



ประสิทธิภาพของเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนัง
ในการรักษาฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม

THE EFFICACY OF INTRADERMAL INJECTION OF BOTULINUM TOXIN A
IN THE TREATMENT OF DERMAL AND MIXED TYPE, MELASMA

ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2564

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

ประสิทธิภาพของเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนัง
ในการรักษาฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม

THE EFFICACY OF INTRADERMAL INJECTION OF BOTULINUM TOXIN A
IN THE TREATMENT OF DERMAL AND MIXED TYPE, MELASMA

ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2564

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

ประสิทธิภาพของเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนัง
ในการรักษาฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม

THE EFFICACY OF INTRADERMAL INJECTION OF BOTULINUM TOXIN A
IN THE TREATMENT OF DERMAL AND MIXED TYPE, MELASMA

ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา
2564

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.ธัมมทิวัตต์ นรารัตน์วันชัย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เรือโท ดร.เทพ เถลิ้มชัย)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.วงเดือน ปันดี)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี จากการช่วยเหลือของคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ เรือโท ดร. นายแพทย์เทพ เฉลิมชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้และคำปรึกษาตลอดการดำเนินโครงการวิจัยอย่างใกล้ชิด เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่งานวิจัยเสมอมา

ขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่มีส่วนร่วมช่วยเหลือในงานวิจัย และให้คำปรึกษามาตลอด ทำนุ้ข้าพเจ้าขอขอบคุณอาสาสมัครที่มีส่วนในการทำให้งานวิจัยนี้เสร็จสิ้นสมบูรณ์และก่อให้เกิดองค์ความรู้เป็นประโยชน์แก่วงการแพทย์ต่อไป

ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ



ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	ประสิทธิภาพของเทคนิคการฉีดโบทูลิנםทอกซินชนิดเอ เข้าในชั้นผิวหนังในการรักษาฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม
ชื่อผู้เขียน	ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ
หลักสูตร	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ดงวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เรือโท ดร.เทพ เถลิ้มชัย

บทคัดย่อ

โรคฝ้า เป็นภาวะที่พบได้บ่อยและรักษายากในคนไทย วัตถุประสงค์ของการวิจัยเพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าโดยการประเมินจากคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลิנםทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลิנםทอกซินชนิดเอ อาสาสมัครทั้งหมด 12 คน ที่มีรอยโรคฝ้าชนิดลึกและชนิดผสมที่บริเวณโหนกแก้มทั้งสองข้างเท่า ๆ กัน ได้รับการสุ่มให้ใบหน้าด้านหนึ่งได้รับการฉีดโบทูลิנםทอกซินเข้าในชั้นผิวหนังบริเวณรอยโรคฝ้า ส่วนอีกด้านไม่ได้รับการรักษา และนัดมาติดตามอาการที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ประเมินค่า H-mMASI จากภาพถ่าย ประเมินระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานิน (Mexameter Melanin Index) ด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX18 ประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์และอาสาสมัคร และผลข้างเคียง พบว่าค่า H-mMASI มีค่าลดลง ที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ baseline ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลิנםทอกซินชนิดเอ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.447$) ค่าเฉลี่ยของ Mexameter Melanin Index (MMI) ลดลงอย่างต่อเนื่องและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรักษาในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลิנםทอกซินชนิดเอ ($p = 0.014$) ความพึงพอใจของอาสาสมัครสูงกว่าด้านที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แต่มีผลข้างเคียงคืออาการเจ็บ และการไม่สมมาตรของใบหน้าในบางราย ซึ่งสามารถหายกลับมาได้เองโดยสมบูรณ์ สรุป การรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลิנםทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพในการรักษา สามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาฝ้าได้

คำสำคัญ: โรคฝ้า, โบทูลิנםทอกซิน, Hemi-modified Melasma and Severity (H-mMASI)

Thesis Title	The Efficacy of Intradermal Injection of Botulinum Toxin A in The Treatment of Dermal and Mixed Type, Melasma
Author	Songsak Suksantilap
Degree	Master of Science (Dermatology)
Advisor	Asst. Prof. Lt. JG. Thep Chalermchai, Ph. D.

ABSTRACT

Melasma is a common skin condition that is difficult to treat in Thais. This study aimed to study the efficacy of intradermal injection of botulinum toxin type A in the treatment of dermal and mixed type melasma. Twelve subjects with bilaterally symmetrical malar melasma were randomly assigned to receive with intralesional botulinum toxin surrounding the melasma area on one side of facial area or without treatment on contralateral side. The follow-up visits were scheduled at 2, 4, 8, and 12 weeks after an enrollment. Photographs were used to assess Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) score, melanin index measurement by Mexameter® MX18, global patient's and physicians' satisfaction score and adverse effects were assessed and reported. H-mMASI was reduced in the botulinum toxin type A injection group at 2, 4, 8, and 12 weeks by comparing with the baseline, but there was no statistically significant difference ($p=0.447$). The Mexameter Melanin Index (MMI) gradually declined over time at 2, 4, 8, and 12 weeks and significantly differ with the baseline in the botulinum toxin type A injection group ($p = 0.014$). Global patient's satisfaction was statistically higher than without treatment group ($p<0.05$). Common adverse effects included painful during injection and facial

asymmetry that fully resolved later. In conclusion, botulinum toxin type A injection is effective that can be used as an option for a treatment of melasma.

Keywords: Keratosis Melasma, Botulinum Toxin, Hemi-modified Melasma and Severity (H-mMASI)



สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(5)
สารบัญตาราง	(10)
สารบัญภาพ	(12)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามของวิจัย (Research Question)	5
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objectives)	5
1.4 สมมติฐานงานวิจัย (Hypothesis)	6
1.5 ตัวแปรที่ศึกษา (Variable of Research)	7
1.6 ขอบเขตงานวิจัย (Scope of Research)	7
1.7 กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual Framework)	8
1.8 นิยามศัพท์เฉพาะ (Operation Definition)	9
2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Literature Review)	13
2.1 โรคฝ้า (Melasma)	13
2.2 การรักษาฝ้า (Treatment of Melasma)	25
2.3 สารโบทูลินัมทอกซิน (Botulinum Toxin)	37
2.4 สารโบทูลินัมทอกซิน (Botulinum Toxin) กับการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (Skin Pigmentation)	46

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3 วิธีดำเนินงานวิจัย	52
3.1 รูปแบบการวิจัย (Study Design)	52
3.2 กลุ่มประชากรเป้าหมายในการศึกษา (Targeted Population)	52
3.3 ประชากรตัวอย่างและวิธีการสุ่ม (Sample Population and Sampling Technique)	52
3.4 การประเมินขนาดกลุ่มประชากรตัวอย่าง (Sample Size Determination)	53
3.5 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือก (Selection Criteria)	54
3.6 สถานที่ทำการศึกษาวิจัย (Study Location)	56
3.7 เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัย (Materials and Equipment)	56
3.8 ขั้นตอนในการดำเนินวิจัย (Study Procedure)	57
3.9 ผลลัพธ์งานวิจัย (Outcomes)	63
3.10 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	67
3.11 สถิติที่ใช้และการวิเคราะห์ข้อมูล (Statistic Used for Data Analysis)	67
3.12 โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ	68
3.13 นัยสำคัญทางสถิติ	68
3.14 จริยธรรมทางการแพทย์ (Medical Ethics)	68
4 ผลการวิจัย	70
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (General Characteristic of The Sample)	70
4.2 ผลลัพธ์งานวิจัยหลัก (Primary Outcome)	72
4.3 ผลงานวิจัยรอง (Secondary Outcome)	76

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
5 อภิปรายผล สรุป และข้อเสนอแนะ	93
5.1 อภิปรายผล	93
5.2 สรุปผลการวิจัย	95
5.3 ข้อเสนอแนะ	95
รายการอ้างอิง	96
ภาคผนวก	118
ภาคผนวก ก หนังสือรับรองจริยธรรมงานวิจัย	119
ภาคผนวก ข หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย สำหรับอาสาสมัคร	123
ภาคผนวก ค เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัย	125
ภาคผนวก ง บันทึกข้อมูลโครงการวิจัย	133
ประวัติผู้เขียน	150

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1.1 Area of involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า	9
1.2 Darkness คือ ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ	10
1.3 เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร (Global patient's satisfaction)	12
1.4 เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global physicians' satisfaction)	12
2.1 Area of Involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า	17
2.2 Darkness คือ ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ	17
2.3 Homogeneity คือ ความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรค	18
2.4 Area of Involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า	20
2.5 Pigmentation คือ ความเข้มของสีฝ้า	21
2.6 ความแตกต่างของ Botulinum toxin type A (BoNT-A) ที่รับรองโดยองค์การอาหาร และยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) แต่ละชนิด	40
3.1 ชนิดของฝ้าโดยใช้ Wood's Lamp	58
3.2 การแบ่งสีผิวของมนุษย์ตาม Fitzpatrick's Skin Type	58
3.3 สรุประยะเวลาในการดำเนินการวิจัย	62
3.4 เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร (Global patient's satisfaction) แบ่งเป็น 5 ระดับ	65
3.5 เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global physicians' satisfaction) แบ่งเป็น 5 ระดับ	65
3.6 แบบบันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา	66
4.1 จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (จำนวน =12 คน)	71
4.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean ของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)	72

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.3 ค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลงไปที่ระยะเวลาต่าง ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (average mean percent-age change from baseline visit)	74
4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean ของระดับค่าสีผิว (Mexameter melanin index)	76
4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean different change ของค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ	79
4.6 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Patient's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 2	80
4.7 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Patient's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 4	81
4.8 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Patient's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 8	83
4.9 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Patient's Global satisfaction score ที่สัปดาห์ที่ 12	84
4.10 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Physician's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 2	86
4.11 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Physician's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 4	87
4.12 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Physician's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 8	88
4.13 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Physician's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 12	90
4.14 เปรียบเทียบอาการข้างเคียงระหว่างสองกลุ่ม	91

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
1.1 กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual Framework)	8
1.2 Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)	10
2.1 Melasma Area and Severity (MASI)	16
2.2 Modified Melasma Area and Severity (mMASI)	18
2.3 Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)	19
2.4 Melasma Severity Index (MSI)	20
2.5 กลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum Toxin	39
3.1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	59
3.2 ตัวอย่างตำแหน่งการทดสอบด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18 ที่ใช้ตำแหน่ง อ้างอิงการวัดจากปลายหางตา (lateral canthus) ลากลงมาที่บริเวณแก้มทั้งสองข้าง 2 เซนติเมตร	61
3.3 เครื่อง 3D VISIA Complexion Analysis 7 th Generation	64
3.4 เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18	64
4.1 ผลการประเมินประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยใช้ค่า H-mMASI ที่ baseline, สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของทั้ง 2 กลุ่มตามลำดับ	74
4.2 ค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลงไป เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (average mean percentage change from baseline visit) ที่สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12	76
4.3 ค่าเฉลี่ย mean Mexameter Melanin Index (MMI) โดยเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม- ทอกซินชนิดเอที่ baseline, 4, 8 และ 12 สัปดาห์	78

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพ	หน้า
4.4 ค่าเฉลี่ย mean different change ของค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยเปรียบเทียบระหว่าง baseline กับ visit ต่าง ๆ	80
4.5 ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 2	81
4.6 ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 4	82
4.7 ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 8	84
4.8 ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 12	85
4.9 ความพึงพอใจโดยแพทย์ต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 2	87
4.10 ความพึงพอใจโดยแพทย์ต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 4	88

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพ	หน้า
4.11 ความพึงพอใจโดยแพทย์ต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 8	89
4.12 ความพึงพอใจโดยแพทย์ต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 12	91
4.13 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ การฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Control group)	92

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ฝ้า (melasma) คือ ภาวะผิดปกติของผิวหนังชนิดหนึ่งที่มีการคล้ำขึ้นของสีผิว เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) มีการสร้างเม็ดสี (melanin) ในผิวหนังมากเกินไป ทำให้เกิดลักษณะทางผิวหนังชนิดปื้นราบสีน้ำตาล รูปทรงไม่แน่นอน ขอบเขตอาจชัดหรือไม่ชัดก็ได้ (well-defined or ill-defined, irregular-shaped, light to dark brown or brown gray patch) โดยมักพบบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการสัมผัสแดด ได้แก่ หน้าผาก แก้ม จมูก ผิวหนังเหนือบริเวณริมฝีปากบน มักพบรอยโรคได้ทั้ง 2 ข้างของใบหน้า [1]

สามารถแบ่งชนิดตามตำแหน่งของรอยโรคได้ 3 ชนิด ได้แก่ centrofacial pattern ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด malar pattern และ mandibular pattern [2] อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยบางรายอาจเป็นฝ้าไม่ตรงตำแหน่งดังกล่าวเช่น บริเวณรอบตา แขน เป็นต้น นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดของฝ้าตามความลึกของเม็ดสี (melanin) ในชั้นผิวหนังจากการตรวจด้วยเครื่องมือ Wood's light หรือ ultraviolet A ช่วงความยาวคลื่น 365 นาโนเมตร ได้ 4 ชนิด ได้แก่ ฝ้าแบบตื้น (epidermal melasma) ฝ้าแบบลึก (dermal melasma) ฝ้าแบบผสม (mixed-type melasma) และ ฝ้าชนิดไม่สามารถตรวจพบรอยโรคได้ชัดเจน (In-determinate melasma) [3]

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของฝ้า พบว่าฝ้าเป็นภาวะที่พบบ่อยในคนผิวสี มักพบในชาวเอเชีย ลาตินอเมริกาและตะวันออกกลาง โดยผู้ป่วยโรคฝ้าส่วนใหญ่ร้อยละ 90 มีสีผิวแบบ Fitzpatrick skin type III-VI [4] ถึงแม้ว่าจะมีรายงานในผู้ที่มีผิวขาวได้บ้างบางส่วน [5-7] จากงานวิจัยจากหลายภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลกได้มีการรวบรวมข้อมูลและทำการสังเคราะห์ข้อมูลบางส่วน โดยการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) รายงานโดยนพ.กุลวัตร ธาดานิพนธ์ พบว่า ความชุกรวม (pooled prevalence) ของฝ้าในประชากรรวมทั้ง 2 เพศมีค่าประมาณร้อยละ 9 โดยในเพศชายประมาณร้อยละ 6 และในเพศหญิงประมาณร้อยละ 19 ซึ่งตรงกับที่ทราบอยู่เดิมแล้วว่าฝ้าพบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชายโดยทั่วไปประมาณ 4-5 เท่า [3] อายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็นฝ้า (age of onset) มีรายงานมากที่สุดคือช่วง 30-39 ปี [8-9] สำหรับสถานการณ์ฝ้าในคนไทยรายงานโดย Ko-trajaras และคณะ ในปี ค.ศ.

1984 ศึกษาจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่าง ๆ พบความชุกเท่ากับร้อยละ 0.25-33 [10]

สาเหตุของผื่นนั้นยังไม่ทราบอย่างแน่ชัด อย่างไรก็ตามพบว่าเกิดจาก พันธุกรรม รังสี ultraviolet ฮอร์โมน ยาบางชนิด เช่น ยาคุมกำเนิด ยาแก้ชัก ยาที่ทำให้ผิวไวต่อแสง เป็นต้น [1] โดยพยาธิกำเนิดของผื่นในปัจจุบันมีการรายงานว่าเกิดจากหลายปัจจัย เช่น การทำงานของเซลล์ melanocyte ที่มากขึ้นทั้งจากการกระตุ้นโดยตรงจากรังสี ultraviolet และการกระตุ้นเซลล์ melanocyte ทางอ้อมผ่านเซลล์เคราติโนไซต์ (keratinocyte) ผ่านทาง mediators ต่าง ๆ ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ทำให้เกิดการสร้างเม็ดสีต่อไป [11-13] นอกจากนี้การสัมผัสรังสี ultraviolet เป็นระยะเวลานานยังทำให้เกิดการอักเสบของผิวหนังชั้นหนังแท้ โดยทำให้ keratinocyte หลั่งโพรสตาแกลนดินอีทู (prostaglandin E2) เพิ่มขึ้น [14] ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) ให้หลั่งสเต็มเซลล์แฟคเตอร์ (stem cell factor: SCF) ซึ่งจะออกฤทธิ์จับกับซี-คิต รีเซพเตอร์ (c-kit receptor) ที่ผิวของเซลล์ melanocyte ทำให้กระตุ้นการสร้างเม็ดสี melanin เพิ่มขึ้น [15-16] นอกจากนี้ยังมีพยาธิกำเนิดอื่น ๆ อีกมากมายที่ก่อให้เกิดผื่นได้แก่ ความผิดปกติของชั้นเบสเมมเบรน (basement membrane) [17] ภาวะโซลาร์อีลาสโตซิส (solar elastosis) ภาวะผิวแก่จากแดด (photoaging) [17] การกระตุ้นจากแมสต์เซลล์ (mast cell) และ การเพิ่มขนาดและจำนวนของเส้นเลือด (neovascularization) [17-19] เป็นต้น

การรักษาผื่นในปัจจุบันมีหลากหลายวิธี โดยการรักษาด้วยยาทาภายนอกยังคงจัดเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ที่ผื่น (first line therapy) โดยยาที่ใช้สำหรับการรักษาผื่นบ่อในเวชปฏิบัติคือ ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) กลไกการออกฤทธิ์หลักคือ การยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดสี แต่ผลข้างเคียงที่พบคือภาวะโอโครโนซิส (ochronosis) ส่งผลให้สีผิวเข้มขึ้นกว่าเดิม [20] จึงมีการพยายามหาวิธีการรักษาผื่นอื่น ๆ อีกมากมายตามพยาธิสภาพในการเกิดผื่น โดยอาศัยหลักการ 3 อย่าง ได้แก่ การลดการทำงานของเซลล์ melanocyte การเร่งกำจัดเม็ดสี melanin และการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ [3] การลดการทำงานของเซลล์ melanocyte โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase และ tyrosinase-related protein 1 (peroxidase) เช่น เตรติโนอิน (tretinoin) วิตามินซี (ascorbic acid) กรดอะเซลลาอิก (azelaic acid) และ อาร์บูติน (arbutin) เป็นต้น [21-22] การเร่งกำจัดเม็ดสี melanin เช่น การลอกผิวด้วยสารเคมี (chemical peels) หรือ การใช้เลเซอร์เพื่อให้เม็ดสี melanin แตกตัวเร็วขึ้น เป็นต้น [3] และการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำซึ่งเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด เช่น การป้องกันโดยการหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้น เช่น การเลี่ยงแสงแดด ความร้อน ฮอร์โมน และยาบางชนิด เป็นต้น [23]

โบทูลินัมทอกซิน (Botulinum toxin) คือสารพิษที่มีผลต่อระบบประสาท (neurotoxin) จากแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* โดยมี 7 subtypes (A-G) ซึ่ง subtype ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายคือ โบทูลินัมทอกซิน ชนิดเอ (Botulinum toxin type A: BoNT-A) [24] เป็นที่ทราบกันดีว่าสามารถใช้ยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อ โดยยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาทชนิดแอซิติลโคลีน (Acetylcholine: Ach) [25] โดยในปี ค.ศ. 1980 เป็นปีแรกที่มีการนำ Botulinum toxin มาใช้โดย Alan จักษุแพทย์ชาวสกอตแลนด์ในการรักษาโรคตาเหล่ (strabismus) [26] หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1992 มีการนำ Botulinum toxin มาใช้ในด้านเวชศาสตร์ความงามครั้งแรกเพื่อรักษา ริ้วรอยระหว่างคิ้ว (glabellar frown lines) [27] โดยในปี ค.ศ. 2002 ได้มีการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) เป็นครั้งแรกในด้านเวชศาสตร์ความงามเพื่อใช้รักษา glabellar frown lines หลังจากนั้นจึงเป็นที่นิยมกันอย่างแพร่หลายในการใช้รักษาในด้านเวชศาสตร์ความงามอีกมากมายจนถึงปัจจุบัน [28]

มีการศึกษาที่กล่าวถึงผลของ BoNT-A ต่อการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (skin pigmentation) โดยเริ่มจากการศึกษาโดย Friedland และ Ronald จักษุแพทย์ชาวสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1996 จากการสังเกตผู้ป่วย 3 คนที่ได้รับการรักษาด้วย BoNT-A ซ้ำ ๆ หลายครั้งในโรคตาปิดเกร็ง (blepharospasm) และโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก (Hemifacial spasm) บริเวณรอบดวงตา หลังจากนั้นเกิดภาวะเปลี่ยนสีของผิวหนังบริเวณรอบดวงตา (periocular discoloration) เกิดขึ้น [29]

จึงมีการศึกษาที่พยายามอธิบายความสัมพันธ์ระหว่าง BoNT-A ที่มีผลป้องกัน (protective effect) ต่อการเข้มขึ้นของสีผิว (skin hyperpigmentation) โดย Jung และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 พบว่า BoNT-A สามารถลดการเข้มขึ้นของผิวหนังที่ถูกกระตุ้นจากรังสี ultraviolet B (UVB-induced hyperpigmentation) ได้ ทั้งในหลอดทดลอง (in vitro) และในสัตว์ทดลอง (animal study) โดยในการศึกษา in vitro study พบว่าเซลล์ melanocyte ของมนุษย์ (human epidermal melanocyte) ที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ BoNT-A หลังได้รับการฉาย ultraviolet B มีการลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญของแขนงเดนไดรต์ของเซลล์ melanocyte (dendritic of multipolar human epidermal melanocyte) และมีการลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญของปริมาณเม็ดสี (melanin content) เมื่อเปรียบเทียบกับ human epidermal melanocyte ที่ไม่ได้เพาะเลี้ยงร่วมกับ BoNT-A ส่วนการศึกษาใน animal study พบว่าผิวหนังของหนูที่ได้รับการฉีด BoNT-A เข้าช่องท้อง (intraperitoneal injection) และได้รับการฉาย ultraviolet B มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มของสีผิว (degree of pigmentation) ที่เข้มขึ้นน้อยกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังของหนูที่ไม่ได้รับการฉีด BoNT-A และเมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อของหนูที่ได้รับการฉีด BoNT-A ตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญของปริมาณการสะสมของเม็ดสี (melanin granules) ปริมาณเม็ดสี (melanin content) การทำงานของเอนไซม์

tyrosinase (tyrosinase activity) และพบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญของปริมาณความเข้มข้น (concentrations) ของ cytokines ต่าง ๆ ได้แก่ basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), interleukin-1 α (IL-1 α) และ prosta-glandin E2 (PGE2) จากการนำชิ้นเนื้อของหนูที่ได้รับการฉีด BoNT-A มาตรวจด้วยวิธี Enzyme-Linked Immunosorbent Assay [30] จากงานวิจัยดังกล่าว จึงมีข้อสันนิษฐานว่า BoNT-A สามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์ melanocyte โดยตรงได้เนื่องจาก เซลล์ melanocyte มีเนื้อเยื่อต้นกำเนิดเอกโทเดิร์ม (ectoderm) เช่นเดียวกับเซลล์ประสาทที่เป็นที่ทราบกันดีว่า BoNT-A สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งได้ และอีกข้อสันนิษฐานที่ว่า BoNT-A มีความสัมพันธ์ต่อปฏิกริยาระหว่างเซลล์ melanocyte keratinocyte และ fibroblast ผ่านการเปลี่ยนแปลงของ cytokines ต่าง ๆ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการเกิดพยาธิสภาพของการเข้มข้นของเม็ดสี [30]

สำหรับการศึกษาในมนุษย์ครั้งแรกโดย Vachiramon และคณะ ในเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2021 พบว่า ผิวหนังของอาสาสมัครที่ได้รับการฉีด BoNT-A ไม่ว่าความเข้มข้นใดก็ตามเข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal injection) และได้รับการฉายรังสี ultraviolet B มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มของสีผิว (mean lightness index) ที่เข้มข้นน้อยกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังของมนุษย์ที่ได้รับการฉีดน้ำเกลือ 0.9% เข้าในชั้นผิวหนัง และเมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อของอาสาสมัครที่ได้รับการฉีด BoNT-A ตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของการสร้างเม็ดสี melanin น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังของมนุษย์ที่ได้รับการฉีดน้ำเกลือ 0.9% เข้าในชั้นผิวหนัง [31] จึงสรุปได้ว่า BoNT-A มีบทบาทในการป้องกัน (Protective effect) ต่อ UVB-induced hyperpigmentation

จากข้อมูลการวิจัยข้างต้นผู้วิจัยเห็นว่า BoNT-A จึงน่าจะมียบทบาทในการรักษาโรคฝ้าได้ โดยผ่านกลไกที่กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะทำการศึกษาเชิงทดลองเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการฉีด BoNT-A เข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal botulinum toxin type A injection) โดยจะทำการศึกษาแบบแบ่งสองข้างใบหน้าในคนเดียวกัน แล้วจึงเปรียบเทียบระหว่างใบหน้าข้างหนึ่งรักษาด้วยเทคนิคการฉีด BoNT-A เข้าในชั้นผิวหนัง เปรียบเทียบกับใบหน้าอีกด้านหนึ่งที่ไม่ได้ทำการรักษาด้วยวิธีใด ๆ เพื่อที่จะนำผลการศึกษานี้มาเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยฝ้าเพื่อจะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าได้และเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยต่อไป ทั้งนี้กรณีที่มีการศึกษาดังกล่าวได้ผลดี ผู้วิจัยจะดำเนินการฉีด BoNT-A ด้วยเทคนิคการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังในบริเวณใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการรักษาให้อีกด้วย

1.2 คำถามของวิจัย (Research Question)

1.2.1 คำถามหลัก (Primary Research Question)

การรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพดีกว่า โดยการประเมินจากค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (average mean per-centage change from baseline visit) เมื่อเปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอหรือไม่

1.2.2 คำถามรอง (Secondary Research Questions)

1.2.2.1 การรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพดีกว่าโดยการประเมินจากวัดค่าดัชนีระดับเมลานินหรือ Mexameter melanin index ลดลงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอหรือไม่

1.2.2.2 การรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนัง ได้รับระดับความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global satisfaction, patient's/physicians') สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอหรือไม่

1.2.2.3 การรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังมีอาการข้างเคียงของการรักษาแตกต่างจากการไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objectives)

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการประเมินจากคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objectives)

1.3.2.1 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าโดยการประเมินจากวัดค่าดัชนีระดับเมลานินหรือ Mexameter melanin index ด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

1.3.2.2 เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจของการรักษาฝ้าโดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global satisfaction, patient's/physicians') ด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

1.3.2.3 เพื่อศึกษาอาการข้างเคียงของการรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

1.4 สมมติฐานงานวิจัย (Hypothesis)

1.4.1 สมมติฐานหลัก

กลุ่มที่ได้รับการรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพการรักษาดีกว่า โดยประเมินจากค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (average mean per-centage change from baseline visit) เมื่อเปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

1.4.2 สมมติฐานรอง

1.4.2.1 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพดีกว่าโดยประเมินความเข้มของสีผิว Mexameter melanin index โดยมีค่าลดลงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

1.4.2.2 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังมีระดับความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย

(Global satisfaction, patient's/physicians') ในการรักษาฝ้าสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับใบหน้าด้านที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

1.4.2.3 อาการข้างเคียงของการรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังแตกต่างกับการไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

1.5 ตัวแปรที่ศึกษา (Variable of Research)

1.5.1 ตัวแปรอิสระ (Independent Variables)

กลุ่มที่ศึกษา แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนัง และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนัง

1.5.2 ตัวแปรตาม (Dependent Variables)

1.5.2.1 Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

1.5.2.2 ความเข้มของสีผิว (mexameter melanin index)

1.5.2.3 ความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (global patient's satisfaction and physicians' satisfaction)

1.5.2.4 อาการข้างเคียงของการรักษา (adverse effect)

1.6 ขอบเขตงานวิจัย (Scope of Research)

1.6.1 กลุ่มประชากรเป้าหมายที่จะศึกษา (Targeted Population)

อาสาสมัครเพศหญิงอายุ 20-55 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดผสมและชนิดลึก (mixed type and dermal type of melasma) ที่บริเวณโหนกแก้มทั้งสองข้างโดยกระจายตัวเท่า ๆ กัน (bilaterally symmetrical malar pattern) มีระดับสีผิวระดับ 3-5 ตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง (อโศก) กรุงเทพมหานคร

เป็นงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้าที่มีการสุ่มเลือกโดยปิดบังพยานโดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบแบ่งซีกหน้าสองข้าง (experimental, prospective, randomized, single-blinded, intra-individual split face, comparative study)



1.8 นิยามศัพท์เฉพาะ (Operation Definition)

1.8.1 ประสิทธิภาพในการรักษา หมายถึง ค่าดัชนีของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) เป็นการประเมินความรุนแรงของฝ้า ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษาและลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ฉีดด้วย 0.9% normal saline และหมายถึง ค่าความเข้มของสีผิว Mexameter melanin index เป็นการประเมินความรุนแรงของฝ้า ลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับก่อนรักษาและลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ฉีดด้วย 0.9% normal saline

1.8.2 Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) เป็นการประเมินความรุนแรงของฝ้าโดยการแบ่งครึ่งหน้าของอาสาสมัครในการประเมิน และแบ่งหน้าอาสาสมัครออกเป็น 3 บริเวณ ได้แก่ หน้าผาก (forehead; f) แก้ม (malar; m) และคาง (chin; c) ดังแสดงในภาพที่ 1.2 และทำการประเมินฝ้าแต่ละบริเวณโดยใช้ 2 ตัวแปรได้แก่

A: Area of involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า

ตารางที่ 1.1 Area of involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า

ระดับ	ร้อยละของพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า
0	ไม่มีฝ้าปกคลุม
1	มีฝ้าปกคลุมน้อยกว่าร้อยละ 10
2	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 10 ถึง 29
3	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 30 ถึง 49
4	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 50 ถึง 69
5	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 70 ถึง 89
6	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 90 ถึง 100

D: Darkness คือ ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ

ตารางที่ 1.2 Darkness คือ ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ

ระดับ	สีของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ
0	สีผิวไม่ต่างจากสีผิวปกติ
1	สีผิวต่างจากสีผิวปกติเพียงเล็กน้อยแทบสังเกตไม่เห็น (slightly)
2	สีผิวต่างจากสีผิวปกติเล็กน้อย (mild)
3	สีผิวต่างจากสีผิวปกติมาก (marked)
4	สีผิวต่างจากสีผิวปกติมากที่สุด (severe)

จากนั้นคำนวณสูตร

$$\text{Hemi-mMASI} = 0.3A(f)D(f) + 0.6A(m)D(m) + 0.1A(c)D(c)$$

โดยย่ิงค่า Hemi-mMASI สูงหมายถึงฝ้ามีระดับความรุนแรงมาก



ที่มา [32]

ภาพที่ 1.2 Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

โดยจะประเมินจากรอยโรคจากภาพที่ถูกถ่ายด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) และ 3 D VISIA Complexion Analysis ^{7th} Generation ซึ่งเป็นเครื่องมือถ่ายภาพที่สามารถถ่ายได้คมชัดสูงและวิเคราะห์สภาพผิวที่ไม่สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่าได้

1.8.3 Intradermal injection หมายถึง การฉีดยาเข้าในชั้นผิวหนังชั้นหนังแท้โดยฉีด 2.5 ยูนิตของ abobotulinum toxin A type A / 1 ตารางเซนติเมตรของพื้นที่ผิวหนังที่เป็นฝ้า (2.5 ยูนิต/0.1 มล.) เท่ากันทุกจุด

1.8.4 Abobotulinum toxin A หมายถึง Botulinum neurotoxin type A ชนิดหนึ่ง (ABO; Dysport/Ipsen Limited, Slough Berkshire, UK) โดยใน 1 ขวดยาฉีดประกอบด้วยตัวยาสําคัญได้แก่ Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 500 units และ ส่วนประกอบอื่นๆได้แก่ Albumin Solution 20% 1.25 ไมโครกรัม และ Lactose 2.5 มิลลิกรัม (1 unit หมายถึงค่า median ของขนาดยาที่ทำให้หนูเสียชีวิตเมื่อยาเข้าสู่ช่องท้อง (intraperitoneal injection) จากการศึกษาของ Scaglione ในปี ค.ศ. 2015 [3] พบว่าการเปรียบเทียบ conversion ratio ระหว่าง Botulinum toxin type A ชนิด Onabotulinum toxin และ Abobotulinum toxin A ควรมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ซึ่งในทางปฏิบัติมักจะใช้ที่ค่า 2.5 (1 ยูนิตของ Onabotulinum toxin เท่ากับ 2.5 ยูนิตของ Abobotulinum toxin A)

1.8.5 Mexameter melanin index หมายถึงการวัดค่าความเข้มของสีผิวด้วยเครื่องมือ Mexameter[®] รุ่น MX 18 (Courage + Khazaka electronic GmbH, KÖL Germany) ซึ่งใช้หลักการปล่อยแสงสีขาวยุติจากหัววัดไปยังผิวหนังและประมวลค่า melanin index จากแสงที่สะท้อนกลับมาจากผิวหนัง โดยใช้สูตร $MX = 500(\log INFRARED - INFRARED) + \log 5$ ได้ค่าเป็นตัวเลข 3 หลัก

1.8.6 ระดับความพึงพอใจของการรักษาฝ้าโดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global satisfaction, patient's/physicians') ประเมินโดยอาสาสมัครและแพทย์ต่อการรักษา โดยใช้แบบสอบถาม

เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร (Global patient's satisfaction) แบ่งเป็น 5 ระดับ

ตารางที่ 1.3 เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร (Global patient's satisfaction)

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ
1	ไม่พึงพอใจ (Dissatisfied)
2	พึงพอใจน้อย (Slightly satisfied)
3	พึงพอใจปานกลาง (Moderately Satisfied)
4	พึงพอใจมาก (highly Satisfied)
5	พึงพอใจมากที่สุด (Very highly satisfied)

เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global physicians' satisfaction) แบ่งเป็น 3 ระดับ

ตารางที่ 1.4 เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global physicians' satisfaction)

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ
1	ไม่พึงพอใจ (Dissatisfied)
2	พึงพอใจน้อย (Slightly satisfied)
3	พึงพอใจปานกลาง (Moderately Satisfied)
4	พึงพอใจมาก (highly Satisfied)
5	พึงพอใจมากที่สุด (Very highly satisfied)

1.8.7 อาการข้างเคียงของการรักษาผ้า การประเมินอาการข้างเคียงของการรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 ตามลำดับ โดยประเมินเป็นคะแนนระดับความรุนแรง (0-4) ได้แก่ เจ็บ อาการแดง อาการบวม อาการระคายเคือง ตุ่มนูน อาการติดเชื้อ รอยดำคล้ำ รอยต่างขาว และอาการอื่น ๆ ที่อาจเกิดได้ เป็นต้น

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Literature Review)

งานวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและนำมาเสนอตามหัวข้อต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. โรคฝ้า (Melasma)
2. การรักษาฝ้า (Treatment of Melasma)
3. สารโบทูลินัมทอกซิน (Botulinum Toxin)
4. สารโบทูลินัมทอกซิน (Botulinum Toxin) กับการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (Skin Pigmentation)

2.1 โรคฝ้า (Melasma)

คำว่า ฝ้า หรือ melasma ซึ่งมีรากศัพท์มาจากคำภาษากรีกว่า melas ที่หมายถึงสีดำ หรือเรียกอีกชื่อว่า chloasma ซึ่งมีรากศัพท์มาจากคำว่า chloos ในภาษากรีกเช่นกันที่หมายถึงสีเขียว [33]

2.1.1 ระบาดวิทยาของการเกิดฝ้า

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของฝ้า พบว่าฝ้าเป็นภาวะที่พบบ่อยมากในคนผิวสี มักพบในชาวเอเชีย ลาตินอเมริกาและตะวันออกกลาง โดยผู้ป่วยโรคฝ้าส่วนใหญ่ร้อยละ 90 มีสีผิวแบบ Fitzpatrick skin type III-VI [4] ถึงแม้ว่าจะมีรายงานในผู้ที่มีผิวขาวได้บ้างบางส่วน [5-7] จากงานวิจัยจากหลายภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลกได้มีการรวบรวมข้อมูลและทำการสังเคราะห์ข้อมูลบางส่วน โดยการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) รายงานโดย นพ.กุลวัตร ธาดานิพนธ์ [3] พบว่า ความชุกรวม (pooled prevalence) ของฝ้าในประชากรรวมทั้ง 2 เพศมีค่าประมาณร้อยละ 9 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: ร้อยละ 7 ถึง 11) โดยในเพศชายประมาณร้อยละ 6 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: ร้อยละ 2 ถึง 10) และในเพศหญิงประมาณร้อยละ 19 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: ร้อยละ 11 ถึง 27) ซึ่งตรงกับที่ทราบอยู่เดิมแล้วว่าฝ้าพบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชายโดยทั่วไปประมาณ 4-5 เท่า สำหรับความชุกของฝ้าในสตรีมีครรภ์รายงานผลไว้ค่อนข้างหลากหลายโดยมีค่าประมาณร้อยละ 17 (ช่วงความเชื่อมั่น

ร้อยละ 95: ร้อยละ 9 ถึง 26) ส่วนในหญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิดพบความชุกรวมประมาณร้อยละ 31 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: ร้อยละ 23 ถึง 38) ซึ่งสูงกว่าความชุกรวมในประชากรเพศหญิงทั่วไป โดยอายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็นฝ้า (age of onset) มีรายงานมากที่สุดคือช่วง 30-39 ปี[8-9] สำหรับสถานการณ์ฝ้าในคนไทยรายงานโดย Kotrajaras R. และคณะ ในปี ค.ศ.1984 ศึกษาจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจในหน่วยโรคผิวหนังของจังหวัดต่าง ๆ พบความชุกเท่ากับร้อยละ 0.25-33 [10]

2.1.2 ลักษณะทางคลินิกของฝ้า

ลักษณะทางคลินิกของฝ้า คือ รอยโรคชนิดปื้นราบสีน้ำตาล รูปทรงไม่แน่นอน ขอบเขตอาจชัดหรือไม่ชัดก็ได้ (well-defined or ill-defined, irregular-shaped, light to dark brown or brown gray patch) โดยมักพบบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการสัมผัสแดด ได้แก่ หน้าผาก แก้ม จมูก ผิวหนังเหนือบริเวณริมฝีปากบน ในรายที่เป็นมากอาจเป็นถึงกรามและคอได้ มักพบรอยโรคได้ทั้ง 2 ข้างของใบหน้า [1]

ชนิดของฝ้าแบ่งตามตำแหน่งของรอยโรค [2] สามารถแบ่งได้ 3 ชนิดได้แก่

1. Centrofacial pattern ซึ่งเป็นชนิดที่พบมากที่สุด พบบริเวณหน้าผาก จมูก แก้ม ผิวหนังเหนือบริเวณริมฝีปาก ยกเว้นบริเวณฟิลทรัม (philtrum) และคาง

2. Malar pattern พบบริเวณแก้ม โหนกแก้ม และจมูก มักพบบ่อยในเพศชาย [1]

3. Mandibular pattern พบบริเวณกราม ซึ่งพบได้ไม่บ่อย

อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยบางรายอาจเป็นฝ้าไม่ตรงตำแหน่งดังกล่าวเช่น บริเวณรอบตา (periorbital melasma) [34] และแขน (forearm melasma) [35] เป็นต้น

ชนิดของฝ้าแบ่งตามความลึกของเม็ดสีในผิวหนัง [3] จากการตรวจด้วยเครื่องมือ Wood's light หรือ ul-traviolet A ช่วงความยาวคลื่น 365 นาโนเมตร สามารถแบ่งได้ 4 ชนิดได้แก่

1. ฝ้าแบบตื้น (epidermal melasma) รอยโรคเห็นชัดเนื่องจากเม็ดสี melanin อยู่ในชั้นหนังกำพร้า (epidermis)

2. ฝ้าแบบลึก (dermal melasma) รอยโรคเห็นไม่ชัดเนื่องจากเม็ดสี melanin อยู่ในชั้นหนังแท้ (dermis)

3. ฝ้าแบบผสม (mixed-type melasma) รอยโรคมีทั้งส่วนที่เห็นชัดและไม่ชัดเนื่องจากเม็ดสี melanin อยู่ทั้งในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) และหนังแท้ (dermis)

4. ฝ้าชนิดไม่สามารถตรวจพบรอยโรคได้ชัดเจน (Indeterminate melasma) มักพบในผู้ที่มีสีผิวเข้ม เนื่องจากมักพบเม็ดสี melanin เพิ่มขึ้นในบริเวณผิวหนังปกติด้วย

จากการศึกษาของ Ponzio และคณะ [36] เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของฝ้าจากการใช้ Wood's light กับลักษณะทางพยาธิวิทยา พบว่าการใช้ Wood's light ในการวินิจฉัยฝ้ามีค่า

sensitivity และ specificity ค่อนข้างต่ำ โดยคิด accuracy เพียงร้อยละ 46 เท่านั้น ดังนั้นจึงควรพิจารณาข้อจำกัดในการนำ Wood's light มาวินิจฉัยชนิดของฝ้าในประชากรไทยที่มีสีผิวเข้ม

ปัจจุบันจึงมีการนำกล้องส่องขยายภาพผิวหนัง (dermatoscopy) [37-38] มาใช้ในการจำแนกชนิดของฝ้า เพื่อแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าวของ Wood's light โดยพบลักษณะดังนี้

1. ฝ้าแบบตื้น (epidermal melasma) รอยโรคพบลักษณะ regular pigment network ร่วมกับ brownish homogenous pigmentation
2. ฝ้าแบบลึก (dermal melasma) รอยโรคพบลักษณะ irregular pigment network ร่วมกับ bluish gray pigmentation
3. แบบผสม (mixed-type melasma) รอยโรคพบลักษณะทั้งสองร่วมกัน

จากการศึกษาของ Manjunath KG. และคณะ [38] ศึกษาลักษณะทางกล้องส่องขยายภาพทางผิวหนังในอาสาสมัครที่เป็นฝ้าเทียบกับ Wood's light เพื่อจำแนกชนิดของฝ้าและดูความสอดคล้องในการวินิจฉัยฝ้าในชาวอินเดีย 50 รายพบว่าชนิดของฝ้าที่ได้จาก Wood's light มีความสอดคล้องกับลักษณะทางกล้องส่องขยายภาพผิวหนัง โดยพิจารณาจากค่า kappa coefficient ($K = 0.833$, $p \leq 0.001$) ซึ่งหากค่า K เกิน 0.6 ถือว่ามีความสอดคล้องกันจากเครื่องมือทั้งสองชนิด

2.1.3 การวินิจฉัยแยกโรค

ฝ้าต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคผิวหนังที่มีลักษณะสีผิวที่เข้มขึ้น (hypermelanosis disorder) หลายโรคที่คล้ายฝ้า ได้แก่ กระดื้น (freckle) กระลึก (nevus of Hori) กระแดด (solar lentigo) ปานดำ (Becker melanosis) รอยดำหลังผิวหนังอักเสบ (postinflammatory hyperpigmentation) โรคไลเคนพลาเนียส (li-chen planus pigmentosus) และรอยดำจากยาหรือสารเคมีบางชนิด (drug-induced hyperpigmentation) เป็นต้น

2.1.4 การประเมินความรุนแรงของฝ้า

การประเมินวิธีการแบบไม่รุกราน (non-invasive evaluation) สามารถแบ่งกว้าง ๆ ได้เป็น 2 ชนิดได้แก่ การประเมินแบบอัตวิสัย (subjective evaluation) และการประเมินแบบวัตถุวิสัย (objective evaluation)

2.1.4.1 การประเมินแบบอัตวิสัย (subjective evaluation)

1. การประเมินจากภาพชนิดต่างๆ (imaging)

อาจจากกล้องธรรมดาหรืออุปกรณ์ stereotactic ที่สามารถจัดตำแหน่งและรอยโรคให้ตรงกันทุกครั้งที่ย้ายรูป เช่น Visia®-CR (Canfield Scientific Inc., Parsippany, NJ) และ ViosioFace® (Courage + Kha-zaka electronic GmbH, Köln, Germany) เป็นต้น [39]

2. การประเมินด้วยแผนภูมิหรือแถบสี (color chart)

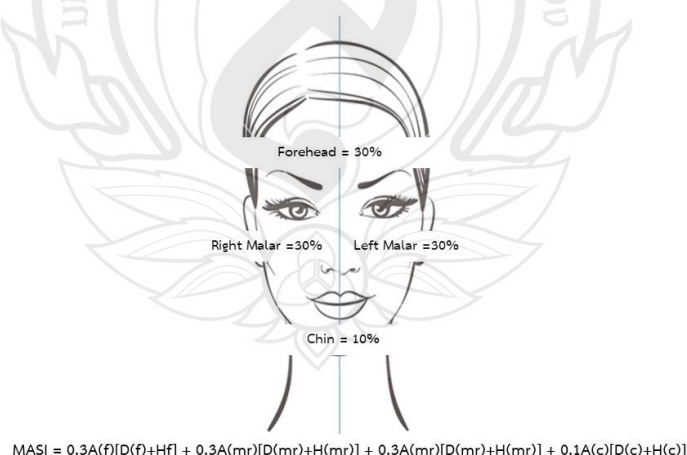
มีงานวิจัยที่ใช้แผนภูมิสีหรือแถบสีในการประเมินสีผิวพื้นฐาน (constitutional skin color) อยู่บ้างแต่ไม่เป็นที่นิยมมากนัก [40]

3. การประเมินด้วยมาตรวัดความรุนแรงทางคลินิก (clinical severity scales)

มีรายงานการใช้ในงานวิจัยหลายชนิดเช่น Melasma Area and Severity Index (MASI), Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI), Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI), Melasma Severity Index (MSI) เป็นต้น โดยแต่ละชนิดถูกออกแบบให้ประเมินจากรอยโรคผู้ป่วยโดยตรง แต่บางกรณีก็ได้มีการประยุกต์ใช้ในการประเมินจากรูปถ่ายได้

Melasma Area and Severity Index (MASI)

ถูกนำเสนอครั้งแรกโดย Kimbrough-Green และคณะ [41] ในปี ค.ศ. 1994 โดยดัดแปลงมาจาก Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ในโรคสะเก็ดเงิน และกลายเป็นมาตรที่ใช้กันแพร่หลายที่สุดในงานวิจัยเกี่ยวกับฝ้า [42] โดยมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 48 โดยผู้ประเมินจะต้องแบ่งใบหน้าผู้ป่วยออกเป็น 4 ส่วนได้แก่ หน้าผากบริเวณหว่างคิ้ว (forehead แทนด้วย f) แก้มขวา รวมครึ่งหนึ่งของจมูกข้างขวา (right malar แทนด้วย mr) แก้มซ้ายรวมครึ่งหนึ่งของจมูกข้างซ้าย (left malar แทนด้วย ml) และคางรวมผิวหนังบริเวณริมฝีปากบน (chin แทนด้วย c) แต่ละส่วนดังกล่าวจะถูกถ่วงน้ำหนักด้วยสัดส่วน 0.3, 0.3, 0.3 และ 0.1 ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 2.1



ที่มา [41]

ภาพที่ 2.1 Melasma Area and Severity (MASI)

A: Area of involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า

ตารางที่ 2.1 Area of Involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า

ระดับ	ร้อยละของพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า
0	ไม่มีฝ้าปกคลุม
1	มีฝ้าปกคลุมน้อยกว่าร้อยละ 10
2	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 10 ถึง 29
3	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 30 ถึง 49
4	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 50 ถึง 69
5	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 70 ถึง 89
6	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 90 ถึง 100

D: Darkness คือ ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ

ตารางที่ 2.2 Darkness คือ ความเข้มของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ

ระดับ	สีของฝ้าเมื่อเทียบกับสีผิวปกติ
0	สีผิวไม่ต่างจากสีผิวปกติ
1	สีผิวต่างจากสีผิวปกติเพียงเล็กน้อยแทบสังเกตไม่เห็น (slightly)
2	สีผิวต่างจากสีผิวปกติเล็กน้อย (mild)
3	สีผิวต่างจากสีผิวปกติมาก (marked)
4	สีผิวต่างจากสีผิวปกติมากที่สุด (severe)

H: Homogeneity คือ ความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรค

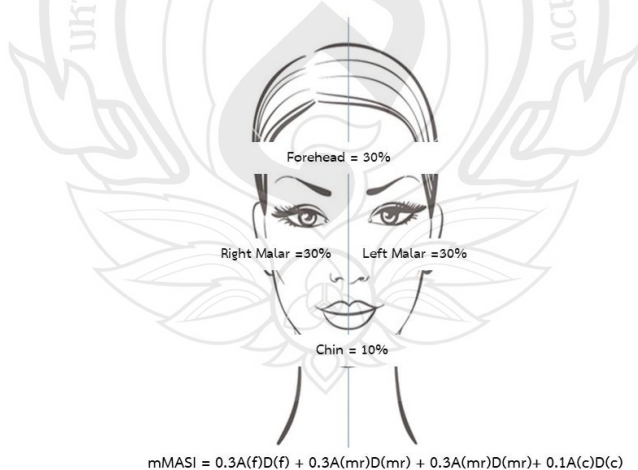
ตารางที่ 2.3 Homogeneity คือ ความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรค

ระดับ	ความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรค
0	แทบไม่มีความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรค (minimal)
1	ความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรคน้อยมาก (slightly)
2	ความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรคน้อย (mild)
3	ความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรคมาก (marked)
4	ความสม่ำเสมอของสีเข้มในรอยโรคมากที่สุด (severe)

จากนั้นคำนวณสูตร $MASI = 0.3A(f)[D(f)+H(f)] + 0.3A(mr)[D(mr)+H(mr)] + 0.3A(mr)[D(mr)+H(mr)] + 0.1A(c)[D(c)+H(c)]$ โดยยิ่งค่า MASI สูงหมายถึงฝ้ามีระดับความรุนแรงมาก

Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI)

เป็นมาตรวัดที่ดัดแปลงมาจาก MASI โดย Pandyan และคณะ [42] ซึ่งพบว่าค่า H ที่ใช้ในการคำนวณ MASI มีความน่าเชื่อถือต่ำ จึงตัดค่า H ออก โดยมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 48 และแบ่งใบหน้าผู้ป่วยออกเป็น 4 ส่วนเหมือนกับ MASI ดังแสดงในภาพที่ 2.2



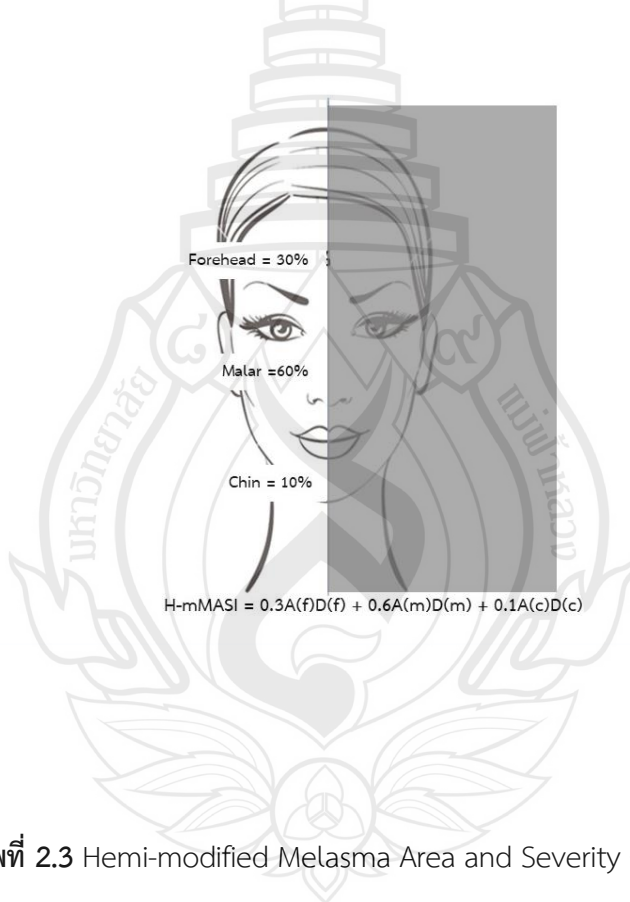
ที่มา [42]

ภาพที่ 2.2 Modified Melasma Area and Severity (mMASI)

จากนั้น คำนวณ สูตร $mMASI = 0.3A(f)D(f) + 0.3A(mr)D(mr) + 0.3A(mr)D(mr) + 0.1A(c)D(c)$ โดยยิ่งค่า mMASI สูงหมายถึงฝ้ามีระดับความรุนแรงมาก

Hemi-modified Melasma Area and Severity Index (H-mMASI)

เป็นมาตรวัดที่ดัดแปลงมาจาก mMASI เพื่อการประเมินความรุนแรงของฝ้าในงานวิจัยที่มีการแบ่งครึ่งหน้าของอาสาสมัครในการประเมินเพื่อเทียบผลของการศึกษากับอีกข้างหนึ่ง (split-face) และแบ่งหน้าอาสาสมัครออกเป็น 3 บริเวณได้แก่ หน้าผากรวมบริเวณหว่างคิ้ว (forehead แทนด้วย f) แก้มหนึ่งข้างรวมครึ่งหนึ่งของจมูกข้างนั้นๆ (malar แทนด้วย m) คางรวมผิวนัยบริเวณริมฝีปากบน (chin แทนด้วย c) แต่ละส่วนดังกล่าวจะถูกถ่วงน้ำหนักด้วยสัดส่วน 0.3, 0.6 และ 0.1 ตามลำดับ โดยมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 48 ดังแสดงในภาพที่ 2.3



ที่มา [32]

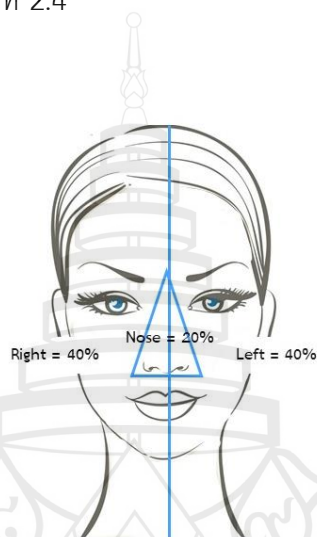
ภาพที่ 2.3 Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

จากนั้นคำนวณสูตร $H-mMASI = 0.3A(f)D(f) + 0.6A(m)D(m) + 0.1A(c)D(c)$ โดยยิ่งค่า H-mMASI สูงหมายถึงฝ้ามีระดับความรุนแรงมาก

Melasma Severity Index (MSI)

MS ดัดแปลงโดย Majid และคณะ [44] มาจาก MASI ซึ่งเห็นว่าควรให้ความสำคัญของความเข้มของโรค (Darkness) มากกว่าพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า (Area of involvement) จึงได้

เสนอมาตรวัด MSI ซึ่งมีความเชื่อถือระหว่างผู้ประเมิน (inter-rater reliability) และสหสัมพันธ์กับค่า melanin index จากอุปกรณ์ Mexameter® สูงกว่า MASI โดยมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 64 โดยผู้ประเมินจะต้องแบ่งใบหน้าผู้ป่วยออกเป็น 3 ส่วนได้แก่ ใบหน้าซีกซ้ายรวมหน้าผากครึ่งซ้าย แก้มครึ่งซ้าย และคางครึ่งซ้าย (left แทนด้วย l) ใบหน้าซีกขวารวมหน้าผากครึ่งขวา แก้มครึ่งขวา และคางครึ่งขวา (right แทนด้วย r) และจมูก (nose แทนด้วย n) แต่ละส่วนดังกล่าวจะถูกถ่วงน้ำหนักด้วยสัดส่วน 0.4, 0.4 และ 0.2 ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 2.4



$$MSI = 0.4(A \times P^2)_L + 0.4(A \times P^2)_R + 0.2(A \times P^2)_N$$

ที่มา [43]

ภาพที่ 2.4 Melasma Severity Index (MSI)

A: Area of involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า

ตารางที่ 2.4 Area of Involvement คือพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า

ระดับ	ร้อยละของพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า
1	มีฝ้าปกคลุมน้อยกว่าร้อยละ 10
2	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 11 ถึง 30

ตารางที่ 2.4 (ต่อ)

ระดับ	ร้อยละของพื้นที่บนใบหน้าที่ถูกปกคลุมด้วยฝ้า
3	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 31 ถึง 60
4	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 61 ถึง 100

P: Pigmentation คือ ความเข้มของสีฝ้า

ตารางที่ 2.5 Pigmentation คือ ความเข้มของสีฝ้า

ระดับ	ความเข้มของสีฝ้า
0	ไม่เห็นสีเข้มเลย (no visible pigmentation)
1	แทบไม่เห็นสีเข้ม (barely visible pigmentation)
2	สีเข้มเล็กน้อย (mild pigmentation)
3	สีเข้มปานกลาง (moderate pigmentation)
4	สีเข้มอย่างรุนแรง (severe pigmentation)

การตอบสนองโดยรวมต่อการรักษา

มักประเมินด้วยมาตรวัดอันดับอย่างง่ายแตกต่างกันตามการวิจัย เช่น Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) [44-45], Investigator Global Assessment [46-47] เป็นต้น

การประเมินคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยฝ้า

จากรายงานวิจัยต่าง ๆ การประเมินคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยฝ้าที่ใช้อยู่ ได้แก่ Melasma Quality of Life scale (MELASQOL)

Melasma Quality of Life scale (MELASQOL) คิดค้นโดย Balkrishnan และคณะ [48] พัฒนาจากมาตรวัด Skindex-16 ประกอบด้วยคำถาม 10 ข้อ และในแต่ละข้อผู้ป่วยต้องให้คะแนนว่าตนเองรู้สึกเช่นไรเกี่ยวกับเรื่องนั้นๆในมาตรวัดของลิเคิร์ต (Likert scale) ซึ่งมีค่า 1 ถึง 7 โดย 1 หมายถึงไม่ถูกรบกวนเลย และ 7 หมายถึงถูกรบกวนตลอดเวลา คำถามทั้ง 10 ข้อมีดังนี้

2.1.4.2 การประเมินแบบวัตถุวิสัย (objective evaluation)

การประเมินชนิดนี้ส่วนใหญ่จะใช้อุปกรณ์สำหรับวัดสีผิวเพื่อวัดค่าให้อยู่ในมาตรวัดแบบช่วง (interval scale) หรือแบบอัตราส่วน (ratio scale) ตัวอย่างเช่น

1. Narrowband reflectance spectrophotometer

เป็นอุปกรณ์ที่ใช้หลักการปล่อยแสงในช่วงความยาวคลื่นแคบให้ตกกระทบบริเวณผิวหนังที่ต้องการวัดสีจากนั้นสะท้อนสู่ตัวรับแสง ในทางตจวิทยา มักใช้คำว่า melanin index และ erythema index [49] คำนวณจากช่วงความยาวคลื่นที่ถูกดูดซับได้จากเม็ดสี (melanin) และ ฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ตามลำดับ เช่น Mexameter® (Courage + Khazaka electronic GmbH, KÖl Germany) และ DermaSpectrometer® (Cortex technology, Hadsund, Denmark) เป็นต้น [50]

2. Tristimulus reflectance colorimeters

เป็นอุปกรณ์สำหรับวัดสีผิวที่ใช้บ่อยในงานวิจัยต่าง ๆ โดยวัดสีที่เลียนแบบการรับรู้ของตามนุษย์คล้ายเซลล์รูปกรวย (cone cells) โดยปล่อยแสงสีขาวให้ตกกระทบบริเวณผิวหนังที่ต้องการวัดสี และสะท้อนแสงกรองผ่านฟิลเตอร์เป็น 3 สีได้แก่ แดง เขียว และน้ำเงิน และเข้าตัวรับแสงเพื่อประมวลผลต่อไป [51] เช่น Skin-Colorimeter® CL400 (Courage + Khazaka electronic GmbH, KÖl Germany), ChromaMeter® CR series (Konica Minolta Inc., Tokyo, Japan) และ DSM II ColorMeters® (Cortex technology, Had-sund, Denmark) เป็นต้น

2.1.5 สาเหตุและพยาธิกำเนิดของฝ้า

สาเหตุของฝ้านั้นยังไม่ทราบอย่างแน่ชัด อย่างไรก็ตามพบว่าเกิดจาก พันธุกรรม รังสี ultraviolet ฮอร์โมน ยาบางชนิดเช่น ยาคุมกำเนิด ยาแก้ชัก ยาที่ทำให้ผิวไวต่อแสง และปัจจัยอื่น ๆ เช่น แสงช่วงความยาวคลื่นที่ตามองเห็น (visible light) และความร้อน เป็นต้น [1]

2.1.5.1 พันธุกรรม

พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดฝ้าจะสูงขึ้นหากมีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นฝ้า โดยมีรายงานตั้งแต่ต่ำสุดคือร้อยละ 10.2 โดย Goh และคณะในปีค.ศ. 1999 ในประเทศสิงคโปร์ [52] ไปจนถึงสูงสุดคือร้อยละ 61 โดย Handel และคณะในปี ค.ศ. 2014 ในประเทศบราซิล [53] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Ortonne JP และคณะ ในปี ค.ศ.2009 รวบรวมข้อมูลจากหลายประเทศพบว่าร้อยละ 48 ของผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็นฝ้าจำนวน 324 ราย มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นฝ้า [54]

2.1.5.2 รังสี ultraviolet

รังสี ultraviolet พบว่าเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อการเกิดฝ้า โดยสามารถกระตุ้นต่อเซลล์ melanocyte ได้โดยตรง โดยการเพิ่มขึ้นของ 1, 2-diacylglycerols (DAGs) [11] และ nitric oxide

(NO) [55] และจากการกระตุ้นโดยอ้อมผ่านเซลล์ keratinocyte ให้เซลล์ keratinocyte หลั่งสารต่าง ๆ ได้แก่ interleukin-1 (IL-1), basic fibroblast growth factor (bFGF), nerve growth factor (NGF), endothelin-1 (ET-1), inducible nitric oxide (iNOS), plasmin และ pro-opiomelanocortin (POMC) -derived peptides เช่น melano-cyte-stimulating hormone (MSH) และ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) เป็นต้น [56-57] นอกจากนี้ยังพบว่ารังสี ultraviolet กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ mast cell และทำให้เกิดการหลั่ง histamine, tryptase, vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor-2 (FGF-2) และ transforming growth factor- β (TGF- β) [58-59] ทำให้เกิดพยาธิสภาพของฝ้ามากขึ้น

2.1.5.3 ฮอโมน

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นว่าความชุกชุมของการเกิดฝ้าในผู้หญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิดและขณะตั้งครรภ์สูงกว่าประชากรผู้หญิงทั่วไป ฮอโมนที่มีหลักฐานมากที่สุดคือ ฮอโมนเอสโตรเจน (estrogen) เนื่องจากพบว่าบริเวณที่เป็นฝ้ามีการเพิ่มขึ้นของตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor) เมื่อเทียบกับผิวหนังปกติบริเวณข้างเคียง [60] โดยมีการค้นพบ estrogen receptor ที่นิวเคลียสและไซโทพลาซึมของเซลล์ melanocyte [61] estrogen จะกระตุ้นกระบวนการสร้างเม็ดสี (melanogenesis) โดยการกระตุ้นผ่านเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเม็ดสี (melanogenic enzymes) เช่น tyrosinase, tyrosinase related protein-1 (TRP-1), tyrosinase related protein-2 (TRP-2) และ microphthalmia-associated transcription factor (MITF) [62-64] นอกจากนี้ ยังพบว่าเมื่อเซลล์ melanocyte อยู่ร่วมกับฮอโมนเอสตราไดออล (estradiol) จะมีจำนวนเซลล์เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย [65] สำหรับฮอโมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) นั้นยังเป็นที่ถกเถียง การศึกษาของ Lee AY และคณะ [66] ในปี ค.ศ. 2015 กล่าวว่าฮอโมน progesterone กระตุ้นเซลล์ melano-cyte ที่บริเวณผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis) แต่มีการศึกษาของ Wiedemann และคณะ [67] ในปี ค.ศ. 2009 กล่าวว่าฮอโมน progesterone สามารถลดการแบ่งตัวของเซลล์ melanocyte หรือ melanocyte proliferation ได้สำหรับฮอโมนอื่นที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดฝ้า ได้แก่ ฮอโมนจากต่อมไทรอยด์ จากการศึกษาของ Lutfi และคณะ [68] ในปี ค.ศ.1985 พบว่ามีความผิดปกติของฮอโมนจากต่อมไทรอยด์สูงถึงร้อยละ 70 ในกลุ่มเพศหญิงที่เป็นฝ้าขณะตั้งครรภ์หรือรับประทานยาคุมกำเนิด และพบร้อยละ 39 ในกลุ่มเพศหญิงที่เป็นฝ้าที่ไม่ได้ตั้งครรภ์หรือรับประทานยาคุมกำเนิด

2.1.5.4 ปัจจัยอื่น ๆ

ความร้อน อาจมีผลต่อการเกิดฝ้า จากการศึกษาในผู้ที่เปื้อนฝ้าของ Sarkar และคณะ [69] ในปี ค.ศ.2019 พบความสัมพันธ์ระหว่างความร้อนแรงของฝากับระยะเวลาในการทำครัวหรือสัมผัสความร้อนจากอาชีพ

แสงช่วงความยาวคลื่นที่ตามองเห็น (visible light) อาจมีผลต่อการเกิดฝ้าเช่นกัน จากการศึกษาของ Mahmoud และคณะ [70] ในปี ค.ศ. 2010 พบว่าแสงในช่วง visible light และช่วง ultraviolet A1 (340-400 นาโนเมตร) ทำให้ผิวหนังของอาสาสมัครที่มี Fitzpatrick skin type IV-VI สีคล้ำขึ้นได้ โดยแสงจาก visible light ทำให้สีผิวคล้ำมากกว่าและยาวนานกว่า โดย visible light จะกระตุ้นเม็ดสี melanin ผ่านทาง opsin 3 receptor ที่ผิวเซลล์ melanocyte [71]

จากปัจจัยต่าง ๆ ส่งผลต่อการเกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ บริเวณผิวหนังที่เป็นฝ้าดังนี้

1. การกระตุ้นเซลล์ melanocyte

การกระตุ้นเซลล์ melanocyte โดยตรงจากรังสี ultraviolet เกิดโดยกระบวนการ phospholipase C และ phospholipase D บนผิวของเซลล์ melanocyte ทำให้เกิดการสร้าง 1, 2 diacylglycerols (DAGs) เพิ่มมากขึ้น และกระตุ้นการทำงานของ protein kinase C-beta [11] นอกจากนี้รังสี ultraviolet ยังทำให้เซลล์ melanocyte เกิดการสร้าง nitric oxide (NO) ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง cyclic guanylate monophosphate (cGMP) [72] ซึ่งทั้ง protein kinase C-beta และ cGMP จะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase ทำให้เกิดการสร้างเม็ดสี melanin เพิ่มขึ้นตามลำดับ นอกจากนี้รังสี ultraviolet ยังกระตุ้น hepatocyte nuclear transcription factor-1 alpha (HNF-1alpha) ทำให้เอนไซม์ tyrosinase ทำงานเพิ่มมากขึ้นเช่นกัน [12]

สำหรับการกระตุ้นเซลล์ melanocyte โดยอ้อมนั้น เกิดโดยรังสี ultraviolet กระตุ้นผ่านเซลล์ keratinocyte ทำให้ p53 protein ในเซลล์ keratinocyte เพิ่มมากขึ้น และเกิดการ upregulation ของ pro-opiomelanocortin (POMC) -derived peptides ในเซลล์ keratinocyte เช่น alpha-melanocyte stimulating hormone ทำให้กระตุ้น melanocortin 1 receptor (MC1-R) บนผิวเซลล์ melanocyte ผ่านทาง intracellular 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate (c-AMP) signal transduction pathway ส่งผลให้ protein kinase A เพิ่มขึ้น และกระตุ้น microphthalmia-associated transcription factor (MITF) ในเซลล์ melanocyte ที่ควบคุมการทำงานของ tyrosinase ทำให้เกิดการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นตามลำดับ [12-13] นอกจากนี้รังสี ultraviolet ยังกระตุ้น keratinocyte ให้ผลิต interleukin-1 (IL-1), basic fibroblast growth factor (bFGF), nerve growth factor (NGF), endothelin-1 (ET-1), inducible nitric oxide (iNOS) และ plasmin ซึ่งกระตุ้นเซลล์ melanocyte ให้เกิดกระบวนการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นได้อีกด้วย [38-39]

2. การอักเสบในชั้นหนังแท้ (dermal inflammation)

การสัมผัสรังสี ultraviolet เป็นเวลานานทำให้เซลล์ keratinocyte หลั่ง prostaglandin E2 เพิ่มมากขึ้น [73] ทำให้เกิดการอักเสบของชั้นหนังแท้ ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ fibroblast ให้หลั่ง stem cell factor (SCF) ไปออกฤทธิ์จับกับ c-kit receptor ที่ผิวเซลล์ melanocyte ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างเม็ดสีต่อไป [15-16] นอกจากนี้ยังพบภาวะ Solar

elastosis หรือกลุ่มของเนื้อเยื่อเส้นใยอีลาสตินที่ผิดปกติในชั้นหนังแท้มากในบริเวณที่เป็นฝ้าเทียบกับผิวหนังปกติ [17]

3. ความผิดปกติของชั้นเบสเมมเบรน (basement membrane)

รังสี ultraviolet ทำให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ matrix metalloproteinase (MMP) type 2 และ 9 ทำให้ collagen type 4 และ 6 บริเวณ basement membrane เกิดการย่อยสลาย [18] นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มของ adhesion molecule ชนิดหนึ่งชื่อ cadherin 11 ทำให้กระตุ้นเอนไซม์ matrix metalloproteinase type 1 และ 2 ทำให้ทำลาย collagen และ elastin และเกิดการสะสมของ elastic material ในผิวหนังบริเวณที่เป็นรอยโรคฝ้า [74] เมื่อมีความผิดปกติของ basement membrane จึงทำให้เซลล์ melanocyte และเม็ดสี melanin เคลื่อนตัวลงไปยังชั้นหนังแท้ได้

4. การเพิ่มจำนวนของแมสต์เซลล์ (mast cells) และการเพิ่มขนาดและจำนวนของเส้นเลือด neovascularization)

เมื่อสัมผัสรังสี ultraviolet ทำให้ mast cells เกิดการหลั่งสารฮิสตามีน (histamine) ไปกระตุ้น histamine receptor type 2 ซึ่งอยู่บนผิวเซลล์ melanocyte และเกิดการกระตุ้นการสร้างเม็ดสี melanin ตามลำดับ [18-19] นอกจากนี้ยังทำให้ mast cells หลั่งเอนไซม์ทริปเทส (tryptase) ทำให้เกิดการย่อย collagen type 4 บริเวณ basement membrane เกิดพยาธิสภาพดังที่ได้กล่าวข้างต้นต่อไป [41]

นอกจากนี้ mast cells ยังหลั่งสาร vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor-2 (FGF-2) และ transforming growth factor-B (TGF-B) ทำให้เกิดการเพิ่มขนาดและจำนวนของเส้นเลือด (neovascularization) บริเวณที่เกิดรอยโรคฝ้าอีกด้วย [42]

2.2 การรักษาฝ้า (Treatment of Melasma)

การรักษาฝ้าในปัจจุบันมีหลากหลายวิธี โดยอาศัยหลักการ 3 อย่างได้แก่ การลดการทำงานของเซลล์ melanocyte การเร่งกำจัดเม็ดสี melanin และการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ [3] การลดการทำงานของเซลล์ melanocyte โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase และ tyrosinase-related protein 1 (peroxidase) เช่น tretinoin, ascorbic acid, azelaic acid, arbutin เป็นต้น [21-22] การเร่งกำจัดเม็ดสี melanin เช่น การลอกผิวด้วยสารเคมี (chemical peels) หรือ การใช้เลเซอร์เพื่อทำให้เม็ดสี melanin แตกตัวเร็วขึ้น เป็นต้น [3] และการป้องกันการ

กลับมาเป็นซ้ำซึ่งเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด เช่น การป้องกันโดยการหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้น เช่น การเลียแสงแดด ความร้อน ฮอร์โมน และยาบางชนิด เป็นต้น [23]

2.2.1 การรักษาฝ้าด้วยยาทาภายนอก (Topical Therapy)

การรักษาด้วยยาทาภายนอกยังคงจัดเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ที่เป็นฝ้า (first line therapy) โดยจะขอกกล่าวถึงยาทาภายนอกที่จัดว่าเป็นยา ตามองค์การอาหารและยา

2.2.1.1 ไฮโดรควิโนน (hydroquinone)

ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) หรือ 1, 4-dihydroxybenzene เป็นกลุ่ม hydroxyphenol กลไกการออกฤทธิ์หลักคือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการสร้างเม็ดสี melanin โดยป้องกันการออกซิเดชัน (oxidation) ของการเปลี่ยนไทโรซีน (tyrosine) เป็น DOPA จึงไม่เกิดการสร้างเม็ดสี melanin นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดการสร้างเมลานโซม (melanosome) เปลี่ยนแปลง melanosome และเพิ่มการทำลาย melanosome ได้อีกด้วย [20]

ความเข้มข้นที่นิยมได้แก่ 2-5% และมักจะเห็นผลการรักษาหลังเริ่มรักษาแล้ว 5-7 สัปดาห์และแนะนำให้ทาต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือนแต่ไม่เกิน 1 ปี [75]

การศึกษาโดย Ennes SBP. และคณะ [76] โดยศึกษาชนิด double-blinded, controlled study ในผู้ป่วยฝ้า 48 ราย เปรียบเทียบระหว่างทา 4% hydroquinone กับ placebo ร่วมกับทาครีมกันแดด 12 สัปดาห์ พบว่าฝ้าหายสนิทร้อยละ 38.1 ในกลุ่ม 4% hydroquinone และร้อยละ 8.3 ในกลุ่ม placebo ($p = 0.0082$)

ผลข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อย แต่น่ากังวลได้แก่ภาวะ exogenous ochronosis คือมีลักษณะของผิวหนังบริเวณที่ทา hydroquinone สีน้ำเงินเข้มปนดำ [77] หากเป็นมากอาจเห็นเป็นตุ่มนูนขาว (caviar-like papules) เกิดจาก hydroquinone ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ homogentisic acid oxidase ทำให้เกิดการสะสมของสาร homogentisic acid ในผิวหนัง เมื่อสารดังกล่าวทำปฏิกิริยา polymerization กับ collagen และ elastic fiber จึงเกิดเป็น ochronotic materials สะสมในชั้นหนังแท้ (dermis) ลักษณะเป็นสารสีน้ำตาลทรงยาว (banana-shaped structure) [78] โดยจากการศึกษาของ Levitt J. และคณะ [79] พบว่าผู้ป่วย 789 รายที่ทา 1-2% hydroquinone หลายปี พบ 116 ราย ที่เกิดภาวะ exogenous ochronosis ขึ้นซึ่งมักเป็นการซื้อทาเองโดยไม่ได้ควบคุมโดยแพทย์

ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้ได้แก่ การระคายเคืองและผิวหนังแดงมากขึ้น [80] การเกิดรอยขาวเป็นจุดเล็กๆ (confetti-like hypopigmentation) [81] และเล็บเปลี่ยนสี (nail discoloration) [82-84] เป็นต้น

2.2.1.2 เรตินอยด์ (retinoid)

ลดการสร้างเม็ดสี melanin โดยกลไก ลดการทำงานของกระบวนการควบคุมการถอดรหัสในระดับยีนของเอนไซม์ tyrosinase (tyrosinase gene transcription) ลดการขนส่งของ melanosome (melanosome transfer) และเพิ่มการผลิตตัวของเซลล์ keratinocyte [85]

การศึกษาของ Griffiths CE. และคณะ [86] โดยศึกษาชนิด randomized, vehicle-controlled study ในผู้ป่วยฝ้า 38 ราย เปรียบเทียบระหว่าง 0.1% tretinoin cream กับ vehicle cream 40 สัปดาห์ พบว่าฝ้าจางลงร้อยละ 68 ในกลุ่ม 0.1% tretinoin cream ($p = 0.003$) และทางพยาธิวิทยาพบว่าเม็ดสีลดลงร้อยละ 36 แต่ใน กับ vehicle cream กลับมีเม็ดสีเพิ่มขึ้นร้อยละ 50

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการคัน แสบ แห้ง แดง และลอกเป็นขุย [87] และยังพบว่าอาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ (Teratogenic effect) ดังนั้นแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ในกลุ่มคนท้อง หรือเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี [88]

คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid)

เชื่อว่าลดการสร้างเม็ดสี melanin โดยยับยั้ง prostaglandin E2 [89] ซึ่งพบว่าหลังจากเซลล์ keratinocyte ทำให้เกิดการอักเสบของชั้นหนังแท้ ซึ่งเป็นหนึ่งในกลไกในการเกิดฝ้า [73]

การศึกษาของ Kanwar AJ. และคณะ [90] โดยศึกษา ในผู้ป่วยฝ้า 10 ราย รักษาด้วย 0.05% clobetasol propionate cream วันละ 2 ครั้ง นาน 1 เดือน และลดการทาเหลือวันละ 1 ครั้งในเดือนที่ 2 พบอาสาสมัครจำนวน 7 รายหรือร้อยละ 70 มีการจางลงของฝ้าร้อยละ 80-90 ในสัปดาห์ที่ 6-8 แต่พบอาสาสมัคร 4 ใน 7 รายที่ฝ้าจางลงแล้ว มีฝ้ากลับมาเป็นซ้ำหลังหยุดรักษา 2-3 สัปดาห์

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ โรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย (Rosacea) คือมีผื่นแดง ตุ่มหนอง ตุ่มแดง ซึ่งมักดีขึ้นใน 1-3 เดือนหลังหยุดใช้ อาการผื่นแพ้ (perioral dermatitis) ผิวหนังบางเป็นรอยแตกและมีลักษณะเป็นมัน เห็นเป็นเส้นเลือดฝอยชัดเจนโดยเฉพาะการใช้สเตียรอยด์ที่สูตรโครงสร้างมีฟลูออไรด์เป็นองค์ประกอบ [91]

กรดอะเซลาอิก (azelaic acid)

ลดการสร้างเม็ดสี melanin โดยแย่งจับกับเอนไซม์ tyrosinase แบบแข่งขันชนิดผันกลับได้ (weak reversible competitive inhibitor of tyrosinase) [92]

การศึกษาของ Sivayathorn A. และคณะ [93] โดยศึกษาชนิด randomized, double-blinded ในผู้ป่วยฝ้า 340 ราย เปรียบเทียบระหว่างทา 20% azelaic acid กับ 2% hydroquinone ร่วมกับทากันแดด 24 สัปดาห์ พบว่ามีการตอบสนองดีถึงดีมากร้อยละ 68.9 ในกลุ่ม 20% azelaic acid และ ร้อยละ 43.7 ในกลุ่ม 2% hydroquinone

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการคัน แดงเล็กน้อย มีขุย และความรู้สึกร้อนผ่าวที่ผิวหนัง พบได้ 1-5% และอาจพบภาวะหลอดเลือดอักเสบ ต่างขาว ภาวะขนขึ้นผิดปกติ กระตุ้นการเกิดไวรัส herpes และ ขนคุดได้ [94]

ยาทาภายนอกแบบรวม (triple combination therapy)

ยาทาภายนอกแบบรวม (triple combination therapy) ประกอบด้วย hydroquinone retinoid และ corticosteroid คิดค้นในปีค.ศ.1975 โดย Kligman และ Willis เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโดยในตำรับยาสูตรดั้งเดิม (Kligman's formula) ประกอบด้วย 5% hydroquinone, 0.1% tretinoin และ 0.1% dexamethasone ซึ่งมีประสิทธิภาพกว่าการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียว

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาสูตรยาเรียกว่า modified Kligman's formula ที่ได้รับความนิยมในการรักษาและเป็นสูตรยาที่ได้รับการวิจัยมากที่สุด [95] ได้แก่ 4%hydroquinone, 0.05% tretinoin และ 0.01% fluocinolone acetone

การศึกษาของ Chan R. และคณะ [96] โดยศึกษาชนิด multicenter, randomized-controlled trial ในผู้ป่วยฝ้า 260 ราย เปรียบเทียบระหว่างทายาสูตรผสม (4%hydroquinone, 0.05% tretinoin, fluocinolone acetone) กับ 4% hydroquinone พบว่าฝ้าหายไปหรือจางลงเหลือเพียงเล็กน้อยร้อยละ 64.2 ในกลุ่มทายาสูตรผสม และ ร้อยละ 39.4 ในกลุ่ม 4% hydroquinone โดยเริ่มเห็นผลที่สัปดาห์ที่ 4 ในเรื่องของผลข้างเคียงพบในกลุ่มที่ทายาสูตรผสมมากกว่าโดยพบร้อยละ 48.8 ในขณะที่กลุ่มที่ทา 4% hydroquinone พบเพียงร้อยละ 13.7

นอกจากประสิทธิภาพในยาสูตรผสมจะมากกว่า ยังพบว่ายาสูตรผสมสามารถป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของฝ้าได้มากกว่า ดังการศึกษาของ Arellano I. และคณะ [97] โดยศึกษาชนิด multicenter, randomized, investigator-blinded trial ในผู้ป่วยฝ้า 242 ราย โดยใน 8 สัปดาห์แรกให้อาสาสมัครทายาสูตรผสมทุกวันจากนั้นลดความถี่ลง กลุ่มแรกทายาลดลงเหลือ 2 ครั้งต่อสัปดาห์นาน 6 เดือน และกลุ่มที่สองทายาลดลงเหลือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในเดือนที่สาม 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในเดือนที่สี่ และ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ในเดือนที่ห้า พบว่าในกลุ่มแรกมีการกลับมาเป็นฝ้าซ้ำน้อยกว่าร้อยละ 50

2.2.2 การรักษาฝ้าด้วยยารับประทาน (Oral Therapy)

ในปัจจุบันการรักษาหลักของฝ้ายังเป็นรูปแบบยาใช้ภายนอก ส่วนการนำยารับประทานมาใช้ ถือว่าเป็นการใช้ยาที่ไม่ตรงตามข้อบ่งใช้ (off-label drug use)

2.2.2.1 กรดทรานเนซามิก (tranexamic acid)

เป็นสารสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดอะมิโนไลซีน (lysine) โดยผลของยาในการลดฝ้าถูกค้นพบโดยบังเอิญในงานวิจัยโรคลมพิษเรื้อรังในปีค.ศ.1979 โดย Sadako โดยพบว่าฝ้าของผู้วิจัยจางลงหลังรับประทานยา tranexamic acid 2-3 สัปดาห์ จึงเกิดการศึกษาครั้งแรกโดย Tse TW. และคณะ [98] ในปีค.ศ.2013 ในผู้ป่วยฝ้า 12 ราย พบว่าฝ้าจางลงชัดเจนร้อยละ 92 ในผู้ป่วยที่รับประทานยา tranexamic acid 1.5 กรัมต่อวันร่วมกับวิตามินบี วิตามินซี และวิตามินอี โดยมักเห็นการเปลี่ยนแปลงใน 4 สัปดาห์

กลไกในการลดเม็ดสี melanin ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โดยเชื่อว่ากลไกหลักคือ tranexamic acid จะยับยั้งสัญญาณจากเซลล์ keratinocyte ผ่านระบบ plasminogen/plasmin ที่ส่งไปยังเซลล์ melanocyte [99] นอกจากนี้ยังพบว่ารูปร่างของ tranexamic acid มีรูปร่างคล้ายกับเอนไซม์ tyrosinase จึงทำให้เกิดการแข่งขันแย่งจับและลดการทำงานของเอนไซม์ได้ [100]

การศึกษาโดย Del Rosario และคณะ [101] โดยศึกษาชนิด prospective randomized controlled trial ในผู้ป่วยฝ้า 4 ราย เปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยา tranexamic acid 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (500 มิลลิกรัมต่อวัน) กับ placebo ร่วมกับการทาครีมแดด 3 เดือน พบว่ามีค่าคะแนน mMASI ลดลงร้อยละ 49 ในกลุ่มที่รับประทานยา tranexamic acid และ ร้อยละ 18 ในกลุ่ม ที่รับประทาน placebo

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหารเช่น คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง เรอท้อง เป็นต้น และอาการประจำเดือนมาดลงในเพศหญิง อาการอื่น ๆ ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ตะคริว น้ำมูกไหล เป็นต้น [102] สำหรับอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงได้แก่ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (thromboembolic events) ซึ่งมักพบปัจจัยเสี่ยงในเพศหญิงที่มีประวัติรับประทานยาคุมกำเนิดและใช้ฮอร์โมนทดแทน [103]

2.2.2.2 ยารับประทานชนิดอื่น ๆ

ส่วนมากจะเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง ซึ่งผลของยาเหล่านี้ในมนุษย์ยังไม่ทราบแน่ชัดนัก เช่น finasteride, indomethacin, loratadine, omeprazole และ propafenone เป็นต้น [104-108]

2.2.3 การรักษาฝ้าด้วยเวชสำอาง (Cosmeceuticals)

เวชสำอาง (cosmeceuticals) มีคุณสมบัติระหว่างเครื่องสำอาง (cosmetics) และยาเวชภัณฑ์ (pharmaceuticals) กล่าวคือเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับผิวหน้าที่สามารถรักษาความผิดปกติต่าง ๆ ได้ เช่น สิว ฝ้า จุดด่างดำ แต่ไม่ถูกจัดเป็นกลุ่มยารักษาโรค ในการรักษาฝ้ามีการนำเวชสำอางมาใช้อย่างแพร่หลาย จะขอยกตัวอย่างเวชสำอางที่ถูกใช้บ่อย ๆ ในเวชปฏิบัติ มาพอสังเขป

2.2.3.1 อาร์บูติน (arbutin)

เป็นอนุพันธ์ glucopyranoside ของ hydroquinone โดยสกัดมาจากใบแห้งของ bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) ซึ่งเป็นพืชชนิดหนึ่งในกลุ่มบลูเบอร์รี่และแคนเบอร์รี่ มีกลไกยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) และยับยั้งการเจริญเติบโตของเมลานโนโซม (melanosome) ทำให้มีผิวขาวขึ้นได้ โดยมี 2 ไอโซเมอร์ได้แก่ alpha-arbutin (4-hydroxyphenyl alpha-D-glucopyranoside) และ beta-arbutin (4-hydroxyphenyl beta-D-glucopyranoside) [109] โดย alpha-arbutin นิยมนำมาใช้มากกว่า เนื่องจากการศึกษาพบว่า มีประสิทธิภาพและความคงตัวมากกว่า beta-arbutin [110]

2.2.3.2 กรดโคจิก (kojic acid)

Kojic acid หรือ 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyrone เป็นสารสกัดจากเชื้อรา *Aspergillus* spp. *Acetobacter* spp. และ *Penicillium* spp. ซึ่งมีกลไกการทำงานยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase โดยไปจับกับทองแดง โดยความเข้มข้นที่นิยมอยู่ที่ร้อยละ 1-4 [109]

2.2.3.3 วิตามินซี (L-ascorbic acid)

พบในพืชตระกูลซิตรัส (citrus) หรือผักใบเขียว มีกลไกการทำงานโดยไปจับกับทองแดง ในตำแหน่งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (enzyme's active site) และยับยั้ง dihydroquinindol-2-carboxyl acid oxidation มีผลทำให้เกิดสาร reduced dopaquinone ทำให้ผิวขาวขึ้น [109] โดยอนุพันธ์ของวิตามินซีที่มีรายงานว่าสามารถยับยั้งเม็ดสีได้ ได้แก่ ascorbic acid, sodium ascorbyl phosphate, magnesium ascorbyl phosphate, ascorbyl tetraisopalmitate, ascorbyl 2-phosphate 6-palmitate และ 3-O-ethyl ascorbate [111]

2.2.3.4 ไนอะซินาไมด์ (niacinamide)

Niacinamide (nicotinamide, 3-pyridine-carboxamide) เป็นสารออกฤทธิ์ของวิตามินบี 3 (niacin) ออกฤทธิ์การสร้างเม็ดสี melanin ผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับ protease-activated receptor-2 (PAR-2) ส่งผลต่อการรบกวนการขนส่งของ melanosome จากเซลล์ melanocyte ไปสู่เซลล์ keratinocyte [112]

2.2.3.5 สารสกัดจากชะเอม (Licorice extract)

สารสกัดจากชะเอม หรือ *Glycyrrhiza glabra* มีการนำสารสกัดจากรากชะเอมในกลุ่ม flavonoids ได้แก่ glabridin, liquiritin และ isoliquiritin มาใช้ในการลดเม็ดสี melanin โดยสาร glabridin ยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase ส่วน liquiritin ทำให้เม็ดสี melanin กระจายตัวออก [113]

2.2.4 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์ (Laser)

หลักการคือการทำลายเม็ดสี melanin โดยอาศัยการรักษาด้วยเลเซอร์กลุ่มที่มีความจำเพาะต่อ melanin โดยใช้ melanin เป็นตัวดูดแสง (chromophore) ซึ่งมักจะดูดแสงในความยาวคลื่นช่วง 400 ถึง 1,200 นาโนเมตร และจะเกิดความร้อนแพร่กระจายในเม็ดสี melanin [114]

2.2.4.1 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กลุ่ม Q-switched

กลุ่มที่มีความสามารถในการรักษาฝ้าได้แก่ Q-switched Nd:YAG (532 และ 1,064 นาโนเมตร), Q-switched ruby (694 นาโนเมตร), Q-switched alexandrite (755 นาโนเมตร)

การรักษาฝ้าที่นิยมได้แก่วิธีที่เรียกว่า laser toning หรือ low-fluent Q-switched Nd:YAG (LFQS) คิดค้นโดย Goldberg และ Metzler [115] ในปีค.ศ.1999 โดยใช้ Q-switched Nd:YAG (1,064 นาโนเมตร) ใช้พลังงานต่ำ ซึ่งไม่สามารถทำลายเนื้อเยื่ออย่างเฉพาะเจาะจงตามทฤษฎี selective photothermolysis ได้ ทำได้เพียงทำลายเม็ดสี melanin และ melanosome บริเวณเดนไดรต์ของเซลล์ melanocyte เท่านั้น เรียกแนวคิดนี้ว่า subcellular selective photothermolysis

การศึกษาโดย Gokalp H. และคณะ [116] ได้ศึกษา ในผู้ป่วยฝ้า 34 ราย (Fitzpatrick skin type II-IV) ถึงผลระยะยาวของการใช้ LFQS 1,064 nm ทุก 2 สัปดาห์ 6-10 ครั้ง เป็นเวลา 1 ปี โดยใช้ Q-switched Nd:YAG 1,064 นาโนเมตร spot size 6 มิลลิเมตร ค่าพลังงาน 2.5 จูลต่อตารางเซนติเมตร พบว่าฝ้าจางลงไม่ต่ำกว่าร้อยละ 50 ร้อยละ 58.8 และค่า modified MASI score ลดลงจาก 6.7 เหลือ 3.2

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดได้ ได้แก่ อาการผิวแดง ผิวหนังเป็นตุ่ม เป็นต้น ซึ่งมักเป็นเพียงชั่วคราวและหายได้เอง ส่วนผลข้างเคียงรุนแรง ได้แก่ รอยด่างสีขาว (punctate leukoderma หรือ guttate hypopigmentation) ซึ่งพบได้ร้อยละ 21 [117] ส่วนการกลับมาเป็นซ้ำของฝ้าพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 5.71 ถึง 100 หากใช้เพียงเลเซอร์อย่างเดียวในการรักษา [118-119]

2.2.4.2 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กลุ่ม picosecond

กลุ่มที่มีความสามารถในการรักษาฝ้าได้แก่ picosecond Nd:YAG (532 และ 1,064 นาโนเมตร) และ picosecond alexandrite (755 นาโนเมตร)

การรักษาฝ้าโดยใช้ picosecond laser เริ่มรายงานโดย Lee และคณะ [120] ในปีค.ศ. 2017 โดยใช้ picosecond laser alexandrite 755 นาโนเมตร, spot size 6 มิลลิเมตร ค่าพลังงาน 0.57 จูลต่อตารางเซนติเมตร รักษาผู้ป่วยฝ้า 2 ราย ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 6 และ 14 ครั้งตามลำดับ พบผลการรักษาดีขึ้นเล็กน้อยในผู้ป่วยรายแรก และผลการรักษาในระดับดีในผู้ป่วยรายที่สอง

การศึกษาโดย Lee MC. และคณะ [121] โดยศึกษาชนิด split-face study ในผู้ป่วยฝ้า 12 ราย เปรียบเทียบระหว่าง picosecond laser alexandrite 755 นาโนเมตร zoom hand

piece spot size 4.4-5.1 มิลลิเมตร ค่าพลังงาน 0.88-1.18 จูลต่อตารางเซนติเมตร pulse duration 650 picoseconds ทุก 1 เดือน 4 ครั้ง กับ LFQS 1,064 นาโนเมตร spot size 8 มิลลิเมตร ค่าพลังงาน 2.0 จูลต่อตารางเซนติเมตร ทุก 1 เดือน 4 ครั้ง ตามด้วย spot size 6 มิลลิเมตร ค่าพลังงาน 3.5 จูลต่อตารางเซนติเมตร และ spot size 4 มิลลิเมตร ค่าพลังงาน 3.2 จูลต่อตารางเซนติเมตร พบว่า picosecond laser alexandrite ให้ผลการรักษาดีกว่า LFQS โดยเริ่มเห็นความแตกต่างชัดเจนหลังการรักษา 2 ครั้ง

การศึกษาการรักษาฝ้าด้วย picosecond laser ชนิดหัว fractional microlens optic ได้มีการศึกษาโดย Chalermchai T. และ Rummaneethorn P. [122] โดยศึกษาชนิด split-face study ในผู้ป่วยฝ้า 30 ราย เปรียบเทียบระหว่าง fractional picosecond laser 1,064 นาโนเมตร (Picoway®) กับ 4% hydroquinone 3 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์ พบค่า modified MASI ของใบหน้าข้างที่รักษาโดย fractional picosecond laser ลดลงเหลือ 3.52 ± 1.4 ขณะที่ใบหน้าข้างที่รักษาโดย 4% hydroquinone ลดลงเหลือ 4.18 ± 2.0 หลังการรักษาไป 12 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญ

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดได้ ได้แก่ อาการผิวแดง ฝ้าเข้มขึ้นชั่วคราว รอยด่างสีขา (mottled hypopigmentation) เป็นต้น [123]

2.2.4.3 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กลุ่มรักษาความผิดปกติของหลอดเลือด

จากที่ทราบกันว่ากลไกหนึ่งในการเกิดฝ้าเกิดจากเซลล์ melanocyte มีตัวรับสัญญาณที่ชื่อ vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) เพื่อรับสัญญาณจาก vascular endothelial growth factor (VEGF) ที่กระตุ้นการสร้างหลอดเลือด และทำให้รอยโรคฝ้าเป็นมากขึ้น [41]

จากหลักการการทำงานของเลเซอร์ด้วยทฤษฎี selective photothermolysis คือ ตัวดูดแสงหรือ chromophore ที่มีความสามารถในการดูดแสงเฉพาะในความยาวคลื่นช่วงใดช่วงหนึ่ง ซึ่งสำหรับฮีโมโกลบินนั้น มีความยาวคลื่นช่วง 418, 542 และ 577 นาโนเมตร ดังนั้นเลเซอร์ในปัจจุบันที่มีบทบาทในการรักษาความผิดปกติของหลอดเลือดได้แก่ pulse dye laser 585 หรือ 595 นาโนเมตร เนื่องจากความยาวคลื่นเหมาะสม และยังถูกรบกวนจากตัวดูดแสงแข่งขัน (competitive chromophore) น้อย นั่นก็คือเซลล์เม็ดสี melanin ที่ดูดซับแสงดีในช่วง 400-1,200 นาโนเมตร [124]

1. การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กลุ่ม pulsed dye laser

pulsed dye laser 585 หรือ 595 นาโนเมตร มีการศึกษาโดย Passeron T. และคณะ [125] โดยศึกษาชนิด single-blinded, split-face study ในผู้ป่วยฝ้า 18 ราย เปรียบเทียบระหว่างทา triple combination regimen cream (4% hydroquinone, 0.05% tretinoin, 0.01% fluocinolone acetonide) ทุกวัน ร่วมกับทำ pulsed dye laser 3 ครั้ง ทุก 3 สัปดาห์

เทียบกับ ทา triple combination regimen cream ทุกวันอย่างเดียว พบว่าฝ้าในผู้ที่มี Fitzpatrick skin type II-III พบค่า MASI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

2. การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กลุ่ม copper bromide

copper bromide 578/511 นาโนเมตร ได้แก่ เลเซอร์ที่มีช่วงความยาวคลื่น 511 นาโนเมตร และคลื่นแสงสีเหลืองในช่วงความยาวคลื่น 511 นาโนเมตรเพื่อหวังผลในการออกฤทธิ์ที่เม็ดสี melanin และหลอดเลือด ตามลำดับ พร้อมกัน มีการศึกษาโดย Lee HI. และคณะ [126] โดยศึกษาการใช้เลเซอร์นี้ในผู้ป่วยฝ้า 10 รายซึ่งเป็นชาวเอเชีย Fitzpatrick skin type III-IV โดยทำเลเซอร์ 4 ครั้ง ห่างกันทุก 2 สัปดาห์ พบว่าที่ 1 เดือนหลังการรักษา ค่า melanin index และค่า erythema index ที่วัดโดย calorimeter รวมทั้งค่า MASI score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และผลจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบการลดลงของ melanin บริเวณชั้นล่างของชั้นหนังกำพร้า (basal melanin) melanosome และการแสดงออกของ VEGF ลดลงอีกด้วย

2.2.4.4 การรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์กลุ่มปรับสภาพผิวชนิดแบ่งส่วน (fractional laser)

เลเซอร์กลุ่มปรับสภาพผิวชนิดแบ่งส่วน (fractional laser) คือการเจาะรูขนาดเล็กจำนวนมากบริเวณผิวหนังชั้นหนังกำพร้าลงไปยังชั้นหนังแท้ โดยลักษณะรูเล็ก ๆ เรียกว่า microthermal treatment zones (MTZs) โดยใช้ chromophore หลักคือน้ำ ดูดซับแสงในช่วง 1,200 นาโนเมตรขึ้นไป ทำให้เกิดความร้อนแก่พื้นที่เล็ก ๆ และเซลล์ผิวหนังรอบ ๆ จะเกิดกระบวนการสร้าง collagen ใหม่ต่อมา [127] สำหรับ fractional laser ที่มีการวิจัยในการรักษาฝ้ามีดังนี้

1. การรักษาฝ้าด้วยกลุ่ม fractional non-ablative laser

ได้แก่ fractional erbium fiber (1,500 นาโนเมตร หรือ 1,410 นาโนเมตร), fractional erbium-glass (1,550 นาโนเมตร) และ fractional thulium fiber (1,927 นาโนเมตร)

มีการศึกษาโดย Wind BS. และคณะ [128] ศึกษาชนิด split-face study ในผู้ป่วยฝ้า 29 ราย Fitzpatrick skin type II-V เปรียบเทียบระหว่างทำ non-ablative fractional Er: glass 1,550 nm (Fraxel Re:store laser, solta Medical, Inc., Hayward, CA) 4-5 ครั้งกับ triple combination regimen cream (5% hydroquinone, 0.05% tretinoin, 0.01% triamcinolone acetonide) วันละครั้ง พบว่าด้านที่ทำเลเซอร์มีสีผิวเข้มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบภาวะรอยดำหลังทำเลเซอร์ (postinflammatory hyperpigmentation) สูงถึงร้อยละ 31 ตั้งแต่สัปดาห์ที่สอง เป็นต้นไป

2. การรักษาฝ้าด้วยกลุ่ม fractional ablative laser

มีการศึกษาโดย El-Sinbawy. และคณะ [129] ศึกษาผลของ fractional ablative laser ต่อโครงสร้างอย่างละเอียดของผู้ป่วยฝ้า Fitzpatrick skin type III-IV 22 ราย โดยทำเลเซอร์

ห่างกัน 1 เดือน รวม 2 ครั้ง หลังรักษาพบผู้ป่วยให้คะแนนความพึงพอใจในระดับ excellent improvement ร้อยละ 45.45 เมื่อตรวจด้วย dermatoscopy พบ pigment network ลดลงอย่างมากใน epidermal type และลดลงบ้างเล็กน้อยใน dermal type และ mixed type และเมื่อตรวจด้วย electron microcopy พบว่าจำนวนและขนาดของเซลล์ melanocyte ลดลง

3. การรักษาฝ้าด้วยกลุ่ม fractional radiofrequency (RF)

มีการศึกษาโดย Kwon HH. และคณะ [130] โดยศึกษาชนิด double-blinded, controlled study ในผู้ป่วยฝ้า 58 ราย เปรียบเทียบระหว่าง fractional microneedling radiofrequency (FMR) (SecretTM, Ilooda, Suwon, Republic of Korea) ร่วมกับ low fluence Q-switched Nd:YAG (LFQS) 1,064 nm (RevLite®, HOYA ConBio, Fremont, CA) เทียบกับ LFQS เพียงอย่างเดียว พบว่า mMASI score และ physician's global assessment ในกลุ่มแรกมีประสิทธิภาพในการลดความเข้มของฝ้าดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

4. การรักษาฝ้าด้วยกลุ่ม fractional picosecond laser

มีการศึกษาโดย Chalermchai T. และ Rummaneethorn P. [122] โดยศึกษาชนิด split-face study ในผู้ป่วยฝ้า 30 ราย เปรียบเทียบระหว่าง fractional picosecond laser 1,064 นาโนเมตร กับ 4% hydroquinone 3 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์ พบค่า modified MASI ของใบหน้าข้างที่รักษาโดย fractional picosecond laser ลดลงเหลือ 3.52 ± 1.4 ขณะที่ใบหน้าข้างที่รักษาโดย 4% hydroquinone ลดลงเหลือ 4.18 ± 2.0 หลังการรักษาไป 12 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญ

2.2.5 การรักษาฝ้าด้วยเครื่องมือปล่อยพลังงาน (Energy-Based Device)

2.2.5.1 การรักษาฝ้าด้วย Intense Pulsed Light (IPL)

Intense Pulsed Light หรือ IPL ใช้ flashlamp ในการกำเนิดพลังงานแสงความเข้มสูงแบบหลายทิศทาง (non-coherent light) และให้หลายความยาวคลื่น แสงที่เกิดจะผ่านแผ่นกรองตัดแสงบางช่วงคลื่นออก ให้ได้เฉพาะช่วงคลื่นที่ตัวดูดแสงที่ผิวหนังรับได้ดี โดยที่นิยมนำมาใช้ได้แก่ช่วง 550 นาโนเมตร (550-1,200 นาโนเมตร) จึงสามารถนำมารักษาฝ้าได้ โดยข้อดีคือ chromophore สามารถเป็นได้ทั้งเม็ดสี melanin และหลอดเลือด มีการพยายามนำการใช้ IPL มาใช้รักษาฝ้าร่วมกับการใช้ยาและเครื่องมือต่าง ๆ เช่น มีการศึกษาโดย Vachiramon V. และคณะ [131] โดยศึกษาชนิด split-face study เปรียบเทียบระหว่าง IPL ร่วมกับ low fluence Q-switched Nd:YAG (LFQS) 1,064 nm กับ LFQS เพียงอย่างเดียว โดยทำการรักษาด้วย LFQS ก่อนทั่วหน้า 5 ครั้ง ห่างสัปดาห์ละ 1 ครั้ง หลังจากนั้นสุ่มเลือกครึ่งหน้าเพื่อรักษาด้วย IPL เพิ่มอีก 3 ครั้งที่สัปดาห์ที่ 1, 3 และ 5 พบค่า modified MASI และ Relative melanin index ในกลุ่มที่ทำทั้ง

IPL และ LFQS ดีขึ้นร้อยละ 60 และ 55 มากกว่ากลุ่มที่ทำแค่ LFQS อย่างเดียวที่ดีขึ้นเพียงร้อยละ 40 และ 37 ตามลำดับ จึงสรุปว่าการใช้ IPL ร่วมกัน LFQS ให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่า โดยไม่มีผลข้างเคียงเพิ่มมากขึ้น

2.2.5.2 การรักษาฝ้าด้วย Microfocused ultrasound (MFU)

Microfocused ultrasound หรือ MFU คือการใช้พลังงานคลื่นเสียงความถี่สูง หรือ ultrasound ลงไปก่อความร้อนยังชั้นใต้ผิวหนังอย่างแม่นยำเพื่อกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ มีการศึกษาโดย Choi และคณะ [132] พบว่าการใช้ MFU ความลึก 1.5 มิลลิเมตร สามารถลดรอยคล้ำของผิวหนังจากการกระตุ้นด้วยรังสี ultraviolet ได้ โดยสันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจาก MFU สามารถทำลายและขับเม็ดสี melanin ได้ มีการศึกษาโดย Vachiramon V. และคณะ [133] โดยศึกษาชนิด Retrospective, split-face study ในผู้ป่วยฝ้า 21 ราย เปรียบเทียบระหว่าง MFU (Ultraformer III®, 0.2J/cm², 1.5 mm. transducer, 40-90 lines) ทุก 1 เดือนรวม 3 ครั้ง ร่วมกับการทา 2% hydroquinone cream เทียบกับ การทา 2% hydroquinone cream เพียงอย่างเดียว พบค่า modified MASI และ Relative melanin index ดีขึ้นทั้งสองกลุ่มแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อาสาสมัครพึงพอใจในด้านที่ทำ MFU ร่วมด้วยมากกว่า

2.2.6 การรักษาฝ้าด้วยหัตถการเสริมอื่น ๆ

2.2.6.1 การรักษาฝ้าด้วยการลอกผิวด้วยสารเคมี (chemical peeling)

การลอกผิวด้วยสารเคมี หรือ chemical peeling คือการนำกรดผลไม้ทาบริเวณผิวหนังชั้นบนที่มีสีเข้มหลุดออก และหยุดการส่งเม็ดสี melanin ไปสู่เซลล์ keratinocyte โดยมีสารเคมีหลายชนิดที่ใช้ในการลอกผิวรักษาฝ้าเช่น Alpha hydroxy acid (AHA), Beta hydroxy acid (BHA), Trichloroacetic acid (TCA), ยานูพันธ์วิตามินเอ, สารผสมสารเคมีหลายชนิดเช่น Jessner's solution (14% salicylic acid, 14% lactic acid และ 14% resorcinol) เป็นต้น [134]

2.2.6.2 การรักษาฝ้าด้วย Mesotherapy หรือ Microinjection

Mesotherapy หรือ Microinjection คิดค้นในปี ค.ศ.1979 โดย Pistor M. [135] โดยการใช้เทคนิคการฉีดยาด้วยเข็มขนาดเล็กจุดละ 0.05-0.1 มิลลิลิตรหลาย ๆ จุด ห่างจุดละ 0.5-1 เซนติเมตร เข้าไปในชั้นหนังแท้หรือชั้นไขมันใต้ผิวหนัง

1. การรักษาฝ้าด้วย Mesotherapy ด้วย Tranexamic acid

มีการศึกษาของ Lee JH. และคณะ [136] ในผู้ป่วยฝ้า 100 ราย ได้รับ tranexamic acid 4 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ฉีดเข้าในชั้นหนังแท้จุดละ 0.05 มิลลิลิตร ห่างจุดละ 1 เซนติเมตร ทุก 1 สัปดาห์ รวม 12 สัปดาห์ พบว่า ค่า MASI ลดลงจากก่อนรักษา 13.22 ± 3.02

เป็น 12.38 ± 3.01 ที่สัปดาห์ที่ 4 เหลือ 9.02 ± 2.62 ที่สัปดาห์ที่ 8 (ลดลงอย่างมีนัยสำคัญร้อยละ 31.8) และเหลือ 7.57 ± 2.54 ที่สัปดาห์ที่ 12 (ลดลงอย่างมีนัยสำคัญร้อยละ 42.74)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Kaleem S. และคณะ [137] ในหัวข้อ Comparison of efficacy of Tranexamic Acid Mesotherapy versus 0.9% normal Saline for Melasma; A split face study in a Tertiary Care Hospital of Karachi โดยทำการศึกษารักษาฝ้าโดยเทคนิคฉีด Tranexamic acid (TA) เข้าในชั้นผิวหนังเปรียบเทียบกับเทคนิคฉีดน้ำเกลือเข้าในชั้นผิวหนังผิวหนัง จากนั้นติดตามผลการรักษาที่ 12 และ 24 สัปดาห์ พบว่าค่า mean Hemi- mMASI score ที่สัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มอาสาสมัครที่รักษาโดยเทคนิคฉีด TA เข้าในชั้นผิวหนังลดลงจาก 3.92 ± 2.57 จาก baseline เป็น 1.52 ± 1.20 (กล่าวคือมีประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น 52.3%) ส่วน mean Hemi- mMASI score ในกลุ่มอาสาสมัครที่รักษาโดยเทคนิคฉีดน้ำเกลือลดลงจาก 3.46 ± 2.70 จาก baseline เป็น 3.45 ± 2.46 (กล่าวคือมีประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น 0.2%)

2. การรักษาฝ้าด้วย Mesotherapy ด้วย platelet-rich plasma (PRP)

platelet-rich plasma หรือ PRP คือการนำเลือดเฉพาะส่วนที่มีพลาสมา (plasma) ซึ่งมีเกล็ดเลือด (platelet) เป็นจำนวนมาก ซึ่งเป็นแหล่งของ growth factors และ cytokines ต่าง ๆ ซึ่งกระตุ้นการฟื้นฟูของผิวหนังได้ มีการศึกษาของ Sirithanabadeekul P. และคณะ [138] โดยศึกษาชนิด double-blinded, controlled study ในผู้ป่วยฝ้าชนิดผสม 10 ราย เปรียบเทียบระหว่าง PRP 0.1 มิลลิลิตร/ลูกบาศก์เซนติเมตร ฉีดบริเวณฝ้าในชั้นหนังแท้ เทียบกับการฉีดยาหลอกด้วยน้ำเกลือในชั้นหนังแท้ ทุก 2 สัปดาห์ รวม 4 ครั้ง พบว่าที่สัปดาห์ที่ 10 คะแนน MASI ในกลุ่มแรกลดลงร้อยละ 28.9 ในขณะที่กลุ่มที่สองลดลงเพียงร้อยละ 9

3. การรักษาฝ้าด้วย Mesotherapy ด้วยวิตามินซี (vitamin C)

เนื่องจากวิตามินซีมีขนาดโมเลกุลใหญ่ผ่านผิวหนังได้ยาก จึงมีการพยายามหาวิธีให้วิตามินซีเข้าถึงรอยโรคได้ มีการศึกษาของ Balevi A. และคณะ [139] โดยศึกษา เปรียบเทียบระหว่างฉีด ascorbic acid แบบ mesotherapy 100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ฉีดที่รอยโรคฝ้า 0.025-0.05 ต่อจุด โดยไม่เกิน 500 มิลลิกรัมต่อครั้ง ทุก 2 สัปดาห์ นาน 2 เดือน ร่วมกับการทำ chemical peeling ด้วย 20% salicylic acid เทียบกับการทำ chemical peeling เพียงอย่างเดียว พบว่า MASI ในกลุ่มแรก ลดลงร้อยละ 68.11 ในขณะที่กลุ่มที่สองลดลงเพียงร้อยละ 13.17 อย่างมีนัยสำคัญ

2.2.6.3 การรักษาฝ้าด้วยการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์บริเวณรอยโรค (intralesional corticosteroid)

เนื่องจากมีสมมติฐานว่าการเกิดรอยโรคฝ้า เกิดจากการเพิ่มของ cytokines หลายชนิด เช่น Interleukin-1a, Interleukin-1b, Interleukin-6, Prostaglandin-F2, Prostaglandin-E2, Prostaglandin-D2, Vascular endothelial growth factor (VEGF), Matrix metalloproteinase-2,

Matrix metalloproteinase-9 เป็นต้น ซึ่งคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถยับยั้งสารเหล่านี้ได้ จึงมีการพยายามนำมาใช้ในการรักษาฝ้า มีการศึกษาของ Nassar และคณะ [140] โดยศึกษาในผู้ป่วยฝ้า 44 ราย เปรียบเทียบระหว่างฉีด triamcinolone 4 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ฉีดที่รอยโรคฝ้าที่ชั้นหนังแท้ ห่างจุดละ 1 เซนติเมตร ทุก 1 เดือน นาน 4 เดือน เทียบกับ การทา Kligman's formula วันละ 1 ครั้งก่อนนอนนาน 3 เดือน พบว่า MASI ในกลุ่มแรก ลดลงร้อยละ 54.46 ในขณะที่กลุ่มที่สองลดลงร้อยละ 57.86 อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งให้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกัน

2.2.6.4 การรักษาฝ้าด้วยการใช้ microneedling

Microneedling คือ วิธีการนำยาเข้าผิวหนังชั้นหนึ่ง ลักษณะเป็นอุปกรณ์ที่มีเครื่องมือเป็นเข็มเล็ก ๆ เรียงกัน เพื่อเจาะผ่านชั้นหนังกำพร้า เพื่อสามารถกระตุ้นเซลล์ fibroblast และเพิ่มการสร้างคอลลาเจนของผิวหนัง [141] มีการศึกษาของ Fabbrocini และคณะ [142] โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง microneedling ด้วยอุปกรณ์ dermaroller ขนาดเข็ม 0.02 มิลลิเมตร ยาว 0.5 มิลลิเมตร 192 เข็ม เดือนละ 1 ครั้ง รวม 2 ครั้ง เทียบกับ การทาเซรั่มลดรอยด่างจาก rucinol และ sophora-alpha พบว่า MASI ในกลุ่มแรก ลดลงร้อยละ 51.83 ในขณะที่กลุ่มที่สองลดลงเพียงร้อยละ 34.8 อย่างมีนัยสำคัญ

จะเห็นว่าปัจจุบันมีการพยายามอธิบายพยาธิสภาพในการเกิดรอยโรคฝ้ามากมาย จึงมีการวิจัยถึงการรักษาฝ้าที่หลากหลายมากขึ้น ทั้งการรักษาแบบเดี่ยวและการรักษาแบบผสมร่วมกันเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดและป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตาม การรักษาฝ้ายังต้องการข้อมูลวิจัยเพิ่มเติม เพื่อสนับสนุนการใช้ที่เหมาะสมทางเวชปฏิบัติต่อไป

2.3 สารโบทูลินัมทอกซิน (Botulinum Toxin)

โบทูลินัมทอกซิน (Botulinum toxin) คือสารพิษที่มีผลต่อระบบประสาท (neurotoxin) จากแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* ซึ่งเป็นเชื้อประเภท Gram positive, anaerobic bacteria

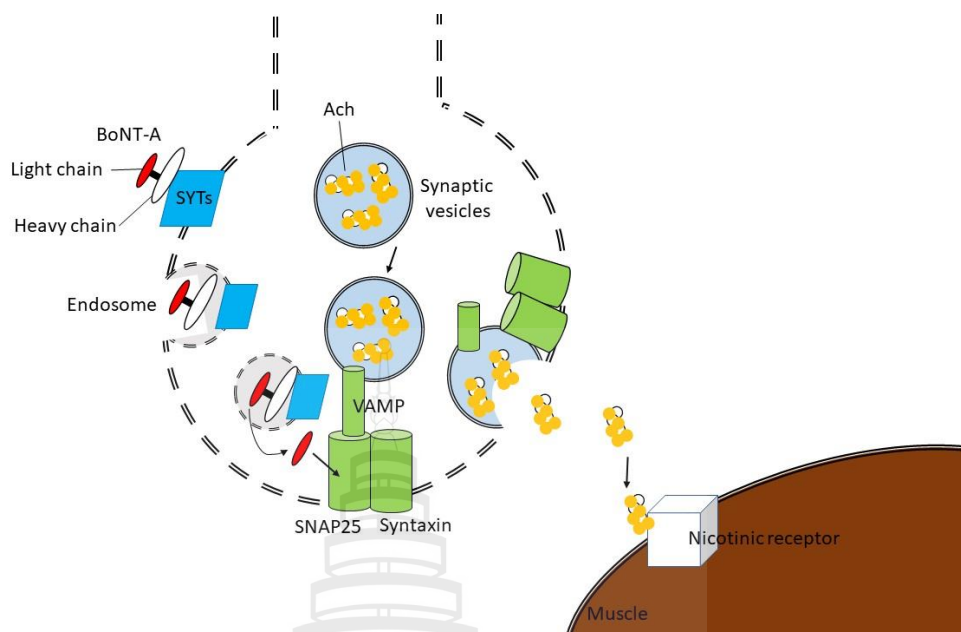
2.3.1 ชนิดของ Botulinum Toxin

สาร botulinum toxin มีหลายชนิดย่อย (subtypes) โดยที่ทราบกันดีมี 7 subtypes ได้แก่ A, B, C, D, E, F และ G มีน้ำหนักโมเลกุล 150 กิโลดาลตัน (kDa) ซึ่งประกอบด้วยสายโพรตีน 2 สายหลักได้แก่ heavy chain 100 kDa และ light chain 50 kDa เชื่อมจับกันโดยพันธะไดซัลไฟด์ชนิดไวต่อความร้อน (heat-sensitive disulfide bonds) โดยแต่ละ subtypes จะแตกต่างกันที่ light chain [143] โดยชนิดที่นำมาใช้ทางคลินิกได้แก่ Botulinum toxin type A (BoNT-A) และ Botulinum toxin type B (BoNT-B) นอกจากนี้ยังพบว่า BoNT-A มีประสิทธิภาพสูงสุดอีกด้วย [144]

2.3.2 กลไกการออกฤทธิ์

สาร botulinum toxin เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะจับกับโปรตีนชื่อ synaptotagmins (SYTs) ด้วยการนำสารเข้าสู่เซลล์โดยอาศัยตัวรับ (*receptor-mediated endocytosis*) หลังจากนั้น heavy chain และ light chain ของ botulinum toxin จะแยกจากกัน จากนั้น heavy chain จะจับกับ neuronal ectoreceptor ทำให้เกิดกระบวนการ membrane translocation และเกิดกระบวนการลำเลียงสารเข้าเซลล์ (*endocytosis*) ทำให้ light chain สามารถเคลื่อนตัวไปสู่ไซโทพลาซึมของเซลล์ประสาท และจับกับโปรตีนชนิดหนึ่งชื่อ soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein (SNARE) ทำให้ SNARE แยกตัวโดยเอนไซม์ zinc-dependent endopeptidase [145]

SNARE ประกอบด้วยโปรตีนที่สำคัญ 3 ชนิด และโมเลกุลเป้าหมายที่ botulinum toxin ออกฤทธิ์ได้แก่ 25-kDa synaptosomal-associated protein (SNAP25), synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein (VAMP) และ HPC-1/syntaxin โดยปกติ SNARE จะทำหน้าที่ส่งเสริมให้เกิดการหลั่งของสารสื่อประสาทชนิด acetylcholine (Ach) จากปลายประสาทส่วนต้น (presynaptic neuron) พบว่า BoNT-A จะจับกับ SNAP25 และ BoNT-B จะจับกับ VAMP [146] เมื่อ light chain จับและย่อย SNARE แล้วจะทำให้ไม่สามารถหลั่ง acetylcholine ที่ปลายประสาทได้ ดังนั้น ตัวรับนิโคตินิคอะเซทิลโคลีน (nicotinic receptor) ที่รอยต่อระหว่างปลายประสาทกับเซลล์กล้ามเนื้อลาย (neuromuscular junction) จึงไม่ถูกกระตุ้น ส่งผลให้กล้ามเนื้อคลายตัว รวมทั้งลดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่ใช้ acetylcholine เป็นสารสื่อประสาทอีกด้วย เช่น ต่อมเหงื่อชนิดเอกไครน์ (eccrine sweat gland) เป็นต้น [144] ดังแสดงกลไกการออกฤทธิ์ในภาพที่ 2.5



หมายเหตุ BoNT-A: Botulinum toxin type A,

Ach: Acetylcholine, SNAP25: 25-kDa synaptosomal-associated protein,

VAMP: synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein

ที่มา [147]

ภาพที่ 2.5 กลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum Toxin

2.3.3 การใช้ Botulinum Toxin ทางคลินิก

โดยในปี ค.ศ. 1980 เป็นปีแรกที่มีการนำ Botulinum toxin มาใช้โดย Alan B. จักษุแพทย์ชาวสกอตแลนด์ในการรักษาโรคตาเหล่ (strabismus) [26] และมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเฉพาะที่ได้แก่ โรคตากะปริบ (blepharospasm) โรคใบหน้าที่กระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm) โรคคอบิด (spasmodic torticollis) เหงื่อออกใต้รักแร้มากเกินไป (axillary hyperhidrosis) เป็นต้น หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1992 มีการนำ Botulinum toxin มาใช้ในด้านเวชศาสตร์ความงามครั้งแรกเพื่อรักษาริ้วรอยระหว่างคิ้ว (glabellar frown lines) [27] โดยในปี ค.ศ. 2002 ได้มีการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) เป็นครั้งแรกในด้านเวชศาสตร์ความงามเพื่อใช้รักษา glabellar frown lines [28] หลังจากนั้นจึงเป็นที่นิยมกันอย่างแพร่หลายในการใช้รักษาในด้านผิวหนังและเวชศาสตร์ความงามอีกมากมายจนถึงปัจจุบัน

เช่น ภาวะแผลเป็นนูนเกิน (hypertrophic scar) [148] การป้องกันการเกิดแผลเป็น (scar prevention) [149] ภาวะใบหน้าแดง (facial flushing) [150] ภาวะผิวมัน (oily skin) [151] ภาวะกล้ามเนื้อขาขนาดใหญ่ (gastrocnemius hypertrophy) [152] กล้ามเนื้อแมสซีเตอร์ขนาดใหญ่ (masseter hypertrophy) [153] สภาวะการยิ้มเห็นเหงือกเยอะ (gummy smile) [154] ภาวะผมบางจากพันธุกรรม (androgenetic alopecia) [155] โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) [156] และ โรค Hailey-Hailey [157] เป็นต้น

มีการกล่าวถึงค่า Median Lethal dose (LD50) คือ ขนาดหรือปริมาณของสารเคมีที่ทำให้ โดยตรงกับสิ่งที่มีชีวิต หรือสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบ แล้วทำให้สัตว์ทดลองตายไป 50 เปอร์เซ็นต์ของ จำนวนสัตว์ที่ใช้ทดสอบทั้งหมด โดยค่า LD50 เป็นค่ามาตรฐานสำหรับใช้เปรียบเทียบความเป็นพิษ เฉียบพลันระหว่างสารพิษแต่ละชนิด และระหว่างสัตว์ทดลองแต่ละชนิดได้ สำหรับค่า LD50 ของ โบ툴ินัมทอกซินในมนุษย์นั้นยังไม่มีการศึกษาที่แน่นอน แต่มีการศึกษาในลิงพบค่า LD50 ประมาณ 39 ยูนิตต่อกิโลกรัม จึงมีการเทียบเคียงกับมนุษย์น้ำหนักตัว 70 กิโลกรัม จะมีค่า LD50 ที่ 3,000 ยูนิต [158]

2.3.4 ชนิดของ Botulinum Toxin Type A (BoNT-A)

จะขอกล่าวถึงเฉพาะ BoNT-A ที่รับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปัจจุบันได้แก่ Onabotulinum toxinA (Botox®), Abobotulinum toxinA (Dysport®), Incobotulinum toxinA (Xeomin®), Prabotulinum toxinA (Jeuveau®) สำหรับนอกประเทศ สหรัฐอเมริกามักจะใช้ชื่อการค้าที่หลากหลายเช่น Vistabel (Onabotulinum toxinA), Azzalure (Abobotulinum toxinA), Bocouture (Incobotulinum toxinA), Nabota (Prabotulinum toxinA) โดยแต่ละชนิดจะมีความแตกต่างในกระบวนการผลิต โปรตีนที่จับ น้ำหนักโมเลกุล ปริมาณ neurotoxin ต่อหนึ่งหน่วยของยา เป็นต้น [159] ดังแสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.6 ความแตกต่างของ Botulinum toxin type A (BoNT-A) ที่รับรองโดยองค์การอาหาร และยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) แต่ละชนิด

ชนิดของ botulinum toxin	Onabotulinum toxinA	Abobotulinum toxinA	Incobotulinum toxinA	Prabotulinum toxinA
ชื่อการค้า(บริษัท)	Botox® (AbbVie/Allergan, Inc.)	Dysport® (Ipsen Biopharm Ltd/Galderma)	Xeomin® (Merz Pharmaceuticals)	Jeuveau® (Evolus)

ตารางที่ 2.6 (ต่อ)

ชนิดของ botulinum toxin	Onabotulinum toxinA	Abobotulinum toxinA	Incobotulinum toxinA	Prabobotulinum toxinA
ซีโรไทป์ (serotype)	A1	A1	A1	A1
ปีที่ US FDA รับรอง	ค.ศ.2002	ค.ศ.2009	ค.ศ.2011	ค.ศ.2019
น้ำหนักโมเลกุล	900 kDa	ประมาณ 500 kDa	150 kDa	900 kDa
	(BoNT-A + complexing protein)	(BoNT-A + complexing protein)	(มีเพียง BoNT-A เท่านั้น)	(BoNT-A + complexing protein)
สารที่ทำให้เจือจาง (Diluent)	saline	Gelatin phosphate buffer	Human serum albumin	saline
สารเพิ่มปริมาณ (excipient)	Sodium chloride, human serum albumin	Lactose, human serum albumin	Sucrose, human serum albumin	Sodium chloride, human serum albumin
กระบวนการผลิต	Crystallization	Chromatography	Chromatography	Chromatography
กระบวนการทำให้คงตัว (Finishing)	Vacuum-died	Freeze-dried	Lyophilized	Vacuum-died

ที่มา [159]

ดังที่กล่าวข้างต้นว่า BoNT-A ทุกชนิดจะมีลักษณะที่เหมือนกันคือน้ำหนักโมเลกุล 150 กิโลดาลตัน (kDa) ซึ่งประกอบด้วยสายโปรตีน 2 สายหลักได้แก่ heavy chain 100 kDa และ light chain 50 kDa แต่ในกระบวนการผลิตขั้นต้นจะพบว่ามีโปรตีนอื่นผสมมาด้วยเรียกว่า Complexing protein หรือ non-toxin-associated protein (NAP) ซึ่งหน้าที่ของโปรตีนดังกล่าวยังไม่เป็นที่แน่ชัด มีงานวิจัยอธิบายว่าอาจมีประโยชน์ในแง่ทำให้ botulinum toxin มีความคงตัวและเพิ่มความสามารถในการจับกลับกล้ามเนื้อได้มากขึ้น [160-161] โดยไม่มีผลต่อการกระจายตัวของ botulinum toxin แต่การมีของโปรตีนดังกล่าวจะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง antibody ทำให้การตอบสนองต่อยาในอนาคตลดลงได้ ซึ่ง Incobotulinum toxinA เป็นชนิดเดียวที่ไม่มี complexing protein [162-163]

2.3.5 การกระจายตัวของ BoNT-A (Diffusion of BoNT-A)

การกระจายตัวของ BoNT-A มีหลายปัจจัยเช่น ชนิด BoNT-A ปริมาตรของยา ความเข้มข้นของการผสมยา เป็นต้น ซึ่งการศึกษาวิจัยเทียบชนิดกับการกระจายตัวของ BoNT-A แต่ละชนิดยังมีผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน

มีการศึกษาของ Costa A. และคณะ [164] ในการเทียบขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ใหญ่ที่สุดของการกระจายตัวของยาของ BoNT-A ที่มีใช้ในเวชปฏิบัติ 5 ชื่อการค้า โดยเป็นการศึกษาชนิด single center, double blind clinical study ในอาสาสมัครเพศหญิงจำนวน 25 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเหงื่อออกมาก (trunk hyperhidrosis) โดย BoNT-A ทุกชนิด (Botox®, Xeomin®, Medy-tox®, Lanzhou®) ประกอบด้วย 100 units ต่อขวด ผสมด้วย 0.9% NaCl เหมือนกันหมด ยกเว้น Dysport® ประกอบด้วย 500 units ต่อขวด ที่ผสมด้วย 0.9% NaCl (เทียบ conversion ratio กับชนิดอื่นเป็นอัตราส่วน 1 ต่อ 2.5) ฉีดเข้าสู่ใต้ผิวหนังในบริเวณรักแร้ ด้วยความเข้มข้นที่แตกต่างกัน ได้แก่ 1, 2, 3, 4 และ 5 ยูนิต (2.5, 5, 7.5, 10, และ 12.5 ยูนิตใน Dysport®) และวัดการกระจายตัวของยาโดยใช้สารละลายไอโอดีนและแบ่งหลังการฉีด 30 วัน พบว่าการกระจายตัวของ BoNT-A ขึ้นกับทั้งความเข้มข้นของการผสมยาและปริมาณยาที่แตกต่างกัน และพบว่า Incobotulinum toxinA (Xeomin®) มีการกระจายตัวที่น้อยที่สุด ในขณะที่อีก 4 ชนิดมีการกระจายตัวพอ ๆ กัน

ต่างจากการศึกษาของ Kerscher M. และคณะ [165] ที่กลับพบว่า Onabotulinum toxinA และ Incobotulinum toxinA มีการกระจายตัวเท่าๆกัน ในขณะที่ Abobotulinum toxinA มีการกระจายตัวมากที่สุด

2.3.6 Conversion Ratio ของ BoNT-A แต่ละชนิด

จากการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณยาที่แตกต่างกันในแต่ละชนิดของ BoNT-A ของ Scaglione F. [166] ที่ได้รวบรวมงานวิจัยต่าง ๆ พบว่า conversion ratio ของ Onabotulinum toxinA และ In-cobotulinum toxinA อยู่ที่ 1:1 ในขณะที่ Onabotulinum toxinA และ Abobotulinum toxinA มีความหลากหลายตั้งแต่ต่ำสุดคือ 1:1 [167] ไปจนถึงสูงสุดคือ 1:11 [168] โดยเฉลี่ยและเป็นที่ยอมรับในเวชปฏิบัติอยู่ที่ 1:2.5 [169-171] ซึ่งขึ้นกับเทคนิคและประสบการณ์ของผู้ฉีด ภาวะโรคที่ต้องการรักษาและการตอบสนองของผู้ป่วย โดยเมื่อเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพทางคลินิกและความปลอดภัยนั้นควรน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1:3

2.3.7 ข้อมูลของ Abobotulinum Toxin A (อ้างอิงตามเอกสารกำกับยา)

Dysport® (Clostridium Botulinum type A toxin-haemagglutinin complex)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ Dysport
2. ส่วนประกอบ ใน 1 ขวดยาฉีดประกอบด้วยตัวยาสําคัญ
Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 5 0 0

units*

ส่วนประกอบอื่น ๆ

Albumin Solution 20% 125 ไมโครกรัม

Lactose 2.5 มิลลิกรัม

* 1 unit (ยูนิต) หมายถึง ค่ากลาง (median) ของขนาดยาซึ่งทำให้หนูเสียชีวิต
เมื่อให้ยาเข้าช่องท้อง (intraperitoneal)

3. รูปแบบยา
ยาฉีด (injection)
4. รายละเอียดการใช้ยาทางคลินิก

1) ข้อบ่งใช้

ยานี้ใช้สำหรับรักษาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเฉพาะที่ รวมทั้งการรักษา

ก. อาการเกร็งบริเวณแขนที่เกี่ยวข้องกับการทำกายภาพบำบัด

ข. Dynamic equines foot deformity เนื่องจากกล้ามเนื้อหดเกร็งใน

ผู้ป่วยเด็กที่เป็นอัมพาตเนื่องจากสมอง ได้รับบาดเจ็บ (Paediatric cerebral palsy) ในเด็กอายุหรือ
มากกว่า 2 ปี ที่แข็งแรงพอที่จะเดินได้แล้ว เฉพาะในโรงพยาบาลเฉพาะทางที่มีบุคลากรที่ได้รับการ
ฝึกอบรมอย่างเหมาะสมแล้ว นอกจากนี้ยังมีข้อบ่งใช้สำหรับ

ค. โรคตากระปิบ (Blepharospasm) ในผู้ใหญ่

ง. โรคใบหน้าที่กระตุกครึ่งซีก (Hemifacial spasm) ในผู้ใหญ่

จ. โรคคอบิด (Spasmodic torticollis) ในผู้ใหญ่

ฉ. เหงื่อออกใต้รักแร้มากเกินไป (Axillary hyperhidrosis) ในผู้ใหญ่

ช. ริ้วรอยของช่องระหว่างคิ้ว (Glabellar lines) ชนิดปานกลางหรือรุนแรง

ในผู้ใหญ่

2) ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ Dysport กับผู้ป่วยเฉพาะรายที่ทราบว่าแพ้ส่วนประกอบใด ๆ

ของยานี้

3) ปฏิกริยากับยาชนิดอื่นๆ และปฏิกริยาในรูปแบบอื่น ๆ

ควรใช้ Dysport ด้วยความระมัดระวัง เมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลต่อการส่ง

สัญญาณประสาทระหว่างประสาทกับ กล้ามเนื้อเช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycosides

4) ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ Dysport ต่อพัฒนาการของตัวอ่อนในท้องและต่อการสืบพันธุ์และยังไม่มีข้อมูล เกี่ยวกับความปลอดภัยของยานี้ในการใช้กับหญิงมีครรภ์หรือหญิงที่ให้นมบุตร

ไม่ควรให้ Dysport กับหญิงมีครรภ์หรือหญิงที่ให้นมบุตร หากไม่มีความจำเป็นจริง ๆ

5) ผลต่อความสามารถในการขับขีและควบคุมเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษา

6) ผลข้างเคียงที่พบ

ใน 4 การศึกษา โดยมีผู้ป่วยประมาณ 800 คนที่มีริ้วรอยของช่องระหว่างคิ้ว (Glabellar lines) ชนิดปานกลาง หรือรุนแรง 626 รายได้รับยา Dysport ในขนาด 20-75 ยูนิต ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาแนะนำ 50 ยูนิต มีประสบการณ์อาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้

1. ความผิดปกติทางระบบประสาท

พบบ่อย: ปวดศีรษะ (พบบ่อยในกลุ่มได้รับยาหลอก)

2. ความผิดปกติทางตา

พบบ่อย: ตาบวม

พบบ่อย: ตาแห้ง (Kerato-conjunctivitis sicca)

3. ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

พบบ่อย: ผื่นคัน ผื่นแดง

พบบ่อย: ผื่นลมพิษ

4. ความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน

พบบ่อย: ปฏิกริยาไวเกิน

5. ความผิดปกติทางกระดูกกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อย: การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ติดกับบริเวณฉีดยา สิ่งนี้อาจนำไปสู่อาการที่พบบ่อยคือ หนังตาหย่อน ปวดศีรษะเนื่องจากความอ่อนเพลียของนัยน์ตา หรืออาการที่พบบ่อยคือกล้ามเนื้อหน้าเกิดอัมพาตเป็นบางส่วน หรือการมองเห็นถูกรบกวน

6. ความผิดปกติทั่วไปและที่บริเวณฉีดยา

พบบ่อยมาก: ปฏิกริยาที่บริเวณฉีดยา (เจ็บปวด ฟกช้ำดำเขียว คัน ขา ผื่นแดง ผื่น)

พบบ่อยมาก (Very common) >1/10

พบบ่อย (Common) >1/100

พบไม่บ่อย (Uncommon) $>1/1,000$

พบน้อย (Rare) $>1/10,000$

พบน้อยมาก (Very rare) $<1/10,000$

7. การได้รับยาเกินขนาด

การใช้ยาเกินขนาดอาจก่อให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อและเส้นประสาทอ่อนเพลีย (neuro-muscular paralysis) อย่างรุนแรง อาจต้องใช้เครื่องช่วยหายใจกับผู้ป่วยในกรณีที่การใช้ยาเกินขนาดจนทำให้กล้ามเนื้อของระบบทางเดินหายใจอ่อนเพลีย ยังไม่มียาแก้พิษ (antidote) ที่ใช้เฉพาะกับยานี้และไม่ควรคาดหวังว่าจะได้รับประโยชน์จากการใช้ antitoxin ด้วย ในกรณีนี้จึงแนะนำให้ทำการดูแลรักษาโดยทั่วไปเท่านั้น

5) คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ Botulinum toxin ในสัตว์พบปัญหาหลายอย่าง เนื่องจาก toxin มีความแรงมาก ขนาดยาที่ใช้้น้อยมาก, น้ำหนักโมเลกุลของสารมีขนาดใหญ่ และมีความยุ่งยากในการติดฉลาก (labeling) สารกัมมันตรังสีที่ toxin เพื่อให้เกิด specific activity ที่สูงมากพอ จากการศึกษาโดยใช้ toxin ที่ติด ฉลากด้วย I^{125} แสดงให้เห็นว่าการจับกับ receptor ของ toxin มีความเฉพาะเจาะจงและอึดตัวได้และยังพบว่า หากมี receptor ของ toxin อยู่หนาแน่นก็จะเป็นปัจจัยที่จะทำให้ toxin มีความแรงมากขึ้นด้วย สำหรับขนาดยาและการตอบสนองในลิง พบว่าในขนาดยาดำ ๆ ผลของยาจะเกิดขึ้นหลังจากฉีดยา 2-3 วัน และเห็นผลสูงสุดใน 5-6 วันหลังจากฉีดยา ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาซึ่งวัดได้จากการเปลี่ยนแปลง ตำแหน่งของดวงตาจากปกติและความอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ อยู่ในช่วงระหว่าง 2 สัปดาห์ ถึง 8 เดือน รูปแบบการออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวสามารถพบได้ในมนุษย์เช่นกัน และเชื่อว่าการออกฤทธิ์ของยาก็คงเกิดขึ้นผ่านกระบวนการการจับกับปลายประสาท, แทรกผ่านเยื่อหุ้มปลายประสาทเข้าไปภายใน และก่อให้เกิดการ เปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อเช่นกัน

6) รายละเอียดทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical particulars)

1. ส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ

อัลบูมิน และ แลคโตส

2. การเข้ากันไม่ได้กับยาอื่น

ยังไม่พบ

3. อายุการเก็บรักษา

ยาที่อยู่ในภาชนะบรรจุมีอายุการเก็บรักษา ไม่นานเกินวันที่ยาสิ้นอายุ ซึ่งแสดงไว้ที่กล่อง ที่อุณหภูมิ 2-8°C ส่วนยาที่ได้รับการผสมแล้วควรจะใช้ให้หมดภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากผสมแล้ว

4. ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา

ต้องเก็บยาที่ยังไม่ได้เปิดใช้ไว้ที่อุณหภูมิระหว่าง 2-8°C จะต้องเก็บ Dysport ไว้ในตู้เย็นของโรงพยาบาลที่จะทำการฉีดยา และไม่ควรมอบยาให้ผู้ป่วยเป็นผู้เก็บรักษา

Dysport ที่ผสมแล้วเก็บในตู้เย็น (ที่อุณหภูมิ 2-8°C) ได้นาน 24 ชั่วโมง ไม่ควรแช่แข็งยา Dysport ยา Dysport ที่ผ่านการละลายแล้วด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีด (Sodium chloride injection B.P. 0.9%) ใช้สำหรับฉีดเพียงครั้งเดียวเท่านั้น และควรทิ้งสารละลายส่วนที่เหลือกรณีที่ใช้ไม่หมด

5. ลักษณะและขนาดของภาชนะบรรจุ

ชนิดของภาชนะบรรจุและฝาปิด: ทำด้วยแก้วชนิดที่ 1 (Type 1 glass vial) ขนาดบรรจุ 3 มิลลิลิตร ฝาปิดทำด้วย โบรโมบิวทิล (bromobutyl) ปิดผนึกด้วยอะลูมิเนียม ขนาด 13 มม. มีรูตรงกลาง

สิ่งบรรจุภายใน: ผงยาที่ถูก Lyophilized (แช่แข็งและทำให้แห้งภายใต้สุญญากาศ) สีขาวสำหรับผสมเป็นยาฉีด

6. ข้อแนะนำในการใช้

หลังจากใช้ยารักษาผู้ป่วยแล้ว หากมี Dysport หลงเหลืออยู่ ไม่ว่าจะในขวดหรือในเข็มฉีดยาก็ตาม ควรทำลายฤทธิ์ของยาด้วยสารละลายเจือจางไฮโปคลอไรท์ (chlorine 1%) หลังจากนั้นควรทิ้งอุปกรณ์ทุกชนิด โดยใช้มาตรฐานการปฏิบัติของโรงพยาบาลสำหรับยา Dysport ส่วนที่หกเปอร์เซ็นต์ควรเช็ดออกด้วยผ้าที่ชุบ ด้วยสารละลายเจือจางไฮโปคลอไรท์

2.4 สารโบทูลินัมทอกซิน (Botulinum Toxin) กับการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (Skin Pigmentation)

ปัจจุบันมีการศึกษาที่กล่าวถึงผลของ BoNT-A ต่อการเปลี่ยนแปลงของสีผิว (skin pigmentation) โดยเริ่มจากการศึกษาโดย Friedland S. และ Ronald M. จักษุแพทย์ชาวสหรัฐอเมริกา [29] ในปี ค.ศ. 1996 จากการสังเกตผู้ป่วย 3 รายที่ได้รับการรักษาด้วย BoNT-A ซ้ำ ๆ หลายครั้งในโรคตาปิดเกร็ง (blepharospasm) และโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm) บริเวณรอบดวงตา หลังจากนั้นเกิดภาวะเปลี่ยนสีของผิวหนังบริเวณรอบดวงตา (periocular discoloration) เกิดขึ้น

รายแรก ผู้ป่วยชายอายุ 62 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตาปิดเกร็ง (essential blepharospasm) ได้รับการรักษาด้วย BoNT-A บริเวณเปลือกตาบนและล่างทั้ง 2 ข้าง ข้างละ 40

ยูนิต หลังจากการรักษา 10 วันผู้ป่วยได้รับการรักษาโดย BoNT-A อีกครั้ง และพบว่าสีผิวรอบดวงตาทั้งสองข้างขาวขึ้น (periocular whitening) และเปลือกตาล่างบวมขึ้นทั้งสองข้าง (lower lid edema) และเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 18 เดือน พบว่าสีผิวยังคงจางอยู่ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

รายที่สอง ผู้ป่วยชายอายุ 60 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกขวา (right hemifacial spasm) ได้รับการรักษาโดย BoNT-A รวมทั้งหมด 5 ครั้งบริเวณรอบดวงตาด้านขวา แก้มด้านขวา และ รอบปากด้านขวา รวม 210 ยูนิต พบว่าสีผิวรอบดวงตาด้านขวาขาวขึ้นและเปลือกตาล่างด้านขวาบวมขึ้นเช่นกัน และเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 16 เดือน พบว่าสีผิวยังคงจางอยู่ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

รายที่สาม ผู้ป่วยชายอายุ 62 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตาปิดเกร็ง (essential blepharospasm) และโรคพัฒนากลายเป็นโรคหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อใบหน้าบริเวณแนวตรงกลางทั้งหมด (Meige syndrome) ได้รับการรักษาโดย BoNT-A รวมทั้งหมด 6 ครั้งบริเวณรอบดวงตา แก้ม และ รอบปากทั้งสองด้าน รวม 350 ยูนิต หลังรักษาครั้งสุดท้าย พบว่าสีผิวรอบดวงตาด้านขวาขาวขึ้นและเปลือกตาล่างด้านขวาบวมขึ้นเช่นกัน และเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 6 เดือน พบว่าสีผิวยังคงจางอยู่ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

มีการศึกษาของ Carruthers และคณะ [172] ในปีค.ศ.2004 ได้ศึกษาชนิด prospective, random-ized study ในอาสาสมัคร 30 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาบริเวณหางคิ้ว (moderate to severe crow's feet) ระหว่าง Intensive Pulsed Light (IPL; Luminis Ltd., Yokneam, Israel) เพียงอย่างเดียวเทียบกับการรักษาด้วย IPL ร่วมกับการฉีด BoNT-A บริเวณหางตาข้างละ 15 ยูนิต โดยพบว่ากลุ่มหลังสามารถลดริ้วรอยได้มากกว่า และยังพบว่ากลุ่มหลังสามารถช่วงลดสี้มแลงวัน (lentigines) โดยผลเป็นที่น่าพอใจได้ 100% ในสัปดาห์ที่ 18 และยังคงสูงถึง 92% ในสัปดาห์ที่ 26 ในขณะที่กลุ่มที่รักษาด้วย IPL อย่างเดียวมีระดับความพึงพอใจได้มากที่สุดเพียง 86% ในสัปดาห์ที่ 12 และลดลงเหลือเพียง 71% ในสัปดาห์ที่ 26 ซึ่งงานวิจัยดังกล่าวนี้ยังเป็นการวิจัยแรกที่อธิบายการใช้ BoNT-A ในการฟื้นฟูสภาพผิว (facial rejuvenation) ที่รวมทั้งด้านริ้วรอย (rhytides) เม็ดสีสี้มแลงวัน (lentigines) ความผิดปกติในการขยายตัวของเส้นเลือดฝอย (telangiectasia) และรูขุมขน (pore size)

จึงมีการศึกษาที่พยายามอธิบายความสัมพันธ์ระหว่าง BoNT-A ที่มีผลป้องกัน (protective effect) ต่อการเข้มขึ้นของสีผิว (skin hyperpigmentation) โดย Jung และคณะ [30] ในปี ค.ศ. 2019 พบว่า BoNT-A สามารถลดการเข้มขึ้นของผิวหนังที่ถูกกระตุ้นจากรังสี ultraviolet B (UVB-induced hyperpigmentation) ได้ ทั้งในหลอดทดลอง (in vitro) และในสัตว์ทดลอง (animal study)

โดยในการศึกษา in vitro study โดยใช้เซลล์ melanocyte ของมนุษย์ (human epidermal melanocyte) ที่เพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์ keratinocyte ของมนุษย์ (Immortalized Human Keratinocytes; HaCaTs) ในอัตราส่วน 3 ต่อ 10 หลังจากนั้น 24 ชั่วโมงได้ทำการเพาะเลี้ยงร่วมกับ BoNT-A 1.33 ยูนิตต่อมิลลิลิตรและเพาะเลี้ยงต่ออีก 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการฉาย ultraviolet B ที่ 100, 200 และ 400 จูลต่อตารางเซนติเมตร ติดต่อกัน 3 วัน และวัดผลด้วยวิธี Immunofluorescence Analysis, A ในการยับยั้งจำนวนเม็ดสี (melanin content) และ การทำงานของเอนไซม์ tyrosinase (tyrosinase activity) พบผลการศึกษาดังนี้

1. ผลของ BoNT-A ต่อ melanocyte proliferation และ Dendricity

มีการทดลองอย่างมีนัยสำคัญของแขนงเดนไดรติกของเซลล์ melanocyte (dendricity of multi-polar human epidermal melanocyte) ในกลุ่มที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ BoNT-A จาก 234.0 (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 159.5 ถึง 280.0) เหลือ 222.0 (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 159.5 ถึง 280.0) และมีการทดลองอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณเม็ดสี (melanin content) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้เพาะเลี้ยงร่วมกับ BoNT-A ในขณะที่จำนวนเซลล์ melanocyte ในกลุ่มที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ BoNT-A มีจำนวนลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

2. Immunofluorescence analysis

มีการใช้เซลล์ SH-SY5Y neuroblastoma เป็นกลุ่มควบคุมแบบบวก (positive control) กล่าวคือเป็นที่ทราบดีแล้วว่ามีความสามารถในการ uptake BoNT-A ซึ่งในกลุ่มทดลองพบว่า เซลล์ melanocyte ของมนุษย์ (human epidermal melanocyte) และเซลล์ melanocyte ของมนุษย์ (human epidermal melanocyte) มีความสามารถในการ uptake BoNT-A ได้เช่นกัน ในขณะที่ เซลล์ fibroblast ของมนุษย์ (human dermal fibroblast) ไม่มีความสามารถในการ uptake BoNT-A ได้

3. ผลของ BoNT-A ในการยับยั้ง melanin content และ tyrosinase activity

มีการทดลองของ melanin content ในกลุ่มที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ BoNT-A โดยมี melanin content เพียง 94% (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 79.0 ถึง 119.5) น้อยกว่าอีกกลุ่มที่มี 117% (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 111.0 ถึง 146.0) อย่างมีนัยสำคัญ

ในขณะที่ tyrosinase activity มีการลดลงในกลุ่มที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ BoNT-A มากกว่าอีกกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนการศึกษาใน animal study โดยใช้หนูจำนวน 20 ตัว แต่ละตัวจะถูกแบ่งพื้นที่ผิวบริเวณหลังเป็น สี่เหลี่ยม 2 ข้าง ขนาด 1 ตารางเซนติเมตรต่อข้าง จากนั้นฉีด BoNT-A (Alfaxan; Jurox, Kandal City, Mo.) 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว 1 ยูนิตต่อตารางเซนติเมตร 1 ข้าง หลังจากนั้น 1 สัปดาห์จะทำการฉาย ultraviolet B 0.13 มิลลิวัตต์ต่อตารางเซนติเมตร 5 นาที

3 ครั้งต่อสัปดาห์ รวม 4 สัปดาห์ติดต่อกัน และวัดผลด้วยวิธี photometric analysis of pigment, ลักษณะทางเนื้อเยื่อวิทยา (histologic evaluation) และ immunohistochemical staining, การวัด L-3,4-Dihydroxyphenylalanine positive melanocyte ซึ่งบ่งบอกถึง tyrosinase activity, และ enzyme-linked immunosorbent assay พบผลการศึกษาดังนี้

1. Photometric analysis of pigment

วัดโดยค่าความต่างของ brightness index ก่อนและหลังฉาย ultraviolet หรือ ΔL^* ซึ่งพบว่าผิวของหนูข้างที่ฉีด BoNT-A มี ΔL^* ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ ภาวะสีผิวเข้มขึ้นจากการกระตุ้นด้วย ultraviolet ลดลงเมื่อฉีด BoNT-A

2. ลักษณะทางเนื้อเยื่อวิทยา (histologic evaluation) และ immunohistochemical staining

พบว่าผิวของหนูข้างที่ฉีด BoNT-A มีปริมาณการสะสมของเม็ดสี (melanin granules) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

3. การวัด L-3,4-Dihydroxyphenylalanine positive melanocyte ซึ่งบ่งบอกถึง tyrosinase activity

พบว่าผิวของหนูข้างที่ฉีด BoNT-A มี tyrosinase activity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

4. ผลของ BoNT-A ในการยับยั้ง melanin content และ tyrosinase activity

มีการลดลงของ melanin content ของผิวของหนูข้างที่ฉีด BoNT-A โดยมี melanin content เพียง 20.49 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 13.2 ถึง 40.91) ซึ่งลดลงมากกว่าอีกข้างที่มี melanin content 31.3 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 25.91 ถึง 81.31) อย่างมีนัยสำคัญ

เช่นเดียวกับ tyrosinase activity ของผิวของหนูข้างที่ฉีด BoNT-A ซึ่งมีการลดลงเหลือเพียง 0.102 นาโนเมตร (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 0.093 ถึง 0.16) ซึ่งลดลงมากกว่าอีกข้างที่มี tyrosinase activity 0.182 นาโนเมตร (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 0.168 ถึง 0.212) อย่างมีนัยสำคัญ

5. enzyme-linked immunosorbent assay

พบปริมาณของ cytokines ได้แก่ basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), interleukin-1 α (IL-1 α) และ prostaglandin E2 (PGE2) มีความเข้มข้นลดลงในผิวของหนูข้างที่ฉีด BoNT-A อย่างมีนัยสำคัญ เหลือเพียง 138.0% (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 109.0 ถึง 437.0), 3669.4 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 2,912.4 ถึง 4,914.9) และ 296.0% (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 173.5 ถึง 495.8) ตามลำดับ ในขณะที่อีกข้างมีระดับสูงกว่าได้แก่ 165.5% (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 132.5 ถึง 560.8), 4,026 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 3,040.1 ถึง 5,454.9) และ 330.5 % (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 199.8 ถึง 614.3) ตามลำดับ

จากงานวิจัยดังกล่าว จึงมีข้อสันนิษฐานว่า BoNT-A สามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์ melano-cyte โดยตรงได้เนื่องจากเซลล์ melanocyte มีเนื้อเยื่อต้นกำเนิดเอกโทเดิร์ม (ectoderm) เช่นเดียวกับเซลล์ประสาทที่เป็นที่ทราบกันดีว่า BoNT-A สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งได้ และ อีกข้อสันนิษฐานที่ว่า BoNT-A มีความสัมพันธ์ต่อปฏิกิริยาระหว่างเซลล์ melanocyte keratinocyte และ fibroblast ผ่านการเปลี่ยนแปลงของ cytokines ต่าง ๆ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการเกิดพยาธิสภาพของการเพิ่มขึ้นของเม็ดสี [30]

สำหรับการศึกษาเรื่อง BoNT-A สามารถลดการเพิ่มขึ้นของผิวหน้าที่ถูกกระตุ้นจากรังสี ultraviolet B (UVB-induced hyperpigmentation) ในมนุษย์ครั้งแรก โดย Vachiramon V. และคณะ [31] ในเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2021

โดยศึกษาในอาสาสมัคร 15 ราย แต่ละรายจะถูกแบ่งพื้นที่ผิวหนังบริเวณท้อง 5 เซนติเมตร เนื้อสี่เหลี่ยมขนาด 2 x 2 เซนติเมตร จำนวน 4 ส่วน แต่ละส่วนจะได้รับการฉีด BoNT-A เข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal injection) แบบสุ่มความเข้มข้น ได้แก่ 12, 6, 4 ยูนิตปริมาณละ 0.3 มิลลิลิตร เทียบกับกลุ่มควบคุมได้แก่ น้ำเกลือ 0.9% 0.3 มิลลิลิตรฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง เช่นกัน หลังจากนั้น 14 วัน จะทำการฉาย ultraviolet B 270 หรือ 300 มิลลิจูลต่อตารางเซนติเมตร ในอาสาสมัครที่มี Fitzpatrick skin type III และ IV ตามลำดับ ประเมินอาสาสมัครทุกสัปดาห์ หลังฉายแสงรวม 3 ครั้ง พบผลการศึกษาดังนี้

1. การประเมินแบบวัตถุวิสัย (objective evaluation)

วัดจากการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มของสีผิว (mean lightness index) โดย colorimeter เทียบก่อนและหลังฉายรังสี ultraviolet พบว่า ผิวหนังของอาสาสมัครที่ได้รับการฉีด BoNT-A ไม่ว่าความเข้มข้นใดก็ตามเข้าในชั้นผิวหนัง และได้รับการฉาย ultraviolet B มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มของสีผิว (mean lightness index) ที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกรฉีดน้ำเกลือเข้าใต้ผิวหนัง หลังฉาย ultraviolet 7 วัน โดยความเข้มที่ผิวหนังสว่างมากที่สุดได้แก่ผิวหนังบริเวณที่ฉีด BoNT-A ความเข้มข้น 6 ยูนิต มี mean lightness index 29.58 ± 6.70 รองลงมาคือ 12 ยูนิต มี mean lightness index 28.93 ± 7.69 และ 4 ยูนิต มี mean lightness index 28.43 ± 6.70 ในขณะที่ผิวหนังบริเวณที่ฉีดด้วยน้ำเกลือมีความเข้มของผิวหนังเข้มที่สุดคือมี mean lightness index 26.12 ± 6.82

2. การประเมินแบบวัตถุวิสัย (subjective evaluation)

วัดค่า mean hyperpigmentation score ประเมินโดย visual analog scale คะแนนตั้งแต่ 1 ถึง 10 โดย 1 คือผิวสว่างที่สุด และ 10 คือผิวเข้มที่สุด จากรูปถ่ายโดยแพทย์ที่ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการวิจัย 1 ท่าน พบว่าหลังฉาย ultraviolet 7 วัน คะแนนที่ต่ำที่สุดได้แก่ผิวหนังบริเวณ

ที่ฉีด BoNT-A ความเข้มข้น 6 ยูนิตคือ 7.64 ± 0.68 ต่ำกว่าผิวหนังบริเวณที่คะแนนที่สูงที่สุดได้แก่ผิวหนังบริเวณที่ฉีดน้ำเกลือคือ 8.49 ± 0.56 อย่างมีนัยสำคัญ

วัดค่า mean hyperpigmentation score โดยอาสาสมัครเอง พบว่าหลังฉาย ultraviolet 7 วัน คะแนนที่ต่ำที่สุดได้แก่ผิวหนังบริเวณที่ฉีด BoNT-A ความเข้มข้น 6 ยูนิตคือ 8.15 ± 2.14 ต่ำกว่าผิวหนังบริเวณที่คะแนนที่สูงที่สุดได้แก่ผิวหนังบริเวณที่ฉีดน้ำเกลือคือ 9.3 ± 0.67 อย่างมีนัยสำคัญ และหลังฉาย ultraviolet 14 วัน คะแนนที่ต่ำที่สุดได้แก่ผิวหนังบริเวณที่ฉีด BoNT-A ความเข้มข้น 6 ยูนิตคือ 6.42 ± 2.00 ต่ำกว่าผิวหนังบริเวณที่คะแนนที่สูงที่สุดได้แก่ผิวหนังบริเวณที่ฉีดน้ำเกลือคือ 8.11 ± 1.54 อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน

3. ลักษณะทางเนื้อเยื่อวิทยา (histologic evaluation)

ตัดชิ้นเนื้อของอาสาสมัครที่ได้รับการฉีด BoNT-A ตรวจทางพยาธิวิทยาหลังฉาย ultraviolet 7 วัน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของการสร้างเม็ดสี melanin น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังของมนุษย์ที่ได้รับการฉีดน้ำเกลือ 0.9% เข้าในชั้นผิวหนัง โดยผิวหนังบริเวณที่ฉีด BoNT-A ความเข้มข้น 6 ยูนิตพบมีปริมาณเม็ดสี melanin น้อยที่สุด

จากงานวิจัยดังกล่าว ซึ่งเป็นงานวิจัยแรกในมนุษย์ ที่กล่าวถึงบทบาทในการป้องกัน (Protective effect) ต่อ UVB-induced hyperpigmentation ของ BoNT-A โดยมีข้อสันนิษฐานถึงผลของ BoNT-A ทั้งต่อเซลล์ melanocyte โดยตรงและต่อปฏิกริยาระหว่างเซลล์ melanocyte keratinocyte และ fibroblast ผ่านการเปลี่ยนแปลงของ cytokines ต่าง ๆ ได้เช่นเดียวกัน แต่ยังมีข้อจำกัดจากงานวิจัยได้แก่ จำนวนกลุ่มประชากรที่น้อยเกินไป การใช้เฉพาะ Incobotulinum toxinA ในการทดลองเพียงชนิดเดียว ระยะเวลาในการออกฤทธิ์และผลระยะยาว และที่สำคัญคือการใช้จริงในผู้ป่วยโรคผิวหนังที่มีลักษณะสีผิวที่เข้มขึ้น

ดังนั้นผู้วิจัยจึงคาดว่าโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ จะสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคฝ้าได้ผ่านทางข้อสันนิษฐานใดข้อหนึ่งดังที่ได้กล่าวข้างต้น จึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังเทียบกับการฉีดน้ำเกลือ 0.9% เข้าในชั้นผิวหนัง เพื่อประโยชน์ในการใช้รักษาโรคฝ้าในอนาคตต่อไป

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Study Design)

งานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้าที่มีการสุ่มเลือกโดยปิดบังพยานโดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบแบ่งซีกหน้าสองข้าง (experimental, prospective, randomized, single-blinded, intra-individual split face, comparative study)

3.2 กลุ่มประชากรเป้าหมายในการศึกษา (Targeted Population)

อาสาสมัครเพศหญิงอายุ 20–55 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดผสมและชนิดลึก (mixed type and dermal type of melasma) ที่บริเวณโหนกแก้มทั้งสองข้างโดยกระจายตัวเท่า ๆ กัน (bilaterally symmetrical malar pattern) มีระดับสีผิวระดับ 3-5 ตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type ที่มารับการรักษาที่ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง (อโศก) กรุงเทพมหานคร

3.3 ประชากรตัวอย่างและวิธีการสุ่ม (Sample Population and Sampling Technique)

ผู้วิจัยจะทำการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบ simple random sampling โดยจะคัดเลือกจากอาสาสมัครทุกคนที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตามลำดับ จำนวนทั้งหมด 15 คน กรณีที่มีอาสาสมัครมากกว่าจำนวนที่กำหนด ผู้วิจัยจะให้วิธีการจับฉลากเพื่อเลือกอาสาสมัครตามจำนวนที่กำหนดไว้

3.4 การประเมินขนาดกลุ่มประชากรตัวอย่าง (Sample Size Determination)

เนื่องจากยังไม่มีงานวิจัยใดที่กล่าวถึงการใช้โบทูลินัมทอกซิน (Botulinum toxin A) ในการรักษาโรคฝ้ามาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจะคำนวณขนาดตัวอย่างจากงานวิจัยของ Kaleem S. และคณะ [137] ในหัวข้อ Comparison of efficacy of Tranexamic Acid Mesotherapy versus 0.9% normal Saline for Melasma; A split face study in a Tertiary Care Hospital of Karachi โดยทำการศึกษาการรักษาฝ้าโดยเทคนิคฉีด Tranexamic acid (TA) เข้าในชั้นผิวหนังเปรียบเทียบกับเทคนิคฉีดน้ำเกลือเข้าในชั้นผิวหนัง จากนั้นติดตามผลการรักษาที่ 12 และ 24 สัปดาห์ พบว่าค่า mean Hemi-mMASI score ที่สัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มอาสาสมัครที่รักษาโดยเทคนิคฉีด TA เข้าในชั้นผิวหนังลดลงจาก 3.92 ± 2.57 จาก baseline เป็น 1.52 ± 1.20 (กล่าวคือมีประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น 52.3%) ส่วน mean Hemi-mMASI score ในกลุ่มอาสาสมัครที่รักษาโดยเทคนิคฉีดน้ำเกลือลดลงจาก 3.46 ± 2.70 จาก base-line เป็น 3.45 ± 2.46 (กล่าวคือมีประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น 0.2%) จึงนำข้อมูลดังกล่าวมาคำนวณหาค่า sample size จากสูตร Test for difference in 2 dependent proportions ดังนี้

P = response rate per each group

$H_0 = P_1 \leq P_2$

การรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพดีน้อยกว่าหรือเท่ากับโดยการประเมินจากคะแนน Hemi-modified Me-lasma Area and Severity (H-mMASI) ลดลงน้อยกว่าหรือเท่ากับเมื่อเปรียบเทียบกับการฉีดน้ำเกลือ 0.9% เข้าในชั้นผิวหนัง

$H_A = P_1 > P_2$

การรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยใช้ abobotulinum toxin A เข้าในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพดีกว่าโดยการประเมินจากคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ลดลงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการฉีดน้ำเกลือ 0.9% เข้าในชั้นผิวหนัง

ค่า α acceptable false positive

ค่า β acceptable false negative

N จำนวนขนาดตัวอย่างที่จะใช้การรักษาแต่ละวิธี

p_1 และ p_2 อัตราส่วนการตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ค่า Z_α ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน one-tailed เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ α เท่ากับ 0.05 มีค่าเท่ากับ 1.645 ($Z_{0.05} = 1.645$)

ค่า Z_β ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐานที่ β เท่ากับ 0.20 (power = 80%) มีค่าเท่ากับ 0.842 ($Z_{0.20} = 0.842$)

p_1 และ p_2 เทียบเคียงมาจากการวิจัยของ Kaleem S. และคณะ [137]

$$p_1 = 0.523, q_1 = 1 - 0.523 = 0.447$$

$$p_2 = 0.002, q_2 = 1 - 0.002 = 0.998$$

$$p = (p_1 + p_2) / 2 = (0.523 + 0.002) / 2 = 0.263, q = 1 - 0.263 = 0.737$$

แทนค่าในสูตร

$$n/\text{group} = \frac{(Z_\alpha \sqrt{2pq} + Z_\beta \sqrt{p_1 q_1 + p_2 q_2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n/\text{group} = \frac{(1.645 \sqrt{2(0.263)(0.737)} + 0.842 \sqrt{(0.523)(0.447) + (0.002)(0.998)})^2}{(0.523 - 0.002)^2}$$

$$n/\text{group} = 7.566 \approx 8$$

To incorporate the continuity correction

$$n = n + \frac{2}{p_1 - p_2} = 8 + \frac{2}{0.523 - 0.002} = 11.8 \sim 12$$

จากค่า n ที่คำนวณได้ ต้องใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 12 คน

กำหนดอัตราการถอนออกกลางคัน (Drop-out rate) เท่ากับร้อยละ 20

ดังนั้น แทนค่าสูตรคำนวณ จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม เท่ากับ $12 / (1 - 0.20) = 15$ คน

สรุปว่า แต่ละกลุ่มจะมีอาสาสมัคร เท่ากับ 15 คน

3.5 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือก (Selection Criteria)

3.5.1 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการวิจัย (Inclusion Criteria)

3.5.1.1 เพศหญิง

3.5.1.2 อายุ 20-55 ปี

3.5.1.3 เป็นได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดผสมและชนิดลึก (mixed type and dermal type of melasma) ที่บริเวณโหนกแก้มทั้งสองข้างโดยกระจายตัวเท่า ๆ กัน (bilaterally symmetrical malar pattern) โดยการประเมินด้วย Wood's lamp เมื่อประเมินโดยแพทย์จากการเปรียบเทียบระหว่างสีของฝ้าและสีผิวปกติ

3.5.1.4 มีระดับสีผิวระดับ 3-5 ตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type

3.5.1.5 สุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวรุนแรง

3.5.1.6 ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและลงลายลักษณ์อักษรในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)

3.5.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการวิจัย (Exclusion Criteria)

3.5.2.1 บริเวณตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างการให้นมบุตร

3.5.2.2 มีประวัติแพ้โปรตีนนมทอกซิน หรือ โปรตีนอัลบูมิน (human albumin) หรือนมวัว (Lactose)

3.5.2.3 ใช้อยาคูมก่าเนด

3.5.2.4 มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์บริเวณที่จะทำการทดสอบภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย

3.5.2.5 มีประวัติการรักษาด้วยการ peeling ผิวหนังที่ใบหน้าภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย

3.5.2.6 มีประวัติการรับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อสีผิวภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย

3.5.2.7 มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดเรตินอยด์ (retinoid), ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย

3.5.2.8 มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่อื่น ๆ ที่มีผลต่อสีผิวได้แก่ arbutin, azelaic acid, kojic acid, และ ascorbic acid ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย

3.5.2.9 กลุ่มโรคที่ผิวหนังมีความไวต่อแสง ได้แก่ โรคผื่นภูมิแพ้หรือ โรคแพ้แสงอื่น ๆ

3.5.2.10 มีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิวหรือสีผิวเปลี่ยนแปลงได้ง่าย เช่น โรคเบาหวาน, โรคไทรอยด์ และ โรคความผิดปกติของต่อมหมวกไต

3.5.2.11 มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบ หรือการติดเชื้อบริเวณที่ทำการรักษา

3.5.2.12 รับประทานหรือเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular diseases) เช่น myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome เป็นต้น

3.5.2.13 มีประวัติรับการฉีดโปรตีนนมทอกซินบริเวณใดก็ตาม ภายใน 3 เดือนก่อนทำการรักษา

3.5.2.14 ได้รับวัคซีนซาร์ส-โควี-2 (โควิด19) ภายในระยะ 2 สัปดาห์ก่อนหรือหลังทำการรักษา

3.5.3 เกณฑ์การถอนผู้เข้าร่วมวิจัยออกระหว่างงานวิจัย (Discontinuation Criteria)

3.5.3.1 อาเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากยาในโครงการวิจัยระหว่างทำการศึกษาโดยที่แพทย์หรือผู้ป่วยเห็นสมควรว่าต้องออกจากโครงการวิจัย เป็นความต้องการของอาสาสมัคร โดยสมัครใจ

3.5.3.2 ผู้ป่วยไม่มาตามนัดหมายเพื่อติดตามผลตามข้อกำหนดของงานวิจัยอย่างน้อย 2 ครั้งติดกัน หรือไม่มาเพียงครั้งเดียวในครั้งสุดท้าย

3.5.3.3 เป็นความสมัครใจของอาสาสมัครเอง

3.5.3.4 ตั้งครรภ์ระหว่างเข้าร่วมโครงการ

3.6 สถานที่ทำการศึกษาวิจัย (Study Location)

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

3.7 เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัย (Materials and Equipment)

3.7.1 โบ툴ินัมทอกซินชนิดเอ ซึ่งเป็น abobotulinum toxin A ขวดละ 500 ยูนิต

3.7.2 น้ำเกลือ (0.9% NaCl) ขวดละ 5 มิลลิลิตร

3.7.3 หัวเข็มขนาด 18 G ยาว 1 นิ้ว

3.7.4 หัวเข็มขนาด 30 G ยาว 0.5 นิ้ว

3.7.5 กระบอกฉีดยาขนาด 1 มิลลิลิตร

3.7.6 กระบอกฉีดยาขนาด 3 มิลลิลิตร

3.7.7 ชุดอุปกรณ์ปราศจากเชื้อ ได้แก่ ภาควาง 1 ชิ้น, สำลี, ผ้าก๊อซ

3.7.8 สารละลาย 2% w/v Chlorhexidine Gluconate in Water ขนาด 120 มิลลิลิตร

3.7.9 สบู่เหลวล้างหน้า ขนาด 60 มิลลิลิตรต่อขวด

3.7.10 เครื่อง Wood's lamp

3.7.11 กล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera)

3.7.12 เครื่อง VISIA Complexion Analysis 7th Generation

3.7.13 เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18 (Courage + Khazaka electronic GmbH, KÖL Ger-many)

3.7.14 ผ้าคาดตาอาสาสมัคร

3.7.15 ยาชาชนิดทา EMLA® mixture of 2.5% lidocaine HCL และ 2.5% prilocaine: AstraZeneca, Sweden

3.7.16 สารให้ความชุ่มชื้นผิวหนึ่งขนาด 10 กรัมต่อตลับ

3.7.17 ครีมกันแดดที่มี Sun protection factor (SPF) 60 ขนาด 100 กรัม

3.7.18 แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคลเบื้องต้น

3.7.19 เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนการทำวิจัย

3.7.20 ใบยินยอมการรักษาเข้าร่วมโครงการ (Informed consent)

3.7.21 แบบบันทึกผลการวิจัย (Case record form)

3.7.22 แบบสอบถามความพึงพอใจของอาสาสมัคร (Global satisfaction, patient's/physicians')

3.7.23 แบบสอบถามผลข้างเคียงจากการรักษา

3.7.24 บัตรนัดการรักษาครั้งต่อไป

3.8 ขั้นตอนในการดำเนินวิจัย (Study Procedure)

3.8.1 วันคัดกรอง (Screening Visit, สัปดาห์ที่ -1 ถึง 0)

3.8.1.1 ทำการคัดอาสาสมัครได้รับเข้าหรือออกจากงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามามีการศึกษา (inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกออาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ตามลำดับ

3.8.1.2 ผู้วิจัยทำการกำหนดหมายเลขการคัดกรองตามลำดับ (Screening number identification)

3.8.1.3 ผู้วิจัยให้คำอธิบายถึงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ขั้นตอนการปฏิบัติในแต่ละช่วงระหว่างการเข้าร่วมการวิจัย รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับให้อาสาสมัครทราบโดยละเอียด

3.8.1.4 อาสาสมัครกรอกประวัติส่วนตัวและลงนามในใบยินยอมการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครโครงการวิจัย (Informed consent form)

3.8.1.5 ผู้วิจัยทำการซักประวัติทั่วไป ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการใช้ยารับประทาน การใช้ยาทาเฉพาะที่และประวัติการแพ้ยา ประวัติการตั้งครรภ์ การให้นมบุตร และประวัติประจำเดือน ยกเว้นผู้ที่ผ่าตัดมดลูกออกแล้ว, ทำหมัน ภาวะวัยทองและหมดประจำเดือนแล้ว ประวัติการเป็นฝ้า ประวัติการเป็นฝ้าในครอบครัว ประวัติการเป็นโรคไทรอยด์ บันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูล

โครงการวิจัย (case record form, CRF) เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้น (Base-line information) ของอาสาสมัครแต่ละคนตามลำดับหมายเลขการคัดกรอง (Screening number identification)

3.8.1.6 ประเมินความลึกของฝ้าด้วยเครื่อง Wood's lamp ว่าเป็นแบบลึก หรือแบบผสม

3.8.1.7 ประเมินลักษณะชนิดของผิวหนังตามเกณฑ์มาตรฐาน (Fitzpatrick's skin type) โดยผู้วิจัย

3.8.1.8 กรณีที่อาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือก อาสาสมัครจะได้รับหมายเลขโครงการวิจัย (Study ID number)

3.8.1.9 การคัดกรองอาสาสมัครจะทำไมเกิน 7 วันก่อนเข้าร่วมวิจัย

ตารางที่ 3.1 ชนิดของฝ้าโดยใช้ Wood's Lamp

Type	Description
Epidermal type	The spots are usually light brown with well-defined margin
Dermal type	The colour of the spots ranges from grey-brown to light blue with ill-defined margin
Mixed type	The spots are dark brown and less uniform, with pigmented areas. Hyperpigmentation in both layers mentioned above
Indetermined	Cannot be classified by Wood's lamp

ที่มา [173]

ตารางที่ 3.2 การแบ่งสีผิวของมนุษย์ตาม Fitzpatrick's Skin Type

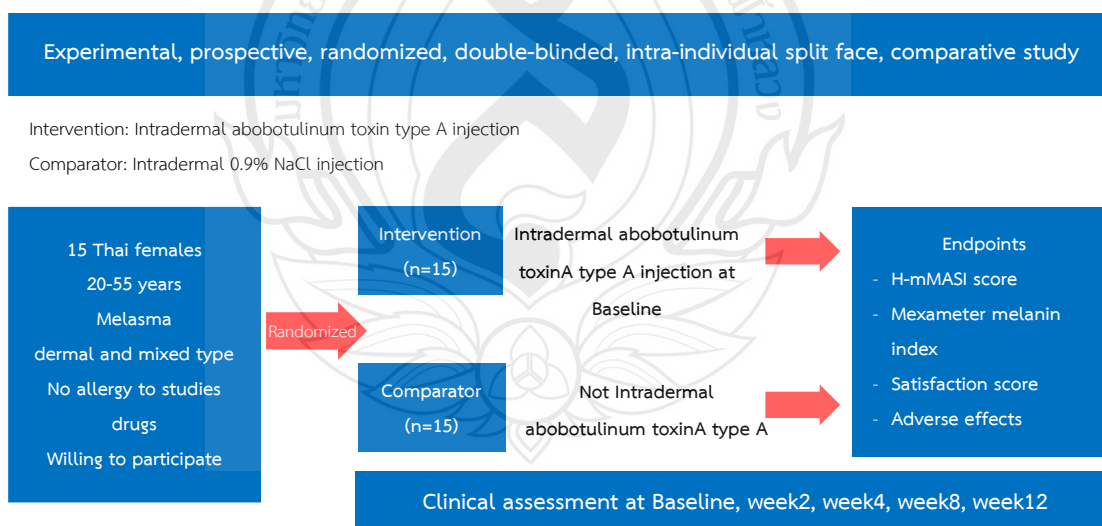
Phototype	Sunburn and tanning history (define the phototype)	Immediate pigment darkening	Delayed tanning	Constitutive colour (unexpected buttock skin)
I	Burn easily, never tans	None	None	Ivory white
II	Burns easily, tans minimally with difficulty	Weak	Minimal to weak	White

ตารางที่ 3.2 (ต่อ)

Phototype	Sunburn and tanning history (define the phototype)	Immediate pigment darkening	Delayed tanning	Constitutive colour (unexpected buttock skin)
III	Burns moderately, tans moderately and uniformly	Definite	Low	White
IV	Burns minimally, tans moderately and easily	Moderate	Moderate	Beige-olive, lightly tanned
V	Rarely burns, tans profusely	Intense (brown)	Strong, intense brown	Moderate brown or tanned
VI	Never burns, tans profusely	Intense (dark brown)	Strong intense brown	Dark brown or black

ที่มา [174]

3.8.2 วันเริ่มโครงการ (Enrolment Visit, วันที่ 1)



ภาพที่ 3.1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

3.8.2.1 ผู้วิจัยจะทำผู้วิจัยทำการสุ่มเลือกแบ่งซีกหน้าของอาสาสมัครเป็น 2 ข้างโดยวิธี draw lots (simple random sampling) โดยถ้าจับฉลากได้เลข 1 จะได้รับการรักษาด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอในฝั่งหน้าด้านซ้ายและจะไม่ได้ได้รับการรักษาใด ๆ ในหน้าด้านตรงข้าม ถ้าจับฉลากได้เลข 2 จะได้รับการรักษาด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอในฝั่งหน้าด้านขวาและจะไม่ได้ได้รับการรักษาใด ๆ ในหน้าด้านตรงข้าม

3.8.2.2 ถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิตอลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) และ 3D VISIA Complexion Analysis 7th Generation เพื่อประเมินระดับความเข้มและการกระจายตัวของฝ้าโดยเป็นภาพหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านซ้าย 1 ภาพ หน้าด้านขวา 1 ภาพ โดยใช้แถบผ้าคาดตาและมีการใส่รหัสภาพ หมายเลขประจำตัวอาสาสมัคร (Study ID number) และวันที่ทำการรักษาเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline) เพื่อนำมาประเมินค่า Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) โดยผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง 2 ท่าน ประเมินตามอาการที่อาสาสมัครมาตามจริงและประเมินแยกกัน และบันทึกข้อมูลของอาสาสมัครเพื่อนำมาเป็นข้อมูลพื้นฐาน

3.8.2.3 ระบุตำแหน่งที่ใช้วัดระดับความเข้มข้นของฝ้าโดยใช้วิธีการดังต่อไปนี้

3.8.2.4 ใช้แผ่นพลาสติกใสขนาด 2x2 เซนติเมตร วางทาบบนโหนกแก้ม 2 ข้าง (malar area) โดยให้มุมขวาบนของแผ่นพลาสติกอยู่ต่ำกว่าปลายหางตา (lateral canthus) 2 เซนติเมตร และใช้จุดตัดของเส้นทแยงมุมเป็นตำแหน่งอ้างอิงที่ใช้ในการติดตามการรักษา ดังภาพที่ 3.2

3.8.2.5 วัดระดับความเข้มของฝ้าที่ตำแหน่งอ้างอิงโดยใช้เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18 เป็นจำนวนข้างละ 3 ครั้ง จากนั้นจึงนำค่าที่ได้มาหาค่าเฉลี่ยเพื่อเก็บเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline)

3.8.2.6 อาสาสมัครทำความสะอาดใบหน้าด้วยสบู่ล้างหน้าและน้ำเปล่า

3.8.2.7 ทายาชา (EMLA® mixture of 2.5% lidocaine HCL และ 2.5% prilocaine: AstraZeneca, Sweden) เฉพาะบริเวณที่จะทำการรักษา 30-45 นาทีก่อนการรักษา

3.8.2.8 โบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ซึ่งเป็น abobotulinum toxin ขวดละ 500 ยูนิต จะได้รับการผสมด้วย 0.9% NaCl 20 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้โบทูลินัมทอกซินชนิดเอซึ่งเป็น abobotulinum toxin เข้มข้น 2.5 ยูนิต/0.1 มิลลิลิตร ของ 0.9% NaCl [30, 166]

3.8.2.9 อาสาสมัครจะได้รับการประคบน้ำแข็งก่อนได้รับการรักษาเพื่อลดอาการเจ็บ

3.8.2.10 ใบหน้าด้านที่ได้รับการสุ่มการรักษาฝ้าด้วยโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ จะได้รับการฉีดเข้าสู่ชั้นผิวหนังลึกระดับชั้นหนังแท้ (Intradermal injection) โดยฉีด 2.5 ยูนิต / 1 ตารางเซนติเมตรของพื้นที่ผิวบริเวณที่เป็นฝ้า (0.1 ml/cm²) ทั่วทุกบริเวณของโหนกแก้มเท่ากันทุกจุด

3.8.2.11 ใบหน้าอีกด้านที่ไม่ได้รับการสุ่มจะไม่ได้ได้รับการรักษาด้วยวิธีใด ๆ

3.8.2.12 อาสาสมัครจะได้รับการประคบน้ำแข็งบริเวณจุดที่ได้รับการรักษาเพื่อลดอาการเจ็บ

3.8.2.13 หลังการรักษาอาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาทากันแดด SPF 60 ขนาด 20 กรัม 1 หลอด โดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ช้อนนิ้วชี้ของอาสาสมัครหรือปริมาณ 1 กรัม แล้วทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า

3.8.2.14 อาสาสมัครทุกคนได้รับสบู์เหลวล้างหน้า ขนาด 60 มิลลิตร จำนวน 1 ขวด ใช้ล้างทำความสะอาดทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 2 ครั้งตอนเช้า-เย็น และสารให้ความชุ่มชื้นผิวหนึ่ง เป็นขนาด 30 กรัม 1 หลอดโดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ช้อนนิ้วชี้ของอาสาสมัครหรือปริมาณ 1 กรัม แล้วทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 2 ครั้ง ตอนเช้า-เย็น

3.8.2.15 ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมวิจัย อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้งดการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ, การใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดอื่น, ทำเลเซอร์, ทริทเมนต์บำรุงผิว หรือทำให้ผิวขาวขึ้นและการลอกผิวด้วยกรดวิตามินใด ๆ, รับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อสีผิว นอกจากนี้ใช้ยาทาเฉพาะที่ ที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้เท่านั้น

3.8.2.16 ผู้วิจัยจะบันทึกผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังการรักษาทันที

3.8.2.17 ผู้วิจัยออกบัตรนัดการรักษาครั้งต่อไป



ภาพที่ 3.2 ตัวอย่างตำแหน่งการทดสอบด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18 ที่ใช้ตำแหน่งอ้างอิงการวัดจากปลายหางตา (lateral canthus) ลากลงมาที่บริเวณแก้มทั้งสองข้าง 2 เซนติเมตร

3.8.3 วันนัดหมายติดตาม (Follow Up Visit สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12)

อาสาสมัครจะได้รับการติดตาม ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 โดยจะได้รับการดูแลดังนี้

3.8.3.1 ถ่ายรูปแผลซีกประวัตืทั่วไปการเจ็บป่วย ประวัติผื่น การใช้ยาทา และอาการข้างเคียง และบันทึกลงในแบบสอบถามผลข้างเคียงจากการรักษา

3.8.3.2 ประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร (global patient's satisfaction) และบันทึกลงในแบบสอบถาม

3.8.3.3 วัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18 รวม 3 ครั้ง แล้วหาค่าเฉลี่ย โดยใช้ตำแหน่งอ้างอิงเดิมตามที่เคยวัดจากครั้งก่อนมาวัดซ้ำ จดบันทึกตำแหน่งที่ใช้วัด และค่าเฉลี่ยที่วัดได้

3.8.3.4 ถ่ายภาพรอยโรคของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) และ 3D VISIA Complexion Analysis 7th Generation เพื่อประเมินระดับความเข้มและการกระจายตัวของฝ้าโดยเป็นภาพหน้าตรง 1 ภาพ หน้าด้านซ้าย 1 ภาพ หน้าด้านขวา 1 ภาพ โดยใช้แถบผ้าคาดตาและมีการใส่รหัสภาพ หมายเลขประจำตัวอาสาสมัคร (Study ID number) และวันที่ทำการรักษา เพื่อนำมาประเมิน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) โดยจะเป็นผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง 2 ท่านเดิม ตลอดการวิจัย ร่วมกับการประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global physicians satisfaction) และบันทึกลงในแบบสอบถาม ทั้งนี้ผู้ประเมินจะถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่า แต่ละข้างใบหน้าได้รับการรักษาด้วยวิธีใด (assessor-Blinded)

3.8.3.5 อาสาสมัครจะต้องมาตรวจติดตามที่ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง อโศก กรุงเทพมหานคร ในครั้งแรกของการเริ่มเข้าโครงการวิจัย (Baseline, วันที่ 1), สัปดาห์ที่ 2 (วันที่ 14, $\pm$ 3 วัน), สัปดาห์ที่ 4 (วันที่ 28, $\pm$ 3 วัน), สัปดาห์ที่ 8 (วันที่ 56, $\pm$ 3 วัน) และสัปดาห์ที่ 12 (วันที่ 84, $\pm$ 3 วัน) เพื่อประเมินผลลัพธ์ของการอาการทางคลินิก (clinical outcome), ผลข้างเคียงของของยา และความพึงพอใจของการรักษา ตามตาราง

ตารางที่ 3.3 สรุประยะเวลาในการดำเนินการวิจัย

	Screening	Baseline	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
คัดเลือกอาสาสมัคร	x					
ประเมินความลึกของฝ้าด้วย Wood's lamp	x					
ซีกประวัตื ตรวจร่างกาย	x	x	x	x	x	x

ตารางที่ 3.3 (ต่อ)

	Screening	Baseline	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
ถ่ายภาพด้วย Digital camera และ 3D VISIA		x	x	x	x	x
Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)		x	x	x	x	x
Mexameter melanin index		x	x	x	x	x
รับการรักษาฝ้าด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ และ น้ำเกลือ 0.9 เข้าในผิวหนัง		x				
บันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา		x	x	x	x	x
ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยและแพทย์			x	x	x	x

3.9 ผลลัพธ์งานวิจัย (Outcomes)

3.9.1 ผลลัพธ์งานวิจัยหลัก (Primary Outcome)

การประเมินประสิทธิภาพของการรักษาโดยใช้ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

การประเมิน H-mMASI score จะทำโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัย และปกปิดสิ่งทดลอง (blinding) โดยจะประเมินรอยโรคจากภาพที่ถูกถ่ายด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) และ 3D VISIA Complexion Analysis 7th Generation (ภาพที่ 3.3) โดยจะประเมินตอนเริ่มการวิจัย, ที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 ตามลำดับ ประเมินจากค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลงไปที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (average mean percentage change from baseline visit) ตามภาพที่ 1.2, ตารางที่ 1.1 และ 1.2



ภาพที่ 3.3 เครื่อง 3D VISIA Complexion Analysis 7th Generation

3.9.2 ผลลัพธ์งานวิจัยรอง (Secondary Outcomes)

3.9.2.1 ประเมินระดับค่าความเข้มของสีผิว (mexameter melanin index)

โดยใช้เครื่องวัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานิน (mexameter melanin index) ด้วยเครื่อง Mexameter[®] รุ่น MX 18 (ภาพที่ 3.4) โดยวัดที่ตำแหน่งอ้างอิงบริเวณโหนกแก้ม (malar area) เป็นจำนวน 3 ครั้งแล้วหาค่าเฉลี่ย จากนั้นติดตามระดับความเข้มของสีผิวที่ตำแหน่งเดิมตั้งแต่วันที่ 2, 4, 8 และ 12 ตามลำดับ



ภาพที่ 3.4 เครื่อง Mexameter[®] รุ่น MX 18

3.9.2.2 ประเมินความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัครและโดยแพทย์ (patient's-, physician's global satisfaction score)

การประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ต่อการรักษาการประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ต่อการรักษาในเรื่องการลดความเข้มข้นของผ้าโดยใช้แบบสอบถามที่ใช้ประเมินในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

ตารางที่ 3.4 เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร (Global patient's satisfaction)
แบ่งเป็น 5 ระดับ

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ
1	ไม่พึงพอใจ (Dissatisfied)
2	พึงพอใจน้อย (Slightly satisfied)
3	พึงพอใจปานกลาง (Moderately Satisfied)
4	พึงพอใจมาก (highly Satisfied)
5	พึงพอใจมากที่สุด (Very highly satisfied)

ตารางที่ 3.5 เกณฑ์การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global physicians' satisfaction)
แบ่งเป็น 5 ระดับ

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ
1	ไม่พึงพอใจ (Dissatisfied)
2	พึงพอใจน้อย (Slightly satisfied)
3	พึงพอใจปานกลาง (Moderately Satisfied)
4	พึงพอใจมาก (highly Satisfied)
5	พึงพอใจมากที่สุด (Very highly satisfied)

3.9.2.3 ประเมินอาการข้างเคียงของการรักษา (Adverse effect)

ผู้วิจัยจะทำการประเมินอาการข้างเคียงของการรักษา ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 ตามลำดับ โดยประเมินตามตาราง

ตารางที่ 3.6 แบบบันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา

ผลข้างเคียง	หน้าฝั่งซ้าย				หน้าฝั่งขวา			
	ระดับ	วันที่	วันที่	อาการ	ระดับ	วันที่	วันที่	อาการ
	รุนแรง (0-4)	เริ่มมี อาการ	สิ้นสุด	ยังไม่ สิ้นสุด	รุนแรง (0-4)	เริ่มมี อาการ	สิ้นสุด	ยังไม่ สิ้นสุด
เจ็บ								
อาการแดง								
อาการบวม								
อาการ								
ระคายเคือง								
ตุ่มนูน								
อาการติด								
เชื้อ								
รอยดำคล้ำ								
รอยต่างขาว								
อื่นๆ								
ระบุ.....								

กรณีที่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงมากจากยา (Serious Adverse Events [SAEs]), (Serious Adverse Drug reaction) แพทย์ผู้วิจัย จะต้องคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษาโดยทันที รวมทั้งเขียนอธิบายโดยละเอียดถึงผลการรักษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่น เรื่องผลข้างเคียงจากยา และผลลัพธ์จากผลข้างเคียงจากยาหลังจากที่อาสาสมัครได้หยุดยา และได้รับการรักษาแล้ว และจะต้องรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา แก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ (The independent ethics committee of a SAE) โดยเร็วที่สุด

ผลข้างเคียงที่รุนแรงมาก มีดังนี้

1. ตาย (Death)
2. เป็นอันตรายต่อชีวิต (Life-threatening condition)
3. ทำให้อาสาสมัครต้องนอนโรงพยาบาล (Requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization)

4. ทำให้อาสาสมัครเกิดความพิการ (Results in persistent or significant disability/incapacity)
5. ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในบุตร (Congenital anomaly/birth defect)

3.10 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้วิจัยจะต้องมาตรวจติดตามที่โรงพยาบาลแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร ตามกำหนด ดังนี้

วันคัดกรอง	สัปดาห์ที่ -1 ถึง 0 (screening, วันที่ -7 ± 3 วัน)
วันเริ่มวิจัย	สัปดาห์ที่ 0 (วันที่ 0 ± 3 วัน)
วันนัดตรวจติดตาม	สัปดาห์ที่ 2 (วันที่ $14, \pm 3$ วัน), สัปดาห์ที่ 4 (วันที่ $28, \pm 3$ วัน), สัปดาห์ที่ 8 (วันที่ $56, \pm 3$ วัน) และสัปดาห์ที่ 12 (วันที่ $84, \pm 3$ วัน)

3.11 สถิติที่ใช้และการวิเคราะห์ข้อมูล (Statistic Used for Data Analysis)

3.11.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)

3.11.1.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) รายงานผลเป็น ความถี่ (frequency) และ ร้อยละ (Percentage) เช่น ข้อมูลอาชีพ, โรคประจำตัว, การรักษาที่ผ่านมา, ประวัติโรคผ้าในครอบครัว เป็นต้น

3.11.1.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) เช่น อายุ เป็นต้น

ถ้ามีการกระจายปกติ (Normal distribution) รายงานผลเป็น ค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)

ถ้ามีการกระจายไม่ปกติ (Non-normal distribution) รายงานผลเป็น มัธยฐาน (Median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Inter-quartile range; IQR)

3.11.2 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics)

3.11.2.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data)

เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษาระหว่างสองกลุ่ม โดยใช้สถิติ McNemar's test โดยข้อมูลที่เปรียบเทียบ ได้แก่ ความพึงพอใจโดยอาสาสมัครและแพทย์ผู้วิจัย (Global patient's satisfaction and physicians' satisfaction) และ อาการข้างเคียงของการรักษา (Adverse effect) ที่สัปดาห์ที่ 12 ระหว่าง 2 กลุ่ม

3.11.2.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data)

1. กรณีที่ข้อมูลกระจายปกติ (normal distribution) จะใช้สถิติ paired student t test และ Repeated measure Analysis of variance, (ANOVA) test เพื่อทดสอบนัยสำคัญทางสถิติระหว่างคู่เปรียบเทียบ

2. กรณีที่ข้อมูลกระจายไม่ปกติ (non-normal distribution) จะใช้สถิติ non-parametric, repeated measure Friedman test และใช้ post hoc test ด้วยสถิติ Matched paired, Wilcoxon sign ranked test เพื่อทดสอบนัยสำคัญทางสถิติระหว่างคู่เปรียบเทียบ

โดยข้อมูลที่เปรียบเทียบ ได้แก่ H-mMASI score และ Mean melanin index ที่ baseline กับ สัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

3.12 โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

โปรแกรม IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23.0 for Windows

3.13 นัยสำคัญทางสถิติ

กำหนดค่า p value ≤ 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance)

3.14 จริยธรรมทางการแพทย์ (Medical Ethics)

งานวิจัยนี้ปฏิบัติตาม Good Clinical Practice หรือแนวทางการปฏิบัติวิจัยที่ดี ภายใต้ข้อตกลงสากลสำหรับการทำวิจัยในทางการแพทย์ เป็นงานวิจัยที่ดีต่อผู้เข้าร่วมในทุกมุม ทั้งเรื่องจริยธรรม วิธีการทำวิจัย และการตีพิมพ์การวิจัย นอกจากนี้ผู้ทำการวิจัยยังเคารพในสิทธิของผู้ร่วมทำงานวิจัย และปฏิบัติตามหลักการทางจริยธรรมที่สอดคล้องกับ Declaration of Helsinki

งานวิจัยต้องถูกตรวจสอบและยอมรับจากคณะกรรมการทางจริยธรรม

วิธีปฏิบัติงานวิจัยถูกอธิบายไว้อย่างละเอียด

ผู้เข้าร่วมงานวิจัยลงนามยินยอมและเข้าใจถึงสิ่งต่อไปนี้

1. วัตถุประสงค์ของงานวิจัย
2. วิธีการทำงานวิจัย

3. ประโยชน์และความเสี่ยงของงานวิจัย

4. สิทธิในการยินยอมออกจากงานวิจัย

สิทธิในการยินยอมออกจากงานวิจัยสามารถทำได้ทุกเมื่อโดยแจ้งความประสงค์จากเบอร์โทรศัพท์ของผู้วิจัยที่ได้ให้ไว้ และลงนามถอนตัวจากงานวิจัย จากนั้นข้อมูลส่วนตัวจะไม่ถูกบันทึกเพิ่ม และจะไม่สามารถกลับเข้างานวิจัยได้อีก

3.14.1 การจัดการความเสี่ยงอย่างเหมาะสมผู้ทำการวิจัย

การฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังบริเวณที่เป็นฝ้าอาจจะเกิดผลข้างเคียงได้ ได้แก่ เจ็บปวด ผกซ้ำดำเขียว จุดเลือดออก คัน ผื่นแดง ผื่น หรือตุ่มบูนขนาดเล็กชั่วคราว ซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรง และมักหายเองได้ภายในระยะเวลา 1-2 ชั่วโมง สำหรับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอจะฉีดเข้าชั้นหนังแท้ (dermis) ซึ่งมักจะไม่มีผลต่อชั้นกล้ามเนื้อที่ใช้ในการแสดงสีหน้าซึ่งอยู่ชั้นลึกลงไป แต่ก็มีโอกาสเป็นไปได้ที่โบทูลินัมทอกซินจะแพร่กระจายลงไปสู่ชั้นกล้ามเนื้อทำให้มีอาการไม่สมมาตรของใบหน้าหรือผิดปกติขณะแสดงสีหน้าได้ แต่อาการเหล่านี้มักจะอยู่เพียงชั่วคราว และสามารถหายได้เอง

ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่เกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยต้องถูกรายงาน และถ้าเกิดผลข้างเคียง อาสาสมัครจะได้รับการรักษาตามอาการจนหายเป็นปกติจากผู้วิจัยโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

3.14.2 ปกป้องและรักษาความเป็นส่วนตัวและความลับของผู้เข้าร่วมวิจัย

รูปถ่ายทุกรูปของอาสาสมัครจะมีการใช้ผ้าคาดตาสีดำและจะใช้รหัสภาพ หมายเลขประจำตัวอาสาสมัคร (Study ID number) แทนการใช้ชื่อจริงของอาสาสมัคร โดยผู้ที่เข้าถึงข้อมูลได้จะมีเพียง นพ.ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ ผู้วิจัยเพียงผู้เดียวเท่านั้น

กรณีที่ผลการศึกษาพบว่าเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังได้ผลดีกว่าด้านที่รักษาด้วยน้ำเกลือ ผู้วิจัยจะทำการรักษาใบหน้าอีกด้านหนึ่งด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เพื่อให้การรักษารอยโรคฝ้าดีขึ้นแก่อาสาสมัครภายหลังงานวิจัยครบแล้วโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ หากอาสาสมัครมีความประสงค์

บทที่ 4

ผลการวิจัย

หลังจากที่โครงการวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังในการรักษาฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวงเรียบร้อยแล้ว ตั้งแต่วันที่ 19 มกราคม 2565 ตามเลขรหัสอนุมัติที่ COA 005/2022 ผู้วิจัยได้เริ่มทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2565 จนถึงวันที่ 22 พฤษภาคม 2565 มีอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 14 คน

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (General Characteristic of The Sample)

จากการคัดกรองอาสาสมัครทั้งหมด 14 คน มีอาสาสมัคร 2 คนออกจากโครงการ คิดเป็นร้อยละ 14.3 เนื่องจากไม่สะดวกในการเดินทาง และมีความกังวลเรื่องสถานการณ์ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 (COVID-19) จึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 12 คน ผู้วิจัยจะทำการแบ่งซีกของใบหน้าของอาสาสมัคร ออกเป็น 2 ด้านและทำการศึกษาวิจัยแบบสองด้านในอาสาสมัครคนเดียวกัน เปรียบเทียบสองด้าน โดยแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอในใบหน้าด้านหนึ่ง (n=12 คน) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอในใบหน้าด้านหนึ่ง (n=12 คน) โดยวิธีการแบ่งกลุ่มเป็นแบบสุ่มเลือก และมีข้อมูลพื้นฐานในแต่ละกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (จำนวน = 12 คน)

ข้อมูลทั่วไป	ผลการศึกษา (n=12)
อายุ, mean (SD), ปี	46.9 (6.7)
○ อายุน้อยกว่า 50 ปี, จำนวน	6
○ อายุมากกว่าเท่ากับ 50 ปี, จำนวน	6
เพศ, จำนวน	
○ เพศชาย	0
○ เพศหญิง	12
ชนิดของสีผิวตามเกณฑ์ของฟิตสแพทริกส์ (Fitzpatrick's skin type), จำนวน	
○ ชนิดที่ 3	2
○ ชนิดที่ 4	9
○ ชนิดที่ 5	1
ปริมาณโบ툴ินัมทอกซินชนิดเอที่ใช้ในใบหน้าที่ได้รับการสุม, mean (SD), ยูนิตมาตรฐานของ abobotulinum toxin	25.9 (3.7)
ปริมาณโบ툴ินัมทอกซินชนิดเอที่ใช้ในใบหน้าที่ได้รับการสุม, สูงสุด - ต่ำสุด, ยูนิตมาตรฐานของ abobotulinum toxin	22.5 – 37.5
ระดับความเจ็บปวด, mean (SD)	1.3 (1.1)

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบแบ่งซีกของใบหน้าของอาสาสมัครออกเป็น 2 ด้านในอาสาสมัครคนเดียวกัน จากจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 12 คน ลักษณะพื้นฐานของงานวิจัย ได้แก่ เพศหญิงจำนวน 12 คน และเพศชายจำนวน 0 คน (อายุน้อยกว่า 50 ปี จำนวน 6 คน และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี จำนวน 6 คน โดยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 46.9 ปี (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 6.7) เมื่อพิจารณาด้านสภาพผิวหน้าของอาสาสมัคร พบว่า มีสีผิวตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type พบมากที่สุด ที่ระดับ 4 จำนวน 9 ระดับ 3 จำนวน 2 คน และระดับ 5 จำนวน 1 คน โดยปริมาณโบ툴ินัมทอกซินชนิดเอที่ใช้เฉลี่ยในด้านที่อาสาสมัครได้รับการสุมคือ 25.9 ยูนิตมาตรฐานของโบ툴ินัมทอกซินชนิดเอ ชนิด abobotulinum toxin A (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 3.7) โดยมีค่าสูงสุดที่ 22.5

ยูนิตและค่าต่ำสุดที่ 37.5 ยูนิต ในด้านระดับความเจ็บปวดของอาสาสมัครในด้านที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (pain score) มีค่าเฉลี่ย 1.3 คะแนน (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.1)

4.2 ผลลัพธ์งานวิจัยหลัก (Primary Outcome)

4.2.1 การประเมินประสิทธิภาพของการรักษาโดยใช้ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean ของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI), mean (SD)	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value*
Baseline	7.3(5.6)	7.4(5.7)	0.8750
สัปดาห์ที่ 2	7.2(5.7)	7.5(5.6)	0.0820
สัปดาห์ที่ 4	7.2(5.4)	7.9(5.3)	0.1720
สัปดาห์ที่ 8	6.8(5.6)	7.4(5.4)	0.1312
สัปดาห์ที่ 12	6.8(5.5)	7.4(5.4)	0.1086
p value*	0.447	0.270	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Two-way, repeated measure Analysis of variance, ANOVA เพื่อเปรียบเทียบค่า Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ระหว่าง 2 กลุ่ม

จากตารางที่ 4.2 แสดงผลการประเมินประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยใช้ค่า H-mMASI จะทำโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัย โดยจะประเมินรอยโรคจากภาพที่ถูกถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) และ 3D VISIA Complexion Analysis 7th Generation ที่ baseline, สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของทั้ง 2 กลุ่มตามลำดับ

ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย (baseline) ค่าเฉลี่ย mean ของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 7.3 ± 7.1 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 7.4 ± 5.7 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.8750$)

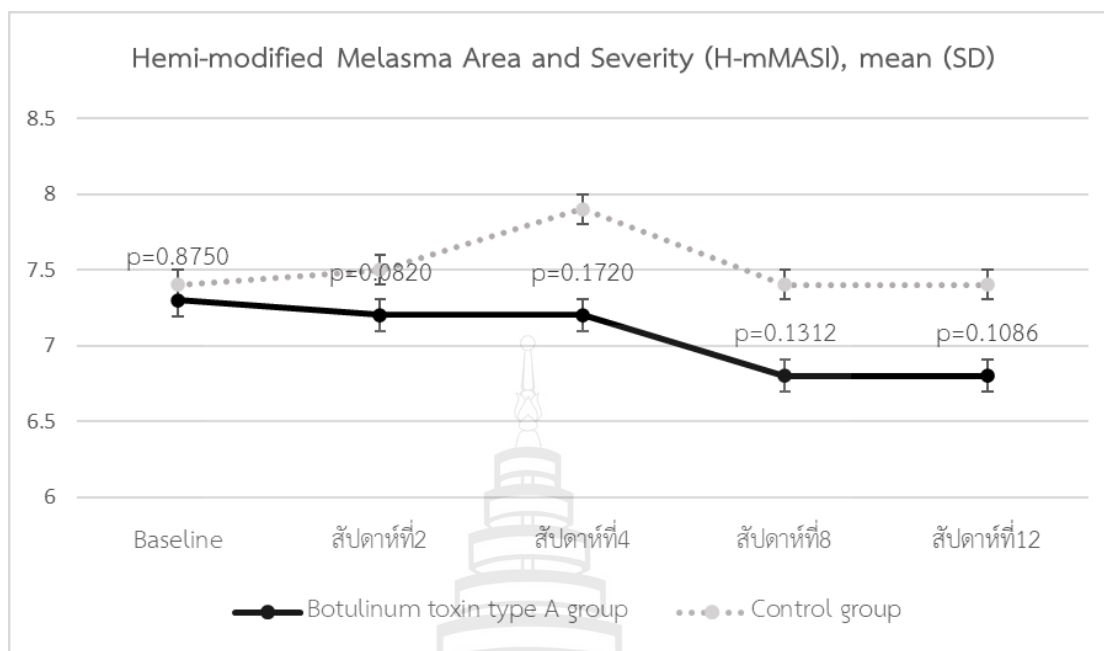
ที่สัปดาห์ที่ 2 ค่าเฉลี่ย mean ของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 7.2 ± 5.7 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 7.5 ± 5.6 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.0820$)

ที่สัปดาห์ที่ 4 ค่าเฉลี่ย mean ของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 7.2 ± 5.4 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 7.9 ± 5.3 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.1720$)

ที่สัปดาห์ที่ 8 ค่าเฉลี่ย mean ของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 6.8 ± 5.6 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 7.4 ± 5.74 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.1312$)

ที่สัปดาห์ที่ 12 ค่าเฉลี่ย mean ของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 6.8 ± 5.5 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 7.4 ± 5.4 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.1086$)

สรุปว่า เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ที่ระยะเวลา 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.8750$, $p = 0.0820$, 0.1720 , 0.1312 และ 0.1086 ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.2, ภาพที่ 4.1)



ภาพที่ 4.1 ผลการประเมินประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยใช้ค่า H-mMASI ที่ baseline, สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของทั้ง 2 กลุ่มตามลำดับ

ตารางที่ 4.3 ค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลงไปที่ระยะเวลาต่าง ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (average mean percent-age change from baseline visit)

Percent change from baseline of Hemi-mMASI, mean (SD), %	Botulinum toxin type A group	Control group	p value*
	(n=12)	(n=12)	
สัปดาห์ที่ 2	-2.4(8.2)	+5.4(10.9)	0.0592
สัปดาห์ที่ 4	+0.6(28.1)	+16.7(25.6)	0.1583
สัปดาห์ที่ 8	-8.0(16.6)	+11.0(31.9)	0.0804
สัปดาห์ที่ 12	-8.0(16.6)	+11.0(9.2)	0.0805

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Two-way, repeated measure Analysis of variance, ANOVA เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (Percent change of mean of H-mMASI from baseline visit) ระหว่าง 2 กลุ่ม

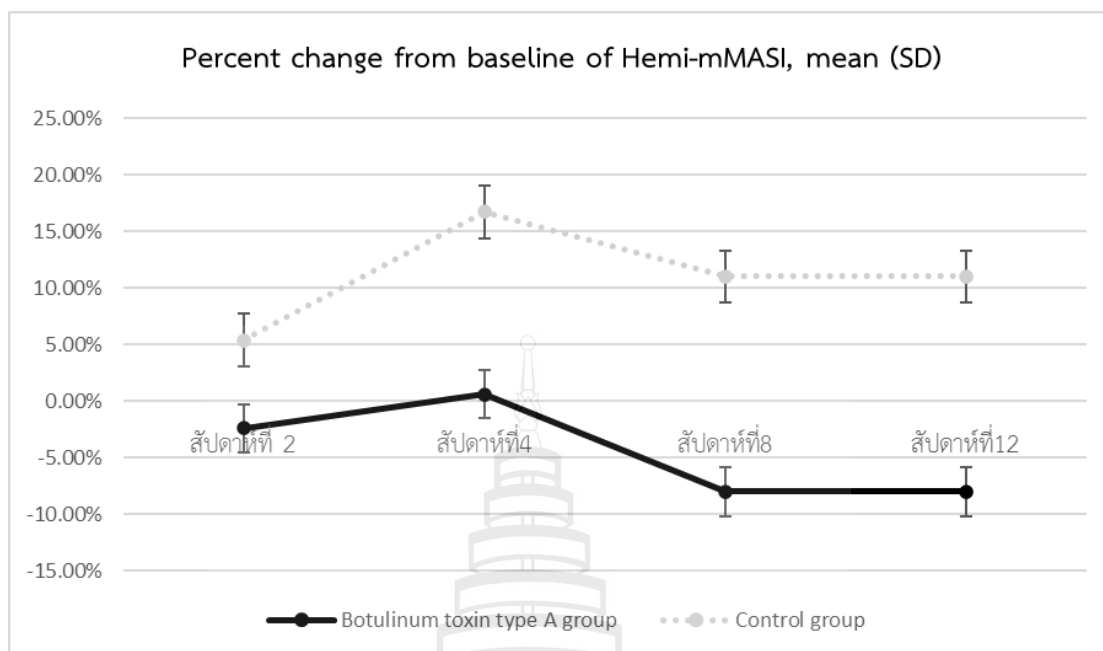
จากตารางที่ 4.3 แสดงผลการประเมินประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยใช้ค่า H-mMASI จะทำโดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัย โดยจะประเมินรอยโรคจากภาพที่ถูกถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) และ 3D VISIA Complexion Analysis 7th Generation เมื่อเปรียบเทียบระหว่างค่า H-mMASI ที่สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 กับค่า H-mMASI ก่อนทำการรักษา โดยนำค่า mean มาใช้คิดเป็นค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไป (percent change)

ในสัปดาห์ที่ 2 ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอมีค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ลดลงเปลี่ยนแปลงไปเท่ากับร้อยละ 2.4 ± 5.5 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เพิ่มขึ้นเปลี่ยนแปลงไปร้อยละ 5.4 ± 10.9 โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน H-mMASI ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก baseline ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.0592$)

ในสัปดาห์ที่ 4 ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอมีค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) เพิ่มขึ้นเปลี่ยนแปลงไปเท่ากับร้อยละ 0.6 ± 28.1 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เพิ่มขึ้นเปลี่ยนแปลงไปร้อยละ 16.7 ± 25.6 โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน H-mMASI ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก baseline ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.1583$)

ในสัปดาห์ที่ 8 ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอมีค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ลดลงเปลี่ยนแปลงไปเท่ากับร้อยละ 8.0 ± 16.6 หน่วย ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เพิ่มขึ้นเปลี่ยนแปลงไปร้อยละ 11.0 ± 31.9 โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน H-mMASI ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก baseline ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.0804$)

ในสัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอมีค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ลดลงเปลี่ยนแปลงไปเท่ากับร้อยละ 8.0 ± 16.6 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เพิ่มขึ้นเปลี่ยนแปลงไปร้อยละ 11.0 ± 9.2 โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน H-mMASI ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก baseline ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.0805$)



ภาพที่ 4.2 ค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลงไป เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (average mean percentage change from baseline visit) ที่สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12

4.3 ผลงานวิจัยรอง (Secondary Outcome)

4.3.1 ประเมินระดับค่าความเข้มของสีผิว (Mexameter Melanin Index)

ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean ของระดับค่าสีผิว (Mexameter melanin index)

Mexameter Melanin Index (MMI), mean (SD)	Botulinum toxin type A group	Control group	p value*
	(n=12)	(n=12)	
Baseline	242.5(62.0)	244.1(64.7)	0.8280
สัปดาห์ที่ 2	229.6(61.9)	248.7(71.8)	0.0856
สัปดาห์ที่ 4	237.3(44.2)	247.5(71.7)	0.5092

ตารางที่ 4.4 (ต่อ)

สัปดาห์ที่ 8	208.1(55.9)	227.8(66.5)	0.1655
สัปดาห์ที่ 12	219.1(50.9)	234.6(53.3)	0.1706
<i>p</i> value*	0.014*	0.182	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Two-way, Repeated Measure Analysis of Variance, ANOVA เพื่อเปรียบเทียบค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ระหว่าง 2 กลุ่ม

จากตารางที่ 4.4 แสดงผลการประเมินประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยใช้ค่า MMI โดยใช้เครื่องวัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานิน (Mexameter Melanin Index) ด้วยเครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18 วัดที่ตำแหน่งอ้างอิงบริเวณโหนกแก้ม (malar area) เป็นจำนวน 3 ครั้งแล้วหาค่าเฉลี่ย ที่ baseline, สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และ สัปดาห์ที่ 12 ของทั้ง 2 กลุ่มตามลำดับ

ในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย (baseline) ค่าเฉลี่ย mean ของ Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 242.5 ± 62.0 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 244.1 ± 64.7 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.8280$)

ที่สัปดาห์ที่ 2 ค่าเฉลี่ย mean ของ Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 229.6 ± 61.9 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 248.7 ± 71.8 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.0856$)

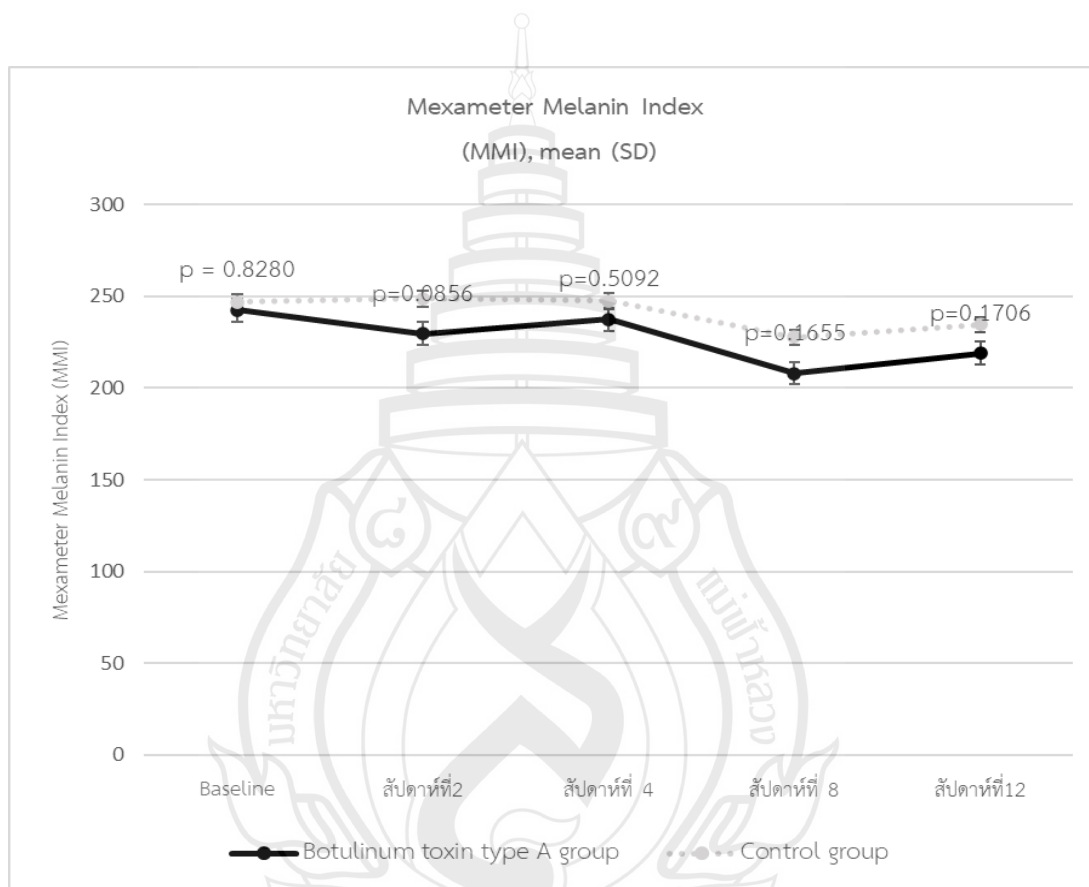
ที่สัปดาห์ที่ 4 ค่าเฉลี่ย mean ของ Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 237.3 ± 44.2 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 247.5 ± 71.7 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.5092$)

ที่สัปดาห์ที่ 8 ค่าเฉลี่ย mean ของ Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 208.1 ± 55.9 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 227.8 ± 66.5 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.1655$)

ที่สัปดาห์ที่ 12 ค่าเฉลี่ย mean ของ Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เท่ากับ 219.1 ± 50.9 หน่วย และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซิน

ชนิดเอ เท่ากับ 234.6 ± 53.3 หน่วย โดยทั้งสองกลุ่มค่าเฉลี่ยของค่า H-mMASI ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.1706$)

สรุปว่า เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ Mexameter Melanin Index (MMI) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ที่ระยะเวลา 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0856$, $p = 0.5092$, 0.1655 , 0.1312 และ 0.1706 ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.4, ภาพที่ 4.3)



ภาพที่ 4.3 ค่าเฉลี่ย mean Mexameter Melanin Index (MMI) โดยเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอที่ baseline, 4, 8 และ 12 สัปดาห์

อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ มีค่าเฉลี่ยของ Mexameter Melanin Index (MMI) ลดลงอย่างต่อเนื่อง ที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ baseline และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$)

4.3.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean ของค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

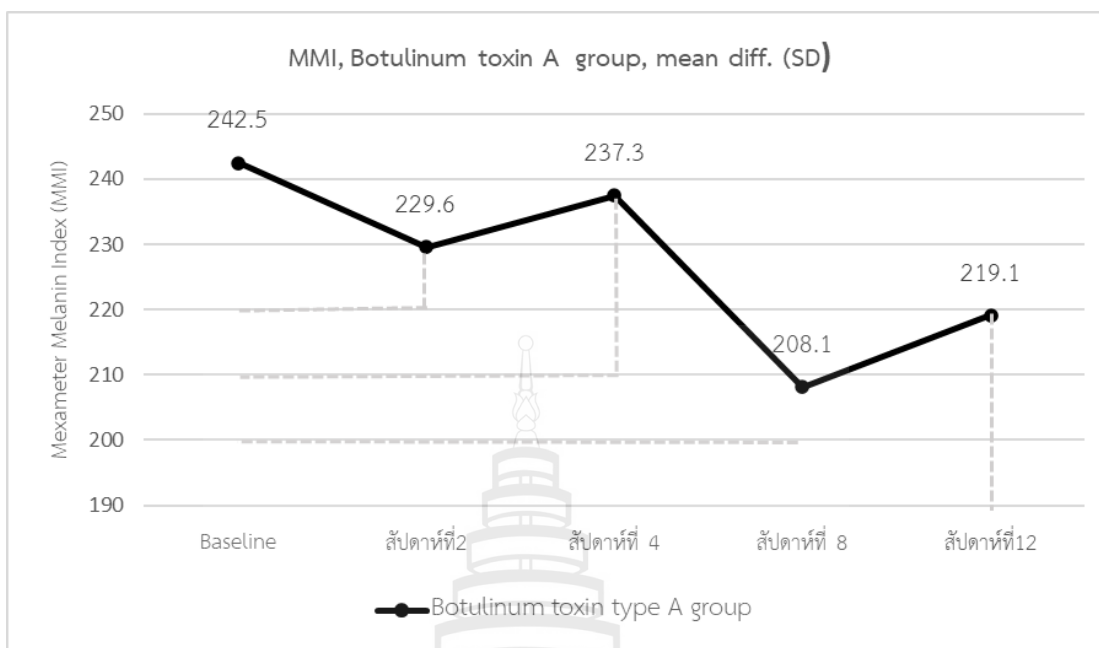
ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย mean different change ของค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

Visit	Mexameter Melanin Index (MMI), mean different change (SD)	p value
Baseline-สัปดาห์ที่ 2	12.9 (6.9)	0.089
Baseline-สัปดาห์ที่ 4	5.2(12.7)	0.692
Baseline-สัปดาห์ที่ 8	34.3(7.2)	0.001
Baseline-สัปดาห์ที่ 12	23.4(8.8)	0.022

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ * Post Hoc test with least squared difference (LSD) test เพื่อเปรียบเทียบค่า mean different change ของ Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 2 ค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ลดลง เท่ากับ 12.9 ± 6.9 หน่วย โดยไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.89$) ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 4 ค่าเฉลี่ยของค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ลดลง เท่ากับ 5.2 ± 12.7 หน่วย โดยไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.692$), ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 8 ค่าเฉลี่ยของ MMI ลดลง เท่ากับ 34.3 ± 7.2 หน่วย แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) และ ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 12 ค่าเฉลี่ยของ MMI ลดลง เท่ากับ 23.4 ± 8.8 หน่วย แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.022$)

สรุปว่า ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ทำให้ ค่า MMI ลดลงอย่างต่อเนื่อง จาก baseline ถึงสัปดาห์ที่ 12 โดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 คือ ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 8 และ ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 12 ($p = 0.001$ และ $p=0.022$ ตามลำดับ)



ภาพที่ 4.4 ค่าเฉลี่ย mean different change ของค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอโดยเปรียบเทียบระหว่าง baseline กับ visit ต่าง ๆ

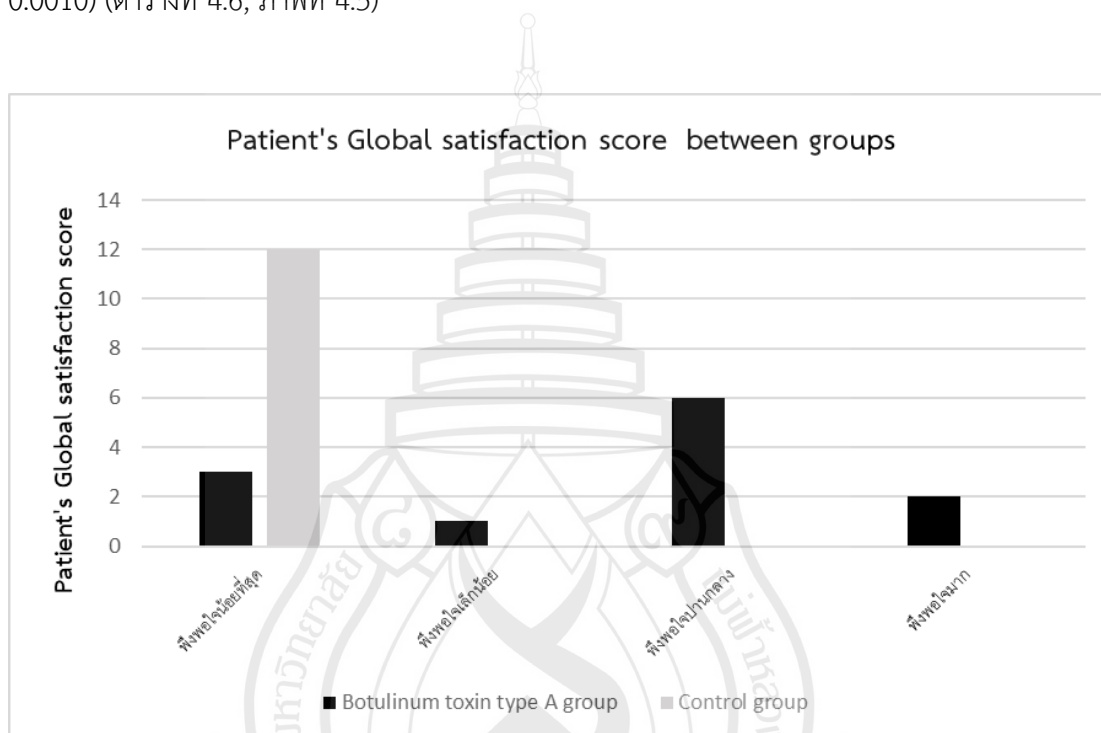
4.3.3 ประเมินความพึงพอใจโดยรวมของอาสาสมัคร (Patient's Global Satisfaction Score)

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Patient's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 2

Global satisfaction score by patients, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
1 ไม่พึงพอใจ	3	12	0.0010
2 พึงพอใจเล็กน้อย	1	-	
3 พึงพอใจปานกลาง	6	-	
4 พึงพอใจมาก	2	-	
5 พึงพอใจมากที่สุด	-	-	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ *Mc Nemar Test เทียบร้อยละของ score คะแนนเท่ากับ 3 หรือมากกว่าระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัคร (Patient's Global Satisfaction Score) พบว่าภายหลังจากการรักษา วัดผลที่ 2 สัปดาห์ อาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ ไม่พึงพอใจ จำนวน 3 คน พึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 1 คนพึงพอใจปานกลาง จำนวน 6 คน และพึงพอใจมาก จำนวน 2 คน เมื่อพิจารณาในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่าอาสาสมัครไม่พึงพอใจ จำนวน 12 คน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = 0.0010$) (ตารางที่ 4.6, ภาพที่ 4.5)



ภาพที่ 4.5 ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 2

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Patient's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 4

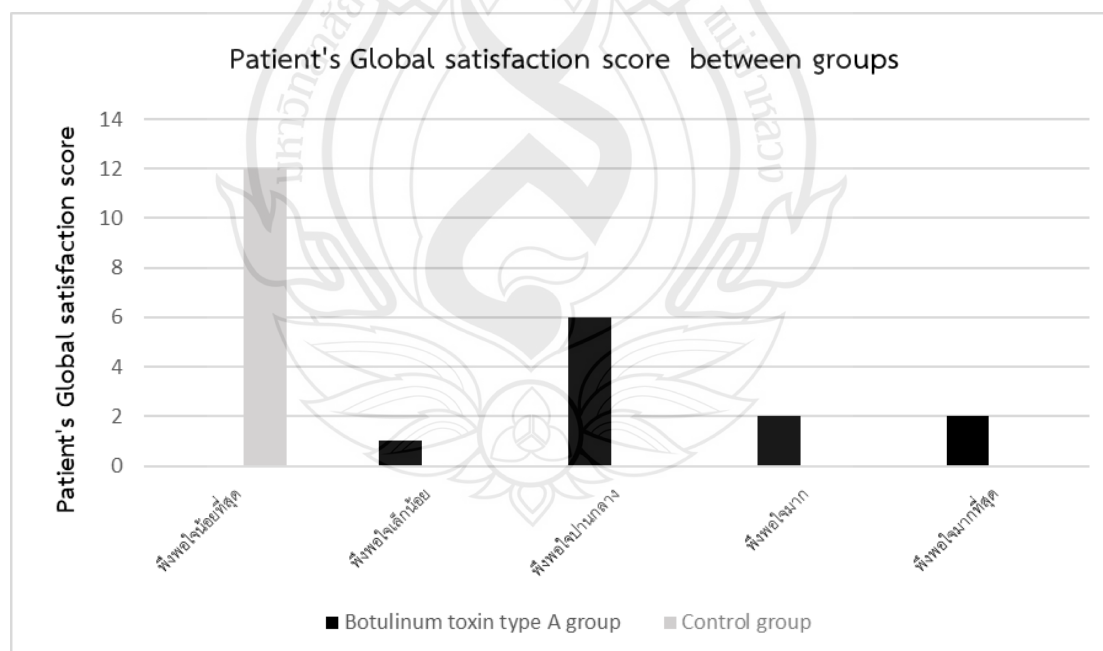
Global satisfaction score by patients, n		Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
1	ไม่พึงพอใจ	-	12	0.0010
2	พึงพอใจเล็กน้อย	4	-	
3	พึงพอใจปานกลาง	4	-	

ตารางที่ 4.7 (ต่อ)

Global satisfaction score by patients, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
4 พึงพอใจมาก	2	-	
5 พึงพอใจมากที่สุด	2	-	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ *Cochran's Q Test เทียบร้อยละของ score คะแนนเท่ากับ 3 หรือมากกว่า ระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัคร (Patient's Global Satisfaction Score) พบว่าภายหลังจากการรักษา วัดผลที่ 4 สัปดาห์ อาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ มีความพึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 4 คน พึงพอใจปานกลาง จำนวน 4 คน พึงพอใจมาก จำนวน 2 คน และพึงพอใจมากที่สุดจำนวน 2 คน เมื่อพิจารณาในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่าอาสาสมัครไม่พึงพอใจจำนวน 12 คน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = 0.0010$) (ตารางที่ 4.7, ภาพที่ 4.6)



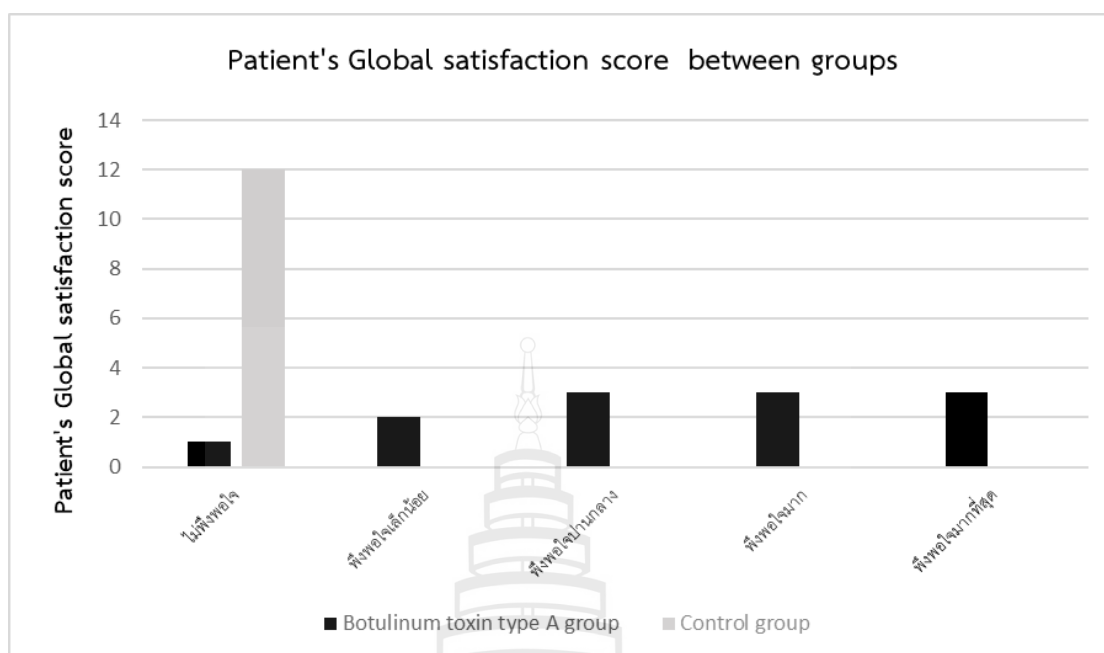
ภาพที่ 4.6 ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 4

ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Patient's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 8

Global satisfaction score by patients, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
1 ไม่พึงพอใจ	1	12	<0.001
2 พึงพอใจเล็กน้อย	2	-	
3 พึงพอใจปานกลาง	3	-	
4 พึงพอใจมาก	3	-	
5 พึงพอใจมากที่สุด	3	-	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ *Cochran's Q Test เทียบร้อยละของ score คะแนนเท่ากับ 3 หรือมากกว่า ระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัคร (Patient's Global Satisfaction Score) พบว่าภายหลังจากการรักษา วัดผลที่ 8 สัปดาห์ อาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอไม่พึงพอใจ จำนวน 1 คน มีความพึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 2 คน พึงพอใจปานกลาง จำนวน 3 คน พึงพอใจมาก จำนวน 3 คน และพึงพอใจมากที่สุดจำนวน 3 คน เมื่อพิจารณาในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่าอาสาสมัครไม่พึงพอใจจำนวน 12 คน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p < 0.001$) (ตารางที่ 4.8, ภาพที่ 4.7)



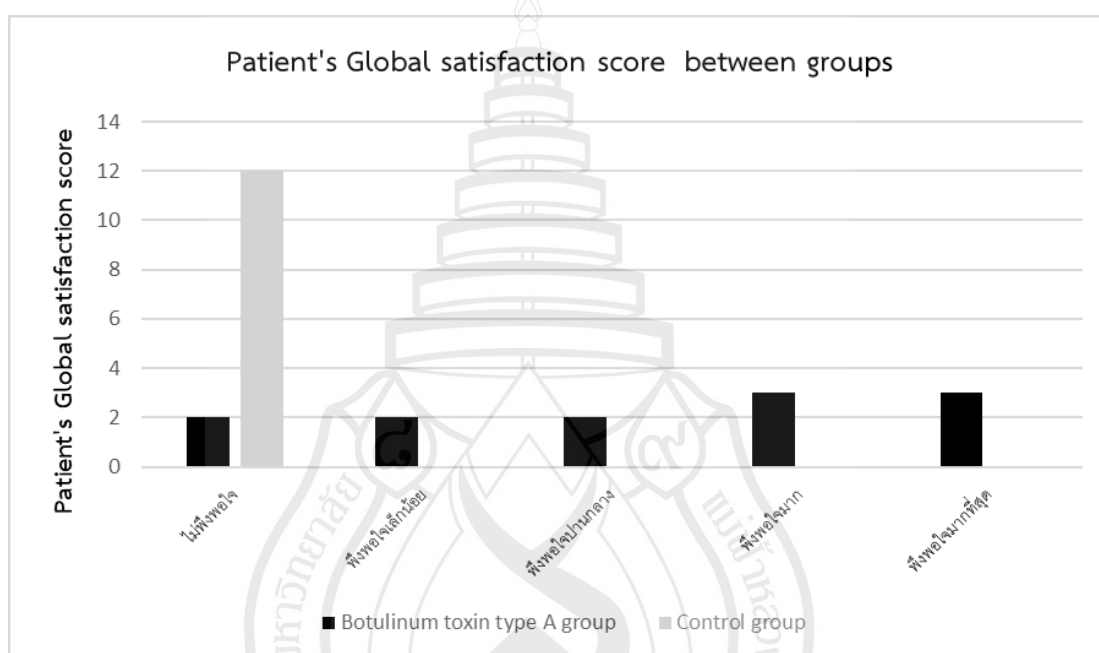
ภาพที่ 4.7 ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 8

ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Patient's Global satisfaction score ที่สัปดาห์ที่ 12

Global satisfaction score by patients, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
1 ไม่พึงพอใจ	2	12	<0.001
2 พึงพอใจเล็กน้อย	2		
3 พึงพอใจปานกลาง	2		
4 พึงพอใจมาก	3		
5 พึงพอใจมากที่สุด	3		

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ *Cochran's Q Test เทียบร้อยละของ score คะแนนเท่ากับ 3 หรือมากกว่า ระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบความพึงพอใจของอาสาสมัคร (Patient's Global Satisfaction Score) พบว่าภายหลังจากการรักษา วัดผลที่ 12 สัปดาห์ อาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอไม่พึงพอใจ จำนวน 2 คน มีความพึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 2 คน พึงพอใจปานกลาง จำนวน 2 คน พึงพอใจมาก จำนวน 3 คน และพึงพอใจมากที่สุดจำนวน 3 คน เมื่อพิจารณาในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่าอาสาสมัครไม่พึงพอใจจำนวน 12 คน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p < 0.001$) (ตารางที่ 4.9, ภาพที่ 4.8)



ภาพที่ 4.8 ความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum Toxin Type A Group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control Group) ในสัปดาห์ที่ 12

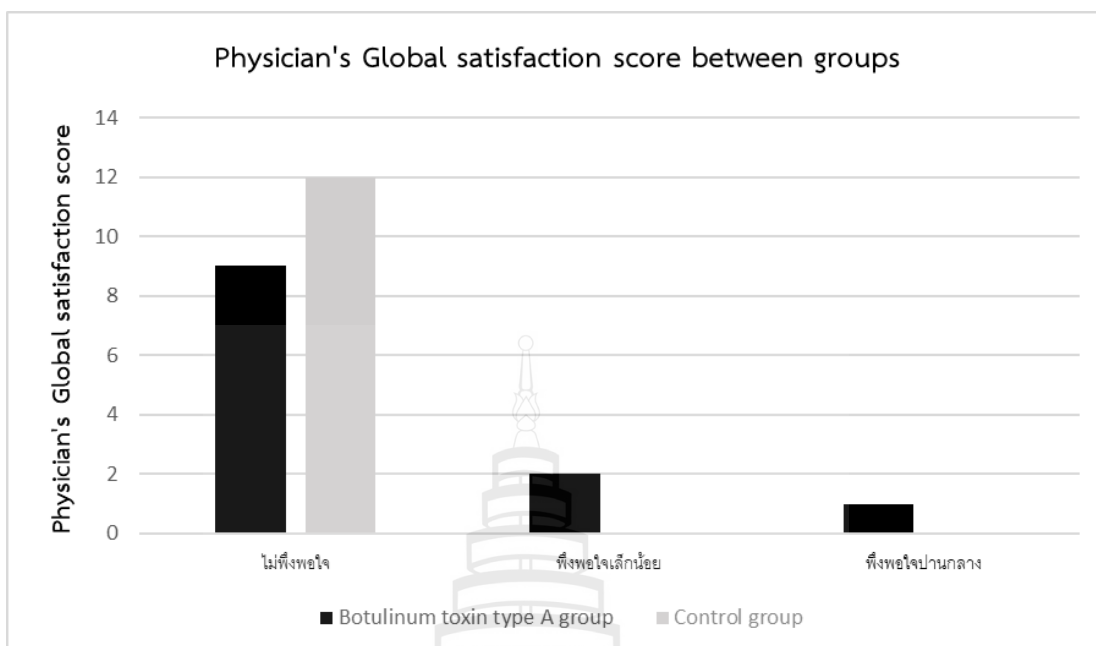
4.3.4 ประเมินความพึงพอใจโดยรวมของแพทย์ (Physician's Global Satisfaction Score)

ตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Physician's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 2

Global satisfaction score by physician, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
1 ไม่พึงพอใจ	9	12	1.0000
2 พึงพอใจเล็กน้อย	2	-	
3 พึงพอใจปานกลาง	1	-	
4 พึงพอใจมาก	-	-	
5 พึงพอใจมากที่สุด	-	-	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ *Mc Nemar Test เทียบร้อยละของ score คะแนนเท่ากับ 3 หรือมากกว่า ระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบความพึงพอใจของแพทย์ (Physician's Global Satisfaction Score) พบว่าภายหลังจากการรักษา วัดผลที่ 2 สัปดาห์ อาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ แพทย์ผู้ประเมิน ไม่พึงพอใจ จำนวน 9 คน พึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 2 คน และ พึงพอใจปานกลาง จำนวน 1 คน เมื่อพิจารณาในอาสาสมัครกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซิน ชนิดเอ พบว่าแพทย์ผู้ประเมินไม่พึงพอใจ จำนวน 12 คน โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = 1.0000$) (ตารางที่ 4.10, ภาพที่ 4.9)



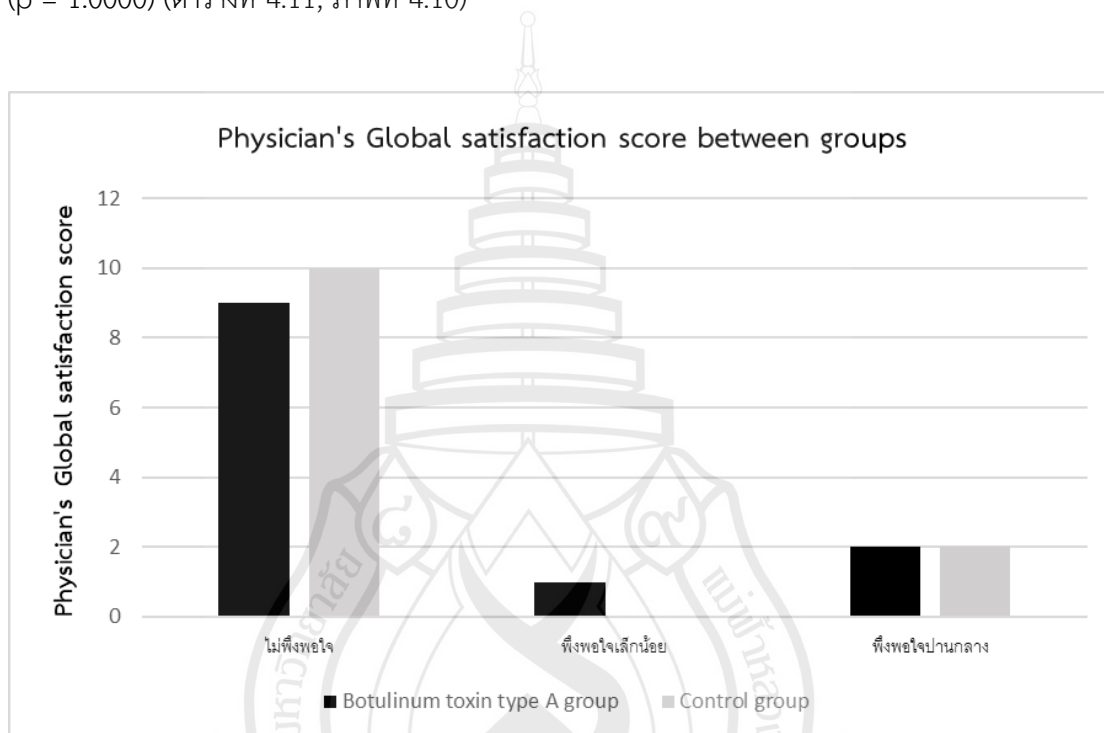
ภาพที่ 4.9 ความพึงพอใจโดยแพทย์ต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 2

ตารางที่ 4.11 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Physician's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 4

Global satisfaction score by physician, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
1 ไม่พึงพอใจ	9	10	1.0000
2 พึงพอใจเล็กน้อย	1	-	
3 พึงพอใจปานกลาง	2	2	
4 พึงพอใจมาก	-	-	
5 พึงพอใจมากที่สุด	-	-	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ *Cochran's Q Test เทียบร้อยละของ score คะแนนเท่ากับ 3 หรือมากกว่า ระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 4.11 เปรียบเทียบความพึงพอใจของแพทย์ (Physician's Global Satisfaction Score) พบว่าภายหลังจากการรักษา วัตถุประสงค์ที่ 4 สัปดาห์ อาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ แพทย์ผู้ประเมิน ไม่พึงพอใจ จำนวน 9 คน พึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 1 คน และ พึงพอใจปานกลาง จำนวน 2 คน เมื่อพิจารณาในอาสาสมัครกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่าแพทย์ผู้ประเมินไม่พึงพอใจ จำนวน 12 คน โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = 1.0000$) (ตารางที่ 4.11, ภาพที่ 4.10)



ภาพที่ 4.10 ความพึงพอใจโดยแพทย์ต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 4

ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Physician's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 8

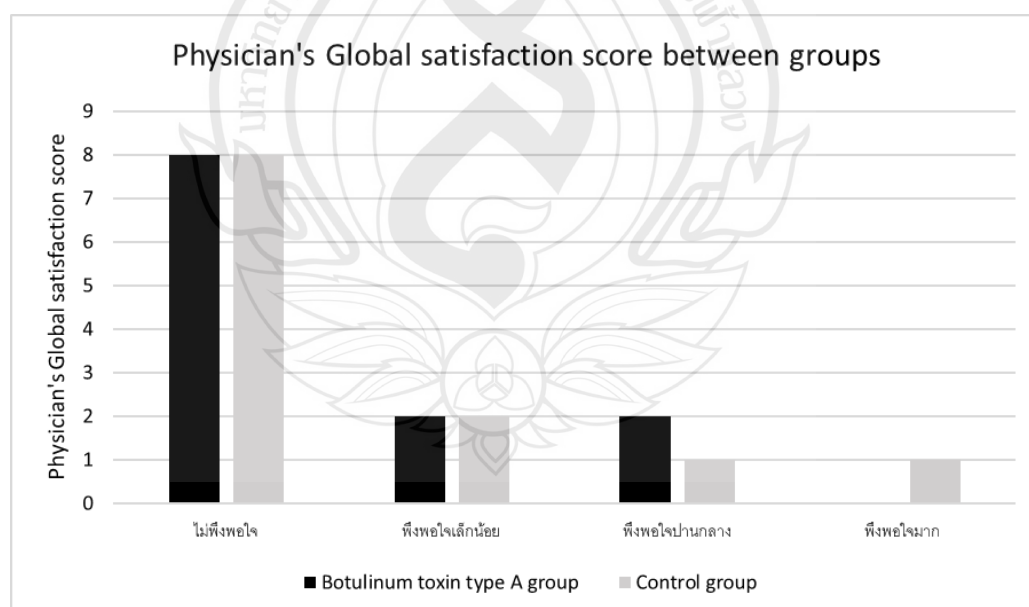
Global satisfaction score by physician, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
1 ไม่พึงพอใจ	8	8	1.0000
2 พึงพอใจเล็กน้อย	2	2	
3 พึงพอใจปานกลาง	2	1	

ตารางที่ 4.12 (ต่อ)

Global satisfaction score by physician, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
4 พึงพอใจมาก	-	1	
5 พึงพอใจมากที่สุด	-	-	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ *Cochran's Q Test เทียบร้อยละของ score คะแนนเท่ากับ 3 หรือมากกว่า ระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบความพึงพอใจของแพทย์ (Physician's Global Satisfaction Score) พบว่าภายหลังจากการรักษา วัดผลที่ 8 สัปดาห์ อาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ แพทย์ผู้ประเมิน ไม่พึงพอใจ จำนวน 8 คน พึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 2 คน และพึงพอใจปานกลาง จำนวน 2 คน เมื่อพิจารณาในอาสาสมัครกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่า แพทย์ผู้ประเมินไม่พึงพอใจ จำนวน 8 คน พึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 2 คน พึงพอใจปานกลาง จำนวน 1 คน และ พึงพอใจมาก จำนวน 1 คน โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = 1.0000$) (ตารางที่ 4.12, ภาพที่ 4.11)



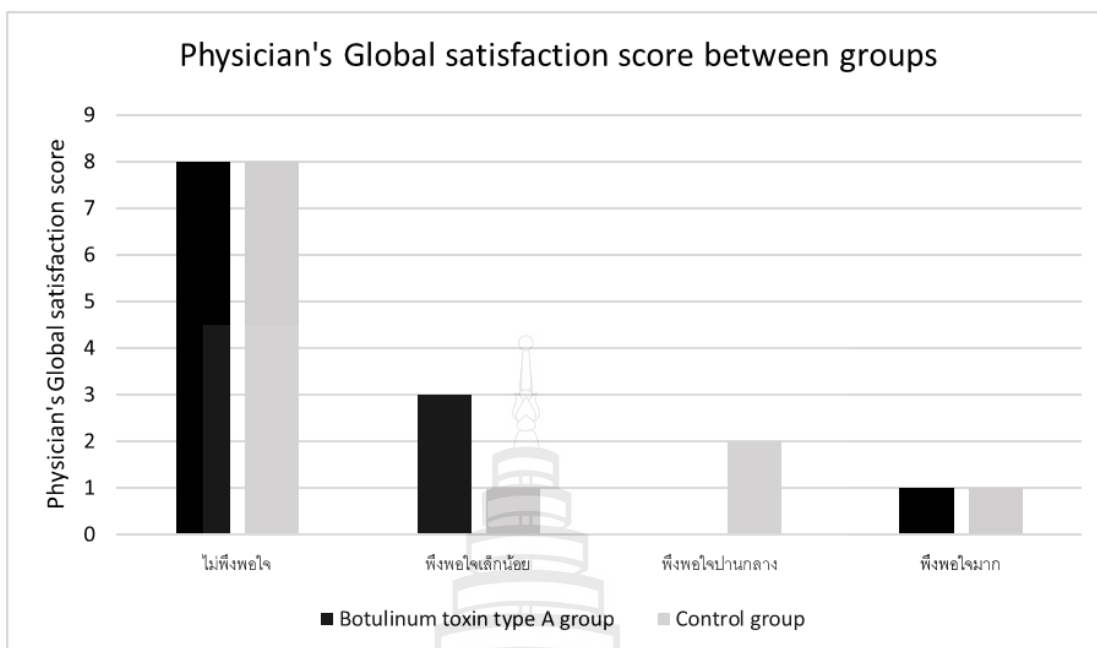
ภาพที่ 4.11 ความพึงพอใจโดยแพทย์ต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 8

ตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบความพึงพอใจ Physician's Global Satisfaction Score ที่สัปดาห์ที่ 12

Global satisfaction score by physician, n	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
1 ไม่พึงพอใจ	8	8	0.5900
2 พึงพอใจเล็กน้อย	3	1	
3 พึงพอใจปานกลาง	-	2	
4 พึงพอใจมาก	1	1	
5 พึงพอใจมากที่สุด	-	-	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ *Cochran's Q Test เทียบร้อยละของ score คะแนนเท่ากับ 3 หรือมากกว่า ระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบความพึงพอใจของแพทย์ (Physician's Global Satisfaction Score) พบว่าหลังจากการรักษา วัดผลที่ 12 สัปดาห์ อาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ แพทย์ผู้ประเมิน ไม่พึงพอใจ จำนวน 8 คน พึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 3 คน และพึงพอใจมาก จำนวน 1 คน เมื่อพิจารณาในอาสาสมัครกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่าแพทย์ผู้ประเมินไม่พึงพอใจ จำนวน 8 คน พึงพอใจเล็กน้อย จำนวน 3 คน พึงพอใจปานกลาง จำนวน 1 คน และ พึงพอใจมาก จำนวน 1 คน โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = 0.5900$) (ตารางที่ 4.13, ภาพที่ 4.12)



ภาพที่ 4.12 ความพึงพอใจโดยแพทย์ต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัม ทอกซินชนิดเอ (Control group) ในสัปดาห์ที่ 12

4.3.5 ประเมินอาการข้างเคียงของการรักษา (Adverse Effect)

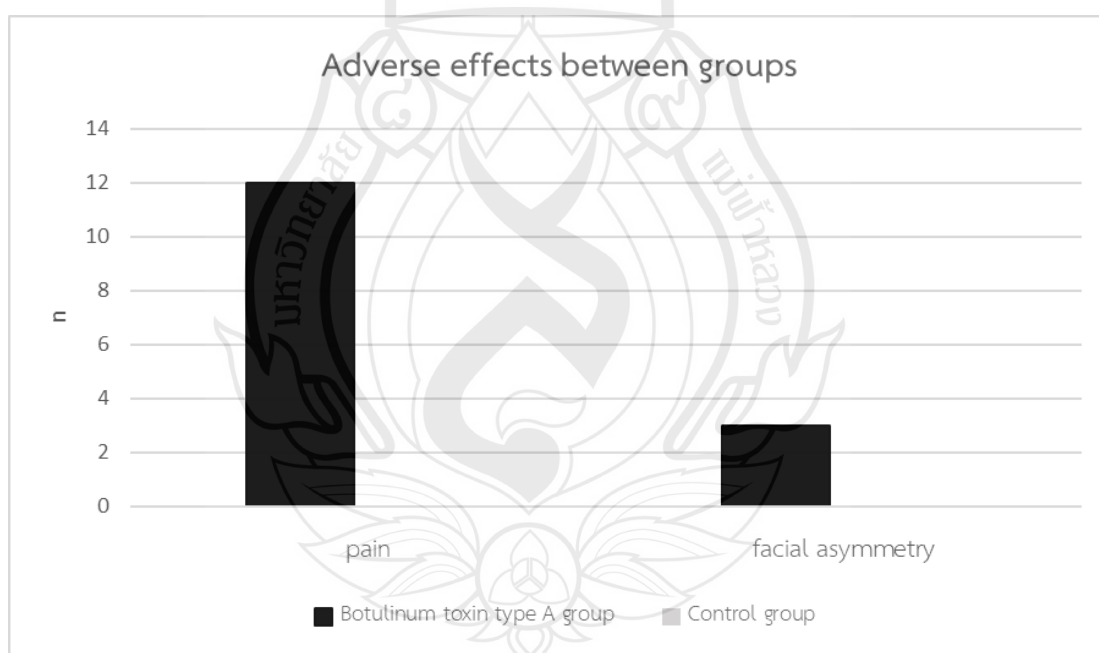
ตารางที่ 4.14 เปรียบเทียบอาการข้างเคียงระหว่างสองกลุ่ม

Adverse effect	Botulinum toxin type A group (n=12)	Control group (n=12)	p value
n			
เจ็บ (pain)	12	-	0.0015
ใบหน้าไม่สมมาตร (facial asymmetry)	3	-	0.2482
อาการอื่นๆ (others)	-	-	

หมายเหตุ *วิเคราะห์โดยใช้สถิติ McNemar test เทียบร้อยละของอาการข้างเคียงระหว่างสองกลุ่ม

กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) พบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น คือ อาการเจ็บ พบจำนวน 12 คน โดยมีระดับความเจ็บปวดเฉลี่ย (pain score) mean (SD) ที่ 1.6 (1.1) ซึ่งเกิดในช่วงขณะที่ทำการรักษาเท่านั้น และพบอาการไม่สมมาตรของใบหน้า ซึ่งคาดว่าเกิดจากการแพร่กระจายของตัวยา (toxin diffusion) ไปยังกล้ามเนื้อชั้นลึกที่ไม่ต้องการ โดยอาการไม่สมมาตรของใบหน้า จะเริ่มเป็นประมาณ 16-18 วัน หลังทำการรักษา และจะมีอาการอยู่เฉลี่ยประมาณ 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นอาการหายกลับมาเป็นปกติโดยสมบูรณ์ ซึ่งอาสาสมัครได้รับการรักษาประคับประคองโดยเครื่องมือผลิตคลื่นวิทยุและแนะนำให้ประคบอุ่นในช่วงแรก

โดยสรุปเมื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอมีอาการเจ็บมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0015$) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอมีผลข้างเคียงทำให้เกิดใบหน้าไม่สมมาตรมากกว่าไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 0.2482$) (ตารางที่ 4.14, ภาพที่ 4.13)



ภาพที่ 4.13 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นของอาสาสมัครต่อการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Botulinum toxin type A group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Control group)

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุป และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

ผลการวิจัยพบว่า เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาฝ้าโดยใช้ค่า Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่ระยะเวลา 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หลังได้รับการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ค่า H-mMASI มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับ baseline ที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.447$) เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่ระยะเวลา 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.8750, 0.0820, 0.1720, 0.1312$ และ 0.1086 ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาในด้านค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่เปลี่ยนแปลงไปที่ระยะเวลาต่าง ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (average mean percentage change from baseline visit) พบว่า กลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอลดลงเปลี่ยนไป จาก baseline ที่สัปดาห์ที่ 2, 8 และ 12 ร้อยละ 5.4 ± 10.9 , ร้อยละ 8.0 ± 16.6 หน่วย และร้อยละ 8.0 ± 16.6 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ ($p=0.0592, 0.0804$ และ 0.0805 ตามลำดับ) เช่นกัน

การประเมินด้านค่าระดับสีผิวโดยใช้ค่า Mexameter Melanin Index (MMI) พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ค่าเฉลี่ยของ Mexameter Melanin Index (MMI) ลดลงอย่างต่อเนื่อง ที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ baseline และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$) และเมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ทำให้ค่าเฉลี่ย MMI ลดลงอย่างต่อเนื่อง จาก baseline ถึงสัปดาห์ที่ 12 โดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างที่ baseline และสัปดาห์ที่ 8 และ ระหว่างที่ baseline และสัปดาห์ที่ 12 ($p = 0.001$ และ $p=0.022$ ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ยของ Mexameter Melanin Index (MMI) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

เทียบกับอีกกลุ่ม ที่ระยะเวลา 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0856, 0.5092, 0.1655, 0.1312$ และ 0.1706 ตามลำดับ)

ความพึงพอใจของอาสาสมัคร กลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ มีความพึงพอใจมากกว่าอีกกลุ่ม ที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0010, 0.0010, <0.001$ และ <0.001 ตามลำดับ)

ความพึงพอใจโดยแพทย์ในกลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอและอีกกลุ่ม ที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 ไม่ได้มีความแตกต่างกัน ($p=1.0000, 1.0000, 1.0000$ และ 0.5900 ตามลำดับ)

ส่วนผลข้างเคียงของได้แก่ อาการเจ็บ ซึ่งอาการนี้เกิดขึ้นเฉพาะขณะทำการรักษาและหายได้เอง โดยจะไม่มีอาการทิ้งรอยแดงหรือรอยดำไว้ ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวพบมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0015$) สำหรับอาการไม่สมมาตรของใบหน้า ซึ่งคาดว่าเกิดจากการแพร่กระจายของตัวยา (toxin diffusion) ไปยังกล้ามเนื้อชั้นลึกที่ไม่ต้องการ โดยอาการไม่สมมาตรของใบหน้า จะเริ่มเป็นประมาณ 16-18 วัน หลังทำการรักษา และจะมีอาการอยู่เฉลี่ยประมาณ 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นอาการหายกลับมาเป็นปกติโดยสมบูรณ์ โดยพบมากกว่าอีกกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.2482$)

สรุปว่า การรักษาฝ้าด้วยวิธีการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ และติดตามผลการรักษาตลอด 12 สัปดาห์ มีประสิทธิผลดีในการรักษาโดยทำให้ค่าระดับสีผิวโดยใช้ค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ลดลงอย่างต่อเนื่อง ที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ baseline และมีระดับความพึงพอใจของอาสาสมัครที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา เนื่องจากยังไม่มีงานวิจัยใดที่กล่าวถึงการใช้โบทูลินัมทอกซิน (Botulinum toxin A) ในการรักษาโรคฝ้ามาก่อน แต่เมื่อพิจารณาการศึกษาของ Vachiramon V. และคณะ [31] ได้ศึกษาในอาสาสมัครฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal injection) แบบสุ่มความเข้มข้น ได้แก่ 12, 6, 4 ยูนิต ปริมาณละ 0.3 มิลลิลิตร เทียบกับกลุ่มควบคุม ได้แก่ น้ำเกลือ 0.9% 0.3 มิลลิลิตรฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง หลังจากนั้น 14 วัน จะทำการฉาย ultraviolet B 270 หรือ 300 มิลลิจูลต่อตารางเซนติเมตร พบว่าการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มของสีผิว (mean lightness index) ของอาสาสมัครที่ได้รับการฉีด BoNT-A ไม่ว่าความเข้มข้นใดก็ตามเข้าในชั้นผิวหนัง มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มของสีผิว (mean lightness index) ที่เข้มข้นน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผลลัพธ์ของงานวิจัยที่ออกมามีลักษณะคล้ายกับผลลัพธ์ของงานวิจัยที่ผู้วิจัยกำลังศึกษาอยู่ในแง่ที่ว่า โบทูลินัมทอกซินชนิดเอน่าจะมีผลในแง่การป้องกันการเข้มข้นของสีผิวตามข้อสันนิษฐาน

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือระยะเวลาการติดตามผลในระยะเวลา 12 สัปดาห์ ทำให้ไม่สามารถติดตามถึงประสิทธิผลของการรักษาในระยะยาวได้ รวมถึงขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (sample size)

ที่อาจจะน้อยเกินไป จากเดิมที่คำนวณขนาดตัวอย่างได้ 15 คน แต่ในงานวิจัยมีอาสาสมัครเพียง 12 คน ทำให้มีผลต่อการสรุปผลการวิจัยได้

5.2 สรุปผลการวิจัย

การรักษาฝ้าโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพดีในการรักษา โดยสามารถทำให้ค่า Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ที่ระยะเวลา 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ลดลงจาก baseline ได้ และ ค่าเฉลี่ยร้อยละของคะแนน Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI) ลดลงเปลี่ยนไป จาก baseline ที่สัปดาห์ที่ 2, 8 และ 12 แต่ไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ และมีประสิทธิภาพโดยสามารถทำให้ค่า Mexameter Melanin Index (MMI) ลดลงอย่างต่อเนื่องที่ระยะเวลา 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์จาก baseline ได้อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และมีระดับพึงพอใจของอาสาสมัครเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

การรักษาฝ้าโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังมีผลข้างเคียงเล็กน้อย ที่สำคัญคือในแง่ทำให้ใบหน้าไม่สมมาตร (facial asymmetry) ซึ่งขึ้นกับตำแหน่งบริเวณที่ทำการรักษาและการกระจายของโบทูลินัมทอกซินชนิดเอแต่ละชนิดที่แตกต่างกัน เป็นต้น

5.3 ข้อเสนอแนะ

5.3.1 ควรมีการศึกษาวิจัยในการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอที่ความเข้มข้นต่าง ๆ มากขึ้น

5.3.2 ควรมีการศึกษาวิจัยการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ ชนิดอื่น ๆ เช่น Onabotulinum toxin A หรือ Incobotulinum toxin A เป็นต้น

รายการอ้างอิง



รายการอ้างอิง

- [1] Vachiramon, V., Suchonwanit, P., & Thadanipon, K. (2012). Melasma in men. *J Cosmet Dermatol*, 11(2), 151-157.
- [2] Handel, A. C., Lima, P. B., Tonolli, V. M., Miot, L. D. B., & Miot, H. A. (2014). Risk factors for facial melasma in women: A case-control study. *Br J Dermatol*, 171(3), 588-594.
- [3] วาสนา วชิรมน. (2564). *ฝ้าและการรักษา* (พิมพ์ครั้งที่ 1). บริษัท ภาพพิมพ์ จำกัด.
- [4] Handel, A. C., Miot, L. D., & Miot, H. A. (2014). Melasma: A clinical and epidemiological review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(5), 771-782.
- [5] Albares, M. P., Belinchón, I., Ramos, J. M., Sánchez-Payá, J., & Betlloch, I. (2012). Epidemiologic study of skin disease among immigrants in Alicante, Spain. *Actas Dermosifiliogr*, 103(3), 214-222.
- [6] Anderson, L., & Rodrigues, M. (2019). Quality of life in cohort of melasma patients in Australia. *Australia J Dermatol*, 60(2), 160-162.
- [7] Taylor, A., Pawaskar, M., Taylor, S. L., Balkrishnan, R., & Feldman, S. R. (2018). Prevalence of pigmentary disorder and their impact on quality of life: A prospective cohort study. *J Cosmet Dermatol*, 7(3), 164-168.
- [8] Handel, A. C., Miot, L. D., & Miot, H. A. (2014). Melasma: A clinical and epidemiological review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(5), 771-782.
- [9] KrupaShankar, D. S. R., Somani, V. K., Kohli, M., Sharad, J., Ganjoo, A., Kandhari, S. . . . Ahirrao, P. (2014). A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatol Ther (Hedidelb)*, 4(1), 71-81.

- [10] Kotrajaras, R. (1984). *The report on improvement of dermatological practices in Thailand*. Institute of Dermatology.
- [11] Carsberg, C. J., Ohanian, J., & Friedmann, P. S. (1995). Ultraviolet radiation stimulates a biphasic pattern of 1, 2-diacylglycerol formation in cultured human melanocytes and keratinocytes by activation of phospholipases C and D. *Biochem J*, 305, 471-477.
- [12] Videira, I. F., Moura, D. F., & Magina, S. (2013). Mechanisms regulating melanogenesis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(1), 76-83.
- [13] Oren, M., & Bartek, J. (2007). The sunny side of p53. *Cell*, 128, 826-828.
- [14] Gleghill, K., Rhodes, L. E., Brownrigg, M., Haylett, A. K., Masoodi, M., Thody, A. J., . . . Tobin, D. J. (2010). Prostaglandin-E2 is produced by adult human epidermal melanocytes in response to UVB in a melanogenesis-independent manner. *Pigment Cell Melanoma Res*, 23(3). 394-403.
- [15] Lee, D. J., Lee, J., Ha, J., Park, K. C., Ortonne, J. P., & Kang, H. Y. (2012). Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(12), 1533-1537
- [16] Kang, H. Y., Hwang, J. S., Lee, J. Y., & Ahn, J. H. (2006). The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol*, 154(6), 1094-1099.
- [17] Kwon, S. H., Hwang, Y. J., Lee, S. K., & Park, K. C. (2016). Heterogeneous Pathology of Melasma and Its clinical Implications. *Int J Mol Sci*, 17(6), Article 824. <https://doi.org/10.3390/ijms17060824>
- [18] Malaviya, R., Morrison, A. R., & Pentland, A. P. (1996). Histamine in human epidermal cells induced by ultraviolet light injury. *J Invest Dermatol*, 106(4), 785-789.

- [19] Yoshida, M., Takahashi, Y., & Inoue, S. (2000). Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes. *J Invest Dermatol*, 114(2), 334-342.
- [20] Jimbow, K., Obata, H., Pathak., M. A., & Fitzpatrick, T. B. (1974). Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J Invest Dermatol*, 62(4), 436-449.
- [21] Briganti, S., Cemera, E., & Picardo, M. (2003). Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res*, 16(2), 101-110.
- [22] Solano, F., Brigati, S., Picardo, M., & Ghanem, G. Hypopigmenting agents: An updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigmen Cell Res*, 19(6), 550-571.
- [23] Shankar, K., Godse, K., Aurangabadkar, S., Lahiri, K., Mysore, V., Ganjoo, A., . . . Motlekar, S. A. (2014). Evidence-based treatment for melasma: Expert opinion and a review. *Dermatology and Therapy*, 4(2), 165-86.
- [24] Goering, R., Dockree, H. M., Zuckerman. M., & Chiodini, P. (2019). *Pathogen parade: MIMs' Medical microbiology and immunology* (6th eds.). Elsevier.
- [25] Rohrich, R. J., Janis, J. E., Fagien, S., & Stuzin, J. M. (2003). The cosmetic use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg*, 112, 177-188.
- [26] Scott, A. B. (1980). Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 87(10), 1044-1049.
- [27] William, J. L. (2007). *Cosmetic and clinical applications of botox and dermal fillers* (2nded.). SLACK Incorporated.
- [28] Carruthers, J. D., & Carruthers, J. A. (1992). Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*, 18(1), 17-21.
- [29] Friedland, S., & Burde, R. M. (1996). Porcelainizing discolorization of the periocular skin following botulinum A toxin injections. *J Neuroophthalmol*, 16(1), 70-72.

- [30] Jung, J. A., Kim, B. J., Kim, M. S., You, H. J., Yoon, E. S., Dhong, E. S., . . . Kim, D. W. (2019). Protective effect of botulinum toxin against ultraviolet-induced skin pigmentation. *Plast Reconstr Surg*, 144(2), 347-356.
- [31] Vachiramon, V., Kositkuljorn, C., Leerunyakul, K., Rattananukrom, T., & Jurairattanaporn, N. (2021). A study of botulinum toxin a for ultraviolet-induced hyperpigmentation: A randomized controlled trial. *Dermatol Surg*, 47(5), Article e174-8.
- [32] Pazyar, N., Yaghoobi, R., Zeynalie, M., & Vala, S. (2019). Comparison of the efficacy of intradermal injected tranexamic acid vs hydroquinone cream in the treatment of melasma. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatol*, 12, 115-122.
- [33] Kutlubay, Z., Cesur, S. K., Askin, O., & Tüzün, Y. (2019). The color of skin: Brown diseases of the skin, nails, and mucosa. *Clinics in Dermatology*, 37(5), 487-506.
- [34] Jung, Y. S., Bae, J. M., Kim, B. J., Kang, J. S., & Cho, S. B. (2017). Periorbital melasma: Hierarchical cluster analysis of clinical features in Asian patients. *Skin Res Technol*, 23(4), 552-557.
- [35] O'Brien, T. J., Dyll-Smith, D., & Hall, A. P. (1997). Melasma of the forearms. *Australas J Dermatol*, 38(1), 35-37.
- [36] Ponzio, H. A., & Cruz, M. F. (1993). Accuracy of examination under Wood's lamp in the classification of cholasma. *An Bras Dermatol*, 68, 325-328.
- [37] Tamler, C., Fonseca, R. M. R., Pereira, F. B. C., & Barcauí, C. B. (2009). Classification of melasma by dermatoscopy; Comparative study with Wood's lamp. *Surg Cosmet Dermatology*, 1(3), 115-9.
- [38] Manjunath, K. G., Kiran, C., Sonakshi, S., & Agrawal, R. (2016). Melasma: Through the eye of dermoscope. *Int J Res Dermatol*, 2(4), 113-117.

- [39] Pandya, A., Berneburg, M., Ortonne, J. P., & Picardo, M. (2006). Guidelines for clinical trials in melisma: Pigmentation Disorders Academy. *Br J Dermatol*, 156, 21-28.
- [40] de Rigal, J., Abella, M. L., Giron, F., Caisey, L., & Lefebvre, M. A. (2007). Development and validation of a new Skin Color Chart. *Skin Res Technol*, 13(1), 101-109.
- [41] Kimbrough-Green, C. K., Griffiths, C. E., Finkel, L. J., Hamilton, T. A., Bulengo-Ransby, S. M., Ellis, C. N., & Voorhees, J. J. (1994). Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients: A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*, 130(6), 727-733.
- [42] Pandya, A. G., Hynan, L. S., Bhore, R., Riley, F. C., Guevara, I. L., Grimes, P., . . . Ortonne, J. P. (2011). Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*, 64(1), 78-83.
- [43] Majid, I., Haq, I., Imran, S., Keen, A., Aziz, K., & Arif, T. (2016). Proposing melasma severity index: A new, more practical, office-based scoring system for assessing the severity of melasma. *Indian J Dermatol*, 61(1), 39-44.
- [44] Lyons, A. B., Moy, R. L., & Hermann, J. L. (2019). A randomized, controlled, split-face study of the efficacy of a picosecond laser in the treatment of melasma. *J Drugs Dermatol*, 18(11), 1104-1107.
- [45] Lee, C. M. (2021). A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women: The devil is in the detail. *Int J Dermatol*, 60(2), Article 255. <https://doi.org/10.1111/ijd.15373>
- [46] Farshi, S., & Mansouri, P. (2020). Study of efficacy of microneedling and mesoneedling in the treatment of epidermal melasma: A pilot trial. *J Cosmet Dermatol*, 19(5), 1093-1098.

- [47] Karrabi, M., Mansournia, M. A., Sharestanaki, E., Abdollahnejad, Y., & Sahebkar, M. (2021). Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: A single-blind, randomized clinical trial study. *Arch Dermatol Res*, 313(7), 539-547.
- [48] Balkrishnan, R., McMichael, A. J., Camacho, F. T., Saltzberg, F., Housman, T. S., Grummer, S., . . . Chren, M. M. (2003). Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*, 149(3), 572-577.
- [49] Clarys, P., Alewaeters, K., Lambrecht, R., & Barel, A. O. (2000). Skin color measurements: Comparison between three instruments: The Chromameter(R), the DermaSpectrometer(R) and the Mexameter(R). *Skin Res Technol*, 6(4), 230-238.
- [50] Ly, B. C. K., Dyer, E. B., Feig, J. L., Chien, A. L., & Del, B. S. (2020). Research techniques made simple: Cutaneous colorimetry: A reliable technique for objective skin color measurement. *J Invest Dermatol*, 140(1), 3-12.
- [51] van der Wal, M., Bloemen, M., Verhaegen, P., Tuinebreijer, W., de Vet, H., van Zuijlen, P., . . . Middelkoop, E. (2013). Objective color measurements: Clinimetric performance of three devices on normal skin and scar tissue. *J Burn Care Res*, 34(3), 187-194.
- [52] Goh, C. L., & Dlova, C. N. (1999). A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore Med J*, 40, 455-458.
- [53] Handel, A. C., Lima, P. B., Tonilli, V. M., Miot, L. D., & Miot, H. A. (2014). Risk factors for facial melasma in women: A case control study. *Br J Dermatol*, 171, 588-594.

- [54] Ortonne, J. P., Arellano, I., Berneburg, M., Cestari, T., Chan, H., Grimes, P., . . . Westerhof, W. (2009). A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Dermatol Venereol*, 23(11), 1254-1262.
- [55] Roméro-Graillet, C., Aberdam, E., Clément, M., Ortonne, J. P., & Ballotti, R. (1997). Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis. *J Clin Invest*, 99, 635-642.
- [56] Chakraborty, A. K., Funasaka, Y., Slominski, A., Bolognia, J., Sodi, S., Ichihashi, M., . . . Pawelek, J. M. (1999). UV light and MSH receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 885(1), 100-116.
- [57] Suzuki, I., Im, S., Tada, A., Scott, C., Akcali, C., Davis, M. B., . . . Abdel-Malek, Z. (1999). Participation of the melanocortin-1 receptor in the UV control of pigmentation. *J Investig Dermatol Sym Proc*, 4(1), 29-34.
- [58] Videira, I. F., Moura, D. F., & Magina, S. (2013). Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*, 88(1), 76-83.
- [59] Kwon, S. H., Hwang, Y. J., Lee, S. K., & Park, K. C. (2016). Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*, 17(6), Article 824. <https://doi.org/10.3390/ijms17060824>
- [60] Lieberman, R., & Moy, L. (2008). Estrogen receptor expression in melasma: Results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol*, 7(5), 463-465.
- [61] Pelletier, G., & Ren, L. (2004). Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol*, 19(2), 629-636.
- [62] Jian, D., Jiang, D., Su, J., Chen, W., Hu, X., Kuang, Y., . . . Chen, X. (2011). Diethylstilbestrol enhances melanogenesis via cAMP-PKA-mediating up-regulation of tyrosinase and MITF in mouse B16 melanoma cells. *Steroids*, 76(12), 1297-1304.

- [63] Kim, N. H., Cheong, K. A., Lee, T. R., & Lee, A. Y. (2012). PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J Invest Dermatol*, 132(11), 2622-2631.
- [64] Kippenberger, S., Loitsch, S., Solano, F., Bernd, A., & Kaufmann, R. (1998). Quantification of tyrosinase, TRP-1, and Trp-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex PCR--regulation by steroid hormones. *J Invest Dermatol*, 110(4), 364-367.
- [65] Jee, S. H., Lee, S. Y., Chiu, H. C., Chang, C. C., & Chen, T. J. (1994). Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 199(3), 1407-1412.
- [66] Lee, A. Y. (2015). Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*, 8(6), 648-660.
- [67] Wiedemann, C., Nägele, U., Schramm, G., & Berking, C. (2009). Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *Contraception*, 80(3), 292-298.
- [68] Lutfi, R. J., Fridmanis, M., Misiunas, A. L., Pafume, O., Gonzalez, E. A., Villemur, J. A., . . . Niepomniszcz, H. (1985). Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab*, 61(1), 28-31.
- [69] Sarkar, R., Jagadeesan, S., Basavapura, M. S., Verma, S., Hassan, I., Bhat, Y., . . . Garg, V. (2019). Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *Int J Dermatol*, 58(11), 1305-1310.
- [70] Mahmoud, B. H., Ruvolo, E., Hexsel, C. L., Liu, Y., Owen, M. R., Kollias, N., . . . Hamzavi, I. H. (2010). Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*, 130(8), 2092-2097.

- [71] Mahmoud, B. H., Hexsel, C. L., Hamzavi, I. H., & Lim, H. W. (2008). Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol*, 84(2), 450-462.
- [72] Roméro-Graillet, C., Aberdam, E., Biagoli, N., Massabni, W., Ortonne, J. P., & Ballotti, R. (1996). Ultraviolet B radiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes. *J Biol Chem*, 271(45), 28052-28056.
- [73] Gledhill, K., Rhodes, L. E., Brownrigg, M., Haylett, A. K., Masoodi, M., Thody, A. J., . . . Tobin, D. J. (2010). Prostaglandin-E2 is produced by adult human epidermal melanocytes in response to UVB in a melanogenesis-independent manner. *Pigment Cell Melanoma Res*, 23(3), 394-403.
- [74] Kim, N. H., Choi, S. H., Lee, T. R., Lee, C. H., & Lee, A. Y. (2016). Cadherin 11 Involved in basement membrane damage and dermal changes in melasma. *Acta Derm Venereol*, 96(5), 635-640.
- [75] Prignano, F., Ortonne, J. P., Buggiani, G., & Lotti, T. (2007). Therapeutical approaches in melasma. *Dermatol Clin*, 25(3), 337-42.
- [76] Ennes, S. B. P., Paschoalick, R. C., & De Avelar Alchorne, M. M. (2000). A double-blind comparative placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatol Treat*, 11, 173-179.
- [77] Levin, C. Y., & Maibach, H. (2001). Exogenous ochronosis: An update on clinical features, causative agents and treatment options. *Am J Clin Dermatol*, 2(4), 213-217.
- [78] Bhattar, P. A., Zawar, V. P., Godse, K. V., Patil, S. P., Nadkarni, N. J., & Gautam, M. M. (2001). Exogenous Ochronosis. *Indian J Dermatol*, 60(6), 537-543.
- [79] Levitt, J. (2007). The safety of hydroquinone: A dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol*, 57(5), 854-872.

- [80] Kandhari, R., & Khunger, N. (2013). Skin lightening agents - Use or abuse? - A retrospective analysis of the topical preparations used by melasma patients of darker skin types. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 79(5), 701-702.
- [81] Romaguera, C., & Grimalt, F. (1985). Leukoderma from hydroquinone. *Contact Dermatitis*, 12(3), Article 183. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1985.tb01101.x>.
- [82] Glazer, A., Sofen, B. D., & Gallo, E. S. (2016). Nail discoloration after use of hydroquinone. *JAAD Case Rep*, 2(1), 57-58.
- [83] Parlak, A. H., Aydoğan, I., & Kavak, A. (2003). Discolouration of the fingernails from using hydroquinone skin-lightening cream. *J Cosmet Dermatol*, 2(3-4), 199-201.
- [84] Ozluer, S. M., & Muir, J. (2000). Nail staining from hydroquinone cream. *Australas J Dermatol*, 41(4), 255-256.
- [85] Ortonne, J. P. (2006). Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatol Ther*, 19(5), 280-288.
- [86] Griffiths, C. E., Finkel, L. J., Ditre, C. M., Hamilton, T. A., Ellis, C. N., & Voorhees, J. J. (1993). Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma: A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*, 129(4), 415-421.
- [87] Dogra, S., Kanwar, A. J., & Parsad, D. (2002). Adapalene in the treatment of melasma: A preliminary report. *J Dermatol*, 29(8), 539-540.
- [88] AHFS drug information. (2004). *American Society of Health-System Pharmacists*. American Society of Health-System Pharmacists Inc.
- [89] Menter, A. (2004). Rationale for the use of topical corticosteroids in melasma. *J Drugs Dermatol*, 3(2), 169-174.

- [90] Kanwar, A. J., Dhar, S., & Kaur, S. (1994). Treatment of melasma with potent topical corticosteroids. *Dermatology*, 188(2), Article 170.
<https://doi.org/10.1159/000247129>
- [91] Robertson, D. B., & Maibach, H. I. (1982). Topical corticosteroids. *Int J Dermatol*, 21(2), 59-67.
- [92] Lowe, N. J., Rizk, D., Grimes, P., Billips, M., & Pincus, S. (1998). Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clinical Therapeutics*, 20(5), 945-959.
- [93] Sivayathorn, A., Verallo-Rowell, V., & Graupe, K. (1995). 20% azelaic acid cream in the topical treatment of melasma: A double blind comparison with 2% hydroquinone. *Eur J Dermatol*, 5(8), 680-684.
- [94] Murray, L. (2003). *Physicians' desk reference* (57th eds.). Thomson PDR.
- [95] Corsi, H. (1935). Chloasma Virginum Periorale. *Proc R Soc Med*, 28, Article 1169.
<https://doi.org/10.1177/003591573502800906>
- [96] Chan, R., Park, K. C., Lee, M. H., Lee, E. S., Chang, S. E., Leow, Y. H., . . . Verallo-Rowell, V. (2008). A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol*, 159(3), 697-703.
- [97] Arellano, I., Cestari, T., Ocampo-Candiani, J., Azulay-Abulafia, L., Bezerra Trindade Neto, P., Hexsel, D., . . . Marques-Hassun, K. (2012). Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(5), 611-618.
- [98] Tse, T. W., & Hui, E. (2013). Tranexamic acid: An important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*, 12(1), 57-66.

- [99] Bala, H. R., Lee, S., Wong, C., Pandya, A. G., & Rodrigues, M. (2018). Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: A review. *Dermatol Surg*, 44(6), 814-825.
- [100] Yi-ping, Y. (2003). Study of inhibitory Effect of Acidum Tranexameculum on Melanin Synthesis. *Chinese Journal of Dermatovenereology of Integrated of Traditional and Western Medicine*.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Study-of-Inhibitory-Effect-of-Acidum-Tranexamicum-Yi-ping/2479f013448d7f3a502d2f05dd00ef4b567a7c13>
- [101] Del Rosario, E., Florez-Pollack, S., Zapata, L. J., Hernandez, K., Tovar-Garza, A., Rodrigues, M., . . . Pandya, A. G. (2018). Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol*, 78(2), 363-369.
- [102] Hardy, J. F. & Desroches, J. (1991). Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 39(4), 353-365.
- [103] Calapai, G., Gangemi, S., Mannucci, C., Miniullo, P. L., Casciaro, M., Calapait, F., . . . Navarra, M. (2015). Systematic review of tranexamic acid adverse reactions. *J Pharmacovigilance*, 3(4), Article 171. <https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000171>
- [104] Seo, J. O., Yumnam, S., Jeong, K. W., & Kim, S. Y. (2018). Finasteride inhibits melanogenesis through regulation of the adenylate cyclase in melanocytes and melanoma cells. *Arch Pharm Res*, 41(3), 324-332.
- [105] Sato, K., Takei, M., Iyota, R., Muraoka, Y., Nagashima, M., & Yoshimura, Y. (2017). Indomethacin inhibits melanogenesis via down-regulation of Mitf mRNA transcription. *Biosci Biotechnol Biochem*, 81(12), 2307-2313.

- [106] Moon, H. R., Jo, S. Y., Kim, H. T., Lee, W. J., Won, C. H., Lee, M. W., . . . Chang, S. E. (2019). Loratadine, an H1 antihistamine, inhibits melanogenesis in human melanocytes. *Biomed Res Int*, 2019, Article 5971546. <https://doi.org/10.1155/2019/5971546>. eCollection 2019
- [107] Matsui, M. S., Petris, M. J., Niki, Y., Karaman-Jurukovska, N., Muizzuddin, N., Ichihashi, M., . . . Yarosh, D. B. (2015). Omeprazole, a gastric proton pump inhibitor, inhibits melanogenesis by blocking ATP7A trafficking. *J Invest Dermatol*, 135(3), 834-841.
- [108] Huh, S., Jung, E., Lee, J., Roh, K., Kim, J. D., Lee, J., . . . Park, D. (2010). Mechanisms of melanogenesis inhibition by propafenone. *Arch Dermatol Res*, 302(7), 561-565.
- [109] Draelos, Z. D. (2007). Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatologic Therapy*, 20(5), 308-313.
- [110] Seo, D. H., Jung, J. H., Lee, J. E., Jeon, E. J., Kim, W., & Park, C. S. (2012). Biotechnological production of arbutins (α - and β -arbutins), skin-lightening agents, and their derivatives. *Appl Microbiol Biotechnol*, 95(6), 1417-1425.
- [111] Stamford, N. P. (2012). Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosmet Dermatol*, 11(4), 310-317.
- [112] Fisk, W. A., Agbai, O., Lev-Tov, H. A., & Sivamani, R. K. (2014). The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 70(2), 352-365.
- [113] Pastorino, G., Cornara, L., Soares, S., Rodrigues, F., & Oliveira, M. B. P. P. (2018). Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res*, 32(12), 2323-2339.

- [114] Anderson, R. R., & Parrish, J. A. (1983). Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 220(4596), 524-527.
- [115] Kim, J. H., Kim, H., Park, H. C., & Kim, I. H. (2010). Subcellular selective photothermolysis of melanosomes in adult zebrafish skin following 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser irradiation. *J Invest Dermatol*, 130(9), 2333-2335.
- [116] Gokalp, H., Akkaya, A. D., & Oram, Y. (2016). Long-term results in low-fluence 1064-nm Q-Switched Nd:YAG laser for melasma: Is it effective? *J Cosmet Dermatol*, 15(4), 420-426.
- [117] Sugawara, J., Kou, S., Kou, S., Yasumura, K., Satake, T., & Maegawa, J. (2015). Influence of the frequency of laser toning for melasma on occurrence of leukoderma and its early detection by ultraviolet imaging. *Lasers Surg Med*, 47(2), 161-167.
- [118] Kaminaka, C., Furukawa, F., & Yamamoto, Y. (2017). The clinical and histological effect of a low-fluence q-switched 1,064-nm neodymium: Yttrium-Aluminum-garnet laser for the treatment of melasma and solar lentigenes in Asians: prospective, randomized, and split-face comparative study. *Dermatol Surg*, 43(9), 1120-1133.
- [119] Wattanakrai, P., Mornchan, R., & Eimpunth, S. (2010). Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg*, 36(1), 76-87.
- [120] Gwak, M. J., Lee, M. H., & Shin, M. K. (2017). Seven cases of senile gluteal dermatoses developed with ulcer. *Ann Dermatol*, 29(6), 799-801.
- [121] Lee, M. C., Lin, Y. F., Hu, S., Huang, Y. L., Chang, S. L., Cheng, C. Y., . . . Chang, C. S. (2018). A split-face study: Comparison of picosecond alexandrite laser and Q-switched Nd:YAG laser in the treatment of melasma in Asians. *Lasers Med Sci*, 33(8), 1733-1738.

- [122] Chalermchai, T., & Rummaneethorn, P. (2018). Effects of a fractional picosecond 1,064 nm laser for the treatment of dermal and mixed type melasma. *J Cosmet Laser Ther*, 20(3), 134-139.
- [123] Koh, Y. P., Tan, A. W. M., & Chua, S. H. (2020). Treatment of laser-responsive dermal pigmentary conditions in type iii-iv asian skin with a 755-nm picosecond pulse duration laser: A retrospective review of its efficacy and safety. *Dermatol Surg*, 46(11), Article e82-7.
- [124] Kim, E. J., Park, H. Y., Yaar, M., & Gilchrest, B. A. (2005). Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. *Exp Dermatol*, 14(8), 625-633.
- [125] Passeron, T., Fontas, E., Kang, H. Y., Bahadoran, P., Lacour, J. P., & Ortonne, J. P. (2011). Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: A prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Arch Dermatol*, 147(9), 1106-1108.
- [126] Lee, H. I., Lim, Y. Y., Kim, B. J., Kim, M. N., Min, H. J., Hwang, J. H., . . . Song, K. Y. (2010). Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg*, 36(6), 885-893.
- [127] Jih, M. H., & Kimyai-Asadi, A. (2008). Fractional photothermolysis: A review and update. *Semin Cutan Med Surg*, 27(1), 63-71.
- [128] Kroon, M. W., Wind, B. S., Beek, J. F., van der Veen, J. P., Nieuweboer-Krobotová, L., Bos, J. D., . . . Wolkerstorfer, A. (2011). Nonablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: A randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 64(3), 516-523.
- [129] El-Sinbawy, Z. G., Abdelnabi, N. M., Sarhan, N. E., & Elgarhy, L. H. (2019). Clinical & ultrastructural evaluation of the effect of fractional CO2 laser on facial melasma. *Ultrastruct Pathol*, 43(4-5), 135-144.

- [130] Kwon, H. H., Choi, S. C., Jung, J. Y., & Park, G. H. (2019). Combined treatment of melasma involving low-fluence Q-switched Nd:YAG laser and fractional microneedling radiofrequency. *J Dermatolog Treat*, 30(4), 352-356.
- [131] Vachiramon, V., Sirithanabadeekul, P., & Sahawatwong, S. (2015). Low-fluence Q-switched Nd: YAG 1064-nm laser and intense pulsed light for the treatment of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(7), 1339-1346
- [132] Choi, S. Y., Yoo, K. H., Oh, C. T., Kwon, T. R., Choi, E. J., Seok, J., . . . Kim, B. J. (2016). High intensity focused ultrasound as a potential new modality for the treatment of pigmentary skin disorder. *Skin Res Technol*, 22(2), 131-136.
- [133] Vachiramon, V., Iamsung, W., Chanasumon, N., Thadanipon, K., & Triangkulsri K. (2020). A study of efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the treatment of melasma in Asians: A single-blinded, randomized, split-face, pilot study. *J Cosmet Dermatol*, 19(2), 375-381.
- [134] ศิลดา กนกรัมย์. (2559). Chemical peeling. ใน วาสนา วชิรมน และพูลเกียรติ สุขนวนิช (บรรณาธิการ), *10+โรคผิวหนังต้องรู้*. (หน้า 452-457). บริษัท ภาพพิมพ์ จำกัด.
- [135] Pistor, M. (1979). *Un defi therapeutique: La mesotherapie*, (3rd eds.). Maloine.
- [136] 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.
- [137] Kaleem, S., Ghafoor, R., & Khan, S. (2020). Comparison of efficacy of Tranexamic Acid Mesotherapy versus 0.9% normal Saline for Melasma; A split face study in a Tertiary Care Hospital of Karachi. *Pak J Med Sci*, 36(5), 930-934.
- [138] Sirithanabadeekul, P., Dannarongchai, A., & Suwanchinda, A. (2020). Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*, 19(6), 1321-1327.

- [139] Balevi, A., Ustuner, P., & Özdemir, M. (2017). Salicylic acid peeling combined with vitamin C mesotherapy versus salicylic acid peeling alone in the treatment of mixed type melasma: A comparative study. *J Cosmet Laser Ther*, 19(5), 294-299.
- [140] Nassar, A. A. E., Ibrahim, A. M., & Mahmoud, A. A. (2021). Efficacy and safety of intralesional steroid injection in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*, 20(3), 862-867.
- [141] Cohen, B. E., & Elbuluk, N. (2016). Microneedling in skin of color: A review of uses and efficacy. *J Am Acad Dermatol*, 74(2), 348-355.
- [142] Fabbrocini, G., De Vita, V., Fardella, N., Pastore, F., Annunziata, M. C., Mauriello, M. C., . . . Cameli, N. (2011). Skin needling to enhance depigmenting serum penetration in the treatment of melasma. *Plast Surg Int*, 2011, Article 158241.
- [143] Huang, W., Foster, J. A., & Rogachefsky, A. S. (2000). Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol*, 43(2 Pt 1), 249-259.
- [144] Carruthers, A., Kiene, K., & Carruthers, J. (1996). Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 34(5 Pt 1), 788-797.
- [145] Pellizzari, R., Rossetto, O., Lozzi, L., Giovedi, S., Johnson, E., Shone, C. C., & Montecucco, C. (1996). Structural determinants of the specificity for synaptic vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin of tetanus and botulinum type B and G neurotoxins. *J Biol Chem*, 271(34), 20353-20358.
- [146] Montecucco, C., Schiavo, G., & Pantano, S. (2005). SNARE complexes and neuroexocytosis: How many, how close? *Trends Biochem Sci*, 30(7), 367-372.
- [147] วาสนา วชิรมน และพุลเกียรติ สุขนวนิช. (2561). *เวชศาสตร์ความงามและเลเซอร์ผิวหนัง* (พิมพ์ครั้งที่ 1). บริษัท ภาพพิมพ์ จำกัด.

- [148] Elhefnawy, A. M. (2016). Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 82(3), 279–283.
- [149] Hu, L., Zou, Y., Chang, S. J., Qiu, Y., Chen, H., Gang, M., . . . Lin, X. (2018). Effects of botulinum toxin on improving facial surgical scars: A prospective, split-scar, double-blind, randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg*, 141(3), 646–650.
- [150] Kim, M. J., Kim, J. H., Cheon, H. I., Hur, M. S., Han, S. H., Lee, Y. W., . . . Ahn, K. J. (2019). Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections with botulinum toxin: A randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in rosacea patients with facial erythema. *Dermatol Surg*, 45(9), 1155–1162.
- [151] Sayed, K. S., Hegazy, R., Gawdat, H. I., Abdel Hay, R. M., Ahmed, M. M., Mohammed, F. N. . . . Fahim, A. (2020). The efficacy of intradermal injections of botulinum toxin in the management of enlarged facial pores and seborrhea: A split face-controlled study. *J Dermatol Treat*, 32(7), 771–777.
- [152] Suh, Y., Jeong, G. J., Noh, H., Sun, S., Hwang, C. H., Oh, T. S., . . . Kim, B. J. (2019). A multicenter, randomized, open-label comparative study of prabotulinumtoxinA with two different dosages and diverse proportional injection styles for the reduction of gastrocnemius muscle hypertrophy in Asian women. *Dermatol Ther*, 32(5), Article e13009.
- [153] Wei, J., Xu, H., Dong, J., Li, Q., & Dai, C. (2015). Prolonging the duration of masseter muscle reduction by adjusting the masticatory movements after the treatment of masseter muscle hypertrophy with botulinum toxin type A injection. *Dermatol Surg*, 41, 101–109.

- [154] Mazzuco, R., & Hexsel, D. (2010). Gummy smile and botulinum toxin: A new approach based on the gingival exposure area. *J Am Acad Dermatol*, 63(6), 1042–1051.
- [155] Freund, B. J., & Schwartz, M. (2010). Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: A pilot study. *Plast Reconstr Surg*, 126(5), 246–248.
- [156] Wang, T. S., & Tsai, T. F. (2013). Intralesional therapy for psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 24(5), 340–347.
- [157] Farahnik, B., Blattner, C. M., Mortazie, M. B., Perry, B. M., Lear, W., & Elston, D. M. (2017). Interventional treatments for Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol*, 76(3), 551–558.
- [158] Scott, A. B., & Suzuki, D. (1988). Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord*, 3(4), 333–335.
- [159] Nestor, M. S., Arnold, D., & Fischer, D. L. (2020). The mechanisms of action and use of botulinum neurotoxin type A in aesthetics: Key Clinical Postulates II. *J Cosmet Dermatol*, 19(11), 2785–2804.
- [160] Chen, F., Kuziemko, G. M., & Stevens, R. C. (1998). Biophysical characterization of the stability of the 150-kilodalton botulinum toxin, the nontoxic component, and the 900-kilodalton botulinum toxin complex species. *Infect Immun*, 66, 2420–2425.
- [161] Gu, S., Rumpel, S., Zhou, J., Strotmeier, J., Bigalke, H., Perry, K., . . . Jin, R. (2012). Botulinum neurotoxin is shielded by NTNHA in an interlocked complex. *Science*, 335, 977–981.
- [162] Blumel, J., Frevert, J., & Schwaier, A. (2006). Comparative antigenicity of three preparations on botulinum neurotoxin A in the rabbit. *Neurotox Res*, 9(238).

- [163] Wanitphakdeedecha, R., Kantaviro, W., Suphatsathienkul, P., Tantrapornpong, P., Yan, C., Apinumtham, C., . . . Srinoulprasert, Y. (2020). association between secondary botulinum toxin A treatment failure in cosmetic indication and anti-complexing protein antibody production. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 10(4), 707-720.
- [164] Costa, A., Pegas Pereira, E. S., de Oliveira Pereira, M., Calixto dos Santos, F. B., Favaro, R., Stocco, P. L., . . . Fávoro de Arruda, L. H. (2012). Comparative study of the diffusion of five botulinum toxins type-A in five dosages of use: Are there differences amongst the commercially-available products? *Dermatol Online J*, 18(11), Article 2.
- [165] Kerscher, M., Roll, S., Becker, A., & Wigger-Alberti, W. (2012). Comparison of the spread of three botulinum toxin type A preparations. *Arch Dermatol Res*, 304(2), 155-161.
- [166] Scaglione, F. (2016). Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel)*, 8(3), Article 65.
- [167] Wohlfarth, K., Göschel, H., Frevert, J., Dengler, R., & Bigalke, H. (1997). Botulinum A toxins: Units versus units. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 355(3), 335-340.
- [168] Marchetti, A., Magar, R., Findley, L., Larsen, J. P., Pirtosek, Z., Ruzicka, E., . . . Ahmed, F. (2005). Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: The REAL DOSE study. *Mov Disord*, 20(8), 937-944.
- [169] Kutschenko, A., Manig, A., Reinert, M. C., Mönnich, A., & Liebetanz, D. (2016). In-vivo comparison of the neurotoxic potencies of incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, and abobotulinumtoxinA. *Neurosci Lett*, 627, 216-221.

- [170] Yun, J. Y., Kim, J. W., Kim, H. T., Chung, S. J., Kim, J. M., Cho, J. W., . . . Jeon, B. S. (2015). Dysport and Botox at a ratio of 2.5:1 units in cervical dystonia: A double-blind, randomized study. *Mov Disord*, 30(2), 206-213.
- [171] Keren-Capelovitch, T., Jarus, T., & Fattal-Valevski, A. (2010). Upper extremity function and occupational performance in children with spastic cerebral palsy following lower extremity botulinum toxin injections. *Journal of Child Neurology*, 25(6), 694-700.
- [172] Carruthers, J., & Carruthers, A. (2004). The effect of full-face broadband light treatments alone and in combination with bilateral crow's feet Botulinum toxin type A chemodenervation. *Dermatol Surg*, 30(3), 355-366.
- [173] Gilchrist, B. A., Fitzpatrick, T. B., Anderson, R. R., & Parrish, J. A. (1977). Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. *Br J Dermatol*, 96(3), 245-248.
- [174] Irwin, M. (1999). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (5th eds.). McGraw-Hill Professional.



ภาคผนวก ก

หนังสือรับรองจริยธรรมงานวิจัย



The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mfl.ac.th

หนังสือรับรองด้านจริยธรรมการวิจัย

COA: 005/2022 รหัสโครงการวิจัย: EC 21129-20

ชื่อโครงการวิจัย : ประสิทธิภาพของเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังในการรักษา
ฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม

ชื่อผู้วิจัยหลัก: นายแพทย์ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ

สำนักวิชา: เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ

ผู้สนับสนุนทุนวิจัย: ทุนส่วนตัว

การรับรอง :

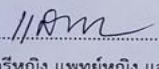
(1) โครงร่างการวิจัย	ฉบับที่ 3 วันที่ 3 มกราคม 2565
(2) เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย	ฉบับที่ 3 วันที่ 3 มกราคม 2565
(3) แบบแสดงเจตนายินยอม	ฉบับที่ 1 วันที่ 27 สิงหาคม 2564
(4) แบบบันทึกข้อมูล แบบประเมิน และ แบบสอบถาม	ฉบับที่ 2 วันที่ 3 มกราคม 2565
(5) ข้อมูลประชาสัมพันธ์รับสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	ฉบับที่ 1 วันที่ 27 สิงหาคม 2564
(6) ผู้วิจัย และผู้วิจัยร่วม	
- นายแพทย์ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ	
- อาจารย์ นพ.อานนท์ ไพจิตรโรจนา	
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นพ.เทพ เฉลิมชัย	

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
ในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ว่าสอดคล้องกับแนวทางจริยธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญาเฮลซิงกิ (Declaration
of Helsinki) รายงานเบลมอนต์ (Belmont Report) แนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของ
สภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH-GCP)

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงร่างการวิจัย: 14 มกราคม 2565

วันสิ้นสุดการรับรอง: 13 มกราคม 2566

ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย: 1 ปี

ลงนาม 

(รองศาสตราจารย์ พลตรีหญิง แพทย์หญิง แสงแข ขำนาญวานกิจ)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

AL 02_1/2019

Page 1 of 4



The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mflu.ac.th

ผู้วิจัยที่โครงการวิจัยผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ต้องปฏิบัติตามต่อไปนี้

- (1) ดำเนินการวิจัยตามที่ระบุในโครงการวิจัยอย่างเคร่งครัด
- (2) ใช้เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัย และเอกสารแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย / แบบสอบถาม / แบบบันทึกข้อมูล ที่มีตราประทับของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง เท่านั้น
- (3) ผู้วิจัยต้องส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย (AP 05/2019) ตามระยะเวลาที่คณะกรรมการฯ กำหนด และอย่างน้อย 30 วัน ก่อนหมดอายุการรับรอง ในกรณีที่การวิจัยยังไม่เสร็จสิ้น ผู้วิจัยต้องส่งจดหมายขอต่ออายุการรับรอง
- (4) เมื่อมีการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย ผู้วิจัยต้องส่งรายงานส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (AP 06/2019) และโครงการวิจัยที่มีการแก้ไขเพิ่มเติม เพื่อแจ้งให้คณะกรรมการฯ พิจารณารับรองก่อนดำเนินการตามที่ได้แก้ไขเพิ่มเติม (ยกเว้นในกรณีที่การแก้ไขเพิ่มเติมนั้นกระทำเพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร)
- (5) เมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง “ในสถาบัน” ผู้วิจัยต้องส่งรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (AP 07/2019) ตามข้อกำหนดของ ICH-GCP
- (6) เมื่อมีการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรอง ผู้วิจัยต้องส่งรายงานการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด (AP 08/2019)
- (7) เมื่อมีการยุติโครงการวิจัยก่อนกำหนดเวลาที่กำหนด ผู้วิจัยต้องส่งเอกสารแจ้งการยุติโครงการวิจัยก่อนกำหนด
- (8) เมื่อการวิจัยเสร็จสิ้น ผู้วิจัยต้องส่งรายงานปิดโครงการวิจัย และ/หรือ สรุปผลการวิจัย (AP 09/2019)

ข้าพเจ้าในฐานะ ผู้วิจัย ยินยอมที่จะปฏิบัติตามข้อกำหนดดังกล่าว

ทรมศักดิ์

(นายแพทย์ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ)

วันที่ ๑๑ / ๐๒ / ๒๕๕๕

หมายเหตุ สามารถ Download แบบรายงานต่าง ๆ ได้ที่ <https://ethic.mfu.ac.th>



The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mfu.ac.th

CERTIFICATE OF APPROVAL

COA: 005/2022

Protocol No: EC 21129-20

Title: The efficacy of intradermal injection of botulinum toxin A in the treatment of dermal and mixed type, melasma

Principal investigator: Songsak Suksantilap, M.D.

School: Antiaging and Regenerative Medicine

Funding support: Personal Funds

Approval:

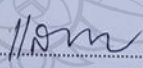
- | | |
|---|--------------------------------|
| 1) Research protocol | Version 3 date January 3, 2022 |
| 2) Information sheet for research project participants | Version 3 date January 3, 2022 |
| 3) Informed consent form | Version 1 date August 27, 2021 |
| 4) Case Record Form / Assessment form and Questionnaire | Version 2 date January 3, 2022 |
| 5) Research participant recruitment information | Version 1 date August 27, 2021 |
| 6) Principal investigator and Co-investigators | |
| - Songsak Suksantilap, M.D. | |
| - Anon Paichitrojjana, M.D. | |
| - Assistant Prof. Dr.Thep Chalermchai, M.D. | |

The aforementioned documents have been reviewed and approved by the Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research in compliance with international guidelines such as Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Good Clinical Practice (ICH - GCP)

Date of Approval: January 14, 2022

Date of Expiration: January 13, 2023

Frequency of Continuing Review: 1 year


(Assoc. Prof., Maj. Gen. Sangkae Chamnanvanakij, M.D.)

Chairperson of the Mae Fah Luang Ethics Committee on Human Research

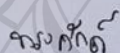


The Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research
333 Moo 1, Thasud, Muang, Chiang Rai 57100
Tel: (053) 917-170 to 71 Fax: (053) 917-170 E-mail: rec.human@mfu.ac.th

For all investigators approved by the Mae Fah Luang University Ethics Committee on Human Research (MFU EC) must comply with the followings:

1. Strictly conduct the research as required by the protocol
2. Use only the information sheet, consent form, questionnaire and case record form bearing the MFU EC stamp of approval
3. Send a progress report (AP 05/2019) for continuing review and for renewing the approval at least 30 days before expiration date.
4. When there are changes of the protocol, the investigator must send an amendment report (AP 06/2019) with amended protocol for MFU EC approval before implementing any changes in the research (unless those changes are required urgently for the safety of the research subjects).
5. When there is any unanticipated problem or severe adverse event, the investigator must send a safety report (AP 07/2019) as set forth in the ICH-GCP.
6. When there is any deviation or non-compliance with the approved protocol, the investigator must send a protocol deviation/non-compliance report (AP 08/2019).
7. When the research stops before planned schedule, the investigator must send a premature termination document.
8. When the research finishes, the investigator must send a final report (AP 09/2019).

I, as an investigator, agree to comply with the above obligation.



(Songsak Suksantilap, M.D.)

Date 01/02/2565

Please go to <https://ethic.mfu.ac.th> to download MFU EC forms for reporting.

ภาคผนวก ข

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย สำหรับอาสาสมัคร

ชื่อโครงการวิจัย ประสิทธิภาพของเทคนิคการฉีดโบทูลิเนียมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังในการรักษา
ฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....
ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ฉบับวันที่

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย และสำเนาเอกสารแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและลงวันที่ ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนาม ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายโดยละเอียดจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ วิธีการวิจัย ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย และทางเลือกอื่น

ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัย โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่า หากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ การถอนตัวนี้ไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลและสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ การรายงานหรือสรุปผลการวิจัยจะไม่ระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความสมัครใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

(.....) ชื่อ-สกุล ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (ตัวบรรจง)

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าได้อธิบายโดยละเอียดถึงวัตถุประสงค์ วิธีการวิจัย ความไม่สุขสบายหรือความเสี่ยงที่
อาจเกิดขึ้นประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย และทางเลือกอื่น ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยได้
ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมทั้งลงนามในเอกสารแสดงเจตนายินยอมด้วยความสมัครใจ

..... ลงนามผู้วิจัย
(นพ.ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ) ชื่อ-สกุล ผู้วิจัย (ตัวบรรจง)
..... ลงนามพยาน
(.....) ชื่อ-สกุล พยาน (ตัวบรรจง)
วันที่ เดือน พ.ศ.



ภาคผนวก ค

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่อาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย	ประสิทธิภาพของเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังในการรักษาฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม
ผู้วิจัยหลัก	นพ.ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง
ผู้สนับสนุนทุนวิจัย	ไม่มี

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ เนื่องจากท่านเป็นผู้มีรอยโรคฝ้าบริเวณใบหน้าทั้ง 2 ข้าง ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของ โครงการวิจัยนี้ว่า หากเข้าร่วม ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการศึกษาวิจัย

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ กรุณาซักถามจากทีมงานผู้วิจัย ซึ่งจะเป็นผู้ตอบคำถามจนกว่าท่านจะเข้าใจอย่างชัดเจน ท่านสามารถปรึกษาญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ก่อนตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

การเข้าร่วมในโครงการวิจัย จะต้องเป็น ความสมัครใจ ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถ้าท่านตัดสินใจเข้าร่วม กรุณาลงนามในเอกสารแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

โรคฝ้าคือ ภาวะผิดปกติของผิวหนังชนิดหนึ่งที่มีการคล้ำขึ้นของสีผิว เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีมีการสร้างเม็ดสีในผิวหนังมากเกินไป ทำให้เกิดลักษณะทางผิวหนังชนิดปื้นราบสีน้ำตาลเข้มบริเวณใบหน้า มักพบได้บ่อยในผู้หญิงที่มีสีผิวเข้ม ซึ่งพบมากในประเทศไทย โดยสาเหตุของผ้านั้นยังไม่ทราบอย่างแน่ชัด อย่างไรก็ตามพบว่าเกิดจาก พันธุกรรม รังสีอัลตราไวโอเลต ฮอร์โมน ยาบางชนิด เช่น ยาคุมกำเนิด ยาแก้นชัก ยาที่ทำให้ผิวไวต่อแสง เป็นต้น

การรักษาฝ้าในปัจจุบันมีหลากหลายวิธี โดยการรักษามาตรฐานได้แก่ยาทาภายนอกชื่อ ไฮโดรควิโนน ซึ่งพบผลข้างเคียงได้บ่อยเช่น การระคายเคืองและผิวหนัง เกิดรอยขาวเป็นจุดเล็ก ๆ หรือภาวะโอโครโมซิส ส่งผลให้สีผิวเข้มขึ้นกว่าเดิม นอกจากนี้ยังมีวิธีการรักษาอีกหลายวิธี เช่น การลอก

ผิวด้วยสารเคมี หรือ การใช้เลเซอร์ เป็นต้น ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาใดที่สามารถทำให้ฝ้ารักษาหายขาด

โบทูลินัมทอกซิน ชนิดเอ สามารถยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาท ส่งผลให้สามารถยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อ จึงมีการนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาในด้านผิวหนังและเวชศาสตร์ความงามอย่างมากมาย เช่น ริ้วรอย ภาวะแผลเป็นนูนเกิน ภาวะไบหน้าแดง ภาวะผิวมัน เป็นต้น โดยปัจจุบันมีงานวิจัยมากมายที่กล่าวถึงผลของโบทูลินัมทอกซินต่อการลดการสร้างเม็ดสีของผิวหนังได้

เนื่องจากยังไม่มีผู้ศึกษาก่อนหน้านี้ในการนำโบทูลินัมทอกซินชนิดเอมาใช้ในการรักษารอยโรคฝ้า ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่ศึกษาถึงของเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังในการรักษาฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม โดยจะศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ และศึกษาผลข้างเคียงต่างๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา เพื่อเป็นแนวทางในการรักษารอยโรคฝ้าที่มีต่อไป

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

อาสาสมัครเพศหญิงอายุ 20–55 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังว่าเป็นฝ้าชนิดผสมและชนิดลึก ที่บริเวณโหนกแก้มทั้งสองข้างโดยกระจายตัวเท่า ๆ กัน สุขภาพแข็งแรงไม่มีโรคประจำตัวรุนแรง

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมในโครงการวิจัย หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างการให้นมบุตร
2. มีประวัติแพ้โบทูลินัมทอกซิน หรือ โปรตีนอัลบูมิน (human albumin) หรือ นมวัว (Lactose)
3. ใช้อยาคูมก้านิด
4. มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์บริเวณที่จะทำการทดสอบภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย
5. มีประวัติการรักษาด้วยการ peeling ผิวหนังที่ใบหน้าภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
6. มีประวัติการรับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อสีผิวภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย
7. มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดเรตินอยด์ (retinoid), ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย
8. มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่อื่น ๆ ที่มีผลต่อสีผิวได้แก่ arbutin, azelaic acid, kojic acid, และ ascorbic acid ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการ

9. กลุ่มโรคที่ผิวหนังมีความไวต่อแสง ได้แก่ โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โรคแพ้แสงอื่น ๆ
10. มีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิวหรือสีผิวเปลี่ยนแปลงได้ง่าย เช่นโรคเบาหวาน โรคไทรอยด์ และโรคความผิดปกติของต่อมหมวกไต
11. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบ หรือการติดเชื้อบริเวณที่ตรวจ
12. รับประทานหรือเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular diseases) เช่น myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome เป็นต้น
13. มีประวัติรับการฉีดโบทูลินัมทอกซินบริเวณใดก็ตาม ภายใน 3 เดือนก่อนทำการวิจัย
14. ได้รับวัคซีนซาร์ส-โควี-2 (โควิด19) ภายในระยะ 2 สัปดาห์ก่อนหรือหลังทำการรักษา

สถานที่ทำการวิจัย และจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร และมีผู้เข้าร่วมวิจัยในโครงการ 15 คน

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ขั้นตอนการปฏิบัติในแต่ละช่วง ระหว่างการเข้าร่วมการวิจัย รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับโดยผู้วิจัยโดยละเอียด
2. ท่านจะได้รับการกรอกประวัติส่วนตัวและลงนามในใบยินยอมการเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครโครงการวิจัย
3. ท่านจะได้รับการซักประวัติทั่วไป ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการใช้ยารับประทาน การใช้ยาทาเฉพาะที่และประวัติการแพ้ยา ประวัติการตั้งครรภ์ การให้นมบุตร และประวัติประจำเดือน ยกเว้นผู้ที่ผ่าตัดมดลูกออกแล้ว, ทำหมัน ภาวะวัยทองและหมดประจำเดือนแล้ว ประวัติการเป็นฝ้า ประวัติการเป็นฝ้าในครอบครัว บันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้น ส่วนข้อมูลส่วนบุคคลของท่านจะมีการบันทึกเป็นเลขรหัสแทนตัวท่าน โดยจะไม่สามารถบ่งชี้ถึงตัวบุคคลของท่านได้
4. ท่านจะได้รับการตรวจผิวหนังโดยตรวจลักษณะฝ้า ตำแหน่งและการกระจายตัว จำนวน ชนิดของฝ้าโดยใช้เครื่องมือหลอดไฟ伍德 لامป์สำหรับตรวจโรคทางผิวหนัง และจำแนกชนิดของผิวหนังตามเกณฑ์มาตรฐาน ผู้วิจัยจะถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูงและเครื่องถ่ายภาพสามมิติ ซึ่งภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาแต่ละครั้ง จะถูกถ่ายโดยผู้วิจัยเพียงคนเดียว กล้องตัวเดิมทุกครั้ง ความละเอียดของภาพเท่าเดิม ถ่ายในห้องที่มีแสงสว่างเพียงพอ และมีแสงไฟหรือโทนสีที่เหมือนเดิมทุกครั้ง เพื่อมีการควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายซึ่งส่งผลต่อผลการวัดผล เพื่อประเมินระดับความเข้มและการกระจายตัวของฝ้าโดยเป็นภาพหน้าตรง 1

ภาพ หน้าด้านซ้าย 1 ภาพ หน้าด้านขวา 1 ภาพ โดยใช้แถบผ้าคาดตาและมีการใส่รหัสภาพ หมายเลขประจำตัวอาสาสมัคร และวันที่ทำการรักษาเป็นข้อมูลพื้นฐาน โดยภาพถ่ายจะถูกเก็บเป็น ความลับ และมีผู้วิจัยเป็นผู้เข้าถึงข้อมูลรูปถ่ายได้เพียงท่านเดียวเท่านั้น

5. ท่านจะได้รับการวัดระดับความเข้มข้นของผิวก่อนทำการรักษาทุกครั้งด้วยเครื่องวัดความ เข้มของเม็ดสี ซึ่งไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดใดๆขณะทำการวัดผล โดยจะใช้แผ่นพลาสติกใสขนาด 2x2 เซนติเมตร วางทาบบนโหนกแก้ม 2 ข้างเป็นตำแหน่งอ้างอิงเดิมที่ใช้ในการติดตามการรักษาทุกครั้ง

6. ทำการจับฉลากเพื่อเลือกโดยแบ่งครึ่งหน้า ระหว่างได้รับการรักษาด้วยเทคนิคการกรัด นิด โบทูลินัมทอกซินชนิดเอในฝั่งหน้าด้านหนึ่งและไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใดๆในฝั่งหน้าด้านตรงข้าม

7. ก่อนการรักษา ท่านจะได้รับการทำความสะอาดใบหน้าด้วยสบู่อ่อนและน้ำเปล่า การ พอกด้วยยาชาเฉพาะที่ชนิดทา เป็นเวลา 30-45 นาที และประคบน้ำแข็งก่อน เพื่อไม่ให้เจ็บปวดขณะ ทำการรักษา

8. ท่านจะได้รับการฉีดด้วยเทคนิคการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอตามใบหน้าฝั่งที่ได้รับการ สุ่ม เข้าสู่ชั้นผิวหนังลึกระดับชั้นหนังแท้ ปริมาณ 0.1 มิลลิลิตร/ 1 ตารางเซนติเมตรของพื้นที่ผิว บริเวณที่เป็นฝ้าทั่วทุกบริเวณของโหนกแก้มเท่ากันทุกจุด

9. หลังการรักษาท่านจะได้รับการประคบเย็นที่ใบหน้าเพื่อบรรเทาอาการเจ็บ

10. หลังการรักษาอาสาสมัครทุกคนจะได้รับยาทากันแดด SPF 60 ขนาด 20 กรัม 1 หลอด โดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ข้อนิ้วชี้ของอาสาสมัครหรือปริมาณ 1 กรัม แล้วทาทั่วใบหน้า ทุก วัน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า

11. อาสาสมัครทุกคนได้รับสบู่อ่อนล้างหน้า ขนาด 60 มิลลิลิตร จำนวน 1 ขวด ใช้ล้างทำ ความสะอาดทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 2 ครั้งตอนเช้า-เย็น และสารให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง เป็นขนาด 30 กรัม 1 หลอดโดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ข้อนิ้วชี้ของอาสาสมัครหรือปริมาณ 1 กรัม แล้ว ทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 2 ครั้ง ตอนเช้า-เย็น

12. ท่านจะได้รับการสอบถามเกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น กรณีที่ท่านมีอาการไม่พึง ประสงค์ ท่านสามารถมาพบผู้วิจัยได้ก่อนการนัดติดตาม และมีสิทธิ์ออกโครงการวิจัยได้ก่อนกำหนด ได้เสมอเมื่อใดก็ได้ที่ท่านต้องการ หากเกิดผลข้างเคียงต่อการรักษาที่รุนแรงและจะได้รับการดูแล รักษาผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยโดยตรงจนหายเป็นปกติอีกด้วย

13. ท่านจะได้รับการนัดหมายเพื่อติดตามการรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12 โดยทุก ครั้งที่มาติดตามรักษาจะได้รับการซักประวัติทั่วไปถึงอาการข้างเคียงและการใช้ยาทา ทำแบบสอบถามความพึงพอใจ ถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาของอาสาสมัครด้วยกล้อง ดิจิตอลความคมชัดสูงและเครื่องถ่ายภาพสามมิติ วัดระดับความเข้มของเม็ดสีเมลานินด้วยเครื่องวัด ความเข้มของเม็ดสี โดยผู้วิจัยท่านเดิม

14. หากใบหน้าข้างที่ได้รับการรักษาด้วยโบทูลินัมที่อกชินชนิดเอมีประสิทธิภาพมากกว่า ใบหน้าข้างที่ไม่ได้รับการรักษา ท่านจะได้รับเข้ารับการรักษาใบหน้าอีกด้านด้วยวิธีเดียวกันตามความประสงค์ของท่าน

ความรับผิดชอบของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

1. ท่านหลีกเลี่ยงแสงแดดจัด, ทาครีมกันแดดที่มีเอสพีเอฟ 60, ทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้น
2. งดการฉีดโบทูลินัมทอกชินชนิดเอ, การใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดอื่น, ทำเลเซอร์, ทริทเมนต์บำรุงผิว หรือทำให้ผิวขาวขึ้นและการลอกผิวด้วยกรดวิตามินดี ๆ, รับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อสีผิว นอกจากนี้ใช้ยาทาเฉพาะที่ ที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้เท่านั้น
3. สังเกตผลข้างเคียงและการจางขึ้นของรอยโรคผิวหนังภายหลังการรักษาและแจ้งอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นโดยเร็ว
4. มารับการรักษาตามกำหนดไว้ตามนัด

ความไม่สบาย หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น และการดูแลรักษา

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับอาสาสมัคร

- อาการเจ็บปวด อาจเกิดขึ้นได้ขณะได้รับการรักษา ซึ่งอาการจะดีขึ้นได้เองภายใน 24 ชั่วโมง
 - ผิวหนังมีฟกช้ำ ดำเขียว จุดเลือดออก คัน ผื่นแดง อาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการรักษา แต่จะค่อยๆจางลง และหายได้เองภายใน 7 วัน
 - อาการไม่สมมาตรของใบหน้า พบได้น้อย แต่อาจเกิดขึ้นได้
- นอกจากนี้ อาจมีความเสี่ยงที่ยังไม่ทราบแน่นอน นอกเหนือจากที่ระบุไว้ข้างต้นนี้ แนะนำอาสาสมัครว่าหากมีอาการข้างเคียงใด ๆ ให้รีบแจ้งผู้วิจัยโดยเร็ว เพื่อการรักษาที่ทันเวลาที่

มาตรการป้องกันและแก้ไขเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ในโครงการนี้

ผู้วิจัยจะดำเนินการทุกอย่างเพื่อที่จะทำให้อาสาสมัครมีความปลอดภัยมากที่สุด และมีความเสี่ยงน้อยที่สุด โดยการฉีดโบทูลินัมทอกชินจะทำโดยผู้วิจัยซึ่งเป็นแพทย์ที่มีความชำนาญและประสบการณ์ในการฉีดโบทูลินัมทอกชินด้วยเทคนิคฉีดเข้าชั้นผิวหนังเป็นเวลากว่า 4 ปี

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการติดตามการรักษาและผลข้างเคียงทันทีหลังการรักษาและหลังจากการรักษาแล้ว 2 สัปดาห์ทั้งนี้หากเกิดผลข้างเคียงก่อนเวลาดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ตลอดเวลา

หลังทำการรักษาหากอาสาสมัครมีผลข้างเคียงจะมีวิธีดูแลรักษาดังต่อไปนี้

อาการเจ็บปวด	จะมีการป้องกันภาวะดังกล่าวโดยใช้ทายาชา ก่อนการรักษา หากยังเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวหลังการรักษา จะให้ประคบเย็นด้วยน้ำแข็งจนอาการดีขึ้น
ฟกช้ำ ดำเขียว จุดเลือดออก	จะให้ประคบเย็นด้วยน้ำแข็งทันทีและให้การรักษาโดยยาทาเฉพาะที่ ชื่ออาร์นิ-กา หลังเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวเป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับป้องกันโดยยาทากันแดด SPF 60 ขนาด 20 กรัม 1 หลอด โดยให้บีบครีมเป็นปริมาณเท่ากับ 2 ซ่อนิ้วชี้ของอาสาสมัครหรือปริมาณ 1 กรัม แล้วทาทั่วใบหน้า ทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า
คัน ผื่นแดง	ให้การรักษาโดยยาแก้แพ้ชนิดรับประทานกลุ่มยาต้านฮิสตามีน แต่หากเกิดอาการแพ้รุนแรง ซึ่งมีโอกาสน้อยมากจะให้การรักษาโดยยาอิพิเนพริน ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และดูแลรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานการรักษาของโรค
อาการไม่สมมาตรของใบหน้า	มีโอกาสน้อยมากเนื่องจากในงานวิจัยนี้ใช้ความเข้มข้นของโบทูลินัมทอกซินค่อนข้างน้อย หากเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวให้การรักษาประคับประคองโดยเครื่องมือผลิตคลื่นวิทยุ หรือ ฉีดโบทูลินัมทอกซินขนาดต่ำในกล้ามเนื้อที่ทำงานตรงกันข้ามกับกล้ามเนื้อที่ได้รับผลกระทบขึ้นกับการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ทั้งนี้อาการมักดีขึ้นได้เองภายใน 1-2 เดือน

หากอาสาสมัครเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อันรุนแรงจากการวิจัยเช่น อาการแพ้อย่างรุนแรง หรืออเนกาพีแลกซิส หรืออาการไม่สมมาตรของใบหน้า จะได้รับค่าชดเชยเป็นจำนวนเงิน 300 บาท และจะได้รับการดูแลรักษาโดยแพทย์อย่างใกล้ชิดโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

1. ประโยชน์โดยตรงต่ออาสาสมัคร

เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าโรคผิวหนังเป็นโรคที่รักษายากและไม่หายขาด และพบผลข้างเคียงจากยาหลายชนิด จึงมีความพยายามหาทางเลือกในการรักษาผิวหนังหลายวิธีเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย ผู้วิจัยจึงเห็นว่าการรักษาผิวหนังด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ อาจจะเป็นทางเลือกในการรักษาใหม่ในอนาคต เพื่อให้อาสาสมัครเกิดอาการทุเลาจากผิวหนังได้โดยตรงได้

2. ประโยชน์ต่อผู้ป่วยอื่น/สังคม/ชุมชน

เกิดองค์ความรู้ใหม่ในการใช้โบทูลินัมทอกซินเป็นทางเลือกในการรักษาผิวหนังให้กับผู้ป่วยอื่น ๆ ต่อไป

ทางเลือกอื่น หากไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย

กรณีที่ท่านไม่ได้เข้าร่วมโครงการนี้ ท่านยังสามารถมารับบริการรักษาตามมาตรฐานการรักษาโรคเฝ้าได้ และมีทางเลือกการรักษาอื่น ๆ หรือเข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลอื่น ๆ ได้อีก

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ

ไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ

ค่าตอบแทนที่จะได้รับ เมื่อเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ค่าเดินทางและค่าเสียเวลาในการเข้าร่วมการวิจัยแต่ละครั้ง ครั้งละ 150 บาท รวมทั้งหมด 5 ครั้ง โดยรวมทั้งหมด 750 บาท ตลอดทั้งโครงการ โดยผู้วิจัยจะจ่ายให้ทุกครั้งที่ท่านมาตามนัด

การรักษาความลับของข้อมูล

การถ่ายภาพรูปใบหน้าของท่านจะรักษาไว้เป็นความลับโดยผู้ที่สามารถเข้าถึงภาพถ่ายจะเป็นเพียงผู้วิจัยเท่านั้น จะไม่ระบุตัวตนของท่าน จะมีการคาดผ้าคาดตาสีดำที่บิบริเวณตาทั้งสองข้างของท่าน เพื่อปกปิดตัวตนของท่านด้วย การดำเนินการวิจัยและการนำเสนอข้อมูลผลการศึกษาเพื่อประโยชน์ทางวิชาการเท่านั้น จะไม่เปิดเผยชื่อนามสกุล ที่อยู่ ของท่านเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัว

การจัดเก็บเอกสารและข้อมูล ผู้วิจัยจะจับเก็บเอกสารในตู้เก็บเอกสารที่มีกุญแจล็อก โดยมีเฉพาะผู้วิจัยเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงข้อมูลได้ ส่วนการจัดเก็บเอกสารแบบอิเล็กทรอนิกส์ ผู้วิจัยจะจัดเก็บเอกสารในคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคลที่มีรหัสเฉพาะในการเข้าถึงโดยผู้วิจัยเท่านั้น นอกจากนี้เพื่อป้องกันและรักษาความลับข้อมูล ผู้วิจัยจะใช้รหัสหมายเลขของอาสาสมัครแทนชื่อของอาสาสมัครร่วมด้วย วิธีทำลายข้อมูล จะดำเนินการหลังจบโครงการวิจัยแล้ว 5 ปี

การถอนตัวหรือการสิ้นสุดการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคหรือสิทธิต่าง ๆ ที่ท่านพึงได้รับ

การติดต่อ หากมีคำถามเกี่ยวกับการวิจัย

หากมีคำถามเกี่ยวข้องกับการวิจัย หรือ หากเกิดอันตรายใด ๆ ท่านสามารถติดต่อ ผู้วิจัยได้ที่ นายแพทย์ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ โทร 084-662-2350 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากเกิดอันตรายใด ๆ ท่านสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ที่นายแพทย์ทรงศักดิ์ สุขสันติลาภ โทร 084-662-2350 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติที่ไม่เป็นธรรมต่อตัวท่านในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถติดต่อได้ที่ห้องปฏิบัติการคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง อาคารบริการวิชาการ (AS) ชั้น 4 มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง โทรศัพท์ 053-917-170 ถึง 71 โทรสาร 053-917-170 หรืออีเมล rec.human@mfu.ac.th

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะต้องแจ้งให้ท่านทราบ เพื่อการตัดสินใจว่าจะยังคงเข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้

กรณีที่ผลการศึกษาพบว่าเทคนิคการฉีดยาโบทูลินัมทอกซินชนิดเอเข้าในชั้นผิวหนังได้ผลดีกว่าด้านที่ไม่ได้รับการรักษา ผู้วิจัยจะทำการรักษาใบหน้าอีกด้านหนึ่งด้วยเทคนิคการฉีดยาโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ เพื่อให้การรักษารอยโรคผิวหนังแก่อาสาสมัครภายหลังงานวิจัยครบแล้วโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ หากอาสาสมัครมีความประสงค์



ภาคผนวก ง

บันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้ลงนามแสดงความยินยอมในเอกสารของโครงการวิจัยหรือไม่

☐ ใช่ ☐ ไม่ใช่

ถ้าไม่, ต้องมีการลงนามแสดงความยินยอมก่อนเริ่มกระบวนการต่อไป

วันที่ให้ความยินยอม:

วัน/เดือน/ปี

เกณฑ์คัดเข้าโครงการวิจัย - (ต้องตอบ ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. เพศหญิง	☐	☐
2. อายุ 20-55 ปี	☐	☐
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฝ้าชนิดผสมและชนิดลึก (mixed type and dermal type of melasma) ที่บริเวณโหนกแก้มทั้งสองข้างโดยกระจายตัวเท่า ๆ กัน (bilaterally symmetrical malar pattern) โดยการประเมินด้วย Wood's lamp เมื่อประเมินโดยแพทย์จากการเปรียบเทียบระหว่างสีของฝ้าและสีผิวปกติ	☐	☐
4. มีระดับสีผิวระดับ 3-5 ตามเกณฑ์ของ Fitzpatrick's skin type	☐	☐
5. สุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวรุนแรง	☐	☐
6. ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจและลงลายลักษณ์อักษรในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)	☐	☐

เกณฑ์คัดออกจากโครงการวิจัย- (ต้องตอบ ไม่ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
1. ตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างการให้นมบุตร	☐	☐
2. มีประวัติแพ้โปรตีนนมทอกซิน หรือ โปรตีนอัลบูมิน (human albumin) หรือนมวัว (Lactose)	☐	☐
3. ใช้อยาคูมาเนด	☐	☐
4. มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์บริเวณที่จะทำการทดสอบภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย	☐	☐
5. มีประวัติการรักษาด้วยการ peeling ผิวหนังที่ใบหน้าภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมงานวิจัย	☐	☐

เกณฑ์คัดออกจากโครงการวิจัย- (ต้องตอบ ไม่ใช่ ทุกข้อ)	ใช่	ไม่ใช่
6. มีประวัติการรับประทานยาบางชนิดหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่ทำให้มีผลต่อสีผิวภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัยโครงการวิจัย	☐	☐
7. มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดเรตินอยด์ (retinoid), ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย	☐	☐
8. มีประวัติการใช้ยาทาเฉพาะที่อื่น ๆ ที่มีผลต่อสีผิวได้แก่ arbutin, azelaic acid, kojic acid, และ ascorbic acid ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการ	☐	☐
9. กลุ่มโรคที่ผิวหนังมีความไวต่อแสง ได้แก่ โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โรคแพ้แสงอื่น ๆ	☐	☐
10. มีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่อระดับสีผิวหรือสีผิวเปลี่ยนแปลงได้ง่าย เช่นโรคเบาหวาน, โรคไทรอยด์ และ โรคความผิดปกติของต่อมหมวกไต	☐	☐
11. มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบ หรือการติดเชื้อบริเวณที่ตรวจ	☐	☐
12. รับประทานหรือเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular diseases) เช่น myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome เป็นต้น	☐	☐
13. มีประวัติรับการฉีดโบทูลินัมทอกซินบริเวณใดก็ตาม ภายใน 3 เดือนก่อนทำการวิจัย	☐	☐
14. ได้รับวัคซีนซาร์ส-โควี-2 (โควิด19) ภายในระยะ 2 สัปดาห์ก่อนหรือหลังทำการรักษา	☐	☐

ลงข้อมูลเกณฑ์คัดเข้า/เกณฑ์คัดออกเรียบร้อยแล้วใช่หรือไม่

ใช่ ☐ ผู้ป่วย ผ่าน เกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับกลุ่มนี้

ไม่ ☐ ผู้ป่วย ไม่ผ่าน เกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับกลุ่มนี้

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

วันเดือนปีเกิด วัน/เดือน/ปีค.ศ.

อายุ ปี เดือน

ประวัติโรคประจำตัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____

ประวัติโรคในครอบครัว ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____

ยาที่ใช้ก้างอยู่ ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____ ระยะเวลา _____

ประวัติแพ้ยา ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุ _____

การตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ☐ ไม่มี ☐ มี

ระบุ _____

ประวัติประจำเดือน LMP _____ รายละเอียด _____

อาชีพและลักษณะงาน

- ☐ นักเรียน/นักศึกษา
- ☐ ข้าราชการ
- ☐ พนักงานบริษัท
- ☐ ธุรกิจส่วนตัว
- ☐ แม่บ้าน
- ☐ อื่นๆ (โปรดระบุ)

ประวัติโรคผื่น

ระยะเวลาที่เป็นมาทั้งหมด (ปี).....

ประวัติการรักษาโรคผื่นในอดีต

- ☐ ไม่มี
- ☐ มี ได้แก่ (ระบุทั้งหมดโดยละเอียด ทั้งยาทาและหัตถการต่างๆ)

.....

.....

ระยะเวลา (จำนวน ปี/เดือน ที่ผ่านมาแล้ว).....

จำนวน (ครั้ง).....

.....

.....

ชนิดของผื่นประเมินโดย Wood's lamp

- Right ☐ Dermal type ☐ Mixed type
- Left ☐ Dermal type ☐ Mixed type

สีผิวตามเกณฑ์ของฟิตสแพทริกส์ (Fitzpatrick's skin type)

- ☐ type III ☐ type IV ☐ type V

Randomization allocation

เลขที่จับฉลากได้.....

ด้านที่สุ่มโดยรักษาด้วยเทคนิคการการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ

☐ ซ้าย

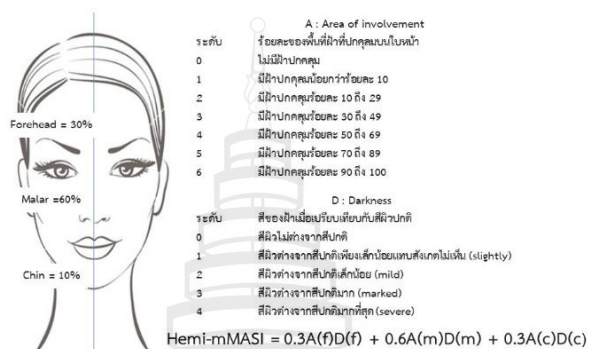
☐ ขวา

วันเริ่มโครงการ (Enrolment Visit, วันที่ 1) : สำหรับแพทย์

การประเมินก่อนเริ่มทำการรักษา

1. Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิทัลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน



ค่า H-mMASI	หน้าด้านขวา							หน้าด้านซ้าย						
	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม
	A	D	A	D	A	D		A	D	A	D	A	D	
แพทย์คนที่1														
แพทย์คนที่2														
ค่าเฉลี่ย														

2. Mexameter melanin index

โดยใช้เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18



MMI	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

ขั้นตอนการรักษา

ใบหน้าด้านขวา

ได้รับการรักษาด้วย

☐ โบทูลิเนียมทอกซินชนิดเอ

0.1 ml/cm²

ทั่วทุกบริเวณของโหนกแก้มเท่ากัน

ทุกจุดรวมปริมาณ.....ml

☐ ไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใดๆ



ใบหน้าด้านซ้าย

ได้รับการรักษาด้วย

☐ โบทูลิเนียมทอกซินชนิดเอ

0.1 ml/cm²

ทั่วทุกบริเวณของโหนกแก้มเท่ากัน

ทุกจุดรวมปริมาณ.....ml

☐ ไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใดๆ

ระบุมลข้างเคียงที่เกิดขึ้น
ทันที (ถ้ามี)

.....

.....



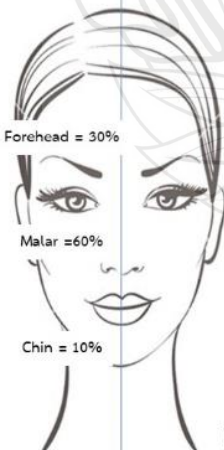
วันนัดหมายติดตาม (Follow up Visit, สัปดาห์ที่ 2) : สำหรับแพทย์

1. แบบบันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา : ซักประวัติโดยแพทย์

ผลข้างเคียง	หน้าผั่งซ้าย				หน้าผั่งขวา			
	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	วันที่อาการสิ้นสุด	อาการยังไม่สิ้นสุด	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	วันที่อาการสิ้นสุด	อาการยังไม่สิ้นสุด
เจ็บ								
อาการแดง								
อาการบวม								
อาการระคายเคือง								
ตุ่มนูน								
อาการติดเชื้อ								
รอยด่างดำ								
รอยด่างขาว								
อื่นๆระบุ.....								

2. Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน



Forehead = 30%
Malar = 60%
Chin = 10%

A : Area of involvement

ระดับ	ร้อยละของพื้นที่ผิวก่อนการบำบัด
0	ไม่มีผิวก่อนการบำบัด
1	มีผิวก่อนการบำบัดน้อยกว่าร้อยละ 10
2	มีผิวก่อนการบำบัดร้อยละ 10 ถึง 29
3	มีผิวก่อนการบำบัดร้อยละ 30 ถึง 49
4	มีผิวก่อนการบำบัดร้อยละ 50 ถึง 69
5	มีผิวก่อนการบำบัดร้อยละ 70 ถึง 89
6	มีผิวก่อนการบำบัดร้อยละ 90 ถึง 100

D : Darkness

ระดับ	สีของผิวเมื่อเปรียบเทียบกับสีผิวปกติ
0	สีผิวไม่ต่างจากสีปกติ
1	สีผิวต่างจากสีปกติเพียงเล็กน้อยแทบสังเกตไม่เห็น (slightly)
2	สีผิวต่างจากสีปกติเล็กน้อย (mild)
3	สีผิวต่างจากสีปกติมาก (marked)
4	สีผิวต่างจากสีปกติมากที่สุด (severe)

$$\text{Hemi-mMASI} = 0.3A(f)D(f) + 0.6A(m)D(m) + 0.3A(c)D(c)$$

ค่า H-mASI	หน้าด้านขวา							หน้าด้านซ้าย						
	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม
	A	D	A	D	A	D		A	D	A	D	A	D	
แพทย์คนที่1														
แพทย์คนที่2														
ค่าเฉลี่ย														

3. การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global Physicians' Satisfaction)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ	ระดับ	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
1	ไม่พึงพอใจมาก (Very dissatisfied)	ความพึงพอใจ		
2	ไม่ค่อยพึงพอใจ (Not very satisfied)	แพทย์ท่านที่ 1		
3	พึงพอใจเล็กน้อย (Slightly satisfied)	แพทย์ท่านที่ 2		
4	พึงพอใจ (Satisfied)	ระดับความพึงพอใจ		
5	พึงพอใจมาก (Very satisfied)	สรุป		

*** สรุประดับความพึงพอใจประเมินโดยแพทย์ 2 คนที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกันและประเมินแยกจากกัน โดยหากเลือกในระดับที่แตกต่างกัน จะทำการเลือกค่าที่น้อยกว่า

4. Mexameter melanin index

โดยใช้เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18



MMI	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

วันนัดหมายติดตาม (Follow up Visit, สัปดาห์ที่ 2) : สำหรับอาสาสมัคร

ความพึงพอใจโดยรวม ต่อการรักษา	พึงพอใจมาก (5)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจเล็กน้อย (3)	ไม่ค่อยพึงพอใจ (2)	ไม่พึงพอใจมาก (1)
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

ทำเครื่องหมาย ✓ โดยเลือกได้ 1 ช่องเท่านั้น



วันนัดหมายติดตาม (Follow up Visit, สัปดาห์ที่ 4) : สำหรับแพทย์

1. แบบบันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา : ชักประวัติโดยแพทย์

ผลข้างเคียง	หน้าผิงซ้าย				หน้าผิงขวา			
	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	วันที่อาการสิ้นสุด	อาการยังไม่สิ้นสุด	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	วันที่อาการสิ้นสุด	อาการยังไม่สิ้นสุด
เจ็บ								
อาการแดง								
อาการบวม								
อาการระคายเคือง								
ตุ่มนูน								
อาการติดเชื้อ								
รอยด่างดำ								
รอยด่างขาว								
อื่นๆระบุ.....								

2. Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน



ค่า H-mASI	หน้าด้านขวา							หน้าด้านซ้าย						
	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม
	A	D	A	D	A	D		A	D	A	D	A	D	
แพทย์คนที่1														
แพทย์คนที่2														
ค่าเฉลี่ย														

3. การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global Physicians' Satisfaction)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ	ระดับ	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
1	ไม่พึงพอใจมาก (Very dissatisfied)	ความพึงพอใจ		
2	ไม่ค่อยพึงพอใจ (Not very satisfied)	แพทย์ท่านที่ 1		
3	พึงพอใจเล็กน้อย (Slightly satisfied)	แพทย์ท่านที่ 2		
4	พึงพอใจ (Satisfied)	ระดับความพึงพอใจ		
5	พึงพอใจมาก (Very satisfied)	สรุป		

*** สรุประดับความพึงพอใจประเมินโดยแพทย์ 2 คนที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกันและประเมินแยกจากกัน โดยหากเลือกระดับที่แตกต่างกัน จะทำการเลือกค่าที่น้อยกว่า

4. Mexameter melanin index

โดยใช้เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18



MMI	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

วันนัดหมายติดตาม (Follow up Visit, สัปดาห์ที่ 4) : สำหรับอาสาสมัคร

ความพึงพอใจโดยรวม ต่อการรักษา	พึงพอใจมาก (5)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจเล็กน้อย (3)	ไม่ค่อยพึงพอใจ (2)	ไม่พึงพอใจมาก (1)
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

ทำเครื่องหมาย ✓ โดยเลือกได้ 1 ช่องเท่านั้น



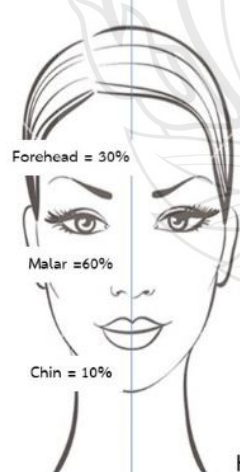
วันนัดหมายติดตาม (Follow up Visit, สัปดาห์ที่ 8) : สำหรับแพทย์

1. แบบบันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา : ชักประวัติโดยแพทย์

ผลข้างเคียง	หน้าผิงซ้าย				หน้าผิงขวา			
	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	อาการสิ้นสุด	อาการยังไม่สิ้นสุด	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	อาการสิ้นสุด	อาการยังไม่สิ้นสุด
เจ็บ								
อาการแดง								
อาการบวม								
อาการระคายเคือง								
ตุ่มนูน								
อาการติดเชื้อ								
รอยด่างดำ								
รอยด่างขาว								
อื่นๆระบุ.....								

2. Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน



Forehead = 30%

Malar = 60%

Chin = 10%

A : Area of involvement

ระดับ	ร้อยละของพื้นที่ผิวที่ปกคลุมบนใบหน้า
0	ไม่มีฝ้าปกคลุม
1	มีฝ้าปกคลุมน้อยกว่าร้อยละ 10
2	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 10 ถึง 29
3	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 30 ถึง 49
4	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 50 ถึง 69
5	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 70 ถึง 89
6	มีฝ้าปกคลุมร้อยละ 90 ถึง 100

D : Darkness

ระดับ	สีของฝ้าเมื่อเปรียบเทียบกับสีผิวปกติ
0	สีผิวไม่ต่างจากสีปกติ
1	สีผิวต่างจากสีปกติเพียงเล็กน้อยแทบสังเกตเห็น (slightly)
2	สีผิวต่างจากสีปกติเล็กน้อย (mild)
3	สีผิวต่างจากสีปกติมาก (marked)
4	สีผิวต่างจากสีปกติมากที่สุด (severe)

Hemi-mMASI = 0.3A(f)D(f) + 0.6A(m)D(m) + 0.3A(c)D(c)

ค่า H-mASI	หน้าด้านขวา							หน้าด้านซ้าย						
	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม
	A	D	A	D	A	D		A	D	A	D	A	D	
แพทย์คนที่1														
แพทย์คนที่2														
ค่าเฉลี่ย														

3. การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global Physicians' Satisfaction)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ	ระดับ	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
1	ไม่พึงพอใจมาก (Very dissatisfied)	ความพึงพอใจ		
2	ไม่ค่อยพึงพอใจ (Not very satisfied)	แพทย์ท่านที่ 1		
3	พึงพอใจเล็กน้อย (Slightly satisfied)	แพทย์ท่านที่ 2		
4	พึงพอใจ (Satisfied)	ระดับความพึงพอใจ		
5	พึงพอใจมาก (Very satisfied)	สรุป		

*** สรุประดับความพึงพอใจประเมินโดยแพทย์ 2 คนที่ไม่มี ความเกี่ยวข้องกันและประเมินแยกจากกัน โดยหากเลือกระดับที่แตกต่างกัน จะทำการเลือกค่าที่น้อยกว่า

4. Mexameter melanin index

โดยใช้เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18



MMI	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

วันนัดหมายติดตาม (Follow up Visit, สัปดาห์ที่ 8) : สำหรับอาสาสมัคร

ความพึงพอใจโดยรวม ต่อการรักษา	พึงพอใจมาก (5)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจเล็กน้อย (3)	ไม่ค่อยพึงพอใจ (2)	ไม่พึงพอใจมาก (1)
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

ทำเครื่องหมาย ✓ โดยเลือกได้ 1 ช่องเท่านั้น



วันนัดหมายติดตาม (Follow up Visit, สัปดาห์ที่ 12) : สำหรับแพทย์

1. แบบบันทึกผลข้างเคียงจากการรักษา : ชักประวัติโดยแพทย์

ผลข้างเคียง	หน้าผิงซ้าย				หน้าผิงขวา			
	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	วันที่อาการสิ้นสุด	อาการยังไม่สิ้นสุด	ระดับความรุนแรง (0-4)	วันที่เริ่มมีอาการ	วันที่อาการสิ้นสุด	อาการยังไม่สิ้นสุด
เจ็บ								
อาการแดง								
อาการบวม								
อาการระคายเคือง								
ตุ่มนูน								
อาการติดเชื้อ								
รอยด่างดำ								
รอยด่างขาว								
อื่นๆระบุ.....								

2. Hemi-modified Melasma Area and Severity (H-mMASI)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน



ค่า H-mASI	หน้าด้านขวา							หน้าด้านซ้าย						
	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม	Forehead		Malar		Chin		ค่ารวม
	A	D	A	D	A	D		A	D	A	D	A	D	
แพทย์คนที่1														
แพทย์คนที่2														
ค่าเฉลี่ย														

3. การประเมินความพึงพอใจโดยแพทย์ (Global Physicians' Satisfaction)

จากภาพถ่ายด้วยกล้องดิจิตอลและ 3DVIISA โดยแพทย์ 2 ท่าน ประเมินแยกจากกัน

ระดับ	ระดับความพึงพอใจ	ระดับ	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
1	ไม่พึงพอใจมาก (Very dissatisfied)	ความพึงพอใจ		
2	ไม่ค่อยพึงพอใจ (Not very satisfied)	แพทย์ท่านที่ 1		
3	พึงพอใจเล็กน้อย (Slightly satisfied)	แพทย์ท่านที่ 2		
4	พึงพอใจ (Satisfied)	ระดับความพึงพอใจ		
5	พึงพอใจมาก (Very satisfied)	สรุป		

*** สรุประดับความพึงพอใจประเมินโดยแพทย์ 2 คนที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกันและประเมินแยกจากกัน โดยหากเลือกระดับที่แตกต่างกัน จะทำการเลือกค่าที่น้อยกว่า

4. Mexameter melanin index

โดยใช้เครื่อง Mexameter® รุ่น MX 18



MMI	หน้าด้านขวา	หน้าด้านซ้าย
ครั้งที่ 1		
ครั้งที่ 2		
ครั้งที่ 3		
ค่าเฉลี่ย		

วันนัดหมายติดตาม (Follow up Visit, สัปดาห์ที่ 12) : สำหรับอาสาสมัคร

ความพึงพอใจ โดยรวมต่อการรักษา	พึงพอใจมาก (5)	พึงพอใจ (4)	พึงพอใจ เล็กน้อย (3)	ไม่ค่อยพึง พอใจ (2)	ไม่พึงพอใจมาก (1)
หน้าด้านขวา					
หน้าด้านซ้าย					

ทำเครื่องหมาย ✓ โดยเลือกได้ 1 ช่องเท่านั้น

