelan [®] cream (betamethasone valerate 0.1%)	0/11 (0%)	Patients reported
Wheatley D 1982	Hydrocortisone 17-butyrate lotion (Locoid [®])	0/28 (0%)	betamethasone valerate lotions (betnovate [®])	1/26 (3.8%): red and tender scalp	NA
Firooz A. 2006	Hydrocortisone acetate 1% cream	1/19 (5%): burning sensation	pimecrolimus 1% cream	7/18 (39%): burning sensation	NA
Rigopoulos D. 2004	Betamethasone 0.1% cream	1/9 (11%): burning sensation	Pimecrolimus 1% cream	3/11 (27%): burning sensation	
Singwahakul P. 2007	Triamcinolone 0.02% cream	1/60 (1.67%) : itching	pimecrolimus 1% cream	19/30 (63.3%) : 11 burning, 1 folliculitis, 4 stinging, 1 erythema, 1 dryness, 1 itching	
ยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน					
Warsaw E.M. 2007	Pimecrolimus 1% cream	22/47 (46.8%) : local mild and transient skin reactions	vehicle	16/49 (32.7%): local mild and transient skin reactions	Patient reported
ยาในกลุ่มอื่น ๆ					
Dreno B. 2002	Lithim gluconate 8% ointment	7/66 (10.6%) : burning sensation 4/66 (6%), erythema 2/66 (3%), pruritus 1/66 (1.5%)	vehicle	9/63 (14.3%) : burning sensation 5/63 (8%), erythema 3/63 (5%), pruritus 1/63 (1.6%)	
Piérard-Franchimont C. 2002	Ketoconazole 2% + desonide 0.05%	NA	vehicle	NA	
Vardy DA. 1999	<i>Aloe vera</i> gel	1/24 (4.2%) Exacerbation of symptoms	vehicle	4/20 (20%) exacerbation of symptoms	
Veraldi S. 2008	MAS064D (sebclair [®])	1/40 (2.5%) : Itching, burning sensation, erythema	vehicle	0/18 (0%)	Judgement by investigators

RCT= randomized controlled trial, DB= double-blinded, CO=cross-over, NI=non-inferiority, MC=multicenter, PG=parallel group,

OL=open-label, ITT=intention to treat

KC=ketoconazole, CIC=ciclopiroxolamine,

กลุ่มยา	จำนวน ผู้ป่วย	อาการไม่พึงประสงค์ที่ผิวหนัง							
		แดง	แสบร้อน	คัน	ยิบๆ	แห้ง	ผื่น กำเริบ	ปฏิกิริยา ของ ผิวหนัง	อาการอื่นๆ
Hydrocortisone 17- butyrate	48	0	0	0	0	0	0	0	0
Betamethasone dipropionate	20	0	0	0	0	0	0		0
Betamethasone dipropionate	50	2 (4%)	0	2 (4%)					burning sensation+ pustule 1 (2%), pain 3 (6%), increase seborrhea 1 (2%)
Betamethasone 17- valerate 0.1% cream	19	0	0	0	0	0	0		0
Betamethasone 17-- valerate 0.1% cream	11	0	0	0	0	0	0		0
Betamethasone 17- valerate 0.1% cream	9		1 (11%)						
Betamethasone 17- valerate	39	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0
Betamethasone benzoate 0.025% gel	10	0	0	0	0	0	0		0
Halomethasone 0.05% cream	20	0	0	0	0	0	0		0
Halomethasone 0.05% cream	11	0	0	0	0	0	0		0
Halomethasone 0.05% cream	31	0	0	0	0	0	0	0	0
Triamcinolone 0.02% cream	60			1 (1.67%)					
ยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน									
Pimecrolimus 1% cream	18		7 (39%)						
Pimecrolimus 1% cream	30	1 (3.3%)	11 (37%)	1(3.3%)	4 (13%)	1 (3.3%)			folliculitis 1 (3.3%)
Pimecrolimus 1% cream	47						22 (46.8%)		
Pimecrolimus 1% cream	11		3 (27%)						
Pimecrolimus 1% cream	106	1 (0.9%)	21 (20%)	1 (0.9%)	4 (3.8%)	1 (0.9%)	22 (20.7%)		1 (0.9%)
ยาในกลุ่มอื่นๆ และยาหลอก									
Lithium gluconate 8% ointment	66	2 (3%)	4 (6%)	1 (1.5%)					
<i>Aloe vera</i> gel Vehicle	24						1 (4.2%)		

กลุ่มยา	จำนวนผู้ป่วย	อาการไม่พึงประสงค์ที่ผิวหนัง							
		แดง	แสบร้อน	คัน	ยิบๆ	แห้ง	ผื่น กำเิบ	ปฏิกิริยา ของ ผิวหนัง	อาการอื่นๆ
Vehicle	72	9 (12%)		1 (1%)		2 (3%)	24 (33%)		
Vehicle	420		41 (10%)	3 (1%)				16 (4%)	dermatitis 2 (<1%)
Vehicle	230	3 (1.3%)	6 (2.6%)					4 (1.7%)	
Vehicle	30	0	0	0	0	0	0		0
Vehicle	16	0	0	0	0	0	0		0
Vehicle	28								Increase small papules 1 (3.6%)
Vehicle	10	0	0	0	0	0	0		
Vehicle	49							16 (32.7%)	
Vehicle	63	3 (5%)	5 (8%)	1 (1.6%)					
Vehicle	20						4(20%)		
Vehicle	18	0	0	0	0	0	0		
Vehicle	956	15 (1.6%)	52 (5.4%)	5 (0.5%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)	28 (3%)	36 (3.8%)	dermatitis 2 (0.2%), Increase small papules 1 (0.1%)

ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	แพทย์หญิงวราภรณ์ อภัสระวิโรจน์
วันเดือนปีเกิด	27 ธันวาคม 2516
สถานที่เกิด	จังหวัดพิษณุโลก
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	189/92 ถ.สุขุมวิท ซ.21 แขวงคลองเตยเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	-
สถานที่ทำงานในปัจจุบัน	-
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2534	มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนเฉลิมขวัญสตรี พิษณุโลก
พ.ศ. 2539	เภสัชศาสตร์บัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
พ.ศ. 2548	แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2552	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ