



การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีมไลโปโซม
เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% กับครีมอัลฟาอัลบูติน 2%
เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

THE EFFICACY AND SAFETY OF LIPOSOME-ENCAPSULATED 0.1%
4-n-BUTYLRESORCINOL CREAM VERSUS 2% ALPHA-ARBUTIN CREAM
IN FACIAL SKIN WHITENING IN THAIS, A RANDOMIZED,
DOUBLE-BLIND, SPLIT-FACE COMPARATIVE STUDY

นรจักร คุ่มชำนาญ

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2556

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีมไลโปโซม
เอนแคปซูลเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% กับครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2%
เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

THE EFFICACY AND SAFETY OF LIPOSOME-ENCAPSULATED 0.1%
4-n-BUTYLRESORCINOL CREAM VERSUS 2% ALPHA-ARBUTIN CREAM
IN FACIAL SKIN WHITENING IN THAIS, A RANDOMIZED,
DOUBLE-BLIND, SPLIT-FACE COMPARATIVE STUDY

นรจักร คุ่มขำนาญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2556

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีมไลโปโซม
เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% กับครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2%
เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

THE EFFICACY AND SAFETY OF LIPOSOME-ENCAPSULATED 0.1%
4-n-BUTYLRESORCINOL CREAM VERSUS 2% ALPHA-ARBUTIN CREAM
IN FACIAL SKIN WHITENING IN THAIS, A RANDOMIZED,
DOUBLE-BLIND, SPLIT-FACE COMPARATIVE STUDY

นรจักร คุ่มขำนาญ

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา
2556

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมทัตต์ นรรัตน์วันชัย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ ดร. ประไพร์ เศรษฐ์รักษ์)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความเมตตาช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากคณาจารย์
หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์ ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์ อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ ผู้ซึ่งให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษา ตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยในทุกขั้นตอน จน
วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ชัมมทิวัฒน์ นารัตน์วันชัย ประธาน
กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และศาสตราจารย์ ดร. ประไพร์ เศรษฐรักษ์ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์
ผู้ให้คำชี้แนะและเสนอสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณครอบครัวของผู้วิจัย และเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่เป็นกำลังใจให้ผู้ทำวิจัยมาโดย
ตลอด และขอขอบคุณผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีจนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครทุกท่าน ที่
ช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา และผู้ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ทุกท่านที่มีส่วนช่วยทำให้งานวิจัยสำเร็จ
ลุล่วงมาได้ด้วยดี ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอบแต่บิดา
มารดา ครอบครัว และผู้มีพระคุณทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีมา
ตลอด

นรจักร คุ่มชานาญ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทา
ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซินอล 0.1% กับ
ครีมอัลฟาฮัลบัติน 2% เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

นรจักร คุ้มชำนาญ

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (ตจวิทยา)

อาจารย์ ชุชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์

การมีสีผิวที่ขาวเป็นคำนิยามของความงามในอุดมคติของเอเชียที่มานาน และได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อย ๆ มีหลายวิธีที่ช่วยปรับให้สีผิวขาวขึ้นได้ แต่วิธีที่ง่ายที่สุดคือการใช้ครีมทาปรับผิวขาว แต่มักพบว่าครีมทาปรับผิวขาวส่วนใหญ่จะผสมสารไฮโดรควิโนน หรือสารอนุพันธ์ของสารไฮโดรควิโนน ที่มีคุณสมบัติยับยั้งการสร้างเม็ดสีโดยยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสีแต่สารกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงที่อันตรายหลายอย่าง ที่ผ่านมามีการศึกษาพบว่าสาร 4-เอน-บูทิลเรซอร์ซินอล ไม่เพียงแต่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase แต่ยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ที่สำคัญอีกตัวในกระบวนการสร้างเม็ดสีคือ tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) จึงทำให้สีผิวดูขาวขึ้น ซึ่งการศึกษานี้ทำเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพื่อการปรับผิวน้ำขาวด้วยไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอน-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และอัลฟาอัลบูตินซึ่งเป็นสารอนุพันธ์ของสารไฮโดรควิโนนที่ถูกใช้เป็นส่วนผสมในครีมปรับผิวขาวกันอย่างแพร่หลาย

(4)

วิธีการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ต้องการปรับผิวหน้าขาว 32 คน ทาครีม ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และ ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% แบบแบ่งครึ่งหน้าด้านซ้ายและขวาจากการสุ่ม และปกปิด 2 ทาง ทาวันละ 2 ครั้ง เข้าและก่อนนอนเป็นเวลา 12 อาทิตย์ ประเมินผลก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดยา 2 อาทิตย์ในสัปดาห์ที่ 14 ตามลำดับ โดยใช้เครื่องแมกซามิเตอร์ 18 และ รูปถ่ายจากกล้องวีเซีย ประเมินความพึงพอใจและผลข้างเคียงโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัย 30 คน เข้าร่วมจนจบโครงการ ค่าเฉลี่ยเมลานินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ค่าเฉลี่ยเมลานินระหว่างด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% ลดลงมากกว่าข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ความพึงพอใจของด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% อยู่ในระดับที่มากกว่าข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยผลข้างเคียงที่ทั้งจาก 2 ข้างพบไม่รุนแรงและหายได้เอง

สรุป: ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% มีความปลอดภัยสูงและมีประสิทธิผลในการปรับผิวขาวมากกว่า ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

คำสำคัญ: ปรับผิวหน้าขาว/ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล/ครีมอัลฟาอัลบูติน

Thesis Title	The Efficacy and Safety of Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol Cream Versus 2% Alpha-arbutin Cream in Facial Skin Whitening in Thais, a Randomized, Double-blind, Split-face Comparative Study
Author	Norachak Koomchamnarn
Degree	Master of Science (Dermatology)
Advisor	Lecturer Chuchai Tanglertsampan

ABSTRACT

Background: White or fair complexion is a popular for asian beauty trends. There are many whitening and bleaching agents, the easiest way to enhance even skin tone, which some substance have some serious side effects such as hydroquinone. Almost all of whitening agents as tyrosinase-enzyme inhibitors, which regulate a rate-limiting step of melanin synthesis such as Alpha Arbutin. 4-n-Butylresorcinol which has received attention as a potent whitening agent in the last nineteen years, the inhibitory effect against tyrosinase-enzyme and tyrosinase-related protein-1(TRP-1). However, a clinical study of 4-n-Butylresorcinol has been studied less. Liposome-encapsulated technology is known to enhance penetration of the drug delivery system with less skin irritation and improve stabilization. Therefore, liposome-encapsulated 4-n-Butylresorcinol may have higher efficacy and safety in Facial Skin Whitening than Alpha Arbutin which is a hydroquinone derivative.

Objectives: To compare efficacy of The Efficacy and Safety of Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol Cream Versus 2% Alpha-arbutin Cream in Facial Skin Whitening in Thais

Material and Methods: Thirty-two Thai adult volunteers with healthy facial skin condition were enrolled in a double-blind randomly split face comparative study. A cream containing Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol or a cream containing 2% Alpha-arbutin with similar consistency, color and same another composition was applied to each side of the face twice daily for 12 weeks. The investigators evaluated a skin whitening effect using mean melanin index measured by Mexameter MX18 at baseline and week 4, 8, 12 and 14 respectively. Patient satisfaction and side effects of these two creams were performed by questionnaires.

Results: At the end of the study, thirty volunteers were completed the study. Both sides of the face showed significantly reduction of baseline in mean melanin index ($p < 0.05$) and Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream also revealed statistic significant reduction of mean melanin index when compared with the 2% Alpha Arbutin cream in the 12th week of the treatment ($p < 0.05$). The patient satisfaction were performed by questionnaires by self-assessment indicated that Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream was considered to be efficacious in a good improvement level after the 12th week of the treatment and 2% Alpha Arbutin cream was considered to be efficacious moderate improvement level after the 12th week of the treatment. All volunteers were well tolerated, with side effects from this study, which is very low and can recover without treatment.

Conclusion: Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream was well tolerated and showed significant higher efficacy than 2% Alpha Arbutin cream in Facial Skin Whitening

Keywords: Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol/2% Alpha-arbutin/
Skin Whitening Effect

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(6)
สารบัญตาราง	(13)
สารบัญภาพ	(15)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ภูมิหลัง	1
1.2 คำถามงานวิจัย (Research Question)	2
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย	3
1.4 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)	3
1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Scope of Research)	3
1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	4
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operating Definition)	5
2 การรวบรวมตรวจสอบเอกสาร ทฤษฎี แนวคิดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	8
2.1 เซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte)	8
2.2 สีผิวของมนุษย์	9
2.3 สีผิวของมนุษย์จากเมลานิน	10
2.4 กระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)	11

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
2.5 ปัจจัยที่กระตุ้นการคล้ำขึ้นของผิวหนัง	13
2.6 Melanocyte-stimulating hormone และการสร้างเม็ดสี	14
2.7 รังสีอัลตราไวโอเลตและสีผิว	14
2.8 รังสีอัลตราไวโอเลตและเวลา	15
2.9 สารปรับสภาพผิวขาว	16
2.10 คุณสมบัติของสาร 4-n-Butylresorcinol และผลข้างเคียง	23
2.11 คุณสมบัติของสารอัลฟาอัลบูติน ผลข้างเคียง	29
2.12 เครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดลักษณะทางกายภาพของผิวหนัง	32
3 ระเบียบวิธีวิจัย	35
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)	35
3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	35
3.3 ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง	37
3.4 ตัวแปรที่ศึกษา	38
3.5 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	38
3.6 วิธีการวิจัย	38
3.7 การติดตามผลการรักษา	43
3.8 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	44
3.9 การประเมินผล	45
3.10 การวิเคราะห์ข้อมูล	45
3.11 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	46
3.12 ปัญหาทางด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)	46

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3.13	ข้อจำกัดในการทำวิจัย
3.14	อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย
4 ผลการวิจัย	48
4.1	ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย
4.2	การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ ก่อนและหลังการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2%
4.3	การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ ก่อนและหลังการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษา, สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 14 ตามลำดับ
4.4	การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์จากการรักษาด้วยการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดทายา 2 สัปดาห์
4.5	การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยจากคะแนนความพึงพอใจในการรักษา (Global Satisfactory) ระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
4.6 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของแพทย์ (Global Evaluation) จากคะแนนความพึงพอใจโดยรวมตลอดการรักษาระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา	60
4.7 การประเมินภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ หลังการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2%	61
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	63
5.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไป	63
5.2 อภิปรายผลการทดลอง	65
5.3 ความพึงพอใจในการรักษา	68
5.4 ผลข้างเคียงของการรักษา	69
5.5 อภิปรายสรุป	71
5.6 ข้อเสนอแนะ	72
รายการอ้างอิง	73
ภาคผนวก	84
ภาคผนวก ก ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย	85
ภาคผนวก ข เอกสารบันทึกข้อมูลวิจัย	91
ภาคผนวก ค ตารางแสดงค่าเฉลี่ยเมตานิโนอินเดกซ์ของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละสัปดาห์และผลคะแนนความพึงพอใจจากผู้เข้าร่วมวิจัย และจากการประเมินของแพทย์	95

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก ง ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย	105
ประวัติผู้เขียน	109



สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1.1 Fitzpatrick skin phototype	6
2.1 การแบ่งสีผิวตามการตอบสนองต่อรังสีอัลตราไวโอเล็ตตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick	10
2.2 Mechanistic Classification of the Melanogenesis Inhibitory Factors Via Tyrosinase Modulation	16
4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย	49
4.2 ผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ Mean melanin index ในสัปดาห์ต่าง ๆ ระหว่างช่วงที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลริซอร์ซินอล 0.1%	52
4.3 ผลวิเคราะห์ความแตกต่างของ Mean melanin index ในสัปดาห์ต่าง ๆ เทียบกับก่อนการรักษาในช่วงที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลริซอร์ซินอล 0.1%	53
4.4 ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของ Mean melanin index ในสัปดาห์ต่าง ๆ ระหว่างช่วงที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลริซอร์ซินอล 0.1%	54
4.5 ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของ Mean Melanin Index หลังจากหยุดทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลริซอร์ซินอล 0.1% เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เทียบกับในสัปดาห์ที่ 12	56
4.6 ผลแจกแจงจำนวนความถี่ของคะแนนความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยหลังการทายาทั้งสองกลุ่มในสัปดาห์ที่ 12	59
4.7 การเปรียบเทียบผลคะแนนจากการประเมินโดยรวมโดยแพทย์ในสัปดาห์ที่ 12 ระหว่างช่วงที่ทาครีมที่มีส่วนประกอบของอัลฟาอัลบูติน 2% และไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลริซอร์ซินอล 0.1%	60

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง

หน้า

- 4.8 ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการทาครีมอัลฟาฮิโดรอกซี 2% และครีมไลโปโซม
เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซินอล 0.1%

61



สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
1.1 กรอบแนวคิดในการวิจัยเรื่อง 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอลและอัลฟ่าอัลบูติน	4
2.1 Melanocyte Cell	9
2.2 Epidermal melanin unit	12
2.3 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน	12
2.4 กระบวนการทำงานและการสลายของเอนไซม์ Tyrosinase (Tyrosinase Processing and Degradation Pathway)	13
2.5 โครงสร้างโมเลกุลชนิดต่าง ๆ ของสารยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสี	21
2.6 โครงสร้างโมเลกุลของ 4-n-Butylresorcinol	24
2.7 กลไกการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสี	25
2.8 การเปลี่ยนแปลงของค่า Melanin Index ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ ของการวิจัย	27
2.9 โครงสร้างส่วนประกอบของไลโปโซม	28
2.10 ส่วนประกอบและคุณสมบัติของไลโปโซม	28
2.11 โมเลกุลของ Hydroquinone (A), Alpha-arbutin (B), Beta-arbutin (C)	29
2.12 กลไกการยับยั้งการทำงานของสาร Alpha-arbutin	30
2.13 เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างอัลฟ่าอัลบูติน เทียบกับ โคจิก เบต้าอัลบูตินและไฮโดรควิโนน อย่างละ 1% ทานาน 1 เดือน	31
2.14 เปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษากระแดด โดยใช้สารอัลฟ่าอัลบูติน 2% เทียบเบต้าอัลบูติน 2%	31
2.15 กล้องถ่ายภาพวีเซีย (VISIA®) (Canfield Scientific Incorporation, USA.)	33
2.16 เครื่อง Mexameter MX18	34
3.1 ตำแหน่งในการวัดความเข้มของเม็ดสีโดยเครื่องเมกซามิเตอร์ 18	39
3.2 การทาครีม ตามแบบบล็อกรหัส “1”	41

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพ	หน้า
3.3 การทาครีม ตามแบบบล็อกที่ “2”	41
3.4 ส่วนประกอบของครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1%	42
3.5 ส่วนประกอบของครีม 2% อัลฟาอัลบูติน	43
4.1 เปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index บริเวณหน้าผากในสัปดาห์ต่าง ๆ ในช่วงที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1%	57
4.2 เปรียบเทียบค่า Mean melanin index บริเวณแก้มในสัปดาห์ต่าง ๆ ในช่วงที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1%	58

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภูมิหลัง

การปรับสีผิวให้ขาวขึ้น (Skin Whitening) หมายถึงการใช้สารสกัดจากธรรมชาติ หรือสารเคมีที่สามารถปรับโทนสีผิวให้ขาวขึ้น หรือทำให้ความหนาแน่นของเม็ดสีเมลานินลดลง โดยใช้ครีม ยาชนิดรับประทาน หรือยาชนิดฉีด

ในปัจจุบันค่านิยมเรื่องการมีผิวขาวได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะในเอเชีย เนื่องจากความเชื่อในอดีตเรื่องการมีผิวขาวใสคือการมีผิวสุขภาพดี ดังจะเห็นได้จากสูตรการบำรุงผิวของหญิงสาวชั้นสูงในสมัยโบราณ ล้วนแต่หวังผลเรื่องการทำให้ผิวขาวใส และในปัจจุบันค่านิยมการมีผิวขาวนี้ยังได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก มีการผลิตและจำหน่ายผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ จากการศึกษาเรื่องการวิจัยการตลาดของเวชสำอางจากสมุนไพรธรรมชาติเพื่อผิวขาวซึ่งใช้นาโนเทคโนโลยีในการผลิตของ นุจรี เหลืองอรุณ และอภิสิทธิ์ คุณเกษตรราชัย (2550) ทำการสำรวจกลุ่มตัวอย่าง 218 ตัวอย่างพบว่า ร้อยละ 84.9 เป็นเพศหญิง ผู้ที่คิดว่าจะใช้เวชสำอางเพื่อผิวขาวมีสูงถึงร้อยละ 36.1 (อายุระหว่าง 30-40 ปี คิดเป็นร้อยละ 59)

การปรับสีผิวให้ขาวขึ้น ในอดีตครีมที่ใช้มักมีส่วนผสมของสารที่มีผลข้างเคียงมาก เช่น สารไฮโดรควิโนน (Hydroquinone) ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการรักษาฝ้า และสารอนุพันธ์ของไฮโดรควิโนน (Hydroquinone Derivatives) เช่น อัลฟาอัลบูติน (Alpha Arbutin) ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสี โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ไทโรซิเนส (Tyrosinase Enzyme) แต่สารไฮโดรควิโนนอาจทำให้เกิดปฏิกิริยา Cytotoxic ต่อเซลล์สร้างเม็ดสีได้ และอาจเกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง และอาจเกิดด่างขาวบริเวณที่ทาสารนี้ได้ นอกจากนี้การใช้สารนี้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานอาจเกิด Exogenous ochronosis และ Colloid millium บริเวณที่ทายาได้ (Lawrence, Bligard, Reed, & Perret, 1988; Martins et al., 2012; Merola, Meehan, Walters & Brown, 2008; Tan, 2010)

4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล (4-*n*-butylresorcinol) เป็นสารอนุพันธ์ของรีซอร์ซินอล (Resorcinol) ซึ่งเป็นสารที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมาเป็นเวลานาน และ 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล

สามารถปรับสีผิวให้ขาวขึ้น ใช้การรักษาฝ้า ทำให้ฝ้าสีจางลงได้อย่างปลอดภัยจากงานวิจัยที่ตีพิมพ์เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ โดย 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน และนอกเหนือจากนั้นยังสามารถยับยั้ง Tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญอีกตัวที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินเช่นกัน โดย 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล ไม่ทำให้เกิด Cytotoxic ต่อเซลล์สร้างเม็ดสีเหมือนกลุ่มของสารไฮโดรควิโนน (Hydroquinone) และผลข้างเคียงของ 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล (4-n-butylresorcinol) พบน้อยมาก (Huh et al., 2010a, 2010b; Khemis, Kaiafa, Queille-Roussel, Duteil, & Ortonne, 2007; Kim et al., 2005; Kim, Choi, Kim & Park, 2012; Kim, Park, Kwon & Kim, 2012; Kolbe et al., 2013; Okubo, Oyohikawa, Futaki, Matsukami & Fujii, n.d.)

ในปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการปรับผิวขาวและรักษาฝ้าโดยการใช้ ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) (Huh et al., 2010a) ซึ่งใช้ไลโปโซมเทคโนโลยี (de Leeuw, de Vijlder, Bjerring & Neumann, 2009)

ในการช่วยในการนำส่งโมเลกุลของสารเข้าสู่ผิวได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น และช่วยลดการระคายของสารต่อผิวหนัง (Huh et al., 2010a) ผู้วิจัยจึงสนใจทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% ซึ่งเป็นสารปรับผิวขาวที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย ว่าครีมทั้งสองนั้นมีประสิทธิผลในการปรับสภาพผิวหน้าขาวได้ดีเทียบเท่ากันหรือไม่ ซึ่งสารทั้งสองชนิดนี้ไม่เคยมีการศึกษาในแง่ของการเปรียบเทียบประสิทธิผลมาก่อน นอกจากนั้นผลการศึกษาอาจช่วยเพิ่มทางเลือกใหม่ในการเลือกใช้สารในการปรับผิวขาวได้

1.2 คำถามงานวิจัย (Research Question)

1.2.1 คำถามงานวิจัยที่หนึ่ง (Primary Question)

การทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% เทียบกับการทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% มีประสิทธิผลในการปรับสภาพผิวหน้าขาวได้ดีเทียบเท่ากันหรือไม่

1.2.2 คำถามงานวิจัยที่สอง (Secondary Question)

1.2.2.1 การทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% มีอุบัติการณ์เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าการทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% หรือไม่

1.2.2.2 การทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% มีความพึงพอใจในการปรับสภาพผิวหนังขาวมากกว่าการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.3.1 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% เทียบกับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ในการปรับสภาพผิวหนังขาว

1.3.2 เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% เทียบกับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ในการปรับสภาพผิวขาวโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย

1.3.3 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความพึงพอใจของการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% เทียบกับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ในการปรับสภาพผิวขาวโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย

1.4 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

1.4.1 การทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% มีประสิทธิผลเทียบเท่าการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ในการปรับสภาพผิวหนังขาว

1.4.2 การทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% ทมีผลข้างเคียงน้อยกว่าการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ในการปรับสภาพผิวหนังขาว

1.4.3 ความพึงพอใจในการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% เท่ากับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ในการปรับสภาพผิวหนังขาว

1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Scope of Research)

1.5.1 ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรที่ชายและหญิงไทยที่มีสีผิวตามเกณฑ์การแบ่งมาตรฐาน Fitzpatrick มากกว่าหรือเท่ากับลำดับ 3 ขึ้นไปจากการวินิจฉัยของแพทย์

1.5.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครชายและหญิงไทยที่มีสีผิวตามเกณฑ์การแบ่งมาตรฐาน Fitzpatrick มากกว่าหรือเท่ากับลำดับ 3 ขึ้นไปจากการวินิจฉัยของแพทย์และใช้ชีวิตประจำวันในอาคารช่วงเวลา 10.00 น.-16.00 น. ที่มีความต้องการรักษา สามารถติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร และผ่านเกณฑ์คัดเลือกตามที่กำหนด

1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

เนื่องจาก 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล และอัลฟาอัลบูติน มีคุณสมบัติลดการสร้างเมลานินได้ โดยกลไกในการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสเหมือนกันทั้งคู่ (Ando, Kondoh, Ichihashi & Hearing, 2007)

ซึ่งเอนไซม์ไทโรซิเนสเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าเป็น Rate limiting enzyme ของกระบวนการสร้างเม็ดสี ดังนั้นเมื่อเอนไซม์ไทโรซิเนสถูกยับยั้ง จะทำให้เซลล์สร้างเม็ดสีผลิตเม็ดสีน้อยลง ปริมาณของเม็ดสีลดลง จึงทำให้ผิวขาวขึ้นได้ (ภาพที่ 1.1)



ภาพที่ 1.1 กรอบแนวคิดในการวิจัยเรื่อง 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอลและอัลฟาอัลบูติน

1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.7.1 เพื่อเป็นทางเลือกใหม่ในการปรับสภาพผิวขาวที่มีประสิทธิผลที่ดี และผลข้างเคียงน้อย

1.7.2 เพื่อนำผลการวิจัยไปใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ปรับผิวขาวให้มีประสิทธิผลที่ดีขึ้น

1.7.3 เพื่อเป็นข้อมูลในการทำวิจัยต่อไปในอนาคต

1.7.4 เพื่อส่งเสริมให้มีการพัฒนาในการทำการศึกษาวิจัยในกลุ่มของผลิตภัณฑ์ปรับผิวขาวเพิ่มมากขึ้น

1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operating Definition)

1.8.1 Skin Whitening

คือ การปรับสีผิวให้ขาวขึ้น ด้วยการใช้สารสกัดจากธรรมชาติ หรือสารเคมีที่สามารถปรับโทนสีผิวให้ขาวขึ้น หรือทำให้ความหนาแน่นของเม็ดสีเมลานินลดลง

1.8.2 Tyrosinase

คือ เป็นเอนไซม์ในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน เกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีหลายขั้นตอน ทำหน้าที่เป็น rate limiting enzyme (Park & Yaar, 2012)

1.8.3 Tyrosinase Related Protein1(TRP-1)

เป็นเอนไซม์ในการสังเคราะห์เม็ดสีที่สำคัญอีกตัว โดย tyrosinase related protein1(TRP-1) จะทำหน้าที่ในการเปลี่ยน 5, 6 dihydroxyindole-2-carboxylic acid(DICHA) เป็น indole-5, 6 quinone carboxylic acid (Park & Yaar, 2012)

1.8.4 Fitzpatrick Skin Phototype

ตารางที่ 1.1 Fitzpatrick skin phototype

Skin	History	Examples
I	Always burns easily, never tans (sensitive)	Redhead, freckled, Celtic, Irish-Scots
II	Always Burns easily, tans minimally (sensitive)	Fair-skinned, fair-haired, blue-eyed Caucasians
III	Burns moderately, tans gradually (to a light-brown) (normal)	Caucasians
IV	Burns minimally, always tans well (to a moderate brown) (normal)	Mediterranean type Caucasians
V	Rarely burns, tans profusely (to a dark- brown) (insensitive)	Mid-Eastern, some Latin American types
VI	Never burns, deeply pigmented (insensitive)	Black skinned Negroids

ที่มา Cripps (1981)

1.8.5 เครื่อง Maxameter MX18

เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิว ในการวัดสีดำหรือเมลานิน และสีแดงหรือฮีโมโกลบิน โดยเครื่องนี้อาศัยหลักการวัดที่ขึ้นกับการดูดซึมแสงและการสะท้อนกลับของแสง ซึ่งหัววัดจะปล่อยแสงออกมา 3 ช่วงคลื่น ออกไปกระทบผิวเมื่อกดหัววัดลงบนผิวหนังในแนวตั้งฉาก และหัววัดจะรับแสงสะท้อนกลับมา โดยค่าที่วัดได้จะถูกคำนวณจากสูตรดังนี้

$$MX = 500 \log \text{INFRARED} - \text{REFLECTION} + \text{LOG5}$$

โดยค่าที่คำนวณได้จะออกมาเป็นค่าตัวเลข 3 หลัก ซึ่งจะใช้ในการเปรียบเทียบและติดตามผลต่อไป

1.8.6 Mean Melanin Index

คือค่าที่ได้จากการวัดด้วยเครื่อง Maxameter ซึ่งค่าของความเข้มสีผิวที่วัดจากเครื่อง Maxameter จะสามารถบอกความแตกต่างของความเข้มของสีผิวได้แม่นยำมากกว่าตาเปล่า ซึ่งความแม่นยำ $\pm 5\%$ และอ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-1,000 (1=ขาว, 1,000=ดำ)

1.8.7 กล้องถ่ายภาพวิเซีย (VISIA®) (Canfield Scientific Incorporation, USA.)

เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดผิว และถ่ายภาพใบหน้าได้อย่างแม่นยำ ภาพที่ถ่ายจากกล้องวิเซีย (VISIA®) นั้นมี 3 ทิศทาง คือ

- 1.8.7.1 ภาพถ่ายหน้าตรง
- 1.8.7.2 ภาพใบหน้านุ่มหันซ้าย 37 องศา
- 1.8.7.3 ภาพใบหน้านุ่มหันขวา 37 องศา

ตัวอุปกรณ์ประกอบด้วย กล้องดิจิทัล, อุปกรณ์แฟลช, ระบบให้ความสว่าง, แท่นวางคาง และหน้าจอภาพ, สายเชื่อมต่อข้อมูลภาพถ่ายกับเครื่องคอมพิวเตอร์, เครื่องคอมพิวเตอร์ประมวลผล และแสดงผล

ข้อดีของกล้องวิเซีย (VISIA®) คือ

1. มีประโยชน์ในการวิเคราะห์ปัญหาผิว สามารถประเมินสภาพผิวได้หลายแบบ และสามารถลงลึกถึงปัญหาที่มองไม่เห็นได้ด้วยตาเปล่า
2. ใช้ติดตามผลการรักษา โดยสามารถดูภาพก่อนทำการรักษาและหลังทำการรักษา เปรียบเทียบการรักษาค่าชัดเจน ภายใต้อาณัติแสงเดียวกัน เนื่องจากสามารถถ่ายภาพในตำแหน่งเดิมได้อย่างมีคุณภาพสูง

1.8.8 คะแนนความพึงพอใจในการรักษา (Global Satisfactory)

คือการประเมินคะแนนความพึงพอใจในการรักษา ซึ่งจะมีค่าตั้งแต่ -1 = แย่ลง, +1 = ดีขึ้น น้อยมาก (1-25%), +2 = ดีขึ้นน้อย (26-50%), 3+ = ดีขึ้นปานกลาง (51-75%), +4 = ดีขึ้นมาก (76-100%) ประเมินโดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยใช้แบบสอบถาม และประเมินโดยแพทย์ผู้ที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในงานวิจัย 2 ท่าน โดยดูจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาและคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เปรียบเทียบการรักษ (Percentage of Improvement)

บทที่ 2

การรวบรวมตรวจสอบเอกสาร ทฤษฎี แนวคิดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

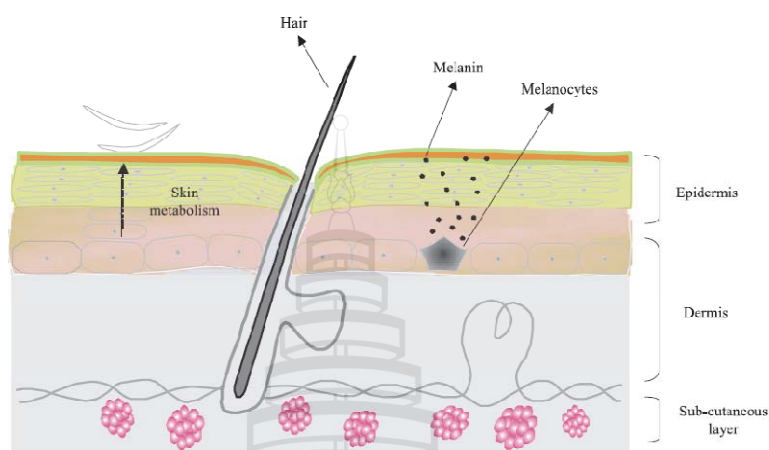
ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด และนำเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. เซลล์สร้างเม็ดสี
2. สีผิวของมนุษย์
3. สีผิวของมนุษย์ จากเม็ดสี
4. กระบวนการสร้างเม็ดสี
5. ปัจจัยที่กระตุ้นการคล้ำขึ้นของผิวหนัง
6. Melanocyte-Stimulating Hormone และการสร้างเม็ดสี
7. รังสีอัลตราไวโอเลตและสีผิว
8. รังสีอัลตราไวโอเลตและเวลา
9. สารปรับสภาพผิวขาว
10. คุณสมบัติของ 4-เอ็น-บูทิลริซอร์ซินอล และผลข้างเคียง
11. คุณสมบัติของสารอัลฟาอัลบูดินและผลข้างเคียง
12. เครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดลักษณะทางกายภาพของผิวหนัง

2.1 เซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte)

เซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte) คือเซลล์ที่สร้างเมลานิน (Melanin) อยู่ที่ชั้น Stratum basale ในผิวหนังชั้นนอก, ในตา, หูชั้นใน, เยื่อหุ้มสมอง, กระดูกและหัวใจ มีต้นกำเนิดจาก Neural crest cells ต่อมาจะมีการเคลื่อนที่มาอยู่ระหว่างชั้น Mesoderm และ Ectoderm บริเวณรูขุมขน และผลิตเม็ดสีที่เรียกว่า Melanin บรรจุในถุงเมลานโซม (Melanosome) เซลล์สร้างเม็ดสีจะทำการส่งผ่านถุงเมลานโซมไปที่ผิวหนัง (Van Den Bossche, Naeyaert & Lambert, 2006) การคงชีวิตของเซลล์สร้างเม็ดสี จำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสีในผิวหนังมีประมาณ 1,000-2,000 ตัว ต่อพื้นที่ 1 ตารางมิลลิเมตร คิดเป็น 5-10 % ของจำนวนเซลล์ในชั้น Stratum Basale ของผิวหนังชั้นนอก ขนาดเซลล์ประมาณ 7 ไมครอน

(Dessinioti, Stratigos, Rigopoulos & Katsambas, 2009; Park & Yaar, 2012; Schmitz, Thomas, Allen, Poznansky & Jimbow, 1995) (ภาพที่ 2.1)



ภาพที่ 2.1 Melanocyte Cell

ที่มา Parvez et al. (2006)

2.2 สีผิวของมนุษย์

การกำหนดสีผิวในมนุษย์ขึ้นกับปัจจัยดังต่อไปนี้

2.2.1 การสร้างเมลานินจากเซลล์เมลานोไซต์ บรรจุในถุงเมลานินโซม ส่งต่อไปยังเซลล์ผิวหนังชั้นนอกจำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสีในแต่ละเชื้อชาติมีจำนวนไม่แตกต่างกัน แต่แตกต่างกันในเรื่องทำงาน การกระจายตัว เช่นในคนผิวสี เซลล์เมลานोไซต์สามารถสร้างเม็ดสีได้มาก ชนิดเมลานินโซมเป็นสีน้ำตาลดำ ถุงเมลานินโซมมีขนาดใหญ่ อยู่แบบกระจายตัวและเมลานินย่อยสลายได้ช้ากว่าคนผิวขาว (Dessinioti et al., 2009; Park & Yaar, 2012; Van Den Bossche et al., 2006)

2.2.2 สารมีสีชนิดอื่นเช่น สารแคโรทีน หรือสารฮีมโกลบินที่อยู่ในเม็ดเลือดแดง (Dessinioti et al., 2009; Park & Yaar, 2012)

2.3 สีผิวของมนุษย์จากเมลานิน

สีผิวมนุษย์ขึ้นกับสีผิวพื้นฐานตามกรรมพันธุ์ (Constitutive, intrinsic Skin color) และสีผิวจากปัจจัยภายนอก (Facultative Skin Color) (Mosher, Fitzpatrick, Ortonne, & Hori., 1999)

สีผิวตามเชื้อชาติ (Constitutive, intrinsic skin color) คือสีผิวที่พันธุกรรมเป็นตัวกำหนดคือ คนผิวขาว, คนผิวเหลืองและคนผิวดำ โดยแต่ละเชื้อชาติมีจำนวนของ Melanocyte เท่ากัน แต่การทำงานในการสร้างเม็ดสีในคนผิวสีคล้ำจะมากกว่า เป็นชาติสีน้ำตาลดำและการกระจายของเม็ดสีไม่เท่ากัน โดยไม่เกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่น

2.3.1 สีผิวคล้ำจากการกระตุ้น จากปัจจัยอื่น (Facultative Skin Color, Tanning) เช่น รังสีอัลตราไวโอเลต การทำงานของฮอร์โมนบางตัว เช่น Melanocyte Stimulating Hormone (MSH) และ Adrenocorticosteroid Stimulating hormone (ACTH) ในโรค Addison's disease จะสามารถกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีให้ทำงานมากขึ้นได้ (Park & Yaar, 2012; Sehgal, Verma, Srivastava, Aggarwal & Verma, 2011; Silveira et al., 2013)

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งการตอบสนองของผิวต่อรังสีอัลตราไวโอเลตได้เป็น 6 ชนิด ตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick (Fitzpatrick skin prototype) ดังนี้ (ตารางที่ 2.1)

ตารางที่ 2.1 การแบ่งสีผิวตามการตอบสนองต่อรังสีอัลตราไวโอเลตตามหลักเกณฑ์มาตรฐานของ Fitzpatrick

Skin	History	Examples
I	Always burns easily, never tans (sensitive)	Redhead, freckled, Celtic, Irish-Scots
II	Always Burns easily, tans minimally (sensitive)	Fair-skinned, fair-haired, blue-eyed Caucasians
III	Burns moderately, tans gradually (to a light-brown) (normal)	Caucasians
IV	Burns minimally, always tans well (to a moderate brown) (normal)	Mediterranean type Caucasians

ตารางที่ 2.1 (ต่อ)

Skin	History	Examples
V	Rarely burns, tans profusely (to a dark-brown) (insensitive)	Mid-Eastern, some Latin American types
VI	Never burns, deeply pigmented (insensitive)	Black skinned Negroids

ที่มา Cripps (1981)

2.4 กระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis)

เซลล์สร้างเม็ดสีถูกสร้างในเมลาโนโซมซึ่งเป็น Organelle ที่อยู่ใน Cytoplasm ของเซลล์สร้างเม็ดสี โดยการสร้างเม็ดสีที่พบในผิวหนังมี 2 ชนิด คือ ฟีโอเมลานิน (Pheomelanin) และ ยูเมลานิน (Eumelanin) ตัวที่มีความสำคัญในการกำหนดสีผิวคือยูเมลานินที่มีสีดำและน้ำตาลส่วนฟีโอเมลานินมีสีเหลืองแดง ในการสร้างเม็ดสีจะมีการสารตั้งต้นคือ แอลไทโรซีน (L-tyrosine) จะถูกเอนไซม์ที่มีชื่อว่าไทโรซิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์หลัก (Rate-limiting Enzyme) ในขบวนการสังเคราะห์เมลานินถูกออกซิไดซ์ (Oxidized) ไปเป็นแอล 3, 4 ไดไฮดรอกซีฟีนิลอลานีน หรือ โดปา (L-3, 4, dihydroxyphenyl - alanine (DOPA) และถูกออกซิไดซ์ต่อเป็น DOPAquinone โดยอาจเปลี่ยนเป็นยูเมลานิน ผ่านกลไกการสร้างยูเมลานิน (Eumelanogenesis) และฟีโอเมลานิน ผ่านกลไก การสร้างฟีโอเมลานิน (Pheomelanogenesis) (ภาพที่ 2.2)

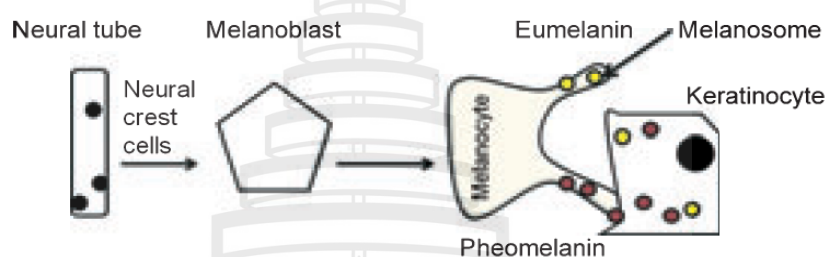
2.4.1 กระบวนการสร้าง Eumelanin เริ่มจาก DOPAquinone ถูกเปลี่ยนเป็นลิวโคโดปาโครม (leucoDOPACHrome) และโดปาโครม (DOPACHrome) ตามลำดับ หลังจากนั้น DOPACHrome จะเปลี่ยนแปลงได้ 2 ทาง คือ

2.4.1.1 ดีคัลเลอร์ไรเซชัน (Decolorization) จาก DOPACHrome ถูกเปลี่ยนเป็น 5, 6 ไดไฮดรอกซีอินโดล-2-คาร์บอกซิลิกแอตติก (5, 6 dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA)

2.4.1.2 ในภาวะที่มีออกซิเจน DOPACHrome จะเสียกลุ่มคาร์บอกซี (Carboxy group) ไปเป็น 5, 6 ไดไฮดรอกซีอินโดล (5, 6 dihydroxy indole(DHI) แล้วถูกออกซิไดซ์ ต่อได้ อินโดล-5, 6 ควิโนน (Indole-5,6 quinone)

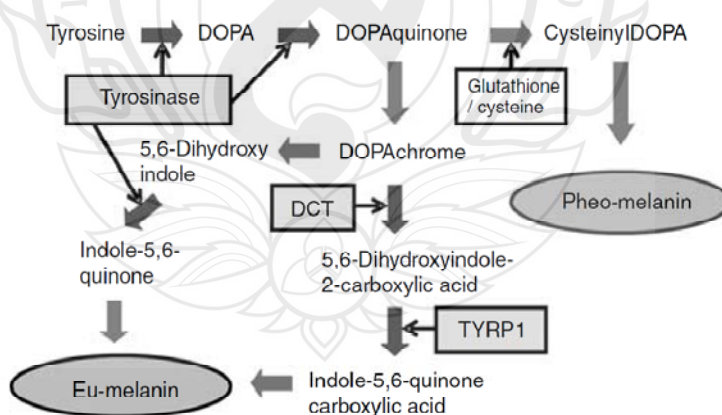
2.4.2 กระบวนการสร้าง Pheomelanin ต้องใช้กลูตาไธโอน (Glutathione) และ/หรือ ซีสเทอีน (Cysteine) เพื่อเปลี่ยน DOPAquinone เป็นแอลานิลไฮดรอกซีเบนโซไทอาซีน (Alanyl-hydroxy-benzothiazine) เพื่อเปลี่ยนเป็น Pheomelanin (Ando et al., 2007; Park & Yaar, 2012)

หลังจากนั้นเมลานินโซมจะถูกส่งไปตาม microtubules ซึ่งอยู่ในขา (Dendrite) ของเซลล์เมลานocytes ไปยังเซลล์ผิวหนัง (Wei, Wu & Hammer, 1997) โดยเซลล์เมลานocytes หนึ่งตัวจะส่งเมลานินไปยังเซลล์ผิวหนังชั้นนอก 36 ตัวเรียกรวมว่า epidermal melanin unit (Nordlund, 2007; Ando et al., 2007; Park & Yaar, 2012; Van Den Bossche et al., 2006) (ภาพที่ 2.3)



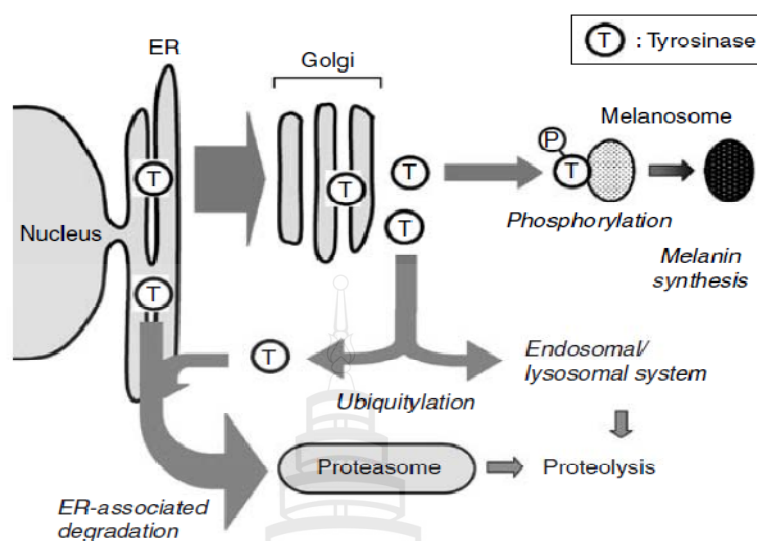
ที่มา Dessinioti et al. (2009)

ภาพที่ 2.2 Epidermal melanin unit



ที่มา Ando et al. (2007)

ภาพที่ 2.3 การสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน



ที่มา Ando et al. (2007)

ภาพที่ 2.4 กระบวนการทำงานและการสลายของเอนไซม์ Tyrosinase (Tyrosinase Processing and Degradation Pathway)

2.5 ปัจจัยที่กระตุ้นการคล้ำขึ้นของผิวหนัง

Tyrosinase เป็นเอนไซม์สำคัญที่เป็นตัวกำหนดความเร็วในการสร้างเม็ดสี และถูกกระตุ้นโดยรังสีอัลตราไวโอเลต, เศษของดีเอ็นเอ (DNA fragments) ซึ่งเป็นผลที่ได้จากการถูกทำลายจากรังสีอัลตราไวโอเลต (Khlgatian et al., 2002) และปัจจัยอื่น ๆ เช่น ฮอร์โมน Melanocyte-stimulating hormone (MSH), ฮอร์โมนเอสโตรเจน (Estrogen) (Gillbro & Olsson, 2011), เบต้าอีจีเอฟ (bEGF), เอนโดทีลิน (Endothelin), โปรตีนไคเนสซี (Protein kinase C) (Park & Yaar, 2012) ไซคลิกเอเอ็มพี (cAMP), โปรสตาแกรนดินดีทู-อีทู-เอฟทู (Prostaglandin D2, E2, F2), ทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟา (TNF- α), อินเตอร์ลิวคินวันแอลฟา-วันเบต้า-ซิกส์ (Interleukins 1 α , 1 β , 6) (Lee, et al., 2006), วิตามินดี (Tomita, Torinuki & Tagami, 1988) ทำให้สีผิวเข้มขึ้นได้

2.6 Melanocyte-stimulating hormone และการสร้างเม็ดสี

MSH สร้างจากยีนส์ Proopiomelanocortin (POMC) โดยมี 3 ชนิด คือ Alpha, Beta และ Gamma โดย MSH ชนิด Alpha เป็นชนิดที่มีฤทธิ์สูงสุด มี Receptor ชื่อว่า Melanocortin 1 receptor (MC1R) อยู่บนเซลล์สร้างเม็ดสี เมื่อ MSH จับกับ MC1R มีผลให้กระตุ้น Adenylate cyclase ซึ่งส่งผลให้ cAMP สูงขึ้น ซึ่งจะเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase ส่งผลกระตุ้นการสร้าง Eumelanin และในกรณีที่มี MC1R มีความผิดปกติหรือทำหน้าที่ได้ไม่สมบูรณ์ จะทำให้มีการสร้างเม็ดสีเป็น Pheomelanin ขึ้นมาแทน โรคต่อมไร้ท่อบางชนิด เช่น โรคเนื้องอกของต่อมใต้สมองพิทูอิทารี (Pituitary Tumor) และ Cushing's syndrome จะส่งผลให้ MSH มีปริมาณสูงขึ้นทำให้กระตุ้นการสร้างเม็ดสีได้มากขึ้น (Gillbro & Olsson, 2011; Park & Yaar, 2012)

2.7 รังสีอัลตราไวโอเลตและผิวหนัง

แสงแดดที่ตกลงมาถึงพื้นโลกนั้น โดยส่วนใหญ่จะประกอบด้วยความยาวคลื่นในช่วงของ Infrared, Visible Light และ Ultraviolet โดยแสง Ultraviolet สามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. Ultraviolet A (UVA) มีความยาวคลื่นอยู่ในช่วง 320-400 นาโนเมตร
2. Ultraviolet B (UVB) มีความยาวคลื่นอยู่ในช่วง 280-320 นาโนเมตร
3. Ultraviolet C (UVC) มีความยาวคลื่นอยู่ในช่วง 190-280 นาโนเมตร

Ultraviolet A และ Ultraviolet B สามารถส่องลงมาถึงพื้นโลก โดยมี Ultraviolet A ประมาณ 95% และ Ultraviolet B ประมาณ 5% ส่วน Ultraviolet C จะถูกกรองโดยโอโซนในบรรยากาศชั้น Stratosphere ทำให้ไม่สามารถผ่านลงมาถึงพื้นผิวโลกได้

Ultraviolet A และ Ultraviolet B และ Visible light มีผลต่อการทำให้เซลล์สร้างเม็ดสีผลิตเม็ดสีเพิ่มขึ้น โดย Ultraviolet A จะทำให้เกิดภาวะการคล้ำขึ้นอย่างทันทีของผิว (Immediate Pigment Darkening) ซึ่ง Ultraviolet A นั้นจะส่งผลเสียหลัก ๆ ต่อผิวหนัง โดยทำให้เกิดอันตรายต่อ DNA ทางอ้อม (Indirect DNA Damage) จากการทำให้เกิดปฏิกิริยา Photo-oxidation ทำให้เกิดสาร reactive oxygen species (ROS) ซึ่งประกอบด้วย Superoxide Anion, Hydrogen peroxide และ Singlet Oxygen ส่งผลให้เกิดอันตรายต่อ DNA ส่วน Ultraviolet B นั้นจะถูกดูดซับโดย Deoxyribonucleic Acid (DNA) ภายใน Epidermal Keratinocytes ทำให้เกิดอันตรายต่อ DNA ทางตรง (direct DNA damage) ส่งผลให้เกิด DNA Mutation ของ Pyrimidine Dimers โดยเฉพาะ Tumor Suppressor Gene หรือ Oncogenes

และทั้ง Ultraviolet A และ Ultraviolet B มีผลต่อภาวะคล้ำขึ้นอย่างช้า (Delayed Tanning) เป็นจากการกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสี ทำให้เกิดการผลิตเม็ดสีเพิ่มมากขึ้น

การเพิ่มขึ้นสีผิวหลังจากผิวหนังโดนแสงแดดนั้นเกิดจากการสังเคราะห์เม็ดสีถูกกระตุ้น ทำให้เกิดการเพิ่มขนาดและจำนวนเมลาโนโซม โดยที่ไม่ได้มีความเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์ Melanocyte จากการศึกษางานวิจัยพบว่าปริมาณของเอนไซม์ Tyrosinase มีความสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนเม็ดสีและความเข้มของสีผิว (Kameyama et al., 1993)

จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผิวหนังที่สัมผัสแสงแดด พบว่ามีปริมาณของสาร DOPA สูงกว่าบริเวณที่ไม่สัมผัสกับแสงแดดอย่างชัดเจน และยังมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนหลายชนิด Cytokines และ Growth Factor ของเซลล์ผิวหนังหลังจากโดนแสงแดด (Antoniou, Kosmadaki, Stratigos & Katsambas, 2008; Beitner, 1988; Brenner & Hearing, 2008; Choi et al., 2010; Gilchrest, 1997; Heenen, 1999; Lautenschlager, Wulf & Pittelkow, 2007; Ortonne & Schwarz, 2003; Pustisek & Situm, 2011; Surdu et al., 2013; Taylor & Sober, 1996; Taylor, Stern, Leyden, & Gilchrest, 1990; Weinstein et al., 1991; Wicks, Chan, Najera, Ciriello & Oancea, 2011; Wu et al., 2011; Latha et al., 2013)

รังสีอัลตราไวโอเลตมีผลต่อการสังเคราะห์เม็ดสี แบ่งได้เป็น 3 ขั้นตอนดังนี้

1. เป็นตัวออกซิไดซ์ Tyrosine ไปเป็น DOPA
2. ปริมาณสาร Sulfhydryl ในผิวลดลง ทำให้ขบวนการยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase ตามธรรมชาติลดลง
3. อุณหภูมิของผิวหนังที่สูงขึ้น จะเป็นตัวเร่งการสังเคราะห์เม็ดสี ความร้อนจะกระตุ้นการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินโดยจะเร่งปฏิกิริยา Oxidation ของเอนไซม์ Tyrosinase และเพิ่มอัตรา Sulfhydryl Group Oxidation (Barsh & Attardi, 2007)

2.8 รังสีอัลตราไวโอเลตและเวลา

ช่วงเวลาที่ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ได้แนะนำให้หลีกเลี่ยงแสงแดด ในช่วงเวลา 11.00 น.-15.00 น. สำหรับบริเวณพื้นที่ที่มีแดดจัด (Stronger Solar Irradiation) เพื่อลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งผิวหนัง และลดการเกิดอุบัติการณ์ของวิตามินดีในเลือดต่ำ (Glossmann, 2011)

2.9 สารปรับสภาพผิวขาว

สามารถแบ่งกลุ่มของสารปรับผิวขาวชนิดต่าง ๆ ได้ตามกลไกในการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสี ดังนี้ (ตารางที่ 2.2)

ตารางที่ 2.2 Mechanistic Classification of the Melanogenesis Inhibitory Factors Via Tyrosinase Modulation

Mechanism	Substance	Specificity	Reference
Inhibition of tyrosinase mRNA transcription			
	5-Bromodeoxyuridine	General	Kidson & DeHaan, 1990
	TPA ³ /insulin	General	Fuller et al., 1990
	TGF- β ⁴	General	Martínez-Esparza et al., 1997
	TNF- α ⁵	General	Martínez-Esparza et al., 1998
	Agouti signal protein	Specific	Aberdam et al., 1998
	Hydrogen peroxide	General	Jime'nez-Cervantes et al., 2001
	Ceramide	General	Kim et al., 2002
	Dihydrolipoic acid/lipoic acid	General	Lin et al., 2002
	Sphingosine-1-phosphate	General	Kim et al., 2003
	Lysophosphatidic acid	General	Kim et al., 2004b
	(-)-Epigallocatechin-3-gallate/hinokitiol	General	Kim et al., 2004a
	Terrein	General	Park et al., 2004b
	Piperlonguminine	General	Kim et al., 2006b
	Sphingosylphosphorylcholine	General	Kim et al., 2006a
Aberration of tyrosinase glycosylation			
	Glucosamine/tunicamycin	General	Imokawa and Mishima, 1982
	Glutathione	General	Imokawa, 1989
	Feldamycin ⁶	General	Terao et al., 1992

ตารางที่ 2.2 (ต่อ)

Mechanism	Substance	Specificity	Reference
Inhibition of tyrosinase catalytic activity	N-Butyldeoxynojirimycin	General	Petrescu et al., 1997
	Calcium D-pantetheine-S-sulfonate	General	Franchi et al., 2000
	Ferritin	General	Maresca et al., 2006
	Phenylthiourea	Specific	Dubois and Erway, 1946
	Hydroquinone	Specific	Jimbow et al., 1974
	Azelaic acid	Specific	Nazzaro-Porro et al., 1979
	Kojic acid ⁷	Specific	Mishima et al., 1988
	Dithiothreitol	General	Naish-Byfield et al., 1994
	Arbutin ⁸	Specific	Maeda & Fukuda, 1996
	Magnesium L-ascorbyl-2-phosphate	General	Kameyama et al., 1996
	2-O- α -D-Glucopyranosyl-L-ascorbic acid	General	Kumano et al., 1998
	α -Tocopheryl ferulate	General	Funasaka et al., 1999
	4-Tertiary butylphenol	Specific	Yang and Boissy, 1999
	Bathocuproin disulphonate	Specific	Petris et al., 2000
	Ellagic acid	Specific	Shimogaki et al., 2000
	Aloesin ⁹	Specific	Jones et al., 2002
	Bisindolylmaleimide	General	Park et al., 2004a
	4,40-Dihydroxybiphenyl	General	Kim et al., 2005c
	4-n-Butylresorcinol	Specific	Kim et al., 2005a
Acceleration of tyrosinase degradation	TGF- β 1 ⁴	General	Martí'nez-Esparza et al., 1997
	TNF- α ⁵	General	Martí'nez-Esparza et al., 1998
	Linoleic acid	General	Ando et al., 1999

ตารางที่ 2.2 (ต่อ)

Mechanism	Substance	Specificity	Reference
	2,20-Dihydroxy-5,50-dipropyl-biphenyl	General	Nakamura et al., 2003
	TPA ³ /phospholipase D2	General	Kageyama et al., 2004
	25-Hydroxycholesterol	General	Hall et al., 2004
	Phenylthiourea	Specific	Hall and Orlow, 2005

หมายเหตุ. TGF, transforming growth factor; TPA, 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate; TNF, tumor necrosis factor.

¹ Factors that regulate many physiological proteins in addition to tyrosinase are listed as 'general', whereas factors that specifically affect tyrosinase or melanocyte regional proteins are listed as 'specific'.

² Representative reports are cited.

³ 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate.

⁴ Transforming growth factor-b1.

⁵ Tumor necrosis factor-a.

⁶ BMY-28565.

⁷ 5-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4-pyrone.

⁸ b-D-Glucopyranoside of hydroquinone.

⁹ 2-Acetyl-8-b-D-glucopyranosyl-7-hydroxy-5-methyl chromone

ที่มา Ando et al. (2007)

2.9.1 สารยับยั้งการทำงานของ Tyrosinase Enzyme (Tyrosinase Inhibitor)

เอนไซม์ Tyrosinase เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์เม็ดสี ที่ถูกผลิตโดยเมลานोไซต์ เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์เม็ดสีหลายขั้นตอนดังได้กล่าวไว้แล้วในข้างต้น เอนไซม์นี้จึงถือเป็น Rate Limiting Enzyme ในการสังเคราะห์เม็ดสี เพราะฉะนั้นการยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase จึงเป็นกลไกสำคัญในการยับยั้งการสร้างเม็ดสีโดยตรง ทำให้เม็ดสีถูกสังเคราะห์น้อยลงและถูกส่งไปที่ผิวชั้นบนลดลง สีผิวจึงดูขาวขึ้น (Ando et al., 2007) (ภาพที่ 2.5)

2.9.1.1 ไฮโดรควิโนน (Hydroquinone) เป็นสารที่พบในธรรมชาติเช่น ผัก ผลไม้ ธัญพืช ชา กาแฟ และไวน์ เป็นสารที่ใช้ในการรักษาภาวะผิวดำขึ้นหลังการอักเสบของผิว (Post inflammatory hyperpigmentation) และใช้ในการรักษาฝ้า (Melasma) หรือความผิดปกติของเม็ดสี (Pigmentary disorders) อื่น ๆ ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase และทำลาย Melanocyte โดยกลไกการยับยั้งเมตาบอลิซึมของเซลล์โดยมีผลทั้งการสร้าง DNA และ RNA โดยสามารถลดการทำงานของ Melanocyte ได้ถึง 75 % หลังจากใช้ 8 สัปดาห์ (Kim, Choi et al., 2012) ความเข้มข้นที่ใช้ 2-10 % โดยความเข้มข้นที่สูงต้องอยู่ในดุลพินิจของแพทย์ ผลข้างเคียงที่พบ Exogenous Ochronosis (Lawrence et al., 1988; Martins et al., 2012; Merola et al., 2008; Tan, 2010) ลักษณะที่พบคือผื่นราบสีดำนี้อาจพบบริเวณที่ทาไฮโดรควิโนน เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ Homogentistic Acid Oxidase ในผิวหนังทำให้เกิดการสะสมของ Homogentistic Acid ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา มักพบเมื่อใช้ความเข้มข้นตั้งแต่ 4% ขึ้นไป และใช้สารนี้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน พบในคนผิวคล้ำมากกว่าคนผิวขาว ผลข้างเคียงอื่นคือการเกิดผื่นแพ้ผิวหนัง, เกิดปฏิกิริยา Cytotoxic ต่อเซลล์สร้างเม็ดสีได้ทำให้อาจเกิดต่างขาวบริเวณที่ทาสารนี้ได้, เล็บสีผิดปกติ และเกิด Colloid Millium บริเวณที่ทายาได้ (Parvez et al., 2006)

2.9.1.2 อัลบูติน (Arbutin) เป็นสารที่ใช้กันมานานอย่างแพร่หลาย มีสาร Beta-D-glucopyranoside ซึ่งประกอบด้วยโมเลกุลของไฮโดรควิโนนจับกับกลูโคส พบในใบของต้นแพร์ และพืชตระกูลเบอรี่ ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase แบบย้อนกลับได้ มากกว่ากวดการสร้างของไทโรซิเนส โดยไม่เกี่ยวข้องกับ mRNA (Kim et al., 2012; Maeda & Fukuda, 1996; Parvez et al., 2006)

2.9.1.3 ฟลาโวนอยด์ (Flavonoids) แบ่งเป็น 6 กลุ่มย่อย ได้แก่ Flavanols, Flavones, Flavonols, Flavanones, Isoflavones และ Anthocyanidins ซึ่งต่างกันตรง Conjugation ของ Rings และตำแหน่งของ Hydroxyl, Methoxy และ Glycosidic Groups (Kim & Uyama, 2005) คุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระและออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase สารในกลุ่มนี้ยังรวมไปถึงสารอะโลซิน ซึ่งสกัดจากว่านหางจระเข้ และสารสกัดจากรากชะเอม (Gillbro & Olsson, 2011)

2.9.1.4 อะโลซิน (Aloesin) เป็น C-glycosylated chromone สกัดมาจากว่านหางจระเข้ ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase แบบแข่งขัน (Gillbro & Olsson, 2011) และยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase โดยกีดการทำงานทั้ง hydroxylation ของ tyrosine เป็น DOPA และ Oxidation สาร DOPA เป็น DOPAquinone (Gillbro & Olsson, 2011; Jones, Hughes, Hong, Jia & Orndorff, 2001)

2.9.1.5 สารสกัดจากชะเอม (Licorice Cxtract) มีสาร Glabridin เป็นสารประกอบหลัก ซึ่งเป็นส่วนที่มีคุณสมบัติ Hydrophobic สารนี้ช่วยลดการสร้างเม็ดสีโดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase และยังช่วยลดผื่นแพ้ อากักรัน ด้านการอักเสบ และมีส่วนช่วยควบคุมสภาวะแวดล้อมของ Melanocyte (Regulation of Melanocyte Environment) (Gillbro & Olsson, 2011; Kim, Choi et al., 2012; Parvez et al., 2006)

2.9.1.6 กรดโคจิก (Kojic acid) เป็นสารสกัดมาจากเชื้อรา *Arpergillus*, *Acetobacter* และ *Penicilium* (Bhat & Hadi, 1994) ออกฤทธิ์โดยกีดการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase โดยแย่งสังกะสี จึงส่งผลให้ผิวขาวขึ้น (Hira, Hatae & Inoue, 1982) ผลข้างเคียงคืออาจเกิดผื่นแพ้ (Nakagawa, Kawai & Kawai, 1995) ดังนั้นนิยมใช้ความเข้มข้นต่ำที่ 1% (Parvez et al., 2006)

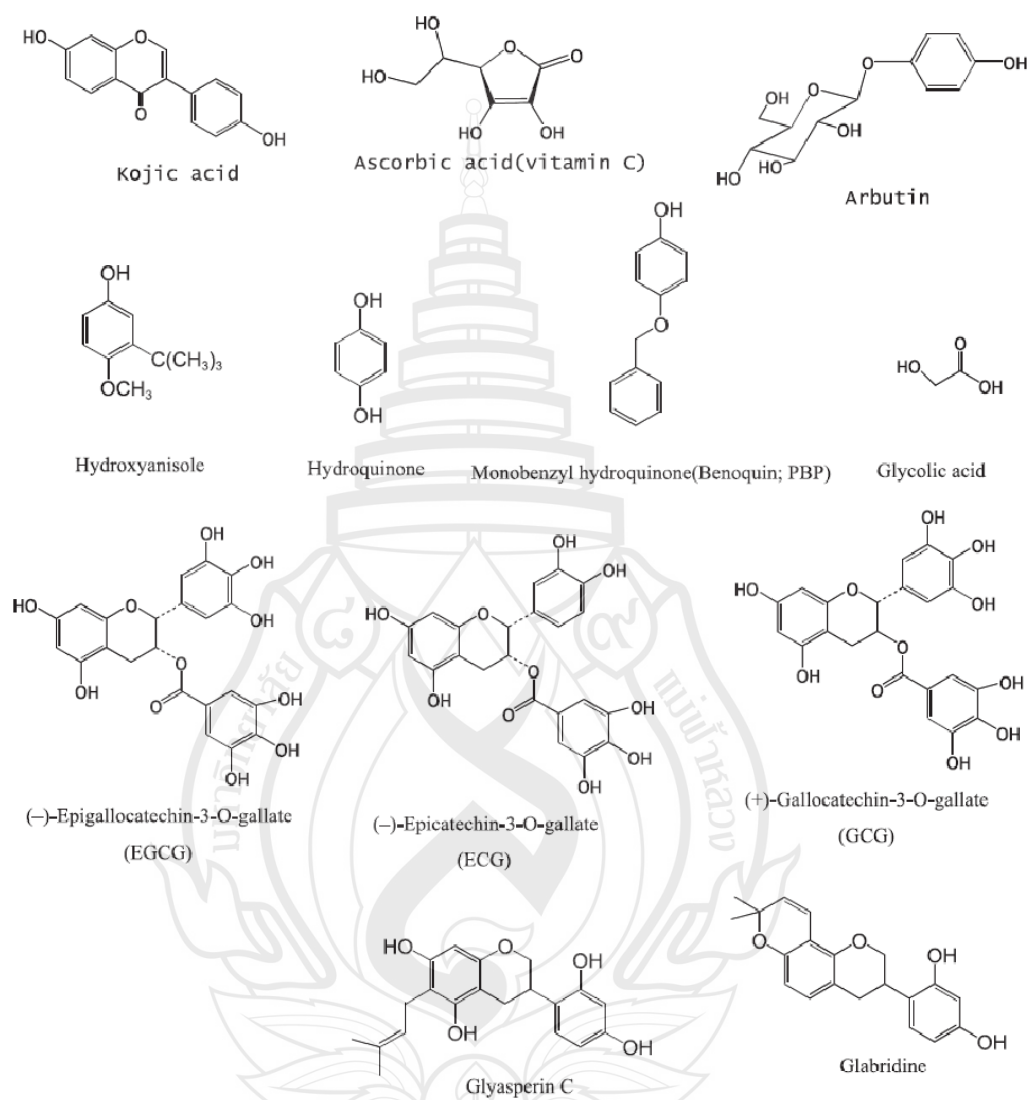
2.9.1.7 เปเปอร์มัลเบอร์รี่หรือสารสกัดจากปอสา (Paper mulberry extract) เป็นต้นไม้ที่ขึ้นในเอเชียตะวันออก ซึ่งมีสารสำคัญคือ สาร Kazinol-F มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในขบวนการสร้างเม็ดสีเมลานินของมนุษย์ (Ha et al., 1996)

2.9.1.8 เอมบริกันนินหรือสารสกัดจากมะขามป้อม (Emblicanin) มีสารที่สำคัญคือ แทนนิน เอมบริกันนินเอ และบี (Tannins Emblicanin A และ B) ออกฤทธิ์หลายตำแหน่งในกลไกการสร้างเม็ดสี โดยออกฤทธิ์ยับยั้งทั้งเอนไซม์ Tyrosinase, Tyrosinase-related Proteins และยังสามารถช่วยยับยั้งเอนไซม์ Peroxidase ได้อีกด้วย (Chaudhuri, 2002)

2.9.1.9 สาร 4-n-Butylresorcinol เป็นสารสังเคราะห์ ที่ได้จากสาร Resorcinol ซึ่ง Resorcinol จากผลการศึกษาวิจัยพบว่า 4-n-Butylresorcinol เป็นสารที่ใช้ปรับผิวขาวที่มีประสิทธิภาพดีที่สุด โดย 4-n-Butylresorcinol สามารถยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีได้ดีเมื่อเทียบกับสารอื่น หรือแม้แต่ในกลุ่มของสารอนุพันธ์ของ Resorcinol (Resorcinol Derivatives) ด้วยกันก็ตาม มีความคงตัวสูง มีความปลอดภัยต่อผิวและไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยา Cytotoxic ต่อเซลล์ Melanocyte เหมือนกลุ่ม Hydroquinone

4-n-Butylresorcinol ยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีโดย 2 กลไก คือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase แบบจำเพาะเจาะจง (Specific) ซึ่งเอนไซม์ Tyrosinase เป็นเอนไซม์หลักในการสังเคราะห์เม็ดสีเกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีหลายขั้นตอนและยับยั้งการทำงานของ Tyrosinase Related protein1 (TRP-1) หรือ DICA Oxidase (Huh et al., 2010a, 2010b; Khemis et al., 2007;

Kim et al., 2005; Kim, Choi et al., 2012; Kim, Park et al., 2012; Kolbe et al., 2013; Okubo et al., n.d.; Sehgal et al., 2011)



ภาพ ที่ 2.5 โครงสร้างโมเลกุลชนิดต่าง ๆ ของสารยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสี

ที่มา Parvez et al. (2006)

2.9.2 สารที่ยับยั้งการขนส่งเมลานิน (Melanosome-transfer Inhibitors)

2.9.2.1 ไนอาซินาไมด์ (Niacinamide) เป็นสารออกฤทธิ์ของวิตามินบี 3 (Niacin) พบได้ในยีสต์และพืชผักบางชนิดที่มีหัวใต้ดิน (Gillbro & Olsson, 2011) เป็นสารที่นิยมใช้กันมาก เนื่องจากมีคุณสมบัติลดการอักเสบ ช่วยต่อต้านอนุมูลอิสระ ปรับสมดุลของผิวชั้นนอก ลดการผลิตน้ำมันของผิว ปรับสมดุลของผิวที่เสื่อมสภาพจากการถูกทำลายโดยแสงแดด และยับยั้งการขนส่งเมลานินไปยังเซลล์ผิวหน้าได้ดี (Kim, Choi et al., 2012; Hakozaiki et al., 2002; Gillbro & Olsson, 2011; Parvez et al., 2006)

2.9.2.2 สารสกัดจากถั่วเหลือง (Soy Bean Extract) พบได้ในถั่วเหลือง โดยมีสาร soybean trypsin inhibitor (STI) และ Bowman-Birk inhibitor โดยจะยับยั้งการถูกกระตุ้นของ Protease-activated receptor 2 (PAR-2) ส่งผลให้สีผิวขาวขึ้น (Gillbro & Olsson, 2011; Parvez et al., 2006)

2.9.3 สารที่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์เม็ดสี

2.9.3.1 โมโนเบนซิล อีเทอร์ (Monobenzy Ether) เป็นสารที่ทำลายเซลล์เม็ดสีอย่างถาวรใช้ในโรคด่างขาว (Vitiligo) ที่มีอาการรุนแรง เป็นผื่นด่างขาวบริเวณกว้างและไม่สามารถรักษาให้เม็ดสีกลับคืนมาได้ ผลข้างเคียงที่พบคือ การเกิดผื่นแพ้, เยื่อบุตาเปลี่ยนเป็นสีดำ (Conjunctival Melanosis) และการเกิดด่างขาวในบริเวณที่ไม่ได้ทายา (Parvez et al., 2006)

2.9.3.2 กรดอะซาลิก (Azalaic acid) หรือ 1,7-heptanedicarboxylic acid เป็นสารที่พบได้ในข้าวสาลี ข้าวไรย์ และข้าวบาร์เลย์ ซึ่งถูกสังเคราะห์โดยเชื้อรา *Pityrosporum Ovale* (Gillbro & Olsson, 2011) ออกฤทธิ์เฉพาะต่อเซลล์เม็ดสีที่ทำงานมากขึ้นโดยยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอ และยับยั้งเอนไซม์ไมโทคอนเดรียออกซิโครีดักเตส ความเข้มข้นที่ใช้ 15-20 % ทาวันละ 2 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบคืออาการระคายเคืองบริเวณที่ทา โดยเกิดผื่นคัน ผิวแห้ง แดง ลอก แต่ไม่พบผลต่อระบบอื่น (Parvez et al., 2006)

2.9.3.3 เอน อะซีติล 4 เอส ซิสเตอีนินิลฟีนอล (N-acetyl-4-S-cysteaminyphenol) เป็นสารฟีนอลิก (Phenolic) และแคทีโคลิก (Catecolic) เชื่อว่าช่วยลดจำนวนเซลล์เม็ดสีและลดจำนวนเมลานิน จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่ายับยั้งการสร้างเม็ดสีได้ดีมาก ทดลองในคนที่เปื้อนฝ้า 12 คน ทาเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า 9 คน ดีขึ้น ผลข้างเคียงพบน้อยมาก ยังพบว่าจำนวนเม็ดเมลานินในเซลล์ผิวหน้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Jimbow, Quevedo, Fitzpatrick & Szabo, 1976; Parvez et al., 2006)

2.9.4 สารต่อต้านอนุมูลอิสระ

2.9.4.1 วิตามินซี (Vitamin C) พบในพืชตระกูลส้มและผักใบเขียว ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดสี โดยลดการออกซิไดซ์เมลานิน เปลี่ยนโดปาคิวโนนเป็นโดปา นอกจากนี้ยังช่วยกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน และต่อต้านอนุมูลอิสระ โดยปกติวิตามินซีจะมีปัญหาเรื่องความเสถียร (Stable) ถูกทำลายจากอากาศและแสงอัลตราไวโอเลตได้ง่าย (Fitzpatrick & Rostan, 2002; Parvez et al., 2006)

2.9.4.2 วิตามินอี (Vitamin E) หรือแอลฟาโทโคฟีรอล (-tocopherol) ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเมลานิน และยังมีคุณสมบัติต่อต้านอนุมูลอิสระได้เช่นเดียวกับกลุ่มของวิตามินซีและวิตามินบี และยังช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวอีกด้วย (Gillbro & Olsson, 2011; Kameyama et., 1993)

2.9.4.3 Alpha-Lipoic acid เป็นสารอนุพันธ์ของ Octanoic acid มีฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระ ป้องกันการถูกทำลายจากแสงแดด (UV-inducee oxidative damage) โดยการลดการถูกกระตุ้นของ NF-kB (Kim et al., 2012)

2.9.5 สารอื่นๆ

2.9.5.1 กรดเรติโนอิก (Retinoic Acid) หรือ กรดวิตามินเอ (Vitamin A Acid) มีฤทธิ์ช่วยผลัดเซลล์ผิวชั้นนอก (Stratum Corneum) ให้ลอกออก ลดจำนวนเซลล์เม็ดสีที่ผิวชั้นนอก แต่ต้องทาต่อเนื่องเป็นเวลานานหลายเดือน และอาจเกิดการระคายเคืองได้บ่อย (Griffiths & Voorhees, 1993)

2.9.5.2 ครีมกันแดด (Sunscreen) ป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลต พบว่าการใช้ครีมกันแดดชนิดช่วงกว้าง (Broad-spectrum) ช่วยทำให้ฝ้าดีขึ้น (Sehgal et al., 2011)

2.10 คุณสมบัติของสาร 4-n-Butylresorcinol และผลข้างเคียง

2.10.1 คุณลักษณะทั่วไปของสาร 4-n-Butylresorcinol

4-n-Butylresorcinol (1,3-benzenediol หรือ 4-butyl-2,4-Dihydroxy-n-butylbenzen หรือ 4-Butyl-1,3-benzenediol หรือ 4-Butylbenzene-1,3-diol) สูตรเคมี คือ $C_{10}H_{14}O_2$

4-n-Butylresorcinol เป็นสารสังเคราะห์ ที่ได้จากสาร resorcinol ซึ่ง resorcinol เป็นสารที่ใช้ในวงการแพทย์มานาน ใช้ในการรักษาสิว โรคผิวหนังอักเสบ สะเก็ดเงิน ตาปลา ฯลฯ และรวมถึงการรักษาฝ้า (Huh et al., 2010a, 2010b; Khemis et al., 2007; Kim et al., 2005; Kim, Choi et al., 2012; Kim, Park et al., 2012; Akasaka, Ohurazaka, Nishioheda, Matsumoto & Takenouchi, 2002)

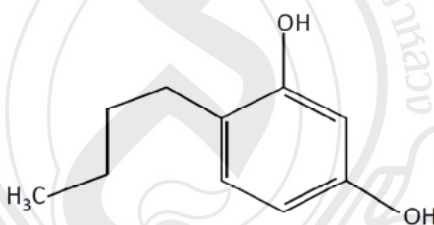
แต่ในทางเวชสำอางค์ เพิ่งมีการศึกษาและทำการวิจัย โดยการสังเคราะห์ และนำเอาสารอนุพันธ์ของ Resorcinol (Resorcinol Substitute) กลุ่มนี้มาใช้ในการปรับผิวขาว (Skin Whitening

Agent) (Kolbe et al., 2013) ซึ่งกำลังเป็นที่แพร่หลายอย่างมากในประเทศญี่ปุ่น เกาหลี ยุโรป และอเมริกา ถูกนำไปใช้เป็นส่วนผสมหลักของกลุ่มเวชสำอางค์และเครื่องสำอางค์

โดยสารอนุพันธ์ของ Resorcinol (Resorcinol Substitute) ที่เป็นที่รู้จักนั้นมี 3 ชนิด คือ

1. 4-n-Butylresorcinol
2. Hexylresorcinol
3. Phynylethylresorcinol (Kolbe et al., 2013)

จากผลการศึกษาวิจัยพบว่า 4-n-Butylresorcinol เป็นสารที่ใช้ปรับผิวขาวที่มีประสิทธิภาพดีที่สุด โดย 4-n-Butylresorcinol สามารถยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีได้ดีเมื่อเทียบกับสารอื่น หรือแม้แต่ในกลุ่มของสารอนุพันธ์ของ resorcinol (Resorcinol Substitutes) ด้วยกันก็ตาม มีความคงตัวสูง มีความปลอดภัยต่อผิวและไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยา Cytotoxic ต่อเซลล์ Melanocyte เหมือนกลุ่ม Hydroquinone หรือ Hydroquinone derivatives แม้ว่ากลุ่ม Hydroquinone Derivatives นั้นจะมีความปลอดภัยและใช้กันอย่างแพร่หลายก็ตาม แต่ทาง Scientific Committee on Consumer Products ของยุโรป ก็ได้แสดงความเห็นในแถลงการณ์ ซึ่งคำนึงถึงความปลอดภัยของสารกลุ่ม Hydroquinone Derivatives เนื่องจากสามารถปล่อยสาร Hydroquinone ออกมาได้แม้ปริมาณจะไม่มากก็ตาม (Kolbe et al., 2013) แต่ก็อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้เช่นกัน (Lawrence, Bligard, Reed & Perret, 1988) (ภาพที่ 2.6)



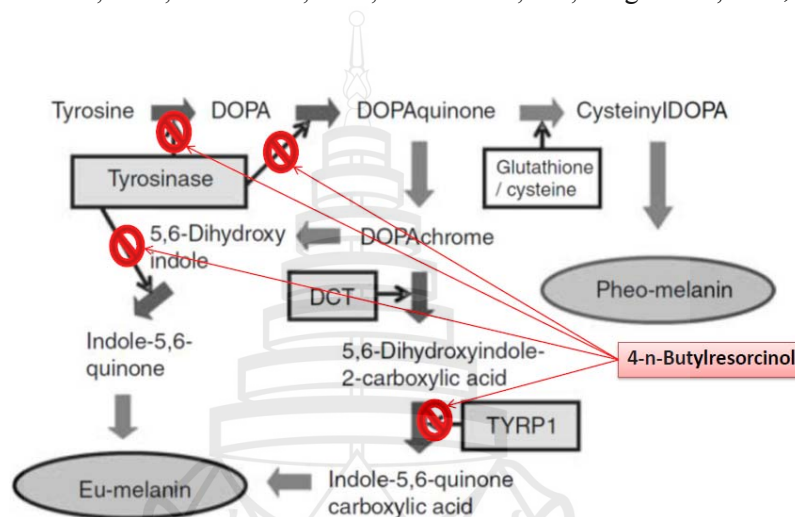
ภาพที่ 2.6 โครงสร้างโมเลกุลของ 4-n-Butylresorcinol

2.10.2 กลไกการออกฤทธิ์ของ 4-n-Butylresorcinol

4-n-Butylresorcinol ยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีโดย 2 กลไกสำคัญ ได้แก่

2.10.2.1 ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Tyrosinase แบบจำเพาะเจาะจง (Specific) ซึ่งเอนไซม์ Tyrosinase เป็นเอนไซม์หลักในการสังเคราะห์เม็ดสีเกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์เม็ดสีหลายขั้นตอน (เปลี่ยน tyrosine เป็น DOPA, เปลี่ยน DOPA เป็น DOPAquinone, เปลี่ยน DHI เป็น indole-5,6 Quinone) จึงทำหน้าที่เป็น Rate Limiting Enzyme

2.10.2.2 ยับยั้งการทำงานของ Tyrosinase Related Protein1 (TRP-1) หรือ DICA Oxidase เป็นเอนไซม์ในการสังเคราะห์เม็ดสีที่สำคัญอีกตัว โดย Tyrosinase Related Protein1 (TRP-1) จะทำหน้าที่ในการเปลี่ยน 5,6 dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DICA) เป็น indole-5,6 quinone Carboxylic Acid (Huh et al., 2010a, 2010b; Khemis et al., 2007; Kim et al., 2005; Kim, Choi et al., 2012; Kim, Park et al., 2012; Kolbe et al., 2013; Okubo et al., n.d.; Sehgal et al., 2011) (ภาพ ที่ 2.7)



ภาพที่ 2.7 กลไกการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีของ

ที่มา คัดแปลงจาก Ando et al. (2007)

2.10.3 การทดสอบเรื่องประสิทธิภาพของ 4-n-butylresorcinol

สาร 4-n-butylresorcinol ได้ถูกทำการศึกษาทั้งใน *in vitro* และ *in vivo* และเริ่มได้มีการรายงานผลการศึกษาของสารนี้ครั้งแรกเมื่อปีคริสต์ศักราช 1955 (Okubo et al., n.d.) และมีการศึกษาวิจัยต่อเนื่องหลังจากนั้นเรื่อยมา (Kim et al., 2005; Akasaka et al., 2002; Khemis et al., 2007; Huh et al., 2010a; Huh et al., 2010b; Kolbe et al., 2013)

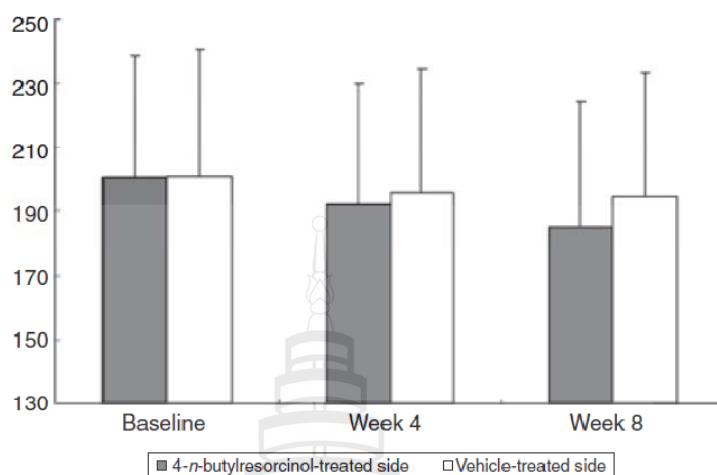
จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในปีคริสต์ศักราช 2002 (Akasaka et al., 2002) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการทำ 4-n-butylresorcinol 0.3% Serum กับ ยาหลอก เป็นเวลา 18 สัปดาห์ ทำในรอยโรคแบบเม็ดสีภายหลังการทำเลเซอร์ (Pigmentation after Laser Therapy) พบว่า ในกลุ่มที่ทำ 4-n-butylresorcinol 0.3% serum รอยโรคดีขึ้น

จากการศึกษาเรื่องครีม 4-เอ็น-บิวทิลเรซอร์ซินอล 0.3% (Rucinol serum 4-n-butylresorcinol 0.3%) กับ ครีม vehicle (Khemis et al., 2007) เปรียบเทียบแบบแบ่งครึ่งหน้า (Split-face) ในผู้หญิง

จำนวน 32 ราย โดยแบ่ง 2 ช่วง (Phase) คือ ช่วงแรก (Phase1) ที่ได้รับการรักษาใบหน้าครึ่งซีกด้วย Rucinol serum 4-*n*-butylresorcinol 0.3% 12 สัปดาห์ และช่วงที่สอง (Phase2) ทา Rucinol serum 4-*n*-butylresorcinol 0.3% ต่อเนื่องทั่วทั้งใบหน้าจนครบ 24 สัปดาห์ พบว่า ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยช่วงแรก (Phase1) ที่ได้รับการรักษาใบหน้าครึ่งซีกด้วย Rucinol serum 4-*n*-butylresorcinol 0.3% 12 สัปดาห์ ฝ้าจางลง ที่ 3 เดือนหลังจากการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับใบหน้าข้างที่ทา vehicle ($P=0.27$) และผู้เข้าร่วมวิจัยที่ยังเข้าร่วมวิจัยต่อช่วงที่สอง (Phase2) ทา Rucinol serum 4-*n*-butylresorcinol 0.3% ต่อเนื่องทั่วทั้งใบหน้าจนครบ 24 สัปดาห์ นั้นมีแนวโน้มของฝ้าที่สีจางลงเรื่อยไป ๆ โดยมีการทนต่อการรักษาได้ที่ร้อยละ 78 และพบผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยคือ อาการระคายเคืองของผิวหนัง พบมีอาการดังกล่าว 8 ราย

จากการศึกษาของในปีคริสต์ศักราช 2010 (Huh et al., 2010b) ซึ่งได้ทำการศึกษา 4-*n*-butylresorcinol แบบครีมที่ไม่ได้ใช้ไลโปโซม เทคโนโลยี (0.1% 4-*n*-Butylresorcinol cream) ในการรักษาฝ้า ในผู้หญิงเกาหลี 20 ราย อายุเฉลี่ย 40.4 ± 6.03 ปี เป็นเวลา 8 สัปดาห์ แบบแบ่งครึ่งหน้าเปรียบเทียบกับครีม vehicle วัดค่า Melanin Index ด้วยเครื่อง Mexameter MX18 ผลการศึกษาพบว่า ครีม 0.1% 4-*n*-Butylresorcinol สามารถลดความเข้มของฝ้าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.006$) ที่สัปดาห์ที่ 4 และ ($P=0.0005$) ที่สัปดาห์ที่ 8 ตามลำดับ โดยพบผลข้างเคียง 2 ราย (คิดเป็น 10%) คือ มีอาการระคายเคืองของผิวหนังเพียงเล็กน้อยหลังจากสัปดาห์ที่ 4 และอาการดังกล่าวหายไปได้เอง และหลังจาก 8 สัปดาห์ไม่พบอาการข้างเคียงจากผู้เข้าร่วมวิจัยอีก

จากการศึกษาของในปีคริสต์ศักราช 2010 (Huh et al., 2010a) ซึ่งได้ทำการศึกษา 4-*n*-butylresorcinol แบบ ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-*n*-Butylresorcinol cream) ในการรักษาฝ้า ในผู้หญิงเกาหลี 23 ราย อายุเฉลี่ย 40.7 ± 5.4 ปี เป็นเวลา 8 สัปดาห์ แบบแบ่งครึ่งหน้าเปรียบเทียบกับครีม vehicle วัดค่า Melanin Index ด้วยเครื่อง Mexameter MX18 ผลการศึกษาพบว่าครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-*n*-Butylresorcinol cream) สามารถลดความเข้มของฝ้าได้ถึงร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.043$) ที่สัปดาห์ที่ 8 หลังการรักษา โดยไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ ตลอดการศึกษา (ภาพที่ 2.8)



ที่มา Huh et al. (2010a)

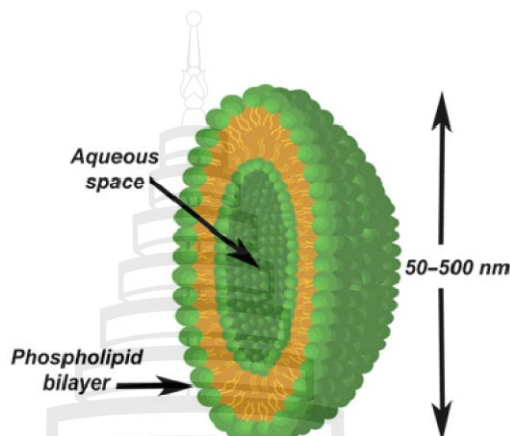
ภาพที่ 2.8 การเปลี่ยนแปลงของค่า Melanin Index ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ ของการวิจัย

จากการศึกษาเรื่อง 4-*n*-butylresorcinol ในปีคริสต์ศักราช 2013 (Kolbe et al., 2013) ซึ่งได้ทำการศึกษา 4-*n*-butylresorcinol ทั้งแบบในห้องปฏิบัติการและการวิจัยในมนุษย์ โดยการวิจัยทางห้องปฏิบัติการโดยดูค่าการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสีในแบบจำลองผิวหนัง (Melanoderm™ Skin model) พบว่าค่า Half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) ของ Arbutin ประมาณ 5000 $\mu\text{mol/L}$, IC_{50} ของ Kojic Acid ประมาณ 400 $\mu\text{mol/L}$, IC_{50} ของ Hydroquinone ประมาณ 40 $\mu\text{mol/L}$ และ IC_{50} ของ 4-*n*-butylresorcinol ประมาณ 13.5 $\mu\text{mol/L}$ และในการศึกษาในมนุษย์พบว่า กลุ่มที่ทา 4-*n*-butylresorcinol 1% บริเวณกระที่แขนมีค่าความเข้มลดลงภายในสัปดาห์ที่ 8 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุม และ 4-*n*-butylresorcinol เป็น resorcinol substitutes รูปแบบที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการยับยั้งการสังเคราะห์เม็ดสี

2.10.4 ไลโปโซม (Liposomes)

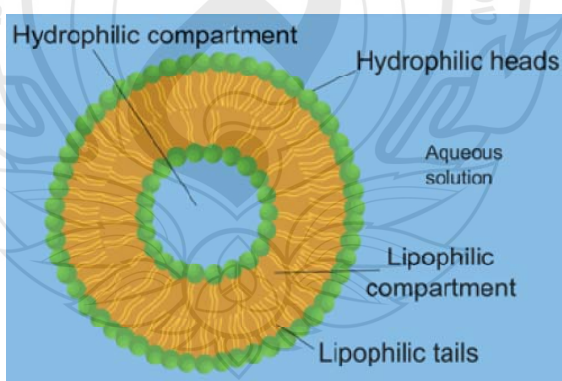
ในปัจจุบันมีใช้ไลโปโซม เทคโนโลยี (de Leeuw et al., 2009) ในการช่วยในการนำส่งโมเลกุลของสารเข้าสู่ผิวได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น และช่วยลดการระคายของสารต่อผิวหนัง (de Leeuw et al., 2009) โดยไลโปโซมนั้นจะมีลักษณะเป็น Spherical Phospholipid Bi-layers ซึ่ง Phospholipid Bi-layers นั้นจะประกอบด้วย Lecithin เป็นหลัก จากการเรียงตัวแบบ Phospholipid Bi-layers ทำให้ไลโปโซมมีคุณสมบัติเป็น Amphiphatic สามารถนำพาสารที่ซึมผ่านผิวยากให้เข้าไปได้ (ภาพที่ 2.9)

การศึกษาเกี่ยวกับการปรับผิวขาวและรักษาฝ้าโดยใช้ ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) (Huh et al., 2010a) ซึ่ง ก็มีการใช้ครีมในรูปแบบไลโปโซม พบว่าไม่พบอาการการระคายเคืองที่ผิวหนังเหมือนกับ งานวิจัยที่ไม่ได้ใช้ครีมชนิดไลโปโซม (Huh et al., 2010b) ทั้งที่ทำการวิจัยสารชนิดเดียวกัน และที่ ความเข้มข้นเท่ากัน



ที่มา de Leeuw et al. (2009)

ภาพที่ 2.9 โครงสร้างส่วนประกอบของไลโปโซม



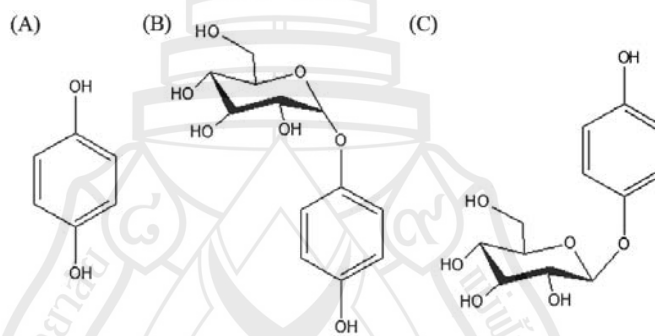
ที่มา de Leeuw et al. (2009)

ภาพที่ 2.10 ส่วนประกอบและคุณสมบัติของไลโปโซม

2.11 คุณสมบัติของสารอัลฟาอัลบูติน ผลข้างเคียง

2.11.1 คุณสมบัติทั่วไปของสารอัลบูติน

อัลบูติน (Arbutin) เรียกอีกอย่างว่า Bearberry extract ประกอบด้วยสารไฮโดรควิโนนจากธรรมชาติ (Natural Hydroquinone Derivatives) คือ hydroquinone-B-D-glucopyranoside เป็นสารสกัดมาจากพืชตระกูลเบอรี่ และแพร์ ถึงแม้ว่า Arbutin เป็นอนุพันธ์ธรรมชาติที่มีไฮโดรควิโนน แต่ไม่มีผลข้างเคียงเหมือนไฮโดรควิโนน เป็นสารที่มีความปลอดภัยสูงไม่เปลี่ยนเป็นไฮโดรควิโนนได้อย่างง่าย ๆ และใช้ในการรักษาฝ้ามานาน (Funayama et al., 1995; Lim et al., 2009; Seo et al., 2012; Sugimoto, Nishimura, Nomura & Kuriki, 2003) (ภาพที่ 2.11)

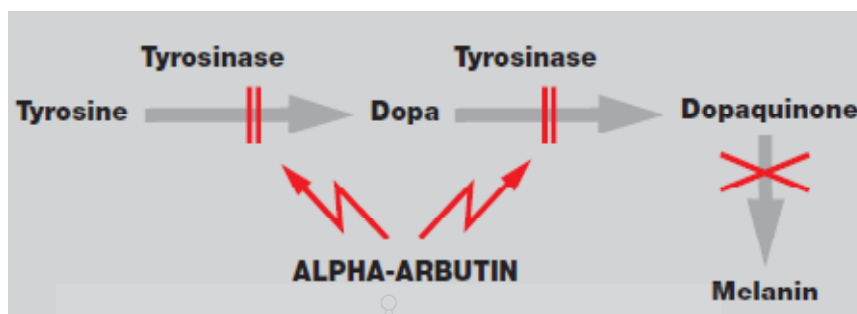


ที่มา Seo et al. (2012)

ภาพที่ 2.11 โมเลกุลของ Hydroquinone (A), Alpha-arbutin (B), Beta-arbutin (C)

2.11.2 กลไกการออกฤทธิ์ของสารอัลบูติน

สารอัลบูตินออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase แบบย้อนกลับได้ โดยการจับแบบแข่งขัน (Competitive) ที่บริเวณ L-tyrosine binding site (Sarkar, Chugh & Garg, 2012) จึงทำให้สีผิวจางลงมากกว่าการทำงานโดยกีดขวางการสร้างเอนไซม์ Tyrosinase และไม่ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี (ภาพที่ 2.12)



ที่มา Pentapharm Ltd. (n.d)

ภาพที่ 2.12 กลไกการยับยั้งการทำงานของสาร Alpha-arbutin

การศึกษาทางชีวเคมีโดยการเพาะเลี้ยง B16 melanoma จากศูนย์วิจัยชิเซโด (Shiseido) พบว่า ความเข้มข้นมากที่สุดที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ B16 melanoma ได้ คือ 5×10^{-5} mol สามารถลด การเจริญเติบโตของเซลล์สร้างเม็ดสีได้ถึง 39% เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ melanoma ที่ไม่ได้รับ สารอัลบูติน นอกจากนี้ยังพบว่าสารอัลบูตินนั้นไม่ได้ถูกย่อยสลายไปเป็นสารไฮโดรควิโนน (Maeda, Fukuda, 1996)

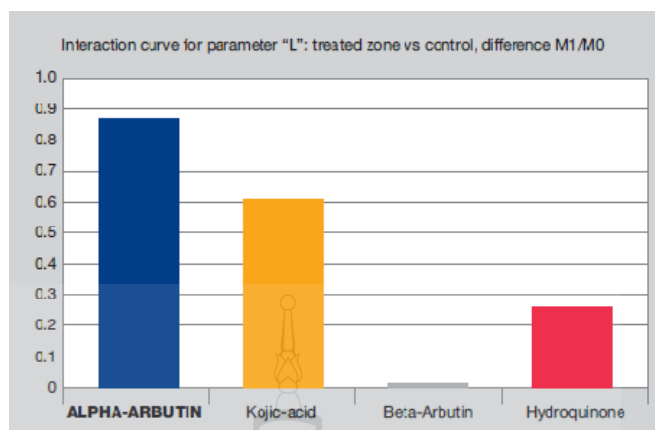
Alpha-arbutin เป็นสารที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่ ละลายน้ำได้ง่าย (Water Soluble) เป็นผลึกคริสตัล (Crystalline) สีขาว (White powder) เมื่อทำการทดสอบที่ pH 3.5-6.5 พบว่ามีความเสถียร (Stable) ไม่มีการ Hydrolysis โดย α glucosidic bond (4-hydroxyphenyl- α -D-glucopyranoside) จะจับกับ L-tyrosine binding site ได้อย่างเสถียรและมีประสิทธิภาพดีกว่า β form ใน Beta-arbutin วิธีการคือใช้ สารไฮโดรควิโนนจับตัวกับน้ำตาลกลูโคสโดยใช้เอนไซม์ glucoside synthetase (GSase) โดยสาร Alpha-arbutin ประสิทธิภาพมากกว่า Beta-arbutin 10 เท่า

โดยความเข้มข้นที่แนะนำให้ใช้คือ 0.2 % เมื่อผสมกับสูตรที่มีสารลอกผิว (Exfoliant) และ สามารถใช้ได้สูงสุดที่ 2% (Pentapharm Ltd., n.d., 2002)

2.11.3 การทดสอบเรื่องประสิทธิภาพของอัลฟาอัลบูติน

การทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่า Alpha-arbutin สามารถยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase ด้วย Human cell lysate พบว่าที่ $IC_{50} = 1.0$ mMol เทียบกับเบต้าอัลบูติน $IC_{50} = 9.0$ mMol

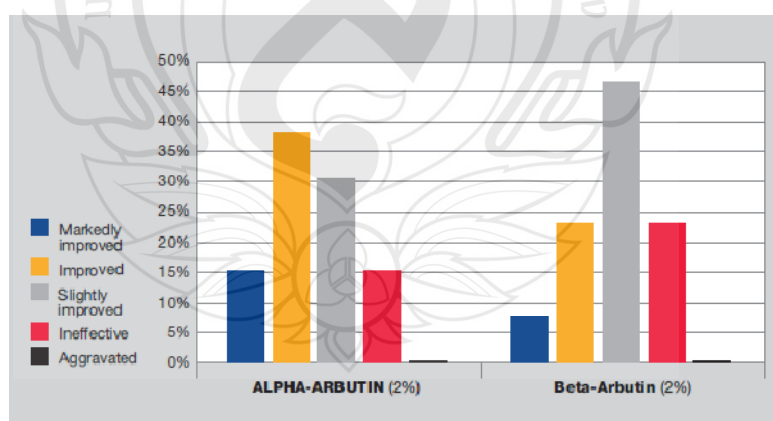
การวิจัยที่ทดลองในหญิงชาวจีนจำนวน 80 คนพบว่าการทาครีม Alpha-arbutin 1% มี ประสิทธิภาพดีกว่าการทาสาร Kojic, Beta-arbutin และ Hydroquinone ที่มีความเข้มข้นเท่ากันภายใน ระยะเวลา 1 เดือน (Pentapharm Ltd., n.d., 2002) (ภาพที่ 2.13)



ที่มา Pentapharm Ltd. (n.d)

ภาพที่ 2.13 เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างอัลฟ่าอัลบูติน เทียบกับโคจิก เบต้าอัลบูติน และ ไฮโดรควิโนน อย่างละ 1% ทานาน 1 เดือน

การวิจัยเทียบระหว่าง Alpha-arbutin 2% เทียบกับ Beta-arbutin 2% ในการรักษากระแดด ภายในเวลา 3 เดือน พบว่า Alpha-arbutin มีประสิทธิผลดีกว่า Beta-arbutin (Pentapharm Ltd., n.d) (ภาพที่ 2.14)



ที่มา Pentapharm Ltd. (n.d)

ภาพที่ 2.14 เปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษากระแดด โดยใช้สารอัลฟ่าอัลบูติน 2% เทียบ เบต้าอัลบูติน 2%

ผลข้างเคียงจากการใช้สาร Alpha-arbutin นั้นพบได้น้อย เช่น อาการระคายเคืองผิวหนัง
Pentapharm Ltd. (n.d)

2.12 เครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดลักษณะทางกายภาพของผิวหนัง

2.12.1 กล้องถ่ายภาพวิเซีย (VISIA®) (Canfield Scientific Incorporation, USA.)

เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดผิว และถ่ายภาพใบหน้าได้อย่างแม่นยำ โดยสามารถถ่ายภาพได้ออกมา
3 ลักษณะคือ

1. ถ่ายภาพภายใต้แสงปกติ
2. ถ่ายภาพภายใต้แสงแบบครอสโพลาไรซ์
3. ถ่ายภาพภายใต้แสงอัลตราไวโอเลต

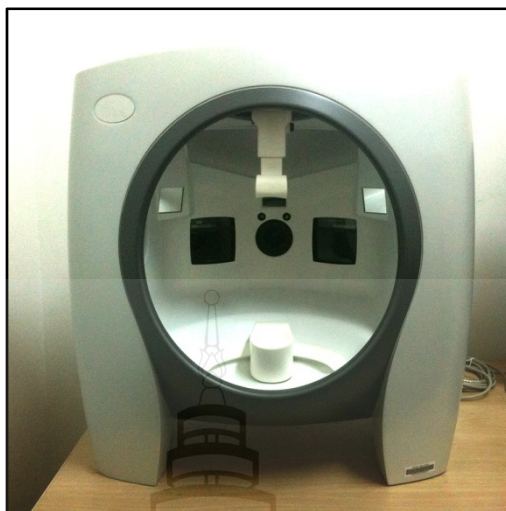
ภาพที่ถ่ายจากกล้องวิเซีย (VISIA®) นั้นมี 3 ทิศทาง คือ

1. ภาพถ่ายหน้าตรง
2. ภาพใบหน้ามุมหันซ้าย 37 องศา
3. ภาพใบหน้ามุมหันขวา 37 องศา

ตัวอุปกรณ์ประกอบด้วย กล้องดิจิทัล, อุปกรณ์แฟลช, ระบบให้ความสว่าง, แท่นวางคางและ
คางหน้าผาก, สายเชื่อมต่อข้อมูลภาพถ่ายกับเครื่องคอมพิวเตอร์, เครื่องคอมพิวเตอร์ประมวลและ
แสดงผล (ภาพที่ 2.15)

ข้อดีของกล้องถ่ายภาพวิเซีย (VISIA®) คือ

1. มีประโยชน์ในการวิเคราะห์ปัญหาผิว สามารถประเมินสภาพผิวได้หลายแบบ และสามารถลงลึกถึงปัญหาที่มองไม่เห็นได้ด้วยตาเปล่า แยกได้เป็น จุดด่างดำ (Brown Spots), จุดด่างดำจากแสงแดด (UV Spots), ความเรียบเนียนของผิว (Texture), ริ้วรอย (Wrinkles), รอยเส้นเลือดฝอย (Red area), รูขุมขน (Pores), และเชื้อแบคทีเรีย P. acne (Porphyrin)
2. ใช้ติดตามผลการรักษา โดยสามารถดูภาพก่อนทำการรักษาและหลังทำการรักษาเปรียบเทียบการรักษได้ชัดเจน ภายใต้อาณัติภาพแวดล้อมแสงเดียวกัน เนื่องจากสามารถถ่ายภาพในตำแหน่งเดิมได้อย่างมีคุณภาพสูง



ภาพที่ 2.15 กล้องถ่ายภาพวิเซีย (VISIA®) (Canfield Scientific Incorporation, USA.)

2.12.2 เครื่อง Mexameter MX 18

เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิว ในการวัดสีดําหรือเมลานิน และสีแดงหรือฮีโมโกลบิน โดยเครื่องนี้อาศัยหลักการวัดที่ขึ้นกับการดูดซึมแสงและการสะท้อนกลับของแสง ซึ่งหัววัดจะปล่อยแสงออกมา 3 ช่วงคลื่น ออกไปกระทบผิวเมื่อกดหัววัดลงบนผิวหนังในแนวตั้งฉาก และหัววัดจะรับแสงสะท้อนกลับมา แล้วใช้สูตรคำนวณดังต่อไปนี้

$$MX = 500 \log \text{INFRARED} - \text{REFLECTION} + \text{LOG } 5$$

อ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-1,000 (1= ขาว, 1,000 = ดํา) วัดบริเวณกึ่งกลางรอยโรค วัดค่า 3 ครั้ง แล้วมาเฉลี่ยกัน โดยค่าที่คำนวณได้จะออกมาเป็นค่าตัวเลข 3 หลัก (ภาพที่ 2.16)

ข้อมูลทางเทคนิค:

1. ความกว้างบริเวณที่วัด เส้นผ่านศูนย์กลาง เท่ากับ 5 มิลลิเมตร
2. ปล่อยช่วงคลื่นออกมาใน 3 ช่วงคลื่น ได้แก่ ช่วงคลื่นยาว 568 nm สีเขียว, ช่วงคลื่นยาว 660 nm สีแดง และช่วงคลื่นยาว 870 nm ช่วงอินฟราเรด
3. ความเร็ว สามารถวัดได้ทั้ง Melanin index และ Erythema index ได้ภายในเวลา 1 วินาที
4. ความเที่ยงตรง (Accuracy) +/- 5%



ภาพที่ 2.16 เครื่อง Mexameter MX18

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

รูปแบบการวิจัยเป็นเชิงทดลองทางคลินิกในผู้เข้าร่วมวิจัยแบบ Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial

3.2 การกำหนดประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรชายและหญิงไทยที่มีสีผิวตามเกณฑ์การแบ่งมาตรฐาน Fitzpatrick มากกว่าหรือเท่ากับลำดับ 3 ขึ้นไป จากการวินิจฉัยของแพทย์

3.2.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครชายและหญิงไทยที่มีสีผิวตามเกณฑ์การแบ่งมาตรฐานของ Fitzpatrick มากกว่าหรือเท่ากับลำดับ 3 ขึ้นไป จากการวินิจฉัยของแพทย์ และใช้ชีวิตประจำวันในตัวอาคารช่วงเวลา 10.00 น.-16.00 น. ที่มีความต้องการรักษา สามารถติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามที่ได้กำหนดไว้

3.2.3 การสุ่มกลุ่มตัวอย่าง

3.2.3.1 เกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยชายและหญิงชาวเอเชีย อายุตั้งแต่ 20-60 ที่มีสีผิวตามเกณฑ์การแบ่งมาตรฐาน Fitzpatrick มากกว่าหรือเท่ากับลำดับ 3 ขึ้นไปจากการวินิจฉัยของแพทย์ที่ใช้ชีวิตประจำวันในตัวอาคารช่วงเวลา 10.00 น.-16.00 น. และสามารถติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามที่ได้กำหนดไว้

2. สุขภาพแข็งแรงดี และไม่มีปัญหาทางจิตใจ ใดๆ
3. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความสมัครใจ โดยยินยอมลงชื่อเป็นลายลักษณ์

อักษร (Inform Consent)

3.2.3.2 เกณฑ์คัดเลือกอสาสมัครออกการศึกษาวิจัย (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผิวหนังโดยเครื่องมือต่างในช่วง 4 สัปดาห์นี้
 - 1) การใช้แสงความเข้มสูง (Intense Pulse Light)
 - 2) การใช้เลเซอร์ผิวหนังทุกชนิด (Cutaneous Laser)
 - 3) การลอกหน้า (Chemical Peeling)
 - 4) การกรอผิว (Microdermabrasion)
 - 5) การกระตุ้นผิวด้วยเข็ม (Skin Needling)
 - 6) การทำทรีตเมนต์หน้า (Facial Treatments)
 - 7) การทาผลิตภัณฑ์ที่ช่วยให้หน้าขาว
 - 8) การฉีดสารที่มีส่วนผสมทำให้ผิวขาว บริเวณใบหน้า หรือเข้าหลอดเลือดดำ
2. ผู้ป่วยที่รักษาด้วยฮอร์โมน หรือยาที่มีผลต่อการเกิดการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีหรือฝ้า
3. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร
4. มีประวัติแพ้ยาที่มีส่วนผสมของอัลฟาอัลบูติน, รีซอร์ซินอล, 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์
5. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่เรื้อรังที่ควบคุมไม่ได้ เช่น โรคหัวใจ, ตมชัก, โรคหัวใจ,
6. ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงหรือเคมีบำบัด
7. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงแสงแดดมากๆ ได้ หรือต้องทำงานกลางแจ้ง
8. ผู้ป่วยที่มีผิวบริเวณใบหน้าผิดปกติ เช่น ผื่นผิวหนังอักเสบ, มะเร็งผิวหนัง,

ชินอล

มะเร็งทุกชนิด

ตลอดเวลา

ติดเชื้อ, ฝ้า

3.2.3.3 เกณฑ์การให้อาสาสมัครเลิกจากการวิจัย (Discontinuation Criteria)

1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาให้หน้าขาวด้วยวิธีอื่น
2. มีอาการแพ้ยา เป็นผื่น หรือเกิดผลข้างเคียงที่ทนไม่ได้หรือเป็นอันตรายร้ายแรง
3. ตั้งครรภ์
4. ติดตามผลการรักษาไม่ได้ ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา
5. ผู้ป่วยต้องการออกจากการศึกษาวิจัย

3.3 ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษาของ (Huh et al., 2010a) การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 4-*n*-butylresorcinol 0.1% กับ ครีม Vehicle ในการรักษาฝ้า พบว่ามีค่าเฉลี่ยเม็ดสีลดลง เท่ากับ 8.56 ± 13.9

กำหนดค่า

$$\alpha = 0.05 \text{ (two-sided test)} \quad \text{ค่า } Z_{0.025} = 1.96$$

$$\beta = 0.10 \quad Z_{0.100} = 1.28$$

$$\begin{aligned} n &= \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma_d^2}{\mu_d^2} \\ &= \frac{(1.96 + 1.28)^2 (13.90)^2}{(8.56)^2} \\ &= 27.68 \\ &\approx 28 \end{aligned}$$

ดังนั้น จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้มีจำนวนอย่างน้อย 28 ราย แต่เนื่องจากการติดตามผลการวิจัยสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 ตามลำดับ จึงคิด Patient Loss Follow up 20% ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมดที่คำนวณได้ ดังนั้นจึงใช้ตัวอย่างในการศึกษานี้ทั้งสิ้นจำนวน 34 ราย

หมายเหตุ

n = ขนาดตัวอย่าง

σ_d = เป็นค่าคาดคะเนของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่พบในประชากร ในการศึกษานี้ได้จากการทบทวนวรรณกรรม เท่ากับ 13.90

μ_d = ค่าความแตกต่างของคะแนนเฉลี่ยเม็ดสี ในหน้าที่ใช้ครีม 4-*n*-butylresorcinol 0.1% (15.26) กับครีม vehicle (6.7) เท่ากับ 8.56

3.4 ตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรอิสระ ได้แก่ การทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับ
ครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

ตัวแปรตาม ได้แก่ สีผิวที่ขาวขึ้น

3.5 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

3.5.1 ครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1%

3.5.2 ครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

3.5.3 สบู่ล้างหน้า

3.5.4 กล้องถ่ายภาพวีเซีย (VISIA®) (Canfield Scientific Incorporation, USA.)

3.5.5 เมกซามีเตอร์ 18 (Mexameter MX18®) (Courage-Khazaka Electronic, Köln, Germany)

3.5.6 แบบสอบถามประเมินความพึงพอใจในการปรับสภาพผิวหน้าขาวสำหรับผู้เข้าร่วม
วิจัยและแพทย์ผู้ประเมิน 3 ท่าน

3.5.7 แบบสอบถามประเมินผลข้างเคียงของการปรับสภาพผิวหน้าขาวสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย
และแพทย์ผู้ประเมิน 1 ท่าน

3.5.8 แบบเก็บข้อมูลทั่วไป ค่าความชุ่มชื้นเม็ดสีและ Skin Type ของผู้เข้าร่วมวิจัย

3.5.9 ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการ

3.5.10 เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนการวิจัย

3.6 วิธีการวิจัย

ขั้นตอนการวิจัย

3.6.1 คัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยตามข้อกำหนดเบื้องต้น ซึ่งแจ้งวัตถุประสงค์ของโครงการและ
ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยอย่างละเอียด หลังจากนั้นให้ผู้เข้าร่วมวิจัยลงนามยินยอมเข้าร่วม
โครงการวิจัย

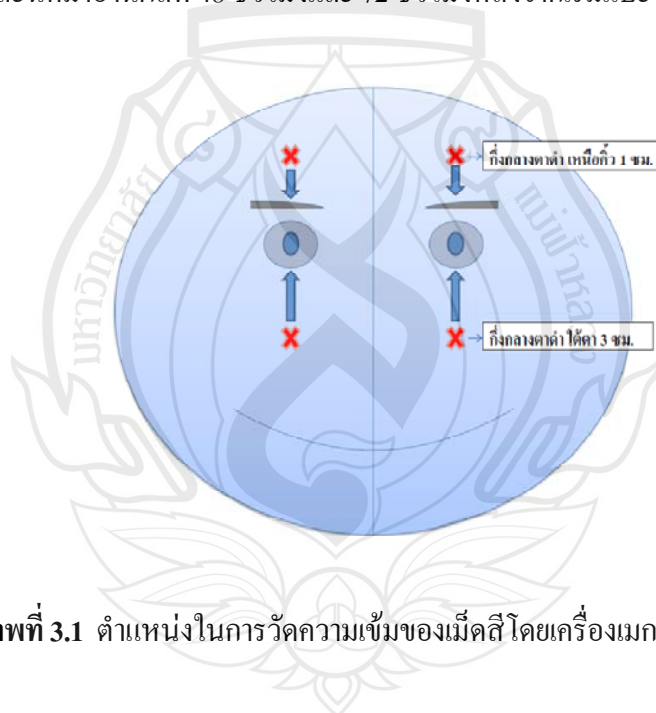
3.6.2 ชักประวัติข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยรวมถึงประวัติโรคประจำตัวและแพ้ยา

3.6.3 การตรวจร่างกาย ชนิดของผิวหนัง (Skin Type) ตามหลักเกณฑ์ของ Fitzpatrick

3.6.4 ถ่ายรูปใบหน้าด้วยกล้องวีเซีย (VISIA®) 3 ภาพคือ หน้าตรง 1 ภาพ หน้าข้างขวา 1 ภาพ และหน้าด้านซ้าย 1 ภาพ ถ่ายภาพ ก่อนเริ่มการวิจัย และระหว่างที่ทาครีมในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และ หลังหยุดยาที่สัปดาห์ที่ 14 ตามลำดับ ด้วยกล้องตัวเดียวกันสถานะแวดล้อมเดียวกันตลอดการวิจัย

3.6.5 วัดความเข้มของสีผิวโดยใช้เครื่องมือวัดความเข้มของสีผิวหรือ Mexameter MX18 ได้ ค่าเป็นค่าเม็ดสี จำนวนเป็นค่าเฉลี่ยเม็ดสี ก่อนเริ่มการวิจัย และระหว่างที่ทาครีมในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดยาที่สัปดาห์ที่ 14 ตามลำดับ บริเวณที่วัดคือเหนือคิ้วซ้ายและขวา กึ่งกลางตาซ้าย 1 เซนติเมตร และบริเวณแก้มซ้ายและขวา วัดบริเวณใต้คาง กึ่งกลางตาซ้าย 3 เซนติเมตร (ภาพที่ 3.1)

3.6.6 ทดสอบการเกิดอาการระคายเคืองและผื่นแพ้สัมผัสของครีมที่ใช้ในการวิจัยก่อนเริ่มทา ที่ใบหน้าโดยการทำ Patch test โดยใช้ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล, ครีมอัลฟาอัลบูติน, ครีมพื้นฐาน (Cream Base) ใส่ลงใน Finn Chambers เพื่อทำการทดสอบอาการ ระคายเคืองและผื่นแพ้สัมผัส โดยแปะ Finn Chambers ที่ปิดด้วยแผ่นกาวไว้ที่บริเวณแผ่นหลังของ ผู้เข้าร่วมวิจัย และนัดมาอ่านผลที่ 48 ชั่วโมงและ 72 ชั่วโมงหลังจากเริ่มแปะ



ภาพที่ 3.1 ตำแหน่งในการวัดความเข้มของเม็ดสีโดยเครื่องเมกซามิเตอร์ 18

3.6.7 วิธีการสุ่มเลือกยาทำให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Randomization) โดยทำการสุ่มมาจากที่ โรงงานที่ผลิตยาเพื่อให้ผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบว่าได้ยาชนิดใดทาต้านไหนด

3.6.7.1 โดยผลิตครีมครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% กับ ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ให้มีเนื้อครีมสีเดียวกัน ความละเอียดเท่ากัน โดยส่วนผสมของเนื้อครีมพื้นฐาน เหมือนกันและจากโรงงานผลิตเดียวกัน แล้วแบ่งครีมแต่ละชนิดลงไปในหลอดยาที่เหมือนกัน

3.6.7.2 ทำการสุ่มเลือก ว่าใบหน้าซีกไหนจะได้รับตัวยา X หรือตัวยา Y โดยวิธีสุ่มแบบบล็อก (Block Randomization) เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบแบ่งใบหน้าออกเป็น ซ้าย-ขวา (Split Face) มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 34 คน แต่ละคนมีใบหน้า 2 ข้าง นั่นคือมีสมาชิกทั้งหมด (คือหน้าแต่ละข้าง) จำนวน 68 สมาชิก แต่ละสมาชิกจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยตัวยา X หรือตัวยา Y อย่างใดอย่างหนึ่ง

รายละเอียดวิธีสุ่มแบบบล็อก มีดังต่อไปนี้

1. กำหนดผู้สุ่มเป็นแพทย์อีกท่านซึ่งไม่เกี่ยวกับงานวิจัย
2. สุ่มกำหนดรหัส ยา X และ ยา Y ขึ้นมา โดยให้เป็นตัวแทนของครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซินอล 0.1% กับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% การกำหนดว่าตัวอักษรใดแทนยาอะไร ต้องไม่ให้แพทย์ผู้ทำวิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยรู้โดยเด็ดขาด
3. แบ่งสมาชิกทั้งหมด 64 สมาชิก ออกเป็น 34 บล็อก (Block) แต่ละบล็อกมีจำนวนสมาชิกเท่ากัน คือ 2 สมาชิก “ขวา” (หมายถึงหน้าด้านขวา) และ “ซ้าย” (หมายถึงหน้าด้านซ้าย) จะได้ว่า จำนวนวิธีการจัดเรียงลำดับสมาชิกในแต่ละบล็อก โดยให้สมาชิกตัวแรกได้รับการรักษาด้วยยา X และ สมาชิกตัวที่สองได้รับการรักษาด้วยยา Y มีทั้งหมด 2 วิธี คือ

- 1) {ขวา, ซ้าย} หมายถึง หน้าด้านขวาได้รับยา X, หน้าด้านซ้ายได้รับยา Y
- 2) {ซ้าย, ขวา} หมายถึง หน้าด้านซ้ายได้รับยา X, หน้าด้านขวาได้รับยา Y

3.6.7.3 กำหนดรหัส “1” และ “2” โดยกำหนดให้

1. “1” = { ขวา, ซ้าย }
2. “2” = { ซ้าย, ขวา }

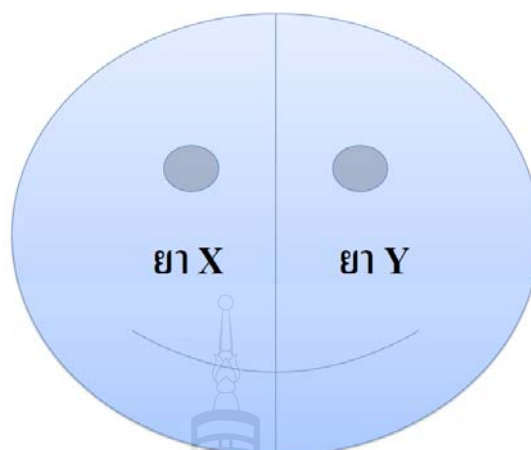
3.6.7.4 สุ่มเลือกว่าในแต่ละบล็อก จะได้รับรหัส “1” หรือ “2” ด้วยวิธีสุ่มอย่างง่าย (Simple Randomization) โดยใช้คอมพิวเตอร์ช่วยในการสุ่ม ด้วยวิธีการดังนี้

1. สร้างอันดับเลขสุ่ม 100 อันดับ (Random sequence number) จากตัวเลข 1-100

จาก Website : <http://www.random.org/sequences/>

2. นำตัวเลข 34 อันดับแรกมา โดยถือเป็นตัวแทนของบล็อกที่ 1 ถึง 34 ตามลำดับ
3. พิจารณาตัวเลขในแต่ละอันดับ โดยหากพบว่า
 - 1) ตัวเลขแต่ละอันดับเป็นเลขคี่ ให้แทนตัวเลขคี่นั้นด้วย “1”
 - 2) ตัวเลขแต่ละอันดับเป็นเลขคู่ ให้แทนตัวเลขคู่ นั้นด้วย “2”

3.6.7.5 ผู้สุ่มจะได้ข้อมูลว่าในบล็อกที่ 1 ถึง 34 นั้น แต่ละบล็อกถูกกำหนดด้วย “1” คือ { ขวา , ซ้าย} หรือ “2” คือ { ซ้าย, ขวา } ทำให้ทราบแล้วว่าใบหน้าแต่ละข้างของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละคน ได้รับยา X หรือ ยา Y ดังรูป (ภาพที่ 3.2, 3.3)

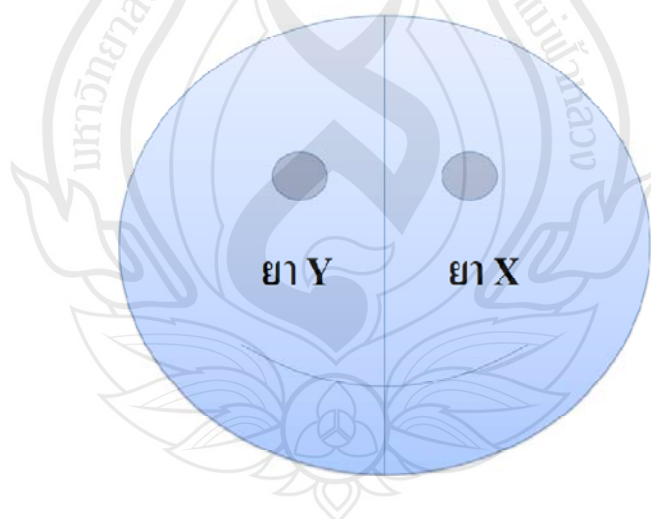


ภาพที่ 3.2 การทาครีม ตามแบบบล็อกที่ “1”

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยกลุ่มที่จับได้ตัวยา X ทาหน้าซีกขวา

ตอนเช้า : ให้ทาครีม X ที่ใบหน้าซีกขวา และครีม Y ที่ใบหน้าซีกซ้าย

ตอนก่อนนอน: ให้ทาครีม X ที่ใบหน้าซีกขวา และครีม Y ที่ใบหน้าซีกซ้าย



ภาพที่ 3.3 การทาครีม ตามแบบบล็อกที่ “2”

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยกลุ่มที่จับได้ตัวยา Y ทาหน้าซีกขวา

ตอนเช้า : ให้ทาครีม Y ที่ใบหน้าซีกขวา และครีม X ที่ใบหน้าซีกซ้าย

ตอนก่อนนอน: ให้ทาครีม Y ที่ใบหน้าซีกขวา และครีม X ที่ใบหน้าซีกซ้าย

วิธีทาครีม X และ Y คือ ทวงยาตามข้อนิ้วที่ได้ และปาดครีมให้เสมอชั้นโดยให้ใช้นิ้วด้านขวาทาครีมตลอดที่เขียนว่าขวามือหน้าซีกขวา และให้ใช้นิ้วด้านซ้ายทาครีมกระปุกที่เขียนว่าด้านซ้ายบนหน้าซีกซ้าย โดยใช้เส้นสมมติแบ่งกึ่งกลางใบหน้าเป็นด้านซ้ายและขวา และให้ทาครีมตามขอบเขตที่กำหนดลงบนใบหน้าแต่ละซีกคือ ในแนวตั้งเริ่มจากแนวไรผมบริเวณหน้าผากทาถึงแนวขากรรไกรล่างของใบหน้าแต่ละซีก ในแนวขวางเริ่มจากแนวไรผมหน้ากึ่งหูไปจนถึงเส้นแนวสมมติกึ่งกลางของใบหน้าแต่ละซีก ปริมาณของครีมที่ใช้ต่อข้างคือ 0.75 กรัม

3.6.8 ผู้เข้าร่วมการวิจัยต้องให้ยาต่อไปอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาเวลา 12 สัปดาห์

3.6.9 ครีมที่ได้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับ

3.6.9.1 ครีมครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% ทาครึ่งหน้าในตอนเช้าและก่อนนอน (เลขที่ใบรับจดแจ้ง 10-1-5328316) (ภาพที่ 3.4)

Liposome-encapsulated 4-n-Butylresorcinol 0.1% Cream
Ingredients
Water, Borago Officinalis Seed oil, Arginine, 4-n-Butylresorcinol 0.1% , Dextrin, Lecithin, Sodium Hydroxide, Cetyl alcohol, Glycerin, Isopropyl Pamitate, Butylene Glycol, Carbomer, Mineral Oil, Disodium EDTA

ภาพที่ 3.4 ส่วนประกอบของครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1%

สาเหตุที่เลือกใช้ความเข้มข้นครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% เนื่องจากการศึกษาวิจัยพบว่า ไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล ที่ความเข้มข้น 0.1% เป็นค่าความเข้มข้นต่ำที่สุดที่แนะนำให้ใช้ได้อย่างปลอดภัย และมีประสิทธิภาพการรักษาที่ดี

3.6.9.2 ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ทาครึ่งหน้าในตอนเช้าและก่อนนอน (เลขที่ใบรับจดแจ้ง 10-1-5516296) (ภาพที่ 3.5)

2% Alpha-arbutin Cream
Ingredients
Water, 2% Alpha-arbutin , Sodium Hydroxide, Cetyl alcohol, Glycerin, Isopropyl Pamitate, Butylene Glycol, Carbomer, Mineral Oil, Disodium EDTA

ภาพที่ 3.5 ส่วนประกอบของครีม 2% อัลฟ่าอัลบูติน

สาเหตุที่เลือกใช้ความเข้มข้นของอัลฟ่าอัลบูตินเท่ากับ 2% เนื่องจากความเข้มข้นที่แนะนำให้ใช้สูงสุด (เพื่อเปรียบเทียบว่า เมื่อเอา ครีมไฮโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซินอล 0.1% ความเข้มข้นต่ำสุดที่แนะนำให้ใช้ มาเปรียบเทียบกับ Alpha arbutin ความเข้มข้นสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ให้ใช้ ผลจะเป็นอย่างไร)

โดยขอบเขตที่กำหนดให้ทาครีมของใบหน้าแต่ละซีกคือ ในแนวตั้งเริ่มจากแนวไรผมบริเวณหน้าผากทาลงมาถึงแนวขากรรไกรล่างของใบหน้าแต่ละซีก ในแนวขวางเริ่มจากแนวไรผมหน้ากกหูไปจนถึงเส้นแนวสมมุติถึงกลางของใบหน้าแต่ละซีก ปริมาณของครีมที่ใช้ต่อข้างคือ 0.75 กรัม

3.6.9.3 สบู่ล้างหน้า

3.6.10 แนะนำผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ให้ใช้ครีมหรือผลิตภัณฑ์อื่น ๆ เช่น ครีมลบเลือนริ้วรอย, ครีมที่มีส่วนผสมของสารที่ทำให้ผิวขาว และให้หลีกเลี่ยงแสงแดดตามคำแนะนำช่วงที่ทำการวิจัยด้วย หากเกิดการระคายเคืองต้องหยุดยาลทันที

3.7 การติดตามผลการรักษา

3.7.1 การประเมินความเข้มของเม็ดสีโดย เครื่อง Mexameter MX18 ได้เป็นค่า Mean melanin index ทำการประเมินก่อนการรักษาและสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และ 14 ตามลำดับ โดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย

3.7.2 ภาพถ่ายจากกล้องถ่ายภาพวิเซีย (VISIA®) โดยถ่ายภาพก่อนการรักษาและสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และ 14 ตามลำดับ

3.7.3 การประเมินผลข้างเคียงโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมการวิจัยในสัปดาห์ที่ 4, 8, และ 12 ตามลำดับ

3.7.4 ประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 โดย คะแนนความพึงพอใจในการรักษา (Global satisfactory) การประเมินความพอใจในการรักษา จะมีค่าตั้งแต่ -1 ถึง +4 โดยเทียบกับรูปก่อนเข้าร่วมทำการวิจัย, สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยกำหนดให้

คะแนน -1	=	แย่ลง
คะแนน 0	=	ไม่ได้ผล
คะแนน +1	=	ดีขึ้นน้อยมาก (1-25%)
คะแนน +2	=	ดีขึ้นน้อย (26-50%)
คะแนน +3	=	ดีขึ้นปานกลาง (51-75%)
คะแนน +4	=	ดีขึ้นมาก (76-100%)

3.8 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

3.8.1 แพทย์ผู้วิจัยจะเป็นผู้เก็บข้อมูล ถ่ายภาพ ตรวจวัดระดับของสีผิว และวัดปริมาณเม็ดสี ด้วยเครื่อง Mexameter MX18

3.8.2 บันทึกข้อมูลที่ได้ลงในแบบฟอร์ม และคอมพิวเตอร์ โดยบันทึกข้อมูลต่าง ๆ ดังนี้

3.8.2.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่

1. อายุ อาชีพ ที่อยู่ สถานภาพสมรส
2. ประวัติปัจจัยเสี่ยงที่อาจจะกระตุ้นให้เม็ดสีเพิ่มขึ้น: การตั้งครรภ์, การใช้ฮอร์โมน, การสัมผัสแสงแดด
3. ลักษณะสีผิว (Skin Type)

3.8.3 เก็บค่าความเข้มของสีผิว (Mean Melanin Index) ที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 18 ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 และ 14 ตามลำดับ

3.8.4 ความพึงพอใจในการรักษา จากการประเมินความพึงพอใจในการเปลี่ยนแปลงของสีผิว โดยผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ 2 ท่าน ในสัปดาห์ที่ 12 โดยเปรียบเทียบกับภาพถ่ายก่อนการรักษา

3.8.5 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เช่น ผิวหนังแดง แสบ ลอก คัน เป็นต้น โดยผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ผู้วิจัยในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 ตามลำดับ

3.9 การประเมินผล

3.9.1 วัดค่า Mean Melanin Index ก่อนและหลังการรักษาโดยใช้เครื่อง Mexameter MX18 โดยแพทย์ที่ทำการวิจัย

3.9.2 ประเมินภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยแพทย์ที่วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัย

3.9.3 ประเมินความพึงพอใจในการรักษาโดยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย 2 ท่าน และผู้เข้าร่วมวิจัย

3.10 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลจะได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และบันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS[®] จากนั้นนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติดังนี้

3.10.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ความถี่ ค่าสูงสุด ต่ำสุด และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.10.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ ก่อนและหลังการทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษา, สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 14 ตามลำดับโดย

3.10.2.1 ข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Paired t-test

3.10.2.2 ข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Wilcoxon Match Pair sign rank test

3.10.3 เปรียบเทียบความแตกต่างค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ ระหว่างการทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับ การทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษา, สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 14 ตามลำดับโดย

3.10.3.1 ข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Paired t-test

3.10.3.2 ข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Wilcoxon Match Pair sign rank test

3.10.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของผู้ป่วย (Global Satisfactory) และจากการประเมินความพึงพอใจในการรักษาของแพทย์ (Global Evaluation) ระหว่างการทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับ การทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาที่สัปดาห์ที่ 12 โดย

3.10.4.1 ข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Paired t-test

3.10.4.2 ข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Wilcoxon Match Pair sign rank test

3.10.5 ประเมินภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาโดยพิจารณาว่ามีนัยสถิติต่อเมื่อมีค่า $p < 0.05$

3.11 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ในการศึกษาวิจัยนี้ดำเนินการตามหลักเกณฑ์ของการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice) ซึ่งถือเป็นมาตรฐานสากลด้านจริยธรรมและวิชาการสำหรับการใช้วางรูปแบบการทำการวิจัยในมนุษย์ ซึ่งเป็นการรับประกันว่าสิทธิ ความเป็นส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการคุ้มครองตามคำประกาศของเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki)

3.12 ปัญหาทางด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

3.12.1 ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจในวัตถุประสงค์ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในงานวิจัย รวมถึงวิธีการวิจัย และให้ความยินยอมก่อนเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจ

3.12.2 ก่อนการให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทาครีมบนใบหน้า ทางผู้ทำการวิจัยได้ทำการทดสอบการเกิดอาการระคายเคือง และการเกิดผื่นแพ้สัมผัส โดยการทา Patch test บริเวณแผ่นหลังของผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน

3.12.3 จากการค้นคว้าหาข้อมูลเพิ่มเติมพบว่าครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% กับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เป็นสารที่มีความปลอดภัยสูง มีการใช้อย่างแพร่หลาย มีการศึกษาวิจัยเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิผลในมนุษย์มาก่อนแล้ว ไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรงใด ๆ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ

3.12.3.1 อาการระคายเคืองของผิวหนังบริเวณที่สัมผัสสาร สามารถหายได้เอง หรือหากมีอาการรุนแรงก็สามารถรักษาได้ด้วยการทายากลุ่มลดการอักเสบที่ผิวหนัง (0.02% Triamcinolone cream) โดยผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้จัดเตรียมยาให้ทั้งหมดโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ

3.12.3.2 อาจมีสีผิวไม่สม่ำเสมอ อาจเกิดจากการทายาที่ไม่ถูกวิธี หรือสัมผัสแสงแดดจัดทำให้เกิดอาการนี้ได้ แต่อาการจะดีขึ้นได้เองหลังหยุดยา หรือหากไม่ดีขึ้นสามารถรักษาด้วยการใช้ยา

ทาปรับสีผิว (2% Hydroquinone cream) ทาเพื่อให้สีผิวมีความสม่ำเสมอได้ โดยผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้จัดเตรียมยาให้ทั้งหมดโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ

3.12.3.3 จากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมดไม่พบ อาการข้างเคียงร้ายแรงอย่างอื่น

1. ถ้าหากผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดผลข้างเคียงหรือต้องการออกจากการศึกษา สามารถออกจากการศึกษาได้ทันที

2. หากเกิดผลข้างเคียงผู้ทำการวิจัยจะรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่มีผลสืบเนื่องจากการวิจัยนี้

3. ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ แต่ข้อมูลอาจถูกเปิดเผยต่อสาธารณะเพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมวิจัย

3.13 ข้อจำกัดในการทำวิจัย

3.13.1 ข้อจำกัดด้านประชากรและตัวอย่าง

3.13.2 ข้อจำกัดในเรื่องเวลาที่ใช้ในการทำวิจัย

3.13.3 ข้อจำกัดด้านพื้นที่

3.14 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัย

3.14.1 ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจได้รับ ปัจจัยที่มีผลต่อการดีขึ้นหรือแย่ลงของสีผิว เช่น แสงแดดทั้งโดยตั้งใจและไม่ตั้งใจ แก้ไขโดยการอธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจและยินยอมที่จะปฏิบัติตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด

3.14.2 จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอาจไม่พอ

3.14.3 ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจไม่มาตามนัด

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Study) ในครั้งนี้ มีจุดประสงค์เพื่อทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวน้ำขาวในอาสาสมัครชาวไทย โดยการวิเคราะห์ข้อมูลนั้นผู้วิจัยได้แบ่งออกเป็น 8 ส่วนดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา
2. ข้อมูลผลการรักษาของอาสาสมัครแต่ละคน
3. การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ ก่อนและหลังการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษา, สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 14 ตามลำดับ
4. การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ ก่อนและหลังการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษา, สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 14 ตามลำดับ
5. การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์จากการรักษาด้วยการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดทายา 2 สัปดาห์
6. การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยจากคะแนนความพึงพอใจในการรักษา (Global Satisfactory) ระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา
7. การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของแพทย์ (Global evaluation) จากคะแนนความพึงพอใจโดยรวมตลอดการรักษาระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา
8. การประเมินภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาโดยพิจารณาว่าไม่นัยสถิติต่อเมื่อมีค่า $p < 0.05$

4.1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

ข้อมูลประชากรศาสตร์ การวิจัยในครั้งนี้ มีจุดประสงค์เพื่อทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอร์ซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย ได้คำนวณจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนอย่างน้อย 28 ราย แต่เนื่องจากการติดตามผลการวิจัยสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 ตามลำดับ จึงเกิด patient loss follow up 20% ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมดที่คำนวณได้ ดังนั้นจึงใช้ตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้ทั้งสิ้นจำนวน 34 ราย โดยแบ่งข้างในการทายาบนใบหน้าแต่ละข้างดังนี้

1. ใบหน้าครึ่งซีกข้างหนึ่งจะทาด้วยครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอร์ซินอล 0.1%

2. ใบหน้าครึ่งซีกข้างหนึ่งจะทาด้วยครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

มีผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนทั้งหมด 32 ราย ถอนตัวออกจากการวิจัยก่อนสิ้นสุดงานวิจัย 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.25 ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มาตรวจติดตามผลการวิจัยครบทั้ง 14 สัปดาห์ มีจำนวนทั้งหมด 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.75 โดยมีรายละเอียดลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยดังนี้ (ตารางที่ 4.1)

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

รายการ	ผู้เข้าร่วมวิจัย (n=30)	
	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	4	13.33
หญิง	26	86.67
อายุ		
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	29.77 $\pm$ 6.52 ปี	
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	20 - 51	
อาชีพ		
พนักงานบริษัท	28	93.33
แม่บ้าน	2	6.67

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

รายการ	ผู้เข้าร่วมวิจัย (n=30)	
	จำนวน	ร้อยละ
ระยะเวลาการสัมผัสแสงแดดช่วง 10.00-16.00 น.		
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	32.83 $\pm$ 9.80	นาที
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	15 - 60	
สีผิวตาม Fizpatrick skin type		
Type 3	19	63.33
Type 4	10	33.33
Type 5	1	3.33
ประวัติโรคประจำตัว		
ภูมิแพ้	1	3.33
ประวัติการรักษามาก่อน		
ทาครีมปรับผิวขาว	12	40.00
ทำเลเซอร์ปรับผิวขาว	7	23.33
ทำทรีทเมนต์ปรับผิวขาว	6	20.00
ประวัติยาหรือวิตามินที่ทานประจำ		
ไม่มี	22	73.33
มี	8	26.67
ปัจจัยกระตุ้นการสร้างเม็ดสี		
แสงแดด	30	100.00

4.1.1 เพศ

จำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยจนจบโครงการนี้แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 4 คน โดยคิดเป็นร้อยละ 13.33 และเพศหญิงจำนวน 26 คน โดยคิดเป็นร้อยละ 86.67

4.1.2 อายุ

อายุโดยเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งนี้เท่ากับ 29.77 ± 6.52 ปี โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่อายุน้อยที่สุดคือ 20 ปี โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่อายุมากที่สุดคือ 51 ปี

4.1.3 อาชีพ

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาชีพเป็นพนักงานบริษัทมากที่สุดรวม 28 คน คิดเป็นร้อยละ 93.33 และ รองลงมาคืออาชีพเป็นแม่บ้านรวม 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.67

4.1.4 ระยะเวลาสัมผัสกับแสงแดดช่วงเวลา 10.00- 16.00

ระยะเวลาสัมผัสแสงแดดช่วงเวลา 10.00-16.00 เฉลี่ย 32.83 ± 9.80 นาที ระยะเวลาที่น้อยที่สุด ที่สัมผัสกับแสงแดดคือ 15 นาที นานที่สุดที่สัมผัสกับแสงแดดคือ 60 นาที

4.1.5 สีผิวตาม Fitzpatrick Skin Type

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีสีผิวตาม Fitzpatrick skinphototype ชนิดที่ 3 จำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 63.33 ชนิดที่ 4 จำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 33.33 และชนิดที่ 5 จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 3.33

4.1.6 ประวัติโรคประจำตัว

ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่มีประวัติโรคประจำตัว มีจำนวน 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 96.67 และผู้เข้าร่วม วิจัยที่มีโรคประจำตัวมี 1 ราย เป็นโรคภูมิแพ้ คิดเป็นร้อยละ 3.33

4.1.7 ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน

ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนเคยรับการรักษาปรับสภาพผิวขาวมาก่อนวิธีที่ใช้มากที่สุดคือการทาครีม ปรับผิวขาว 12 คน คิดเป็นร้อยละ 40 เคยทำเลเซอร์ปรับสภาพผิวขาว 7 คน คิดเป็นร้อยละ 23.33 และ เคยทำทรีทเมนต์ปรับผิวขาว 6 คน คิดเป็นร้อยละ 20

4.1.8 ยาหรือวิตามินที่ทานประจำ

ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ 22 คน คิดเป็นร้อยละ 73.33 ไม่ได้ทานยาหรือวิตามินเป็นประจำ ผู้เข้าร่วมวิจัยอีก 8 คน คิดเป็นร้อยละ 26.67 ทานยาหรือวิตามิน โดยแบ่งเป็นทานวิตามินอย่างเดียว 7 คน คิดเป็นร้อยละ 23.34 และทานยารักษาโรคประจำตัวร่วมกับวิตามิน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 3.33

4.1.9 ปัจจัยกระตุ้นเม็ดสี

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 30 คน คิดเป็นร้อยละ 100 มีปัจจัยกระตุ้นการสร้างเม็ดสี คือแสงแดด

4.2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ ก่อนและหลังการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

ตารางที่ 4.2 ผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ Mean melanin index ในสัปดาห์ต่าง ๆ ระหว่างช่วงที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1%

บริเวณที่ศึกษาแบ่งตาม ช่วงเวลา	Mean Melanin Index	
	2% Alpha arbutin (n=30)	0.1% Butylresorcinol (n=30)
	Mean±S.D.	Mean±S.D.
1. บริเวณหน้าผาก		
ก่อนการรักษา	265.72±60.61	269.44±62.82
สัปดาห์ที่ 4	259.21±60.25	261.34±63.79
สัปดาห์ที่ 8	251.50±60.44	248.91±64.61
สัปดาห์ที่ 12	241.93±59.52	234.69±64.89
หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	245.03±59.84	242.64±67.86
2. บริเวณแก้ม		
ก่อนการรักษา	203.90±47.63	205.05±48.54
สัปดาห์ที่ 4	195.72±47.65	197.17±48.55
สัปดาห์ที่ 8	188.55±46.59	185.17±48.85
สัปดาห์ที่ 12	179.33±45.88	167.80±48.76
หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	182.27±46.61	171.63±48.63

หมายเหตุ. p-value compared between 2 groups with paired t-test, *Significant at $p < 0.05$

ตารางที่ 4.3 ผลวิเคราะห์ความแตกต่างของ Mean melanin index ในสัปดาห์ต่าง ๆ เทียบกับก่อนการรักษาในข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2%vและครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1%

บริเวณที่ศึกษาแบ่งตามช่วงเวลา	Mean Melanin Index		
	Paired difference	S.D.	p-value
1. บริเวณหน้าผาก			
1) 2% Alpha arbutin			
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 4	6.51	3.51	< 0.001*
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 8	14.22	5.80	< 0.001*
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 12	23.79	8.07	< 0.001*
ก่อนการรักษา - หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	20.69	7.77	< 0.001*
2) 0.1% Butylresorcinol			
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 4	8.10	2.69	< 0.001*
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 8	20.53	5.94	< 0.001*
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 12	34.75	7.39	< 0.001*
ก่อนการรักษา - หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	26.80	19.77	< 0.001*
2. บริเวณแก้ม			
1. 2% Alpha arbutin			
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 4	8.17	5.56	< 0.001*
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 8	15.34	7.18	< 0.001*
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 12	24.57	9.18	< 0.001*
ก่อนการรักษา - หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	21.63	9.42	< 0.001*
2. 0.1% Butylresorcinol			
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 4	7.89	2.12	< 0.001*
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 8	19.89	4.56	< 0.001*
ก่อนการรักษา - สัปดาห์ที่ 12	37.25	7.84	< 0.001*
ก่อนการรักษา - หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	33.42	7.13	< 0.001*

หมายเหตุ. p-value compared between 2 groups with paired t-test, *Significant at $p < 0.05$

จากตารางที่ 4.3 แสดงให้เห็นว่าด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% มีการลดลงของเมลานินที่บริเวณหน้าผากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 14 โดยลดลง 6.51 ± 3.51 , 14.22 ± 5.80 , 23.79 ± 8.07 , 20.69 ± 7.77 ตามลำดับ กำหนด P-value < 0.05 และมีการลดลงของเมลานินที่บริเวณแก้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 14 โดยลดลง 8.17 ± 5.56 , 15.34 ± 7.18 , 24.57 ± 9.18 , 21.63 ± 9.42 ตามลำดับ กำหนด P-value < 0.05

ส่วนด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% มีการลดลงของเมลานินที่บริเวณหน้าผากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 14 โดยลดลง 8.10 ± 2.69 , 20.53 ± 5.94 , 34.75 ± 7.39 , 26.80 ± 19.77 ตามลำดับ กำหนด P-value < 0.05 และมีการลดลงของเมลานินที่บริเวณแก้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 14 โดยลดลง 7.89 ± 2.12 , 19.89 ± 4.56 , 37.25 ± 7.84 , 33.42 ± 7.13 ตามลำดับ กำหนด P-value < 0.05

4.3 การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ ก่อนและหลังการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษา, สัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 14 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.4 ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของ Mean melanin index ในสัปดาห์ต่าง ๆ ระหว่างข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1%

บริเวณที่ศึกษาแบ่งตามช่วงเวลา	Mean Melanin Index		
	Paired difference	S.D.	p-value
1. บริเวณหน้าผาก			
ก่อนการรักษา	-3.72	14.32	0.165
สัปดาห์ที่ 4	-2.13	15.70	0.463
สัปดาห์ที่ 8	2.59	16.39	0.394

ตารางที่ 4.4 (ต่อ)

บริเวณที่ศึกษาแบ่งตามช่วงเวลา	Mean Melanin Index		
	Paired difference	S.D.	p-value
สัปดาห์ที่ 12	7.24	16.30	0.021*
หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	2.34	22.12	0.559
2. บริเวณแก้ม			
ก่อนการรักษา	-1.16	15.95	0.694
สัปดาห์ที่ 4	-1.44	17.67	0.658
สัปดาห์ที่ 8	3.39	16.55	0.272
สัปดาห์ที่ 12	11.53	17.33	0.001*
หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	10.63	16.85	0.002*

หมายเหตุ. p-value compared between 2 groups with paired t-test, *Significant at $p < 0.05$

จากตารางที่ 4.4 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซินอล 0.1% บริเวณหน้าผากก่อนการรักษา, ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ในสัปดาห์ที่ 12 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า P-value < 0.05 และค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซินอล 0.1% บริเวณแก้มก่อนการรักษา, ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ในสัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 14 (หลังหยุดยา 2 สัปดาห์) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า P-value < 0.05

4.4 การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์จากการรักษาด้วยการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ สัปดาห์ที่ 12 และ หลังหยุดทายา 2 สัปดาห์

ตารางที่ 4.5 ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของ Mean Melanin Index หลังจากหยุดทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เทียบกับในสัปดาห์ที่ 12

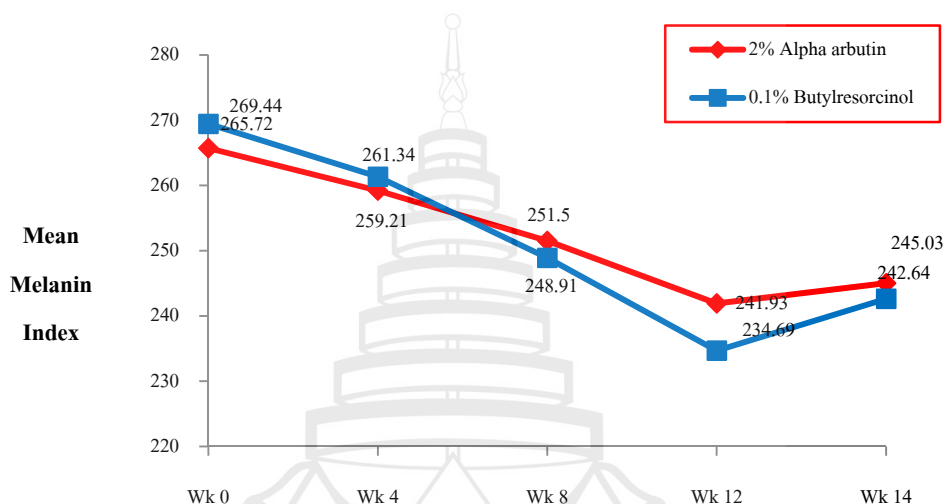
คู่ที่เปรียบเทียบ	Paired difference	S.D.	p-value
1. บริเวณหน้าผาก			
Arbutin: ในสัปดาห์ที่ 12 - หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	-3.10	1.52	< 0.001*
Butyl: ในสัปดาห์ที่ 12 - หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	-7.90	18.88	0.028*
2. บริเวณแก้ม			
Arbutin: ในสัปดาห์ที่ 12 - หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	-2.94	2.46	< 0.001*
Butyl: ในสัปดาห์ที่ 12 - หลังหยุดทา 2 สัปดาห์	-3.83	2.51	< 0.001*

หมายเหตุ. p-value compared between 2 groups with paired t-test, *Significant at $p < 0.05$

จากตารางที่ 4.5 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% บริเวณหน้าผากที่สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) มีค่า -3.10 ± 1.52 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า $P\text{-value} < 0.05$ และค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% บริเวณแก้มที่สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) มีค่า -2.94 ± 2.46 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า $P\text{-value} < 0.05$

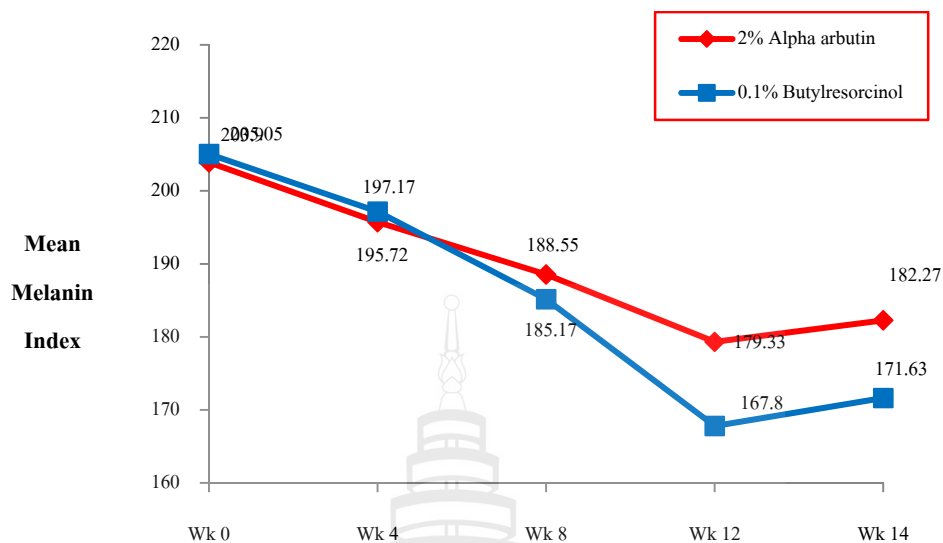
ส่วนค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% บริเวณหน้าผากที่สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) มีค่า -7.90 ± 18.88 โดยมีความแตกต่างกัน

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า P- value < 0.05 และค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% บริเวณแก้มที่สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) มีค่า -3.83 ± 2.51 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า P- value < 0.05



ภาพที่ 4.1 เปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index บริเวณหน้าผากในสัปดาห์ต่าง ๆ ในข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1%

จากภาพที่ 4.1 ซึ่งเป็นกราฟเส้นแสดงเปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index บริเวณหน้าผากในสัปดาห์ต่าง ๆ ในข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% จะเห็นได้ว่าการลดลงอย่างต่อเนื่องของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของทั้งสองข้างหลังได้รับการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และมีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) บนใบหน้าทั้งสองข้าง ณ สัปดาห์ที่ 14 (หลังหยุดทายา 2 สัปดาห์)



ภาพที่ 4.2 เปรียบเทียบค่า Mean melanin index บริเวณแก้มในสัปดาห์ต่าง ๆ ในช้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรสอร์ซินอล 0.1%

จากภาพที่ 4.2 ซึ่งเป็นกราฟเส้นแสดงเปรียบเทียบค่า Mean Melanin Index บริเวณแก้มในสัปดาห์ต่าง ๆ ในช้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรสอร์ซินอล 0.1% จะเห็นได้ว่าการลดลงอย่างต่อเนื่องของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของทั้งสองช้างหลังได้รับการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และมีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) บนใบหน้าทั้งสองช้าง ณ สัปดาห์ที่ 14 (หลังหยุดทายา 2 สัปดาห์)

4.5 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยจากคะแนนความพึงพอใจในการรักษา (Global Satisfactory) ระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

ประเมินผลโดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม ผลการรักษาให้ตอบหลังจากรักษาครบ 12 อาทิตย์

ตารางที่ 4.6 ผลแจกแจงจำนวนความถี่ของคะแนนความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยหลังการทายาทั้งสองกลุ่มในสัปดาห์ที่ 12

หมายเลขผู้เข้าร่วมวิจัย	คะแนนความพึงพอใจ (ร้อยละ) (n=30)	
	2% Alpha arbutin	0.1% Butylresorcinol
4 = ดีขึ้นมาก	1 (3.3)	2 (6.7)
3 = ดีขึ้นปานกลาง	5 (16.7)	25 (83.3)
2 = ดีขึ้นน้อย	22 (73.3)	3 (10.0)
1 = ดีขึ้นน้อยมาก	2 (6.7)	-
0 = ไม่ได้ผล	-	-
-1 = แย่ลง	-	-
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	2.17 $\pm$ 0.59	2.97 $\pm$ 0.41
ค่ามัธยฐาน (ต่ำสุด-สูงสุด)	2 (1-4)	3 (2-4)
p-value	< 0.001	

หมายเหตุ. p-value compared between 2 groups with Wilcoxon Signed Ranks test, *Significant at $p < 0.05$

จากตารางที่ 4.6 พบว่าในสัปดาห์ที่ 12 ไม่มีอาสาสมัครคนใดประเมินความพึงพอใจในการปรับผิวขาวอยู่ที่ระดับแย่ลง และไม่ได้ผลทั้งด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% ในช่วงที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อาสาสมัครประเมิน

อยู่ที่ระดับดีขึ้นน้อยมาก 2 คน (ร้อยละ 6.7) ระดับดีขึ้นน้อย 22 คน (ร้อยละ 73.3) ระดับดีขึ้นปานกลาง 5 คน (ร้อยละ 16.7) ระดับดีขึ้นมาก 1 คน (ร้อยละ 3.33) ส่วนในช่วงที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% อาสาสมัครประเมินอยู่ที่ระดับระดับดีขึ้นน้อย 3 คน (ร้อยละ 10) ดีขึ้นปานกลาง 25 คน (ร้อยละ 83.33) และระดับดีขึ้นมาก 2 คน (ร้อยละ 6.7%) ค่ามัธยฐานของความพึงพอใจในด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% มีค่าเท่ากับ 3 ซึ่งมากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% ที่มีค่ามัธยฐานของความพึงพอใจเท่ากับ 2 และค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% มากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.97 ± 0.41 และ 2.17 ± 0.59 ตามลำดับ ที่ $p\text{-value} < 0.001$)

4.6 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของแพทย์ (Global Evaluation) จากคะแนนความพึงพอใจโดยรวมตลอดการรักษาระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

ประเมินผลโดยแพทย์ซึ่งประเมินผลโดยรวมตลอดการรักษาโดยดูจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษา

ตารางที่ 4.7 การเปรียบเทียบผลคะแนนจากการประเมินโดยรวมโดยแพทย์ในสัปดาห์ที่ 12 ระหว่างช่วงที่ทาครีมที่มีส่วนประกอบของอัลฟ่าอัลบูติน 2% และไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1%

	2% Alpha arbutin (n=30)			0.1% Butylresorcinol (n=30)			p-value
	Median	Mean	S.D.	Median	Mean	S.D.	
	(Min-Max)			(Min-Max)			
ผลคะแนนจากการประเมินโดยแพทย์	2 (1-4)	2.17	0.65	3 (2-4)	3.00	0.45	< 0.001*

หมายเหตุ. p-value compared between 2 groups with Wilcoxon Signed Ranks test, *Significant at $p < 0.05$

จากตารางที่ 4.7 พบว่าการประเมินผลโดยแพทย์ซึ่งประเมินผลโดยรวมตลอดการรักษาโดยดูจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 12 ในข้างที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% ค่ามัธยฐานจากแพทย์ทั้ง 3 ท่านที่ประเมินมีค่าเท่ากับ 3 ซึ่งมากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% ซึ่งมีค่ามัธยฐานจากแพทย์ทั้ง 3 ท่านที่ประเมินมีค่าเท่ากับ 2 และค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% มีค่ามากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3 ± 0.45 และ 2.17 ± 0.65 ตามลำดับ ที่ $p\text{-value} < 0.001$)

4.7 การประเมินภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ หลังการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2%

ตารางที่ 4.8 ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1%

	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
หลังการทายา 1 เดือน				
ไม่มี	29	96.67	28	93.33
มี	1(แห้ง)	3.33	2(แดง1,ลอก1)	6.67
หลังการทายา 2 เดือน				
ไม่มี	30	100.00	30	100.00
มี	0	0.00	0	0.00
หลังการทายา 3 เดือน				
ไม่มี	29	96.67	30	100.00
มี	1(ลอก)	3.33	0	0.00

หมายเหตุ. ผลข้างเคียงคำนวณ McNemar test for significance of changes ได้ $p\text{-value} = 1.000$

จากตารางที่ 4.8 พบว่าภาวะแทรกซ้อนของการรักษาโดยการทาครีมของไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% รวมทั้งหมด 4 ราย โดยที่ 4 สัปดาห์ หลังการรักษาพบว่าภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด 3 ราย โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัย 1 ราย มีอาการผิวหนังแห้งเล็กน้อย บนใบหน้าด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% คิดเป็นร้อยละ 3.33 และมีผู้เข้าร่วมวิจัย 2 ราย มีอาการผิวหนังแห้งเล็กน้อย 1 ราย และผิวดอกเล็กน้อย 1 รายบนใบหน้าด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% คิดเป็นร้อยละ 6.67 อาการระคายเคืองดังกล่าวหายไปเองทั้งสองข้าง

ที่ 8 สัปดาห์ไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ บนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง และที่ 12 สัปดาห์พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัย 1 ราย มีอาการผิวดอกเล็กน้อยบนใบหน้าด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% คิดเป็นร้อยละ 3.33 อาการระคายเคืองดังกล่าวหายไปเอง และไม่พบภาวะแทรกซ้อนใด ๆ บนใบหน้าด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% ซึ่งการวิจัยครั้งนี้ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงใด ๆ บนใบหน้าทั้งสองด้าน เมื่อทำการวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นทั้งจากใบหน้าข้างที่รักษาโดยการทาครีมของไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% โดยใช้การวิเคราะห์ทางสถิติด้วย McNemar test for significance of changes ได้ $p\text{-value} = 1.000$ จึงสรุปผลได้ว่าภาวะแทรกซ้อนของการรักษาโดยการทาครีมของไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า $P\text{-value} > 0.05$

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Study) ในครั้งนี้ มีจุดประสงค์เพื่อทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างการทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวน้ำขาวในอาสาสมัครชาวไทย โดยการอภิปรายสรุปผลข้อมูลนั้นผู้วิจัยได้แบ่งออกเป็น 5 ส่วน ดังต่อไปนี้

1. อภิปรายข้อมูลทั่วไป
2. อภิปรายผลการทดลอง
3. ความพึงพอใจในการรักษา
4. ผลข้างเคียงของการรักษา
5. อภิปรายสรุป
6. ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไป

มีผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษานี้ มีจำนวนทั้งหมด 32 ราย ถอนตัวออกจากการวิจัยก่อนสิ้นสุดงานวิจัย 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.25 ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มาตรวจติดตามผลการวิจัยครบทั้ง 14 สัปดาห์ มีจำนวนทั้งหมด 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.75 โดยมีจำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นเพศชายจำนวน 4 คน โดยคิดเป็นร้อยละ 13.33 และเพศหญิงจำนวน 26 คน โดยคิดเป็นร้อยละ 86.67

อายุโดยเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งนี้เท่ากับ 29.77 ± 6.52 ปี โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่อายุน้อยที่สุดคือ 20 ปี โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่อายุมากที่สุดคือ 51 ปี

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาชีพเป็นพนักงานบริษัทมากที่สุดรวม 28 คน คิดเป็นร้อยละ 93.33 และ รองลงมาคือมีอาชีพเป็นแม่บ้านรวม 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.67 ซึ่งตรงตามกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการที่ต้องการเพื่อลดปัจจัยก่อกวน

ระยะเวลาสัมผัสแสงแดดช่วงเวลา 10.00-16.00 เฉลี่ย 32.83 ± 9.80 นาที นาที ระยะเวลาที่น้อยที่สุดที่สัมผัสกับแสงแดดคือ 15 นาที นานที่สุดที่สัมผัสกับแสงแดดคือ 60 นาที

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีสีผิวตาม Fitzpatrick Skinphototype ชนิดที่ 3 จำนวนมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 63.33 รองลงมาชนิดที่ 4 คิดเป็นร้อยละ 33.33 และชนิดที่ 5 น้อยที่สุด คิดเป็นร้อยละ 3.33 โดยไม่มีสีผิวตาม Fitzpatrick Skinphototype ชนิดที่ 1, 2 และ 6 เลย

ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่มีประวัติโรคประจำตัว มีจำนวน 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 96.67 และผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีโรคประจำตัวมี 1 ราย เป็นโรคภูมิแพ้ คิดเป็นร้อยละ 3.33

ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนเคยได้รับการรักษาปรับสภาพผิวขาวมาก่อน วิธีที่ใช้มากที่สุดคือการทาครีมปรับผิวขาว 12 คน คิดเป็นร้อยละ 40 เคยทำเลเซอร์ปรับสภาพผิวขาว 7 คน คิดเป็นร้อยละ 23.33 และเคยทำทรีทเมนต์ปรับผิวขาว 6 คน คิดเป็นร้อยละ 20

ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ 22 คน คิดเป็นร้อยละ 73.33 ไม่ได้ทานยาหรือวิตามินเป็นประจำ ผู้เข้าร่วมวิจัยอีก 8 คน คิดเป็นร้อยละ 26.67 ทานยาหรือวิตามิน โดยแบ่งเป็นทานวิตามินอย่างเดียว 7 คน คิดเป็นร้อยละ 23.34 และทานยารักษาโรคประจำตัวร่วมกับวิตามิน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 3.33

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 30 คน คิดเป็นร้อยละ 100 มีปัจจัยกระตุ้นการสร้างเม็ดสีคือ แสงแดด ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบผลที่ได้จากวิจัยครั้งนี้กับการศึกษาในปีคริสต์ศักราช 2010 ของ Huh and other (2010a) ซึ่งได้ทำการศึกษาศรีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) ในการรักษาฝ้าเทียบกับ vehicle ทำการศึกษาช่วงระหว่างเดือนกรกฎาคมถึงตุลาคม ในผู้หญิงเกาหลี 23 ราย อายุเฉลี่ย 40.7 ± 5.4 ปี (ช่วงอายุ 32-50) ปีเป็นเวลา 8 สัปดาห์แบบแบ่งครึ่งหน้า เปรียบเทียบกับครีม vehicle วัดค่า Melanin Index ด้วยเครื่อง Mexameter MX18 ซึ่งจะพบว่ามีส่วนที่ใกล้เคียงกันกับงานวิจัยนี้หลายส่วนคือ จำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยของงานวิจัยนี้ที่มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดตลอดการศึกษา 30 ราย เพศหญิงเป็นส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 86.67 และผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุน้อยที่สุดคือ 20 ปี และอายุมากที่สุดคือ 51 ปี ทำการวิจัยแบบแบ่งครึ่งหน้าเหมือนกัน ทำการวิจัยช่วงเวลาใกล้เคียงกัน และใช้ระยะเวลาในการทำวิจัยใกล้เคียงกัน ส่วนเรื่องของสีผิวตาม Fitzpatrick skinphototype จากงานวิจัยของ Huh and other (2010a) ไม่ได้ระบุรายละเอียดไว้แต่เป็นกลุ่มของชาวเอเชียเหมือนกัน ซึ่งอาจมีสีผิวที่ไม่แตกต่างกันมากกับงานวิจัยครั้งนี้

การวิจัยนี้ได้มีการออกแบบรูปแบบของการวิจัย โดยเทียบการรักษา 2 วิธี ซึ่งมีการรักษาแต่ละซีกของใบหน้าในคนเดียวกัน เพราะฉะนั้นลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ต่างกันจะไม่มี ความหมาย เมื่อเทียบค่าเฉลี่ยเมลานินก่อนการรักษาระหว่าง 2 ด้าน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสามารถที่จะนำผลที่ได้จากการวิจัยใน 2 กลุ่ม มาเปรียบเทียบกันได้โดยถือว่าไม่มีปัจจัยพื้นฐานอย่างอื่นมารบกวนผลการวิจัย

5.2 อภิปรายผลการทดลอง

5.2.1 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ (Mean Melanin Index) ที่ได้จากเครื่องเมกซามิเตอร์ในแต่ละข้างก่อนเริ่มการรักษา

เนื่องจากงานวิจัยนี้ได้มีการออกแบบการทาสารสองชนิดในคนคนเดียวกัน ทำการวิจัยแบบแบ่งครึ่งหน้า ดังนั้นต้องคำนึงถึงค่าตั้งต้นของค่าเฉลี่ยเมลานินบนใบหน้าทั้งสองด้านว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยทำการวิเคราะห์ผลทางสถิติด้วย Paired T-test และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับค่าเฉลี่ยเมลานิน แสดงว่าผลการรักษาที่เกิดขึ้นจากการทำการวิจัยในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ได้รับอิทธิพลจากการรักษาที่ทางผู้วิจัยเป็นคนกำหนดขึ้นเท่านั้น และไม่ได้เกิดจากอิทธิพลของความแตกต่างของช่วงก่อนรักษา

เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Huh and other (2010a) เมื่อดูจากค่าเฉลี่ยเมลานินตั้งต้นระหว่างใบหน้าทั้งสองด้านนั้นแตกต่างกันไม่มาก (200.68 ± 38.24 และ 201.13 ± 39.78) แต่ไม่ได้ทำการวิเคราะห์หาความแตกต่างของใบหน้าทั้งสองด้านด้วยการวิเคราะห์ทางสถิติไว้

5.2.2 การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยเมลานินของการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมสารสกัดปอสา 5% เทียบก่อนและหลังการรักษา

การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยเมลานินโดยเปรียบเทียบก่อนการรักษาและหลังการรักษา ด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% มีการลดลงของเมลานินที่บริเวณหน้าผากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 14 โดยลดลง 6.51 ± 3.51 , 14.22 ± 5.80 , 23.79 ± 8.07 , 20.69 ± 7.7 ตามลำดับ กำหนด P-value < 0.05 และมีการลดลงของเมลานินที่บริเวณแก้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 14 โดยลดลง 8.17 ± 5.56 , 15.34 ± 7.18 , 24.57 ± 9.18 , 21.63 ± 9.42 ตามลำดับ กำหนด P-value < 0.05

ส่วนด้านที่ทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซินอล 0.1% มีการลดลงของเมลานินที่บริเวณหน้าผากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 14 โดยลดลง 8.10 ± 2.69 , 20.53 ± 5.94 , 34.75 ± 7.39 , 26.80 ± 19.77 ตามลำดับ กำหนด P-value < 0.05 และมีการลดลงของเมลานินที่บริเวณแก้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาในสัปดาห์ที่ 14 โดยลดลง 7.89 ± 2.12 , 19.89 ± 4.56 , 37.25 ± 7.84 , 33.42 ± 7.13 ตามลำดับ กำหนด P-value < 0.05

โดยทั้งด้านที่ทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ในอาทิตย์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษา 2 อาทิตย์ ในสัปดาห์ที่ 14 มีค่าเฉลี่ยเมลานินลดลงบริเวณหน้าผาก และบริเวณแก้ม เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสามารถวิเคราะห์ได้ว่าการปรับสภาพผิวขาวโดยการทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% มีคุณสมบัติปรับผิวให้ขาวขึ้นได้ สาเหตุที่สีผิวขาวขึ้นได้เนื่องจากสารครีมโลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% และอัลฟาอัลบูติน 2% มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสซึ่งเป็น rate-limiting enzyme ในการสังเคราะห์เมลานิน (Ando et al., 2007)

เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Huh and other (2010a) เมื่อดูจากค่าเฉลี่ยเมลานินของใบหน้าทั้งสองด้านนั้นมียาลดลงจากก่อนการรักษาเช่นกัน แต่การวิเคราะห์หาความแตกต่างของใบหน้าทั้งสองด้านได้ทำการวิเคราะห์ทางสถิติด้วย Student's t-test จึงไม่สามารถนำผลการวิจัยมาเปรียบเทียบกันได้

5.2.3 การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยเมลานินเปรียบเทียบระหว่างการทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยเมลานินเปรียบเทียบระหว่างการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมโลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% พบว่าค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% บริเวณหน้าผากก่อนการรักษา, ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 ผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ในสัปดาห์ที่ 12 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า P-value < 0.05 และค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% บริเวณแก้มก่อนการรักษา, ที่สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 ผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ในสัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 14 (หลังหยุดยา 2 สัปดาห์) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า P-value < 0.05

จากการวิเคราะห์ตามทฤษฎีข้างต้นอาจเป็นไปได้ว่าครีมโลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1% แตกต่างกับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เนื่องจากสารทั้งสองตัวมีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase แบบย้อนกลับได้ และไม่ทำลายเซลล์เมลานโนไซต์ ซึ่งเอนไซม์ Tyrosinase เป็น rate-limiting enzyme ในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน แต่สาร 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอลนั้นยังสามารถยับยั้ง Tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) (Huh et al., 2010a, 2010b; Khemis, Kaiafa, Queille-Roussel, Duteil & Ortonne, 2007; Kim et al., 2005; Kim, Choi et al., 2012; Kim, Park et al., 2012;

Kolbe et al., 2013; Okubo et al., n.d.) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญอีกตัวที่ทำหน้าที่เกี่ยวเนื่องกับการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินเช่นกัน

เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Huh and other (2010a) เมื่อดูจากค่าเฉลี่ยเมลานินของใบหน้าทั้งสองด้านนั้น มีค่าลดลงจากก่อนการรักษา แต่การวิเคราะห์หาความแตกต่างของใบหน้าทั้งสองด้านได้ทำการวิเคราะห์ทางสถิติด้วย Student's t-test จึงไม่สามารถนำผลการวิจัยมาเปรียบเทียบกันได้

5.2.4 การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยเมลานินเปรียบเทียบระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซอร์ซินอล 0.1% และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดทายา 2 สัปดาห์

การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% บริเวณหน้าผากที่สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) มีค่า -3.10 ± 1.52 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า $P\text{-value} < 0.05$ และค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% บริเวณแก้มที่สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) มีค่า -2.94 ± 2.46 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า $P\text{-value} < 0.05$

ส่วนค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซอร์ซินอล 0.1% บริเวณหน้าผากที่สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) มีค่า -7.90 ± 18.88 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า $P\text{-value} < 0.05$ และค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) ของข้างที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซอร์ซินอล 0.1% บริเวณแก้มที่สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 14 พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน (Mean Melanin Index) มีค่า -3.83 ± 2.51 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า $P\text{-value} < 0.05$

กล่าวโดยสรุปคือการกลับการกลับเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเมลานินหลังหยุดทายา พบว่าจากผลการวิจัยทั้งครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% มีการกลับคืนของเม็ดสีทั้งก่อนหลังหยุดทายา 2 สัปดาห์ ซึ่งจากการวิเคราะห์ตามทฤษฎีข้างต้นอาจเป็นเพราะสารทั้งสองตัวคือ สาร 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซอร์ซินอล 0.1% (Huh et al., 2010a, 2010b; Khemis et al., 2007; Kim et al., 2005; Kim, Choi et al., 2012; Kim, Park, et al., 2012; Kolbe et al., 2013; Okubo et al., n.d.) และอัลฟาอัลบูติน 2% (Sarkar et al., 2012) มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase

แบบย้อนกลับได้ และไม่ทำลายเซลล์เมลานโนไซต์จึงมีการกลับการกลับเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเมลานิน หลังหยุดยา ซึ่งงานวิจัยของ Huh and other (2010a) ไม่ได้ทำการศึกษาในส่วนนี้

5.3 ความพึงพอใจในการรักษา

5.3.1 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยจากคะแนนความพึงพอใจในการรักษา (Global satisfactory) ระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

พบว่าในสัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา ไม่มีอาสาสมัครคนใดประเมินความพึงพอใจในการปรับผิวขาวอยู่ที่ระดับแย่ง และไม่ได้ผลทั้งด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% ในช่วงที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อาสาสมัครประเมินอยู่ที่ระดับดีขึ้นน้อยมาก 2 คน (ร้อยละ 6.7) ระดับดีขึ้นน้อย 22 คน (ร้อยละ 73.3) ระดับดีขึ้นปานกลาง 5 คน (ร้อยละ 16.7) ระดับดีขึ้นมาก 1 คน (ร้อยละ 3.33)

ส่วนในช่วงที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% อาสาสมัครประเมินอยู่ที่ระดับระดับดีขึ้นน้อย 3 คน (ร้อยละ 10) ดีขึ้นปานกลาง 25 คน (ร้อยละ 83.33) และระดับดีขึ้นมาก 2 คน (ร้อยละ 6.7%)

ค่ามัธยฐานของความพึงพอใจในด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% มีค่าเท่ากับ 3 (ดีขึ้นปานกลาง) ซึ่งมากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ที่มีค่ามัธยฐานของความพึงพอใจเท่ากับ 2 (ดีขึ้นน้อย) และค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% มากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.97 ± 0.41 และ 2.17 ± 0.59 ตามลำดับ ที่ $p\text{-value} < 0.001$)

จากการศึกษาเกี่ยวกับการปรับผิวขาวและรักษาฝ้าในปีคริสต์ศักราช 2010 ของ Huh and other (2010a) โดยการใช้ครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) เทียบกับ vehicle (Huh et al., 2010a) พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินความพึงพอใจหลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4 อยู่ในระดับดีมาก คิดเป็นร้อยละ 4.3 และระดับดี คิดเป็นร้อยละ 43.5 และหลังการรักษาสัปดาห์ที่ 8 อยู่ในระดับดีมาก คิดเป็นร้อยละ 13 และระดับดี คิดเป็นร้อยละ 52.2 ซึ่งมีความสอดคล้องกับงานวิจัยในครั้งนี้ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินความพึงพอใจหลังการรักษา 12 สัปดาห์ในช่วงที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% อยู่ที่ระดับระดับดีขึ้นน้อย 3 คน (ร้อยละ 10) ดีขึ้นปานกลาง 25 คน (ร้อยละ 83.33) และระดับดีขึ้นมาก 2 คน (ร้อยละ 6.7%)

5.3.2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของแพทย์ (Global Evaluation) จากคะแนนความพึงพอใจโดยรวมตลอดการรักษาระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% ณ ก่อนรักษาและที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษา

การประเมินผลโดยแพทย์ซึ่งประเมินผลโดยรวมตลอดการรักษา โดยดูจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 12 ในช่วงที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% ค่ามัธยฐานจากแพทย์ทั้ง 3 ท่านที่ประเมินมีค่าเท่ากับ 3 คือ ดีขึ้นปานกลาง (51-75% improvement) ซึ่งมากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% ซึ่งมีค่ามัธยฐานจากแพทย์ทั้ง 3 ท่านที่ประเมินมีค่าเท่ากับ 2 คือ ดีขึ้นน้อย (26-50% improvement) และค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% มีค่ามากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3 ± 0.45 และ 2.17 ± 0.65 ตามลำดับ ที่ $p\text{-value} < 0.001$)

ซึ่งมีความมีความสอดคล้องกับค่าเฉลี่ยความพึงพอใจในการรักษา (Global Satisfactory) ของผู้เข้าร่วมวิจัยของ

5.4 ผลข้างเคียงของการรักษา

ผลข้างเคียงของการรักษาโดยการทาครีมของไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% รวมทั้งหมด 4 ราย โดยที่ 4 สัปดาห์ หลังการรักษาพบว่ามีผลข้างเคียงทั้งหมด 3 ราย โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัย 1 ราย มีอาการผิวนแดงเล็กน้อยบนใบหน้าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% คิดเป็นร้อยละ 3.33 และมีผู้เข้าร่วมวิจัย 2 ราย มีอาการผิวนแดงเล็กน้อย 1 ราย และผิวดอกเล็กน้อย 1 รายบนใบหน้าด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% คิดเป็นร้อยละ 6.67 อาการระคายเคืองดังกล่าวหายไปเองทั้งสองข้าง

ที่ 8 สัปดาห์ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงใด ๆ บนใบหน้าทั้ง 2 ข้าง และที่ 12 สัปดาห์ พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัย 1 ราย มีอาการผิวดอกเล็กน้อยบนใบหน้าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% คิดเป็นร้อยละ 3.33 อาการระคายเคืองดังกล่าวหายไปเอง และไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ บนใบหน้าด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% ซึ่งการวิจัยครั้งนี้ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงใด ๆ บนใบหน้าทั้งสองด้าน

จากการศึกษาเกี่ยวกับการปรับผิวขาวและรักษาฝ้าโดยใช้ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) เทียบกับ vehicle (Huh et al., 2010a) ซึ่ง ก็มีการใช้ครีมในรูปแบบไลโปโซม พบว่าไม่พบอาการระคายเคืองที่ผิวหนัง ซึ่งงานวิจัยนี้มีการใช้สารปรับผิวขาวชนิดเดียวกัน ความเข้มข้นเดียวกัน และรูปแบบ

ใกล้เคียงกับงานวิจัยในครั้งนี้นี้ที่สุดซึ่งงานวิจัยครั้งนี้พบผลข้างเคียงในใบหน้าด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% 2 ราย มีอาการผิวหนังแดงเล็กน้อย 1 รายและผิวดอกเล็กน้อย 1 ราย บนใบหน้าด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% คิดเป็นร้อยละ 6.67 อาการระคายเคืองดังกล่าวหายไปได้เอง ซึ่งอาจเกิดจากสภาพผิวของแต่ละบุคคลที่แตกต่างกัน สภาพอากาศและสภาพแวดล้อมที่แตกต่างกันอาจทำให้ผิวเกิดอาการระคายเคืองได้ หรืออาจเกิดจากเนื้อครีมพื้นฐาน (Cream Base) ที่ต่างจากงานวิจัยในปีคริสต์ศักราช 2010 ของฮูห์ และคณะ (Huh et al., 2010a) ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่แตกต่างกันได้

มีการศึกษาวิจัยที่ใช้สาร 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% ในรูปแบบที่ไม่ใช่ไลโปโซม (0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) (Huh et al., 2010b) พบผลข้างเคียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 10 คือมีอาการผิวหนังแดง และคันเล็กน้อย โดยพบอาการดังกล่าวหลังการรักษา 4 สัปดาห์ และอาการดังกล่าวหายไปได้เอง ซึ่งมีความใกล้เคียงและสอดคล้องกับงานวิจัยในครั้งนี้นี้แม้ว่ารูปแบบของการนำส่งโมเลกุลของสารเข้าสู่ผิวแตกต่างกันก็ตาม

ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้ครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% พบว่ามีผลข้างเคียงทั้งหมด 2 ราย โดยที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษา โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัย 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.33 มีอาการผิวหนังแห้งเล็กน้อย และที่ 12 สัปดาห์พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัย 1 ราย มีอาการผิวดอกเล็กน้อยบนใบหน้าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% คิดเป็นร้อยละ 3.33 อาการระคายเคืองดังกล่าวของผู้เข้าร่วมวิจัยหายไปได้เอง

จากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องนั้น พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดจากการทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% นั้นพบได้น้อย เช่น อาการระคายเคืองผิวหนัง (Pentapharm Ltd., n.d) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยในครั้งนี้นี้

แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นทั้งจากใบหน้าข้างที่รักษาโดยการทาครีมของไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% โดยใช้การวิเคราะห์ทางสถิติด้วย McNemar test for significance of changes ได้ $p\text{-value} = 1.000$ จึงสรุปผลได้ว่าผลข้างเคียงของการรักษาโดยการทาครีมของไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ค่า $P\text{-value} > 0.05$

5.5 อภิปรายสรุป

จากการศึกษาการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Study) ในครั้งนี้ เรื่องเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% กับการทาครีมอัลฟาอัลบูดิน 2% เพื่อการปรับสีผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย สามารถสรุปได้ว่า

5.5.1 ประสิทธิภาพการรักษาโดยการทาครีมของไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% นั้นมีคุณสมบัติปรับสีผิวให้ขาวขึ้นได้

5.5.2 ประสิทธิภาพการรักษาโดยการทาครีมอัลฟาอัลบูดิน 2% นั้นมีคุณสมบัติปรับสีผิวให้ขาวขึ้นได้

5.5.3 ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ ครีมนของไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% สามารถออกฤทธิ์ได้เร็วในเวลาเทียบเท่ากับครีมอัลฟาอัลบูดิน 2%

5.5.4 ประสิทธิภาพในการปรับสีผิวหน้าขาวของครีมของไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% เมื่อเทียบกับครีมอัลฟาอัลบูดิน 2% พบว่าจากผลการวิจัยครีมของไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% มีคุณสมบัติลดค่าเฉลี่ยเมลานินได้ดีกว่าครีมอัลฟาอัลบูดิน 2%

5.5.5 การกลับเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเมลานินหลังหยุดทายา พบว่าจากผลการวิจัยทั้งครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูดิน 2% มีการกลับคืนของเม็ดสีทั้งคู่หลังหยุดทายา 2 สัปดาห์

5.5.6 ความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วยและแพทย์ มีการประเมินสอดคล้องกันคือในข้างที่ทาครีมทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% ส่วนใหญ่อยู่ในระดับดีขึ้นไปปานกลาง ซึ่งมากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูดิน 2% ที่มีค่าความพึงพอใจส่วนใหญ่อยู่ในระดับดีขึ้นน้อย

5.5.7 ครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% เมื่อเทียบกับครีมอัลฟาอัลบูดิน 2% มีผลข้างเคียงน้อยมากทั้งคู่คือมีผิวแดง ผิวแห้งและผิวดอกไม่รุนแรง อาการหายไปได้เอง ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงใด ๆ

5.6 ข้อเสนอแนะ

5.6.1 เนื่องจากผลการวิจัยที่ทั้งครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% สามารถลดค่าเฉลี่ยเมลานินได้อย่างต่อเนื่อง จึงควรทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของการรักษาที่ยาวนานขึ้นมากกว่าเดิมว่าสามารถปรับลดค่าเฉลี่ยเม็ดสีได้มากขึ้นอีกหรือไม่

5.6.2 ควรติดตามผลการรักษาหลังหยุดการทาเป็นระยะเวลานานขึ้น เพื่อดูการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเม็ดสี และเปรียบเทียบระยะเวลาในการการกลับเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเม็ดสีหลังหยุดทายาของครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

5.6.3 ควรมีการปรับเปลี่ยนความเข้มข้นของสารเพื่อปรับสภาพผิวขาว เพื่อหาค่าความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ได้ และได้ผลดีในการลดค่าเฉลี่ยเมลานิน และเกิดผลข้างเคียงน้อยสุดของครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

5.6.4 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในคนไข้กลุ่มเดียวกัน โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก ก่อนเริ่มทำการวิจัยเรื่องประสิทธิผลในการปรับสภาพผิวขาว เพื่อใช้เป็นกลุ่มควบคุม

5.6.5 ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมของทั้งครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ในรูปแบบอื่น ๆ เช่น รูปแบบเจล หรือ โลชั่น ซึ่งอาจได้ประสิทธิผลที่แตกต่างกัน และอาจลดการเกิดผลข้างเคียงได้

5.6.6 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมจากงานวิจัยนี้ ในด้านการใช้รักษาโรคผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของเม็ดสีชนิดอื่นเช่น ทดลองประสิทธิผลของครีมทั้งสองชนิดในคนไข้ที่เป็นฝ้า กระ จุดด่างดำ รอยดำหลังการอักเสบ หรือการลดรอยดำหลังการทำเลเซอร์ลอกผิว เป็นต้น

5.6.7 ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมของทั้งครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% โดยใช้ปรับผิวขาวบริเวณอื่น ๆ เช่น รักแร้ หรือ ผิวตัว

5.6.8 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม ในการเพิ่มประสิทธิผลในการปรับผิวขาวควบคู่การสารอื่นหรือสารที่มีกลไกในการปรับผิวขาวที่ต่างจากครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เช่น ทำการศึกษาร่วมกับการทาวิตามินบี 3 (Niacinamide) หรือวิตามินบี 3 ซึ่งเป็นสารที่นิยมใช้กันมาก เนื่องจากมีคุณสมบัติลดการอักเสบ ต่อต้านอนุมูลอิสระ ปรับสมดุลของภูมิคุ้มกัน และยับยั้งการส่งถุงเมลานินไปยังเซลล์ผิวหนังได้ดี (Kim, Choi et al., 2012; Hakozaiki et al., 2002; Gillbro & Olsson, 2011; Parvez et al., 2006)



รายการอ้างอิง

รายการอ้างอิง

- นุจรี เหลืองอรุณ และอภิสิทธิ์ คุณเนนทราศย์. (2550). การวิจัยการตลาดของเวชสำอางจากสารสกัดสมุนไพรธรรมชาติเพื่อผิวขาวซึ่งใช้นาโนเทคโนโลยีในการผลิต. โครงการพิเศษของนักศึกษาระดับปริญญาตรี ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์. มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพฯ.
- Akasaka, T., Ohurazaka, H., Nishioheda, G., Matsumoto, S. & Takenouchi, M. (2002). Topically applied 0.3% 4-n-butylresorcinol decreases pigmentation after laser therapy. *E Dermatol*, 9, 11-15.
- Ando, H., Kondoh, H., Ichihashi, M. & Hearing, V. J. (2007). Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase. *J Invest Dermatol*, 127(4), 751-761. doi: 10.1038/sj.jid.5700683
- Antoniou, C., Kosmadaki, M. G., Stratigos, A. J. & Katsambas, A. D. (2008). Sunscreens – what's important to know. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*, 22(9), 1110-1119. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02580.x
- Barsh, G. & Attardi, L. D. (2007). A healthy tan. *N Eng J Med*, 356, 2208.
- Beitner, H. (1988). Immediate pigment-darkening reaction. *Photodermatol*, 5(2), 96-100.
- Bhat, R. & Hadi, S. M. (1994). Photoinactivation of bacteriophage lambda by kojic acid and Fe(III): Role of oxygen radical intermediates in the reaction. *Biochem Mol Biol Int*. 32, 731.

- Brenner, M. & Hearing, V. J. (2008). The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol*, 84(3), 539-549.
doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x
- Chaudhuri, R. K. (2002). Emblica cascading antioxidant: A novel natural skin care ingredient. *Skin Pharmacol. Appl Skin Physiol*, 15, 374.
- Choi, W., Miyamura, Y., Wolber, R., Smuda, C., Reinhold, W., Liu, H. & Hearing, V. J. (2010). Regulation of human skin pigmentation in situ by repetitive UV exposure: Molecular characterization of responses to UVA and/or UVB. *The Journal Of Investigative Dermatology*, 130(6), 1685-1696.
doi: 10.1038/jid.2010.5
- Cripps, D. J. (1981). Natural and artificial photoprotection. *J Invest Dermatol*, 77(1), 154-157.
- de Leeuw, J., de Vijlder, H. C., Bjerring, P. & Neumann, H. A. M. (2009). Liposomes in dermatology today. *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology. JEADV*, 23(5), 505-516. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03100.x
- Dessinioti, C., Stratigos, A. J., Rigopoulos, D. & Katsambas, A. D. (2009). A review of genetic disorders of hypopigmentation: Lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol*, 18(9), 741-749. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00896.x
- Fitzpatrick, R. E. & Rostan, E. F. (2002). Double-blind, half-Face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatologic Surgery*, 28(3), 231-236.
- Funayama, M., Arakawa, H., Yamamoto, R., Nishino, T., Shin, T. & Murao, S. (1995). Effects of alpha- and beta-arbutin on activity of tyrosinases from mushroom and mouse melanoma. *Biosci Biotechnol Biochem*, 59(1), 143-144.

- Gilchrest, B. A. (1997). Treatment of photodamage with topical tretinoin: An overview. *J Am Acad Dermatol*, 36(3 Pt 2), S27-S36.
- Gillbro, J. M. & Olsson, M. J. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents--existing and new approaches. *International Journal Of Cosmetic Science*, 33(3), 210-221. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x
- Glossmann, H. (2011). Vitamin D, UV, and skin cancer in the elderly: To expose or not to expose?. *Gerontology*, 57(4), 350-353. doi: 10.1159/000322521
- Griffiths, C. E. & Voorhees, J. J. (1993). Topical retinoic acid for photoaging: clinical response and underlying mechanisms. *Skin Pharmacol*, 6(Suppl 1), 70-77.
- Ha, J. H., Jo N. S., Lee, H. k, Kim J. I., Lee, B. G., & Park, W. J., (1996). *The depigmentation effect of a new material extracted from paper mulberry and its comparison by three colorimetric instrument*. Proceedings of the IFSCC Congress. Sydney, Australia.
- Hakozaki, T., Minwalla, L., Zhuang, J., Chhoa, M., Matsubara, A., Miyamoto, K., Greatens, A., Hillebrand, G. G., Bissett, D. L. & Boissy, R. E. (2002). The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology*, 147(1), 20-31.
- Heenen, M. (1999). Photoprotection, cancer protection and solar protection factor. *Rev Med Brux*, 20(3), 143-146.
- Hira, Y., Hatae, S. & Inoue, T. (1982). Inhibitory effects of kojic acid on melanin formation. In vitro and in vivo studies in black goldfish. *J Jpn Cosmet Sci Soc*, 6, 193.

- Huh, S. Y., Shin, J. W., Na, J. I., Huh, C. H., Youn, S. W. & Park, K. C. (2010a). Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: A randomized controlled split-face trial. *J Dermatol*, 37(4), 311-315. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00787.x
- Huh, S. Y., Shin, J. W., Na, J. I., Huh, C. H., Youn, S. W. & Park, K. C. (2010b). The efficacy and safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: A randomized controlled Split-face trial. *Ann Dermatol*, 22(1), 21-25. doi: 10.5021/ad.2010.22.1.21
- Jimbow, K., Quevedo, W. C. Fitzpatrick, T. B. & Szabo, G. (1976). Some aspects of melanin biology: 1950-1975. *J Invest Dermatol*, 67(1), 72-89.
- Jones, K., Hughes, J., Hong, M., Jia, Q. & Orndorff, S. (2001). Modulation of melanogenesis by aloesin: A competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res*, 15(5), 335-340.
- Kameyama, K., Takemura, L., Hamada, Y., Sakai, C., Kondoh, S. & Nashiyama, S. (1993). Pigment production in murine melanoma cell is regulated by tyrosinase-related protein 1 (TRP-1), dopachrome tautomerase (TRP-2) and a melanogenic inhibitor. *J invest dermatol*, 100(2), 126-131.
- Khemis, A., Kaiafa, A., Queille-Roussel, C., Duteil, L. & Ortonne, J. P. (2007). Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 156(5), 997-1004. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07814.x
- Khlgatian, M. K., Hadshiew, I. M., Asawanonda, P., Yaar, M., Eller, M. S. Fujita, M., Norris, D. A., & Gilchrist, B. A. (2002). Tyrosinase gene expression is regulated by p53. *J Invest Dermatol*. 118(1), 126-132.

- Kidson, S. H. & De Haan, J. B. (1990). Effect of thymidine analogs on tyrosinase activity and mRNA accumulation in mouse melanoma cells. *Exp Cell Res*, 188(1), 36-41.
- Kim, D. S., Kim, S. Y., Park, S. H., Choi, Y. G., Kwon, S. B., Kim, M. K., Na, J. I., Youn, S. W. & Park, K. C. (2005). Inhibitory effects of 4-n-butylresorcinol on tyrosinase activity and melanin synthesis. *Biol Pharm Bull*, 28(12), 2216-2219.
- Kim, H., Choi, H.-R., Kim, D.-S. & Park, K.-C. (2012). Topical hypopigmenting agents for pigmentary disorders and their mechanisms of action. *Annals Of Dermatology*, 24(1), 1-6. doi: 10.5021/ad.2012.24.1.1
- Kim, S. Y., Park, K. C., Kwon, S. B. & Kim, D. S. (2012). Hypopigmentary effects of 4-n-butylresorcinol and resveratrol in combination. *Pharmazie*, 67(6), 542-546.
- Kim, Y. J. & Uyama, H. (2005). Tyrosidase inhibitors from natural and sythetic sources: structure, inhibition mechanism and prospective for the future. *Cell Mol Life Sci*, 62(15), 1707-1723.
- Kolbe, L., Mann, T., Gerwat, W., Batzer, J., Ahlheit, S., Scherner, C., Wenck, H. & Stäb, F. (2013). 4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation. *JEADV*, 27(Suppl 1), 19-23. doi: 10.1111/jdv.12051
- Latha, M. S., Martis, J., Shobha, V., Sham Shinde, R., Bangera, S., Krishnankutty, B., Bellary, S., Varughese, S., Rao, P. & Naveen Kumar, B. R. (2013). Sunscreening agents: A review. *Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology*, 6(1), 16-26. doi: 10.1016/j.ajo.2012.07.002
- Lautenschlager, S., Wulf, H. C. & Pittelkow, M. R. (2007). Photoprotection. *Lancet*, 370(9586), 528-537. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60638-2

- Lawrence, N., Bligard, C. A., Reed, R. & Perret, W. J. (1988). Exogenous ochronosis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 18(5 Pt 2), 1207-1211.
- Lee, J. H., Park, J. G., Lim, S. H., Kim, J. Y., Ahn, K. Y., Kim, M. Y. & Park, Y. M. (2006). Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: A preliminary clinical trial. *Dermatol Surg*, 32(5), 626-631.
- Lim, Y. J., Lee, E. H., Kang, T. H., Ha, S. K., Oh, M. S., Kim, S. M., Yoon, T. J., Kang, C., Park, J. H. & Kim, S. Y. (2009). Inhibitory effects of arbutin on melanin biosynthesis of alpha-melanocyte stimulating hormone-induced hyperpigmentation in cultured brownish guinea pig skin tissues. *Arch Pharm Res*, 32(3), 367-373. doi: 10.1007/s12272-009-1309-8
- Maeda, K. & Fukuda, M. (1996). Arbutin: Mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther*. 276(2), 765-769.
- Martins, V. M., Sousa, A. R., Portela Nde, C., Tigre, C. A., Goncalves, L. M. & Castro Filho, R. J. (2012). Exogenous ochronosis: Case report and literature review. *An Bras Dermatol*, 87(4), 633-636.
- Merola, J. F., Meehan, S., Walters, R. F. & Brown, L. (2008). Exogenous ochronosis. *Dermatol Online J*, 14(10), 6.
- Mosher, D. B., Fitzpatrick, T. B., Ortonne, J. P. & Hori, Y. (1999). Disorder of pigmentation. In I. M. Freedberg, A. Z. Eisen, K. Wolff, K. F. Austen, L. A. Goldsmith, S. I. Katz & T. B. Fitzpatrick (Eds.), *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* (5th ed., pp. 938-1017). New York: McGraw-Hill.
- Nakagawa, M., Kawai, K. & Kawai, K. (1995). Contact allergy to kojic acid in skin care products. *Contact Dermatitis*, 32(1). 9-13.

- Nordlund, J. J. (2007). The melanocyte and the epidermal melanin unit: An expanded concept. *Dermatol Clin*, 25(3), 271-281.
- Okubo, T., Oyohikawa, M., Futaki, K., Matsukami, M. & Fujii, A. (n.d.). Abstract for the 20th annual meeting of the japanese society for investigative dermatology: 153 the inhibitory effects of 4-N-butyl-resorcinol on melanogenesis. *Journal of Dermatological Science*, 10, 88. doi: 10.1016/0923-1811(95)93865-X
- Ortonne, J.-P. & Schwarz, T. (2003). Clinical aspects and pathogenesis of UV-induced pigmentary disorders. *JDDG*, 1(4), 274-284.
- Park, H. & Yaar, M. (2012). *Biology of melanocytes: Introduction*. New York: McGraw-Hill.
- Parvez, S., Kang, M., Chung, H.-S., Cho, C., Hong, M.-C., Shin, M.-K. & Bae, H. (2006). Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Phytotherapy Research: PTR*, 20(11), 921-934.
- Pentapharm Ltd. (2002). Safety assessment alpha-arbutin. Retrieved January 25, 2014, from http://www.thaicosmetic.org/documents/ALPHA_ARBUTIN.pdf
- Pentapharm Ltd. (n.d). Alpha-arbutin-the more effective, faster and safer approach to skin lightening. Retrieved January 25, 2014, from <http://www.gloprofessional.com/info/uploads/main/ALPHA-ARBUTIN,pdf.pdf>
- Pustisek, N. & Situm, M. (2011). UV-radiation, apoptosis and skin. *Collegium Antropologicum*, 35(Suppl 2), 339-341.
- Sarkar, R., Chugh, S. & Garg, V. K. (2012). Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian Journal Of Dermatology, Venereology And Leprology*, 78(4), 417-428. doi: 10.4103/0378-6323.98071

- Schmitz, S., Thomas, P. D., Allen, T. M., Poznansky, M. J. & Jimbow, K. (1995). Dual role of melanins and melanin precursors as photoprotective and phototoxic agents: Inhibition of ultraviolet radiation-induced lipid peroxidation. *Photochem Photobiol*, 61(6), 650-655.
- Sehgal, V. N., Verma, P., Srivastava, G., Aggarwal, A. K. & Verma, S. (2011). Melasma: Ireatment strategy. *J Cosmet Laser Ther*, 13(6), 265-279. doi: 10.3109/14764172.2011.630088
- Seo, D. H., Jung, J. H., Lee, J. E., Jeon, E. J., Kim, W. & Park, C. S. (2012). Biotechnological production of arbutins (alpha- and beta-arbutins), skin-lightening agents, and their derivatives. *Appl Microbiol Biotechnol*, 95(6), 1417-1425. doi: 10.1007/s00253-012-4297-4
- Silveira, J. P. S., Seito, L. N., Eberlin, S., Dieamant, G. C., Nogueira, C., Pereda, M. C. V. & Di Stasi, L. C. (2013). Photoprotective and antioxidant effects of Rhubarb: Inhibitory action on tyrosinase and tyrosine kinase activities and TNF- α , IL-1 α and α -MSH production in human melanocytes. *BMC Complementary And Alternative Medicine*, 13, 49-49. doi: 10.1186/1472-6882-13-49
- Sugimoto, K., Nishimura, T., Nomura, K. & Kuriki, T. (2003). Syntheses of arbutin-alpha-glycosides and a comparison of their inhibitory effects with those of alpha-arbutin and arbutin on human tyrosinase. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 51(7), 798-801.
- Surdu, S., Fitzgerald, E. F., Bloom, M. S., Boscoe, F. P., Carpenter, D. O., Haase, R. F., Gurzau, E., Rudnai, P., Koppova, K., Févotte, J., Leonardi, G., Vahter, M., Goessler, W., Kumar, R. & Fletcher, T. (2013). Occupational exposure to ultraviolet radiation and risk of non-melanoma skin cancer in a multinational European study. *PLoS One*, 8(4), e62359. doi: 10.1371/journal.pone.0062359. Print 2013.

- Tan, S. K. (2010). Exogenous ochronosis--a diagnostic challenge. *J Cosmet Dermatol*, 9(4), 313-317. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00529.x
- Taylor, C. R. & Sober, A. J. (1996). Sun exposure and skin disease. *Annu Rev Med*, 47, 181-191. doi: 10.1146/annurev.med.47.1.181
- Taylor, C. R., Stern, R. S., Leyden, J. J. & Gilchrest, B. A. (1990). Photoaging/photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol*, 22(1), 1-15.
- Tomita, Y., Torinuki, W. & Tagami, H. (1988). Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol*, 90(6), 882-884.
- Van Den Bossche, K., Naeyaert, J.-M. & Lambert, J. (2006). The quest for the mechanism of melanin transfer. *Traffic*, 7(7), 769-778. doi: 10.1111/j.1600-0854.2006.00425.x
- Wei, Q., Wu, X., Hammer, J. A. (1997). The predominant defect in dilute melanocytes is in melanosome distribution and not cell shape, supporting a role for myosin V in melanosome transport. *J Muscle Rest Cell Motil*, 18(5), 517-527.
- Weinstein, G. D., Nigra, T. P., Pochi, P. E., Savin, R. C., Allan, A., Benik, K., Jeffes, E., Lufrano, L. & Thorne, E. G. (1991). Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin: A multicenter study. *Arch Dermatol*, 127(5), 659-665.
- Wicks, N. L., Chan, J. W., Najera, J. A., Ciriello, J. M. & Oancea, E. (2011). UVA phototransduction drives early melanin synthesis in human melanocytes. *Curr Biol*, 21(22), 1906-1911. doi: 10.1016/j.cub.2011.09.047

Wu, Y., Matsui, M. S., Chen, J. Z. S., Jin, X., Shu, C. M., Jin, G. Y., Dong, G. H., Wang, Y. K., Gao, X. H., Chen, H. D. & Li, Y. H. (2011). Antioxidants add protection to a broad-spectrum sunscreen. *Clinical & Experimental Dermatology*, 36(2), 178-187. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03916.x





ภาคผนวก ก

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย

ชื่อโครงการวิจัย (Research Project)

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีมไลโปโซมเอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% กับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวน้ำขาวในอาสาสมัครชาวไทย

เรียนอาสาสมัครทุกท่าน

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญจากแพทย์ให้เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกเพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีมไลโปโซมเอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% กับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวน้ำขาวในผู้ที่มารับบริการ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าวขอเรียนให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ผู้รับผิดชอบโครงการวิจัย

1. นายแพทย์ นรจักร คุ้มชำนาญ
2. อาจารย์นายแพทย์ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) เทียบกับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% (2% Alpha Arbutin cream) ในการปรับผิวน้ำขาว
2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) เทียบกับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% (2% Alpha Arbutin cream) ในการปรับสภาพผิวขาวโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย
3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความพึงพอใจของการทาครีมไลโปโซมเอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream) เทียบกับทา

ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% (2% Alpha Arbutin cream) ในการปรับสภาพผิวขาวโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย

ประโยชน์ของการวิจัย

1. เพื่อเป็นทางเลือกใหม่ในการปรับสภาพผิวขาวที่มีประสิทธิภาพที่ดี และผลข้างเคียงน้อย
2. เพื่อนำผลการวิจัยไปใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ปรับผิวขาวให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น
3. เพื่อเป็นข้อมูลในการทำวิจัยต่อไปในอนาคต
4. เพื่อส่งเสริมให้มีการพัฒนาในการทำการศึกษาวิจัยในกลุ่มของผลิตภัณฑ์ปรับผิวขาวเพิ่มมากขึ้น

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา

1. ผู้ป่วยชายและหญิงชาวเอเชีย อายุตั้งแต่ 20-60 ที่มีสีผิวตามเกณฑ์การแบ่งมาตรฐาน Fitzpatrick มากกว่าหรือเท่ากับลำดับ 3 ขึ้นไปจากการวินิจฉัยของแพทย์ที่ใช้ชีวิตประจำวันในอาคารช่วงเวลา 10.00 น.-16.00 น. และสามารถติดตามผลที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามที่ได้กำหนดไว้
2. สุขภาพแข็งแรงดี และไม่มีปัญหาทางจิตใด ๆ
3. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความสมัครใจ โดยยินยอมลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร (Inform Consent) และผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องไม่มีประวัติดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผิวหนังโดยเครื่องมือต่างในช่วง 4 สัปดาห์นี้
 - 1) การใช้แสงความเข้มสูง (Intense pulse light)
 - 2) การใช้เลเซอร์ผิวหนังทุกชนิด (Cutaneous laser)
 - 3) การลอกหน้า (Chemical peeling)
 - 4) การกรอผิว (Microdermabrasion)
 - 5) การกระตุ้นผิวด้วยเข็ม (Skin needling)
 - 6) การทำทรีตเมนต์หน้า (Facial treatments)
 - 7) การทาผลิตภัณฑ์ที่ช่วยให้หน้าขาว
 - 8) การฉีดสารที่มีส่วนผสมทำให้ผิวขาว บริเวณใบหน้า หรือเข้าหลอดเลือดดำ
2. ผู้ป่วยที่รักษาด้วยฮอร์โมน หรือยาที่มีผลต่อการเกิดการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีหรือฝ้า
3. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร

4. มีประวัติแพ้ยาที่มีส่วนผสมของอัลฟาอัลบูติน, รีซอร์ซินอล, 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล
5. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่เรื้อรังที่ควบคุมไม่ได้ เช่น โรคหัวใจ, ลมชัก, โรคหัวใจ, มะเร็ง
ทุกชนิด
6. ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงหรือเคมีบำบัด
7. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงแสงแดดมาก ๆ ได้หรือต้องทำงานกลางแจ้งตลอดเวลา
8. ผู้ป่วยที่มีผิวหนังบริเวณใบหน้าผิดปกติ เช่น ผื่นผิวหนังอักเสบ, มะเร็งผิวหนัง, ติดเชื้อ, ฝ้า

เกณฑ์การให้อาสาสมัครเลิกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยได้รับการปรับสภาพผิวขาวด้วยวิธีอื่น
2. มีอาการแพ้ยา เป็นผื่น หรือเกิดผลข้างเคียงที่ทนไม่ได้หรือเป็นอันตรายร้ายแรง
3. ตั้งครรภ์
4. ติดตามผลการรักษาไม่ได้ ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา
5. ผู้ป่วยต้องการออกจากการศึกษา

วิธีการศึกษา

การปรับสภาพผิวขาวเป็นการทำให้ผิวขาวขึ้น โดยการใช้สารจากธรรมชาติหรือเคมีที่สามารถทำให้ความหนาแน่นของเม็ดสีเมลานินลดลง การรักษาในโครงการนี้อยู่ในรูปแบบการทายาเทียบระหว่างครีมไฮโปโซมเอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% เทียบกับการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

ในงานวิจัยนี้จะแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยทาครีมไฮโปโซมเอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% ครึ่งหน้า และการทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ครึ่งหน้าอีกฝั่ง โดยผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบว่าทาด้วยยาชนิดใดที่หน้าซีกไหน

โดยก่อนรักษาจะมีการตรวจสภาพผิวโดยแพทย์ผิวหนัง การวัดเม็ดสีโดยเครื่องมือเมกะมิเตอร์ 18 และวิเคราะห์สภาพผิวโดยเครื่อง Visioscan

ท่านจะได้รับยาทา 2 กระปุก โดยที่แต่ละกระปุกจะเขียนว่า “ทาหน้าซีกขวา” และ “ทาหน้าซีกซ้าย” โดยให้ทาที่หน้าซีกซ้ายและขวาก่อนนอนทุกคืน

นอกจากนี้ท่านจะได้รับสบู่อ่อนล้างหน้าชนิดอ่อน

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับวิธีการศึกษาวิจัย แพทย์จะแจ้งให้ท่านทราบและยินดีตอบคำถามต่าง ๆ ที่ท่านสงสัยโดยละเอียด

หากท่านตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้จะมีข้อปฏิบัติร่วมดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับสบูล้างหน้าอ่อน และยาทาปรับสีผิวขาวโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ ทั้งสิ้นตลอดการวิจัย
2. ท่านจะต้องเข้ามารับการรักษาและตรวจติดตาม ตามที่แพทย์นัดทุกครั้ง
3. กรณีเกิดผลข้างเคียงจากการวิจัย ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ ทั้งสิ้นจนกว่าผลข้างเคียงจะดีขึ้น
4. ในกรณีที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยจนครบระยะเวลาที่กำหนดแต่ผิวลำขึ้นหรือแฉ่ง จะได้รับการพิจารณาจากแพทย์ในการในการรักษาอย่างเหมาะสมเป็นราย ๆ ไปโดยท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมเป็นเวลา 3 เดือน
5. หลังให้การรักษาแล้วแพทย์จะให้ใบประเมินผลการรักษากับท่านท่านกรุณากรอกใบประเมินตามความเป็นจริง เพื่อแพทย์ผู้ทำการวิจัยจะได้นำไปใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป
6. ข้อมูลต่าง ๆ ของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับและจะเปิดเผยเฉพาะข้อมูลที่ได้สรุปผลหลังเสร็จสิ้นโครงการวิจัยเท่านั้น
7. การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อโดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับจากแพทย์ประจำการสำคัญที่ท่านควรทราบคือผลการศึกษานี้ใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยข้อมูลส่วนบุคคลต่าง ๆ จะถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์และไม่มีการเผยแพร่สู่สาธารณชนขอรับรองว่าจะไม่มีการเปิดเผยชื่อของท่านตามกฎหมาย

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

เขียนที่.....

วันที่.....

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี

อยู่บ้านเลขที่.....ถนน.....หมู่ที่.....แขวง/ตำบล.....

เขต/อำเภอ..... จังหวัด.....

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของนายแพทย์นรจักร คุ่มชำนาญ และ อาจารย์ นายแพทย์ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์: การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีมไลโปโซมเอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% กับครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

THE EFFICACY AND SAFETY OF LIPOSOME-ENCAPSULATED 0.1% 4-n-BUTYLRESORCINOL CREAM VERSUS 2% ALPHA-ARbutin CREAM IN FACIAL SKIN WHITENING IN THAIS, A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, SPLIT-FACE COMPARATIVE STUDY

ข้อ 2. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจโดยมิได้มีการบังคับขู่เข็ญ หลอกลวงแต่ประการใดและจะให้ความร่วมมือในการวิจัยทุกประการ

ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัยวิธีการวิจัย ประสิทธิภาพ ความปลอดภัยอาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นรวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัยโดยละเอียดแล้วจากเอกสารคำอธิบายโครงการวิจัย

ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่าหากมีอันตรายใดๆ อันเกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าว

ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลจากคณะผู้วิจัยโดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและจะได้รับค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าวตลอดจนมีสิทธิได้รับค่าทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามสมควร

ข้อ 6. ข้าพเจ้าได้รับทราบในการติดต่อกับนายแพทย์นรจักร คุ่มชำนานุ ห้วนหน้าโครงการวิจัยด้วยหมายเลขโทรศัพท์ 0898453559 แล้ว

ข้อ 7. ข้าพเจ้าได้รับทราบแล้วว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์จะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อการดูแลรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้อ 8. นายแพทย์นรจักร คุ่มชำนานุ ห้วนหน้าโครงการวิจัยได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่าง ๆ ของโครงการตลอดจนประโยชน์ของการวิจัยรวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นในการเข้าร่วมโครงการนี้ให้ข้าพเจ้าทราบและตกลงรับผิชอบตามคำรับรองในข้อ 5 ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้วเห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้าจึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญพร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ ผู้ยินยอม
(.....)

ลงชื่อ หัวหน้าโครงการวิจัย
(นายแพทย์นรจักร คุ่มชำนานุ)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

หมายเหตุ

กรณีผู้ยินยอมคนไหนทำวิจัยไม่สามารถอ่านหนังสือได้ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือให้ความยินยอมนี้ให้แก่ผู้ยินยอมคนไหนทำวิจัยฟังจนเข้าใจแล้วและให้ผู้ยินยอมคนไหนทำวิจัยลงนามหรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวด้วย

ภาคผนวก ข

เอกสารบันทึกข้อมูลวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีมไลโปโซมเอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซีนอล 0.1% กับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. วัน เดือน ปี ที่เก็บข้อมูล.....
2. ชื่อ นามสกุล.....
3. เลขประจำตัวผู้ป่วย.....
4. บ้านเลขที่.....
5. เบอร์โทรศัพท์.....
6. เพศ1.ชาย2. หญิง
7. อายุปี
8. อาชีพ1. ข้าราชการ2. พนักงาน
.....3. แม่บ้าน4. นักเรียน/นักศึกษา
.....5. กิจการส่วนตัว6. อื่นๆ
9. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน
.....1.เคย (โปรดระบุ.....)
.....2.ไม่เคย
10. ระยะเวลาสัมผัสกับแสงแดดในช่วงเวลา 10.00-16.00 น. โดยเฉลี่ยวันละ.....นาที่

11. จำแนกชนิดของสีผิวตามSkin type I, II, III, IV, V, VI

12. ปัจจัยกระตุ้นเม็ดสี

- 1. ความเครียด
- 2. การได้รับฮอร์โมน (โปรดระบุ.....)
- 3. การได้รับแสงแดด
- 4. ยาที่มีปฏิกิริยากับแสง (โปรดระบุ.....)
- 5. อื่น ๆ.....



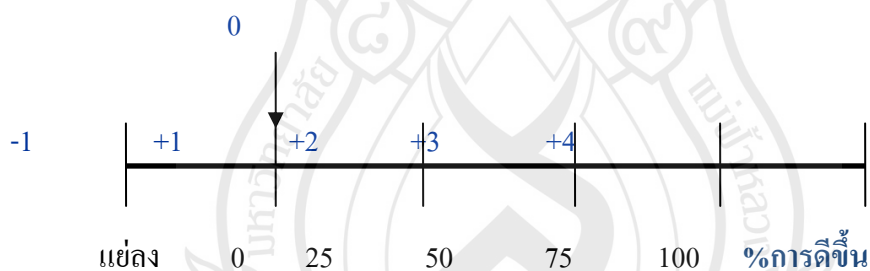
แบบบันทึกผลการทดลอง

1. Melanin index (MI) by mexameter

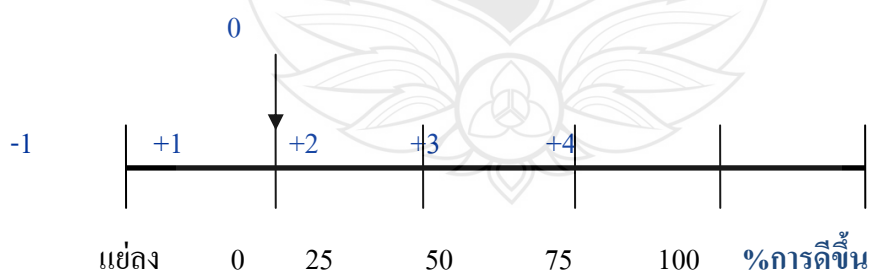
Melanin Index					
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา 4 wk	หลังการรักษา 8 wk	หลังการรักษา 12 wk	หลังหยุดการรักษา 2 wk
หน้าผากขวา					
หน้าผากซ้าย					
แก้มขวา					
แก้มซ้าย					

2. Global satisfactory โดยผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ ประเมินในสัปดาห์ที่ 12

คะแนนความพึงพอใจในการรักษาโดยผู้ป่วย: กรณาวงกลมตัวเลขตามความเป็นจริง



คะแนนความพึงพอใจในการรักษาโดยแพทย์: กรณาวงกลมตัวเลขตามความเป็นจริง



*คะแนนความพึงพอใจในการรักษา มีค่าตั้งแต่ -1 ถึง +4

โดยที่ -1 คือ แย่ลง , 0 คือ ไม่ได้ผล , +1 คือ ดีขึ้นน้อยมาก (1-25%) , +2 คือ ดีขึ้นน้อย (26-50%) , +3 คือ ดีขึ้นปานกลาง (51-75%) , +4 คือ ดีขึ้นมาก (76-100%)

3. แบบประเมินผลข้างเคียง

1) การประเมินผลข้างเคียงโดยผู้ป่วย ประเมินในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

..... 1. มี

..... 2. ไม่มี

ผลข้างเคียง	ขวา				ซ้าย			
	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	มาก	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	มาก
แห้ง								
แดง								
ลอก								
คัน								
บวม								

อื่น ๆ

2) โดยแพทย์ (Physician evaluation)

..... 1. Yes

..... 2. No

Adverse effects	Right				Left			
	No	Mild	Moderate	Severe	No	Mild	Moderate	Severe
Dry skin								
Erythema								
Scaling								
Itchy								
Edema								

Other.....

ภาคผนวก ค

ตารางแสดงค่าเฉลี่ยเมลานินอินเดกซ์ของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละสัปดาห์และ ผลคะแนนความพึงพอใจจากผู้เข้าร่วมวิจัย และจากการประเมินของแพทย์

ตารางที่ ค1 ค่าเฉลี่ย Mean Melanin Index ที่วัดด้วยเครื่องเมกซะมิเตอร์บนใบหน้าด้านที่ทา
ครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% และครีมไฮโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล
0.1% ช่วงก่อนการรักษา

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
1	264.67	171.0	295.0	175.0
2	236.0	180.0	238.0	203.33
3	362.0	253.33	335.0	126.0
4	261.67	218.0	333.33	172.0
5	151.0	157.33	223.0	178.0
6	260.33	176.33	189.0	263.33
7	230.0	192.33	241.33	215.0
8	316.0	244.67	355.0	148.67
9	322.67	233.0	310.0	203.33
10	211.0	165.33	274.0	202.0
11	193.0	135.6	341.0	257.33
12	245.0	164.0	181.0	249.67
13	349.33	229.33	305.0	170.0
14	320.0	283.0	248.0	132.6
15	283.0	235.66	307.33	156.33
16	312.0	258.66	409.0	231.33
17	198.0	134.0	251.0	263.33
18	299.33	194.33	239.33	218.0

ตารางที่ ค1 (ต่อ)

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
19	261.67	244.0	165.0	281.33
20	331.0	250.0	291.0	126.0
21	421.33	319.0	241.33	184.33
22	251.67	213.0	219.67	220.66
23	230.0	210.0	295.0	199.33
24	169.0	141.0	238.0	329.0
25	286.0	230.0	335.0	235.67
26	236.0	210.0	333.33	223.33
27	221.0	187.0	223.0	145.0
28	264.67	171.0	189.0	241.0
29	236.0	180.0	241.33	215.67
30	362.0	253.33	355.0	185.0

ตารางที่ ค2 ค่าเฉลี่ย Mean Melanin Index ที่วัดด้วยเครื่องเมกซะมิเตอร์บนใบหน้าด้านที่ทา
ครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล
0.1% หลังทายาในสัปดาห์ที่ 4

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
1	188.67	155.0	189.0	167.0
2	294.67	202.67	290.0	196.67
3	242.0	99.33	229.0	118.67
4	261.67	164.0	255.67	164.0
5	231.33	157.33	229.0	171.33
6	358.0	245.0	382.0	251.0
7	241.0	205.67	283.0	203.33
8	143.33	141.33	148.0	139.67
9	251.0	165.67	289.0	195.0
10	225.67	185.67	231.0	194.0

ตารางที่ ๒ (ต่อ)

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
11	311.33	241.0	329.67	248.0
12	317.67	231.33	327.0	241.0
13	207.67	164.0	215.0	161.0
14	186.33	131.33	182.0	128.0
15	239.0	155.33	233.0	148.0
16	341.0	225.33	351.0	227.0
17	312.0	277.0	301.0	258.0
18	271.0	228.0	265.0	209.0
19	304.0	232.67	335.33	274.0
20	191.33	131.0	175.0	121.0
21	291.0	192.0	293.0	178.0
22	255.67	235.67	241.0	214.67
23	325.33	241.33	301.0	187.33
24	415.0	312.0	403.33	323.0
25	248.0	202.0	244.33	226.0
26	226.67	205.0	231.0	216.67
27	166.33	137.0	155.0	134.33
28	281.33	222.0	286.0	235.0
29	231.33	203.33	235.0	209.0
30	217.0	182.67	211.0	175.33

ตารางที่ ๓ ค่าเฉลี่ย Mean Melanin Index ที่วัดด้วยเครื่องเมกซะมิเตอร์บนใบหน้าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% หลังทายาในสัปดาห์ที่ 8

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
1	181.0	151.0	171.0	148.67
2	282.33	197.0	276.67	182.33
3	234.67	93.67	213.0	103.0
4	256.0	158.0	239.0	151.0
5	227.67	155.0	216.0	162.67
6	346.0	236.0	367.33	244.0
7	227.0	181.67	265.0	189.0
8	128.0	134.33	136.67	127.0
9	246.0	156.0	275.67	182.33
10	218.0	178.67	223.33	185.0
11	301.0	235.6	317.0	236.67
12	315.0	228.0	315.0	229.67
13	201.33	158.0	203.0	149.0
14	181.0	125.67	174.67	116.0
15	232.0	148.0	221.0	135.33
16	338.0	220.0	343.0	220.0
17	293.0	257.0	293.33	247.67
18	267.0	222.0	255.33	196.67
19	296.67	226.67	327.0	265.0
20	182.67	128.67	169.0	116.0
21	286.67	183.0	277.33	165.33
22	249.0	228.0	233.33	203.33
23	318.0	235.33	289.67	181.0
24	407.67	305.66	393.0	310.0
25	241.33	198.67	235.0	201.33
26	218.0	198.0	214.33	206.67

ตารางที่ ค3 (ต่อ)

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
27	159.0	132.0	131.0	123.33
28	274.0	216.0	273.0	223.0
29	226.0	195.0	221.0	193.0
30	211.0	174.0	197.67	161.0

ตารางที่ ค4 ค่าเฉลี่ย Mean Melanin Index ที่วัดด้วยเครื่องเมกซะมิเตอร์บนใบหน้าด้านที่ทา
ครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล
0.1% หลังทายาในสัปดาห์ที่ 12

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
1	174.0	146.0	155.33	129.67
2	273.33	186.67	262.33	165.0
3	210.33	83.0	199.0	83.33
4	247.0	151.0	227.0	129.0
5	204.0	148.33	201.33	142.0
6	326.0	221.67	353.33	221.0
7	215.67	171.0	240.67	164.67
8	116.33	121.67	121.0	107.33
9	236.67	148.0	261.0	165.67
10	211.33	171.33	209.0	171.0
11	293.0	228.0	295.0	213.0
12	309.33	221.0	301.33	214.0
13	196.67	151.33	189.0	135.0
14	176.33	119.0	160.0	101.0
15	226.67	143.33	203.33	115.0
16	333.33	215.67	333.33	211.0
17	287.0	243.0	284.0	238.0
18	263.33	215.6	238.0	177.0

ตารางที่ ค4 (ต่อ)

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
19	281.33	215.6	313.0	251.0
20	179.0	116.0	160.0	107.67
21	281.33	178.0	265.67	142.0
22	243.0	221.0	220.0	191.33
23	306.67	227.0	277.0	168.66
24	392.0	292.0	385.67	289.67
25	230.0	173.33	219.33	181.66
26	213.0	191.33	199.0	181.0
27	152.33	125.0	123.0	108.0
28	263.0	206.0	255.33	203.0
29	213.0	184.0	203.33	178.67
30	203.0	165.0	185.33	148.66

ตารางที่ ค5 ค่าเฉลี่ย Mean Melanin Index ที่วัดด้วยเครื่องเมกซะมิเตอร์บนใบหน้าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% และครีมไฮโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% หลังหยุดทายาทั้งสองตัวเป็นเวลา 2 สัปดาห์

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
1	176.0	148.0	163.33	135.0
2	278.0	191.0	262.33	171.33
3	215.0	86.0	205.0	87.67
4	250.0	152.0	233.0	137.33
5	203.33	142.67	205.0	144.0
6	330.0	224.0	361.0	217.0
7	220.33	173.0	247.33	171.0
8	120.33	123.0	126.67	112.0

ตารางที่ ค5 (ต่อ)

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin		0.1% Butylresorcinol	
	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม	บริเวณหน้าผาก	บริเวณแก้ม
9	237.67	153.33	266.0	171.33
10	214.0	175.0	213.0	172.0
11	295.33	231.33	301.33	217.33
12	313.33	226.0	307.0	218.0
13	199.0	155.0	193.0	138.0
14	181.33	121.33	162.0	101.33
15	229.0	148.67	210.0	121.0
16	337.67	219.0	336.0	213.33
17	291.33	253.0	289.0	241.0
18	266.67	217.67	345.33	185.0
19	286.0	217.67	315.0	255.33
20	181.0	118.0	163.0	108.0
21	282.0	181.0	271.0	148.0
22	245.33	225.0	227.67	195.0
23	308.0	227.67	279.67	171.0
24	396.0	294.33	391.33	295.33
25	236.0	178.0	221.0	186.33
26	216.0	195.0	203.33	184.0
27	153.67	126.0	125.33	113.0
28	267.67	210.0	257.67	205.67
29	215.67	189.0	207.0	183.33
30	205.33	166.33	191.0	150.33

ตารางที่ ค6 ผลคะแนนความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยในใบหน้าด้านที่ทาครีมอัลฟ่าอัลบูติน 2% และครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1%

คะแนนความพึงพอใจ					
หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin	0.1% Butylresorcinol	หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin	0.1% Butylresorcinol
1	2.0	3.0	16	2.0	2.0
2	2.0	3.0	17	3.0	2.0
3	2.0	3.0	18	2.0	3.0
4	2.0	3.0	19	3.0	3.0
5	2.0	3.0	20	2.0	3.0
6	2.0	3.0	21	2.0	3.0
7	4.0	4.0	22	3.0	2.0
8	3.0	3.0	23	2.0	3.0
9	2.0	3.0	24	2.0	3.0
10	2.0	3.0	25	3.0	4.0
11	2.0	3.0	26	2.0	3.0
12	1.0	3.0	27	2.0	3.0
13	1.0	3.0	28	2.0	3.0
14	2.0	3.0	29	2.0	3.0
15	2.0	3.0	30	2.0	3.0

ตารางที่ ๗ ผลคะแนนจากการประเมินโดยรวมโดยแพทย์ทั้งสามท่านในใบหน้าด้านที่ทาครีมที่มี ส่วนประกอบอัลฟ่าอัลบูติน 2% และไลโปโซม เอนแคปซูลเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% ในสัปดาห์ที่ 12

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin				0.1% Butylresorcinol			
	แพทย์ 1	แพทย์ 2	แพทย์ 3	ตัวแทน คะแนน	แพทย์ 1	แพทย์ 2	แพทย์ 3	ตัวแทน คะแนน
1	2	2	2	2	3	4	4	4
2	2	2	2	2	3	3	3	3
3	2	2	2	2	3	3	3	3
4	2	2	2	2	3	3	3	3
5	2	2	2	2	3	3	3	3
6	2	2	2	2	3	3	3	3
7	4	4	4	4	4	4	4	4
8	3	3	3	3	3	3	3	3
9	2	2	2	2	3	3	3	3
10	2	2	2	2	3	3	3	3
11	2	2	2	2	3	3	3	3
12	1	1	1	1	3	3	3	3
13	2	1	1	1	3	3	3	3
14	2	2	2	2	3	3	3	3
15	2	2	2	2	3	3	3	3
16	2	2	2	2	2	2	2	2
17	3	3	4	3	2	2	2	2
18	2	2	2	2	3	3	3	3
19	3	4	4	4	3	3	3	3
20	2	2	2	2	3	3	3	3
21	2	2	2	2	3	3	3	3
22	2	3	2	2	2	3	2	2
23	2	2	2	2	3	3	3	3
24	2	2	2	2	3	3	3	3
25	4	3	3	3	4	4	4	4
26	2	2	2	2	3	3	3	3
27	2	2	2	2	3	3	3	3

ตารางที่ ค7 (ต่อ)

หมายเลข ผู้เข้าร่วมวิจัย	2% Alpha arbutin				0.1% Butylresorcinol			
	แพทย์ 1	แพทย์ 2	แพทย์ 3	ตัวแทน คะแนน	แพทย์ 1	แพทย์ 2	แพทย์ 3	ตัวแทน คะแนน
28	2	2	2	2	3	3	3	3
29	2	2	2	2	3	3	3	3
30	2	2	2	2	3	3	3	3



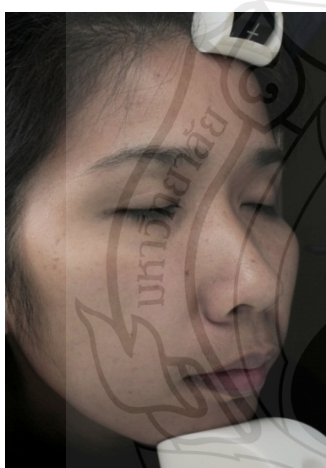
ภาคผนวก ง

ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย

ภาพใบหน้าแสดงสีผิวของผู้เข้าร่วมวิจัย

1. ใบหน้าด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรซินอล 0.1%
2. ใบหน้าด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

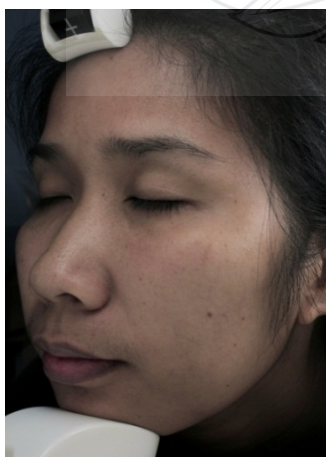
ขวา สัปดาห์ที่ 0



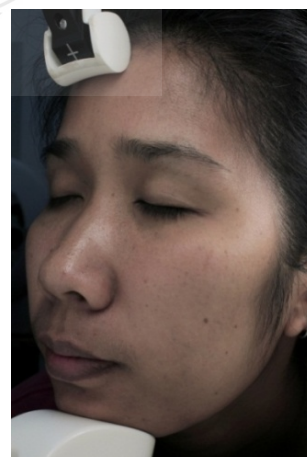
ขวา สัปดาห์ที่ 12



ซ้าย สัปดาห์ที่ 0



ซ้าย สัปดาห์ที่ 12



ภาพใบหน้าแสดงสีผิวของผู้เข้าร่วมวิจัย

1. ใบหน้าด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยครีมอัลฟาฮิโดรอกซี 2%
2. ใบหน้าด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยครีมไลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีโอรีซินอล 0.1%

ขวา สัปดาห์ที่ 0



ขวา สัปดาห์ที่ 12



ซ้าย สัปดาห์ที่ 0



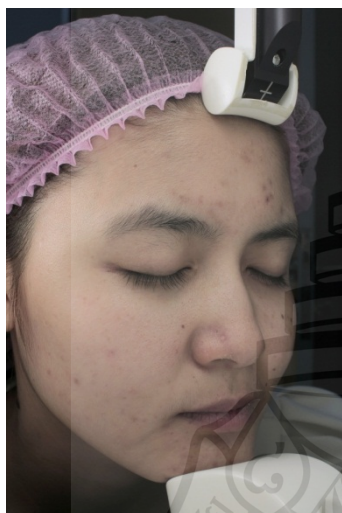
ซ้าย สัปดาห์ที่ 12



ภาพใบหน้าแสดงสีผิวของผู้เข้าร่วมวิจัย

1. ใบหน้าด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยครีมไฮโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1%
2. ใบหน้าด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

ขวา สัปดาห์ที่ 0



ขวา สัปดาห์ที่ 12



ซ้าย สัปดาห์ที่ 0



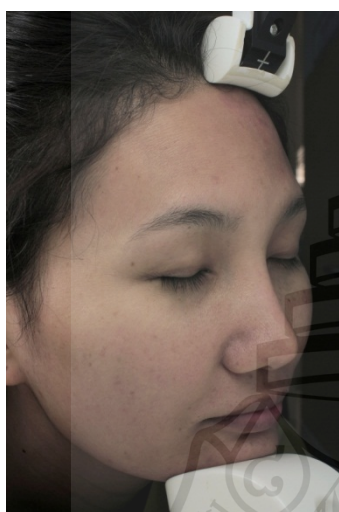
ซ้าย สัปดาห์ที่ 12



ภาพใบหน้าแสดงสีผิวของผู้เข้าร่วมวิจัย

1. ใบหน้าด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยครีมไฮโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลธีออรีซินอล 0.1%
2. ใบหน้าด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วยครีมอัลฟาอัลบูติน 2%

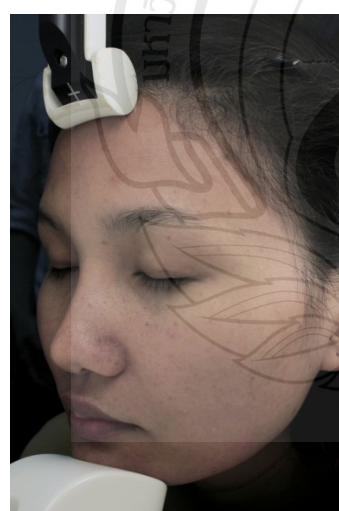
ขวา สัปดาห์ที่ 0



ขวา สัปดาห์ที่ 12



ซ้าย สัปดาห์ที่ 0



ซ้าย สัปดาห์ที่ 12





ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นายนรจักร คุ่มชำนาญ
วัน เดือน ปี เกิด	3 เมษายน 2526
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	เลขที่ 301/311-312 อาคารชุดเซ็นทริก ซีน รัชวิภา ถนนรัชดาภิเษก แขวงวงศ์สว่าง เขตบางซื่อ กรุงเทพฯ 10800
ประวัติการศึกษา	
2551	แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยรังสิต
2553	วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาเวชศาสตร์ชะลอวัย และฟื้นฟูสุขภาพ, สหรัฐอเมริกา
ประวัติการทำงาน	
2556	ประธานกรรมการ บริษัท เดอะ สกิน เซอร่าปี จำกัด
2555	รองประธานกรรมการ และผู้อำนวยการฝ่ายการแพทย์ บริษัท นีร์วัชร คลินิก จำกัด
2554	แพทย์ปฏิบัติการสาขา ตจวิทยา, โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร
2551	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ, โรงพยาบาลเมืองฉะเชิงเทรา