



การศึกษาประสิทธิภาพในการทดลองแบบสุ่มชนิดปิดด้านเดียวของครีม
อาร์ไกรไลน์ที่มีส่วนผสมของเมทริกซิลเทียบกับกรดเรติโนอิกในการ
รักษาริ้วรอยที่บริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้ว

A SINGLE-BLINDED, RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL
EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF ARGIRELINE WITH
MATRIXYL COMPARE WITH RETINOIC ACID IN GLABELLA
LINE AND FRONTAL LINE

นภดล กมลรัตนกุล

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาคจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2553

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิผลในการทดลองแบบสุ่มชนิดปิดด้านเดียวของครีม
อาร์ไกรไลน์ที่มีส่วนผสมของเมทริกซิลเทียบกับกรดเรติโนอิกในการ
รักษาริ้วรอยที่บริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้ว

A SINGLE-BLINDED, RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL
EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF ARGIRELINE WITH
MATRIXYL COMPARE WITH RETINOIC ACID IN GLABELLA
LINE AND FRONTAL LINE

นภดล กมลรัตนกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2553

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิผลในการทดลองแบบสุ่มชนิดปิดด้านเดียวของครีม
อาร์ไกรไลน์ที่มีส่วนผสมของเมทริกซิลเทียบกับกรดเรติโนอิกในการ
รักษาริ้วรอยที่บริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้ว

A SINGLE-BLINDED, RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL
EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF ARGIRELINE WITH
MATRIXYL COMPARE WITH RETINOIC ACID IN GLABELLA
LINE AND FRONTAL LINE

นภคด กมลรัตน์กุล

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาตจวิทยา

2553

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธาน
(อาจารย์ ศิริวรรณ กุระสุวรรณ์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันโทหญิง ดร. สุพิน ชมพูพงษ์)

.....กรรมการ
(ดร. กานต์ วงศ์สุกสวัสดิ์)

.....กรรมการ
(อาจารย์ วลัยชัช วิไลหงษ์)

.....กรรมการ
(อาจารย์ สายชลี ทาบโลกา)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือ คำแนะนำอย่างดียิ่ง จากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ นายแพทย์ วลัยชัย วิไลหงษ์ แพทย์หญิง สายชลี ทาบโลกา และผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันโทหญิง สุพิน ชมภูพงษ์ ผู้ซึ่งให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษา และตรวจแก้ไข จนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ แพทย์หญิง ศิริวรรณ กุระมะสุวรรณ และ ดร. เกสัชกร กานต์ วงศ์สุก สวัสดิ์ และนายแพทย์ ภาส ไม้ประเสริฐ กรรมการผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำและเสนอแนะสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ธีรวัฒน์ นารัตน์วันชัย ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร ที่ให้ความช่วยเหลือและอนุญาตให้ใช้สถานที่ในการทำวิจัย ทำให้งานวิจัยออกมาสำเร็จด้วยดี

ท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณกำลังใจที่ยิ่งใหญ่ ความสนับสนุน ความช่วยเหลือ ทุก ๆ ด้านจากบิดา มารดา และสมาชิกครอบครัวผู้เขียน ซึ่งมีส่วนอย่างยิ่งเพื่อช่วยให้การศึกษาวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วง

นภดล กมลรัตนกุล

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิภาพในการทดลองแบบสุ่มชนิดปิดด้านเดียวของครีมอาร์ไกรไลน์ที่มีส่วนผสมของเมทริกซิลเทียบกับกรดเรติโนอิกในการรักษาริ้วรอยที่บริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้ว
ชื่อผู้เขียน	นภดล กมลรัตนกุล
หลักสูตร	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ตจวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ วลัยุช วิไลหงษ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันโทหญิง ดร. สุพิน ชมภูพงษ์ อาจารย์ สายชลี ทาบโลกา

บทคัดย่อ

วิทยานิพนธ์นี้เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของครีมที่มีส่วนผสมของอาร์ไกรไลน์กับ เมทริกซิลเปรียบเทียบกับ กรดเรติโนอิก ในการรักษา ริ้วรอย และประเมินความพึงพอใจของการรักษา ริ้วรอย ในผู้ป่วยที่มีริ้วรอยบริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้วจำนวน 30 คน โดยใช้เครื่องมือ visioscan และแบบประเมินความพึงพอใจ ผลการศึกษาและวิเคราะห์ในระยะเวลา 12 สัปดาห์พบว่า ครีม อาร์ไกรไลน์กับ เมทริกซิล สามารถลดริ้วรอยหน้าผากและรอยขมวดคิ้วในคนไทยได้ใกล้เคียงกับ 0.05% กรดเรติโนอิก โดยมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการประเมินผลความพึงพอใจในการลดริ้วรอยและรอยขมวดคิ้วในคนไทยพบว่าพอใจการใช้ครีม อาร์ไกรไลน์กับ เมทริกซิล ได้ใกล้เคียงกับ 0.05% กรดเรติโนอิก โดยมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยพึงพอใจกับการใช้ อาร์ไกรไลน์กับ เมทริกซิล เพราะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า 0.05% กรดเรติโนอิก จากผลการศึกษาในครั้งนี้มีข้อเสนอว่าอาจใช้อาร์ไกรไลน์กับ เมทริกซิลแทน 0.05% กรดเรติโนอิก ในการรักษา ริ้วรอยได้

คำสำคัญ: ริ้วรอย / อาร์ไกรไลน์/ เมทริกซิลเปรียบ / กรดเรติโนอิก

Thesis Title	A Single-blinded, Randomized Controlled Clinical Trial Evaluating the Effectiveness of Argireline with Matrixyl Compare with Retinoic Acid in Glabella Line and Frontal Line
Author	Napadon Kamonrattanakul
Degree	Master of Science (Dermatology)
Supervisory committee	Lecturer Walan Wilaihong Assoc. Prof. LTC. Dr. Supin Chompoopong Lecturer Saichalee Thaploka

ABSTRACT

The study was conducted to compare the efficacy of Argireline with Matrixyl and 0.05% Retinoic acid in the treatment of wrinkle and evaluate the patient satisfaction in results. Thirty Thai patients, age between 35 to 70 years old, with moderate to moderately severe frontal and glabella wrinkle were included in the study completely. They were randomly treated on each side of face with Argireline with Matrixyl or 0.05% Retinoic acid, especially on glabella line and frontal line. The treatment of Argireline with Matrixyl showed some reducing of wrinkle and increasing of the patient satisfaction when compare to 0.05% retinoic acid treatment. However, the results showed no significant difference both the efficacy and the patient satisfaction. Patient satisfied in using Argireline with Matrixyl by complaining less side effect than 0.05% Retinoic acid. In conclusion, this study suggests that Argireline with Matrixyl may be used instead of 0.05% Retinoic acid in the wrinkle treatment.

Keywords: wrinkle / argireline / matrixyl / retinoic acid

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(5)
สารบัญตาราง	(8)
สารบัญภาพ	(10)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ภูมิหลัง	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.3 ความสำคัญของการวิจัย	2
1.4 สมมติฐานของการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตของการวิจัย	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)	3
1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย	4
2 ทบทวนวรรณกรรม	5
2.1 wrinkle	5
2.2 การรักษาริ้วรอย	12
2.3 วิตามินเอ	14
2.4 Argireline (synthetic hexapeptide)	18
2.5 matrixyl (palmitoyl pentapeptide)	19

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
3 ระเบียบวิธีวิจัย	22
3.1 วิธีการวิจัย	22
3.2 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	26
4 ผลวิจัย	27
5 สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ	51
รายการอ้างอิง	56
ภาคผนวก	61
ภาคผนวก ก หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	62
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย	64
ประวัติผู้วิจัย	68

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
4.1 จำนวนและร้อยละของข้อมูลทั่วไปเชิงคุณภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย	27
4.2 ข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ argilerine with matrixyl บริเวณหน้าผาก	28
4.3 ข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ retinoic acid บริเวณหน้าผาก	29
4.4 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณหน้าผากทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	31
4.5 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในการประเมิน wrinkle บริเวณหน้าผากทางคลินิกเดือนที่ 0, 1 และ 2 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	31
4.6 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงรอยเหี่ยวย่นบริเวณหน้าผากระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl และ retinoic โดยใช้ Mann Whitney U test	32
4.7 ข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Argilerine with matrixyl บริเวณรอยขมวดคิ้ว	33
4.8 ข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Retinoic acid บริเวณรอยขมวดคิ้ว	34
4.9 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณ glabella ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	36
4.10 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในการประเมิน wrinkle บริเวณ glabella ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	36
4.11 ข้อมูลวิจัยวิเคราะห์เปรียบเทียบ wrinkle ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Mann Whitney test	37
4.12 ข้อมูล wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2, และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Argilerine with matrixyl บริเวณหน้าผาก	38
4.13 ข้อมูล wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Retinoic acid บริเวณหน้าผาก	40

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
4.14 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณหน้าผาก ที่วัดจาก Visioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	41
4.15 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ wrinkle บริเวณหน้าผาก ที่วัดได้จาก visioscan ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	41
4.16 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่า wrinkle บริเวณหน้าผาก ที่วัดได้จากเครื่อง visioscan ระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired t test	42
4.17 ข้อมูล glabella wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ argilerine with matrixyl	43
4.18 ข้อมูล glabella wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2, และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ retinoic acid	45
4.19 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ wrinkle บริเวณระหว่างคิ้ว ที่วัดได้จาก visioscan ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	46
4.20 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่า wrinkle บริเวณระหว่างคิ้ว ที่วัดได้จาก Visioscan ระหว่างกลุ่มโดยใช้ unpaired t test	46
4.21 ระดับความพึงพอใจหลังใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ Argilerine with matrixyl กับ retinoic acid	48
4.22 จำนวนคนที่มีผลข้างเคียงจากได้รับยาโดยมีอาการเป็นผื่นแดงแสบลอกเป็นขุย	49

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
3.1 เครื่อง Visioscan VC 98	25
4.1 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณหน้าผาก ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	31
4.2 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณระหว่างคิ้วทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	36
4.3 กราฟเปรียบเทียบค่าผล visioscan ระหว่างกลุ่มที่ได้ argilerine with matrixyl และกลุ่มที่ได้ retinoic acid บริเวณหน้าผาก	43
4.4 กราฟแสดงข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน glabella ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย	47
4.5 จำนวนคนที่มีผลข้างเคียงจากได้รับยาโดยมีอาการเป็นผื่นแดงแสบลอกและเป็นขุย	49

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภูมิหลัง

ริ้วรอยเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังซึ่งเกิดตามวัยและอาจเกิดจากการที่ผิวหนังถูกแดดมาเป็นระยะเวลานาน อาการที่คนไข้มาพบแพทย์จะมาด้วยเรื่องริ้วรอยก่อนวัย มีเส้นรอยตีนกาหรือเป็นเส้นที่บริเวณหน้าผากเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่พอใจและเป็นปัญหาที่ทำให้มาพบแพทย์ ริ้วรอยที่เกิดขึ้นมีทั้งริ้วรอยตื้นและลึก แตกต่างกันไป ริ้วรอยที่เกิดจากแสงแดดจะทำให้เกิดริ้วรอยบริเวณผิวหนังที่ถูกกับแสงแดดอย่างเดียว ส่วนริ้วรอยที่ไม่ได้เกิดจากแสงแดดจะเกิดในบริเวณผิวหนังที่สัมผัสและไม่สัมผัสแสงแดดลักษณะของผิวหนังจะมี dryness, laxity, fine wrinkle, skin atrophy, การหายของแผลขาลง เพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดเนื้องอก ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เจอได้ คือ dermal atrophy, loss of normal elastic fiber และมีการลดลงของไขมันใต้ชั้นผิวหนัง ความเสื่อมของผิวหนังมี 2 แบบคือ ความเสื่อมที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ ตามเวลาที่ผ่านไป (intrinsic aging) และความเสื่อมจากปัจจัยภายนอก (extrinsic aging) คือ แสงแดดและการสูบบุหรี่ ตัวการที่สำคัญคือแสงแดด (photoaging) โดยความชราที่เกิดจากปัจจัยภายนอกนั้นจะเกิดขึ้นกับการเสื่อมที่เกิดจากธรรมชาติ

ปัจจุบันมีการรักษาเรื่องริ้วรอยได้หลายวิธีการรักษาด้วยการทาเป็นวิธีที่ใช้กันมานานและมีประสิทธิภาพในการรักษาที่มีการใช้กันมานานและมีผลการวิจัยยืนยันที่ชัดเจนคือยากลุ่มกรดวิตามินเอจากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวข้องจะมีงานวิจัยที่หลากหลายในการสนับสนุนผลของกรดวิตามินเอแต่ละงานวิจัยก็จะบอกถึงประสิทธิภาพและระยะเวลารวมถึงผลอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นซึ่งมักจะพบได้บ่อยครั้งในผู้ป่วยที่ใช้กรดวิตามินเอในการรักษาจากข้อมูลที่ได้มาจึงทำให้เกิดแนวคิดในการวิจัย โดยมุ่งเน้นศึกษาในกลุ่มใหม่ตัวอื่นที่มีประสิทธิภาพในการรักษา ริ้วรอยรวมทั้งสามารถลดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มกรดวิตามินเอ

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของครีม ที่มีส่วนผสมของ argireline กับยา matrixyl เทียบกับ retinoic acid ในการรักษาริ้วรอยและเพื่อประเมินความพึงพอใจของการรักษา ริ้วรอยด้วย เจลที่มีส่วนผสมของยา argireline กับยา matrixyl

1.3 ความสำคัญของการวิจัย

ปัญหา ริ้วรอย เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยมากขึ้นในปัจจุบันเนื่องจากประชากรมีอายุยืนยาวขึ้น ประชากรจึงสนใจในการดูแลตัวเองเพิ่มขึ้น เพื่อบุคลิกภายนอกที่ดีขึ้นซึ่งจะส่งผลต่อหน้าที่การงาน และความมั่นใจที่มากขึ้น ปัญหา ริ้วรอย จึงเป็นปัญหาที่ทำให้คนไข้มาพบแพทย์เพื่อเข้ามารับการรักษา ด้านผิวพรรณมากขึ้นในสภาวะปัจจุบัน ภาวะ ริ้วรอย เกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางด้านเซลล์วิทยา และ ทางด้านสรีระวิทยา จะรวมทั้งปัจจัยสิ่งแวดล้อมภายนอกเช่น แสงแดด แรงโน้มถ่วง การดึงหรือการกดทับกล้ามเนื้อเช่นในเวลานอนหลับ การเคลื่อนไหวกล้ามเนื้อตลอดเวลาในการแสดงสีหน้า ซึ่งเหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิด ริ้วรอย ก่อนวัยอันควร ยังมีปัจจัยภายในเช่น ระดับฮอร์โมนที่ลดลง หรืออายุที่เพิ่มมากขึ้น การรักษา ริ้วรอย ในอดีต ทำได้ด้วยการลอกผิวด้วยกรดผลไม้ การกร่อนน้ำระดับลึก การใช้ laser หรือการฉีดโบทูลินัมท็อกซิน ซึ่งการรักษาส่วนใหญ่มีค่าใช้จ่ายสูงและส่วนใหญ่จะทำให้เกิดผลข้างเคียง แม้กระทั่งปัจจุบันมียาที่สามารถช่วยรักษาในเรื่อง ริ้วรอย ได้ดีคือยาในกลุ่มกรดวิตามินเอ แต่การใช้ยาในกลุ่มกรดวิตามินเอ นั้น คนไข้ มักจะมีอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ เช่น เกิด รอยแดง แสบ ลอกเป็นขุย ซึ่งทำให้คนไข้ไม่สามารถทนต่อยาได้

การใช้ยาได้ ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนาตัวยาใหม่ เช่น ยา argireline เป็นยาในกลุ่ม synthetic hexapeptide ซึ่งตัวยาจะทำหน้าที่เลียนแบบ โบทูลินัมท็อกซิน ดังนั้น ยา argireline ใหม่ยังไม่มีการศึกษา เปรียบเทียบกับยาในกลุ่มกรดวิตามินเอว่ามีประสิทธิภาพได้มากน้อยเพียงใด ยังไม่มีการศึกษายืนยันที่ชัดเจน ทางด้านผู้ทำการวิจัยเห็นว่าเป็นเรื่องที่น่าสนใจเพราะตัวยาอาจสามารถใช้แทนยาในกลุ่มกรดวิตามินเอได้เพื่อลดอาการข้างเคียง

เหตุผลที่จะต้องทำวิจัยในมนุษย์ เนื่องจากปัญหา ริ้วรอย เป็นปัญหาที่เกิดในมนุษย์และการรักษาด้วยยาที่ได้จากการวิจัยจะนำมาใช้ในมนุษย์จึงต้องมีการทำการทดลองในมนุษย์ได้มีการศึกษาค้นคว้าทดลองในเรื่องยา argilerine ว่าได้ผล และได้ทำการทดลองในมนุษย์มาแล้วการศึกษาใน

ครั้งนี้เพื่อต่อยอดผลของการศึกษาเดิมเพื่อผลที่ได้จะสามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้ต่อผู้ป่วยรายอื่นต่อไป

ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย การทดลองเปรียบเทียบระหว่างยา 2 กลุ่มเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยาตัวใหม่กับยาแบบเก่าประโยชน์เพื่อจะได้พัฒนายาใหม่ขึ้นมาและใช้ได้ผลดียิ่งขึ้นลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยาเดิม

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

การทายาลดริ้วรอยด้วยเจลที่มีส่วนผสมของยา argilerine และยา matrixyl จะช่วยลดริ้วรอยและอาการข้างเคียงได้มากกว่ายากลุ่ม retinoic acid

1.5 ขอบเขตของการวิจัย

ผู้ที่มารับบริการในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร ในช่วงเดือนกันยายน ปี 2552 ถึง มีนาคม 2553 ที่มีปัญหาเรื่องริ้วรอยอยู่ในความรุนแรงระดับ 1-4 โดยกำหนดให้ผู้ป่วยทายา retinoic acid ที่ด้านหนึ่งของหน้าผากและรอยขมวดคิ้วและทายาที่มีส่วนผสมระหว่าง argilerine with matrixyl อีกด้านหนึ่งของหน้าผากจำนวน 30 คน โดยได้รับการรักษาต่อเนื่องและประเมินผลต่อเนื่องที่โรงพยาบาลจนจบการศึกษา

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้หญิงที่มีริ้วรอยที่บริเวณหน้าผากชนิดปานกลาง หรือมากที่มาร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้ และผู้หญิงที่มีริ้วรอยบริเวณรอยขมวดคิ้วอยู่ในระดับ I-IV (wrinkle assessment scale) ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากโรงพยาบาลแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร เริ่มเปิดให้บริการปี 2552 ดังนั้นระยะเวลาวิจัยอาจจะไม่นานพอ รวมถึงยังไม่ได้รวบรวมผลวิจัยหลังจากการหยุดยาแล้ว รื้อรอยมีการเปลี่ยนแปลงไปเช่นไรเนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาที่จำกัด



บทที่ 2

บททวนวรรณกรรม

2.1 Wrinkle

ริ้วรอยเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังซึ่งเกิดตามวัยและอาจเกิดจากการที่ผิวหนังถูกแดดมาเป็นเวลานาน อาการที่คนไข้มาพบแพทย์จะมาด้วย เรื่องริ้วรอยก่อนวัย มีเส้นรอยตีนกาหรือเป็นเส้นที่บริเวณหน้าผาก เหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่พอใจและเป็นปัญหาที่ทำให้มาพบแพทย์ ริ้วรอยที่เกิดขึ้นมีทั้งริ้วรอยตื้นและลึก แตกต่างกันไป ริ้วรอยที่เกิดจากแสงแดดจะทำให้เกิดริ้วรอยบริเวณผิวหนังที่ถูกกับแสงแดดอย่างเดียว ส่วนริ้วรอยที่ไม่ได้เกิดจากแสงแดดจะเกิดในบริเวณผิวหนังที่สัมผัสและไม่สัมผัสแสงแดดลักษณะของผิวหนังจะมี dryness, laxity, fine wrinkle, skin atrophy, การหายของแผลขี้ผึ้ง และเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดเนื้องอก ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เจอได้ คือ dermal atrophy, loss of normal elastic fiber และมีการลดลงของไขมันใต้ชั้นผิวหนัง

ความเสื่อมของผิวหนังมี 2 แบบคือความเสื่อมที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ ตามเวลาที่ผ่านไป (intrinsic aging) และความเสื่อมจากปัจจัยภายนอก (extrinsic aging) คือ แสงแดด และการสูบบุหรี่ ตัวการที่สำคัญคือแสงแดด (photoaging) โดยความชราที่เกิดจากปัจจัยภายนอกนั้นจะเกิดขึ้นกับการเสื่อมที่เกิดจากธรรมชาติ

2.1.1 ความชราตามวัย (intrinsic aging)

จะมีลักษณะผิวหนังจากความเสื่อม คือผิวแห้งหยาบ มีริ้วรอย ผิวหนังห้อยย้อยและมีเนื้องอกตามวัยหลายแบบ ผิวหนังในผู้สูงอายุเมื่อเกิดแผลจะหายยาก รอยเหี่ยวย่นจะเริ่มปรากฏเมื่ออายุ 25 ปีโดยจะเริ่มเห็นได้ที่บริเวณใบหน้า ริ้วรอยเหี่ยวย่นนี้เกิดเนื่องจากเซลล์ fibroblast ในชั้นหนังแท้ทำงานเสื่อมลง การสร้างเส้นใยคอลลาเจน เส้นใยอีลาสติก สาร glycosaminoglycan ลดลง ยังพบว่าเส้นใยและสารดังกล่าวในผู้สูงอายุจะด้อยคุณภาพทำให้ความยืดหยุ่น และความตึงตัวของผิวหนังลดลง พยาธิสภาพเมื่อเข้าสู่วัยชราแล้วโดยสรุปคือ

1. ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) มีการแบนราบลงระหว่างรอยต่อชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า ความหนาลดลงหรือแตกต่างจากเดิม ขนาดของเซลล์รูปร่างแตกต่างกัน พบมีนิวเคลียสผิดปกติได้ จำนวนเซลล์สร้างเม็ดสีลดลง langerhans cell ลดลง

2. ชั้นหนังแท้ (dermis) พบมีการแบนราบลง fibroblast ลดลง mast cell ลดลง หลอดเลือดลดลง ขดหลอดเลือดขนาดเล็กสั้นลง (shortened capillary loop) ระบบประสาทที่ผิวหนังผิดปกติ

3. Appendage พบสัณหยาหายไป ปริมาณผมและขนหายไป มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของเส้นผมจาก terminal hair เป็น villus hair, nail plate ผิดปกติ และต่อมต่าง ๆ ลดลง

ลักษณะสำคัญของผิวหนังคือ แห้ง หยิบกร้าน มีริ้วรอย หย่อนคล้อย เกิดเนื้องอกผิวหนังมากขึ้น ผิวหนังสูญเสียความยืดหยุ่นและแผลหายช้าเมื่อได้รับบาดเจ็บ (Yaar & Gilchrest, 2003)

หน้าที่การทำงานของผิวหนังที่ลดลงเมื่อเข้าสู่วัยชรา เช่น เกราะป้องกันผิวหนัง (barrier function) cell replacement, chemical clearance, กระบวนการซ่อมแซม DNA ความชุ่มชื้นของชั้นหนังกำพร้า กระบวนการภูมิคุ้มกันของร่างกาย mechanical protection การผลิต sebum ประสาทรับความรู้สึก การผลิตเหงื่อ การควบคุมอุณหภูมิ การสร้างวิตามินดี การหายของแผลจากการบาดเจ็บ

ทฤษฎีของความชราพบว่า การทำลายโดยรวมต่อชีวโมเลกุล รวมถึง DNA ซึ่งเป็นผลจากการสร้างอนุมูลอิสระนั้น ทำให้เซลล์มีความเปราะบางมากขึ้น เกิดหยุดการแบ่งตัวและตายไปในที่สุด ผิวหนังก็เหมือนกับอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย คือ จะสัมผัสกับ reactive oxygen species (ROS) ซึ่งสร้างระหว่าง aerobic metabolism ถึงแม้ร่างกายจะมีเอนไซม์ต่อต้านอนุมูลอิสระเช่น วิตามินอี, coenzyme Q10, ascorbate และ carotenoid แต่กระบวนการนี้มีน้อยและลดลงเมื่ออายุมากขึ้น (Goh, 1990)

การทำลายโดย oxidation มีผลกระทบต่อ cellular protein ทำให้เกิดการสร้าง carbonyl groups (C=O) นำไปสู่การสะสมของโปรตีนที่ถูกทำลาย และมีผลต่อการทำงานของเซลล์ กลไกอื่นที่มีความสำคัญคือ cellular senescence คือเซลล์สามารถแบ่งตัวได้ในจำนวนจำกัด, amino acid racemization คือกระบวนการแทนที่ D-amino acid ด้วย L-amino acid ภายในโปรตีน ส่งผลต่อการทำงานของโปรตีน มีการถูกทำลายน้อยลง สุดท้ายคือ กระบวนการ nonenzymatic glycosylation ของโปรตีน ทำให้เกิดการเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล สูญเสียการทำงานและเปลี่ยนแปลงกระบวนการถูกทำลาย

พยาธิสภาพที่เกิดจากริ้วรอย มีดังนี้

1. ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) ลักษณะที่เด่นชัดที่สุด คือ การแบนราบลงของต่อระหว่างชั้นหนังแท้และหนังกำพร้า (dermal-epidermal junction) มีการแบนลงของ dermal papillae และ epidermal rete pegs ส่งผลให้เกิดการติดต่อสื่อสาร การส่งผ่านสารอาหารระหว่างชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ลดลง ชั้นหนังกำพร้าบางลง 10-15% โดยสัมพันธ์กับอายุระหว่าง 30-80 ปี (Wulf, 2004) ชั้นหนังกำพร้ามีความหนาได้หลากหลาย และขนาดของ keratinocyte แต่ละตัวเพิ่มขึ้น keratinocyte ที่เกิดกระบวนการ senescent ทนทานต่อการตายมากขึ้น เกิดการกลายพันธุ์ และเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้

การดูดซึมสารต่าง ๆ ในวัยชราจะขึ้นกับโครงสร้างของยานั้น สารละลายน้ำ เช่น hydrocortisone, benzoic acid จะดูดซึมผ่านผิวหนังได้น้อยลงในวัยชรา แต่สารพวกที่ละลายในไขมัน เช่น testosterone และ estradiol จะดูดซึมเท่ากันในทุกวัย (Roskos, Maibach & Guy, 1989) เมื่อเข้าสู่วัยชราจะทำให้ stratum corneum ที่มีหน้าที่เป็นเกราะป้องกันชั้นผิวหนังพื้นตัวได้ช้าด้วย เนื่องจากการทดแทน neutral lipids ในชั้น stratum corneum เป็นไปได้ช้า ทำให้มีการลดลงของปริมาณไขมันที่มาสสร้าง lamellar bodies การสร้างไขมันและการทำงานของเอนไซม์ก็จะลดลงด้วย (Ghadially, 1995) ในวัยชราผิวหนังจะแห้งมากขึ้น โดยเฉพาะบริเวณขาเท้า เนื่องจากเป็นบริเวณที่มี epidermal filagrin ลดลงอย่างมากสัมพันธ์กับอายุ ซึ่ง filagrin นี้มีส่วนสำคัญในการจับ keratin filament กับ microfibril และยังทำหน้าที่เกราะป้องกันชั้นผิวหนังลดลงจากโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงด้วย (Tezuka, 1994) จำนวน enzymatic active melanocyte ต่อหน่วยพื้นที่ผิวหนังจะลดลง 10-20% ต่อจำนวนเซลล์ที่มากที่สุด 15-40 ตัว ในช่วงอายุ 30-40 ปี เหลือเฉลี่ยประมาณ 4 ตัว ในคนอายุ 50 ปีขึ้นไป และพบ nevi ได้น้อยมากในคนอายุมากกว่า 80 ปี ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก็มีการเปลี่ยนแปลงเช่นกัน langerhans cell ที่มีส่วนสำคัญในการนำเสนอแอนติเจนลดลง 20-50% เซลล์ที่เหลืออยู่ก็มีรูปร่างผิดปกติไป เช่น dendrites ลดลงหรือสั้นลง และลดความสามารถในการนำเสนอแอนติเจน มีการสร้าง cytokine จาก keratinocyte และ lymphocyte ลดลง ไม่สามารถเคลื่อนย้ายไปยังระบบท่อน้ำเหลืองได้ ระบบต่อมไร้ท่อในชั้นหนังกำพร้ามีการลดลงของการสร้างวิตามินดีสัมพันธ์กับอายุเช่นกัน การขาดวิตามินดีทำให้เกิดภาวะ osteoporosis, diabetes, hypertension, prevalent tumors ตามมาได้ ระดับของ 7-dehydrocholesterol ในชั้นหนังกำพร้าต่อหน่วยพื้นที่ผิวหนัง แสดงการลดลงเป็นกราฟเส้นตรงเฉลี่ย 75% ระหว่างช่วง early และ late adolescent แสดงถึงการขาดตัวการสร้างวิตามินดีอย่างชัดเจน ในปัจจุบันการสังเกตที่พบนี้ยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ ถึงการให้วิตามินดีทดแทนในผู้สูงอายุ ภาวะการทำงานโดย oxidation ส่งผลให้เกิดการคั่งของโปรตีนในเซลล์ที่ถูกทำลายไปและไขมัน นอกจากนี้อนุมูลอิสระที่ต่อต้านกระบวนการต่าง ๆ ก็ลดลงเมื่อเข้าสู่วัยชรา

กระบวนการซ่อมแซม DNA ลดการทำงานลง ผลจากภาวะเหล่านี้ ทำให้มีการกลายพันธุ์ของเซลล์มากขึ้น หรือเกิดแนวโน้มนำยุดการแบ่งตัว หรือเกิดทั้งสองอย่างร่วมกัน (Harman, 2006)

2. ชั้นหนังแท้ (Dermis) ชั้นหนังแท้จะบางลง 20% เมื่อเข้าสู่วัยชรา บริเวณผิวหนังที่มีการป้องกันแสงแดดจะลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเข้าอายุ 80 ปี มีการสูญเสีย elastic fiber และ collagen ที่ปกติไป (Gilchrest, 1996)

ปฏิกิริยาการอักเสบลดลง เนื่องจากการสร้างและส่งผ่าน cytokine และ inflammatory mediator จาก keratinocyte ลดลง การตอบสนองของเซลล์ผนังหลอดเลือดลดลง หลอดเลือดในชั้นหนังแท้อาจมีผนังบางมากขึ้น โดยเฉพาะบางส่วนล่าง ซึ่งเป็นผลจากแรงโน้มถ่วง หลอดเลือดเปราะบางมากขึ้นจากการขาด elastin พบว่า elastin ถูกทำลายในหลอดเลือดแดงชั้นหนังแท้ จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่า มีการลดลงที่ชัดเจนของแขนงหลอดเลือดสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น โดยเฉพาะแขนงในแนวตั้งที่เลี้ยง dermal papillae และเพิ่มระยะห่างระหว่างชั้นหนังกำพร้ากับแขนงหลอดเลือดห่างกันมากขึ้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงผิวหนังในวัยชราหลายอย่าง เช่น ชิด, อุณหภูมิที่ผิวหนังลดลง (Gilchrest, 1996)

เซลล์หลอดเลือดมีการซึมผ่านสารต่าง ๆ ลดลง ลดความสามารถในการเรียกเซลล์เม็ดเลือดขาวมารวมตัวกัน ส่งผลถึงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เมื่อพบกับอากาศร้อนหรืออากาศเย็น หลอดเลือดจะลดความสามารถในการหดหรือขยายตัว ลดความสามารถในการปรับตัวเข้ากับอุณหภูมิที่ทำให้เกิด heat stroke, hypothermia จนเสียชีวิตได้ มีการลดลงของเครือข่ายเส้นเลือดรอบ hair bulbs, eccrine, apocrine และต่อมไขมัน (Baynes, 2001) ซึ่งอาจทำให้เกิด atrophy, fibrosis ตามมา

ความชรายังทำให้มีการลดลงของความหนาแน่นและขนาดของท่อน้ำเหลือง ซึ่งสำคัญในการส่งผ่านน้ำเหลือง จากการลดลงของ elastic fibers การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีใน collagen, elastin และ ground substance ในชั้นหนังแท้ ทำให้ความแข็งแรงของผิวหนังลดลง ปริมาณ collagen ต่อหน่วยพื้นที่ผิวหนังลดลงประมาณ 1% ต่อปีตลอดช่วงอายุ collagen fibers ที่เหลือจะไม่เป็นระเบียบ อัดกันแน่น และเพิ่ม collagen cross-links ซึ่งเป็นผลจากการลดการสร้าง collagen type I และ collagen type III มีการลดลงของ enzymatic processing of collagen และ nonenzymatic glycosylation ทำให้เกิดการทำลายโมเลกุลของโปรตีน เช่น collagen และเพิ่มระดับ collagenase กระบวนการเหล่านี้ทำให้เกิดกระบวนการซ่อมแซมแผลขนาดใหญ่ในคนชราเสียการทำงานไป (Gerstein, 1993)

เมื่อเข้าสู่วัยกลางคน elastic fibers จะลดลงทั้งขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางและปริมาณ เมื่อเข้าวัยชรา elastic fibers จะแตกหักกลายเป็นส่วนเล็ก ๆ มี cyst และ lacunae โดยเฉพาะบริเวณรอยต่อระหว่างชั้นหนังแท้และชั้นหนังกำพร้า ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจาก enzymatic degradation of

elastin, elastic fibers จะมี cross linkage และ calcification เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ตามอายุ มีการลดลงของ ส่วนประกอบใน elastic fibers เช่น elastin, fibrillin และ fibulin-2 ที่สังเกตได้ชัดเจน คือ fibulin-5 ซึ่งเป็น extracellular matrix protein ตัวหลักของ elastic fibers จะมีการลดลงได้ก่อนการ เปลี่ยนแปลงอื่น แสดงว่าการสูญเสีย fibulin-5 เป็นตัวแสดงผิวหนังในวัยชรา (Kodoya, 2005) Ground substance คือ mucopolysaccharides, glycosaminoglycans (GAGs) และ proteoglycans ลด จำนวนลงจากน้ำหนักที่แห้ง และปริมาณ collagen ในผิวหนัง โดยเฉพาะ hyaluronic acid จากการที่ มีการสร้าง hyaluronan ลดลง หรือมีความสามารถในการปล่อย hyaluronic acid ของเซลล์ออกมา ลดลงนอกจากนี้ความชรายังมีผลกับองค์ประกอบภายใน GAGs และการจับกับ elastin ด้วย (Meyer & Stern, 1994)

การเปลี่ยนแปลงอื่นในด้านโครงสร้าง เช่น มีสูญเสียการพัวพันตัวของ elastin มีการทำลาย โครงข่าย elastin มากขึ้น เป็นต้น เส้นใยคอลลาเจนเกิดการจัดเรียงตัวที่ผิดปกติจากการเปลี่ยนแปลง ทางเคมี ทำให้ลดคุณสมบัติที่ทำให้เกิดความยืดหยุ่นไปโดยมีการเรียงตัวเป็นแถบหนา (Dense Band) ตั้งฉากกันกับร่องของริ้วรอย ซึ่งแถบของเส้นใยคอลลาเจนนี้เป็นลักษณะสำคัญที่เกิดริ้วรอย ตรงกัน ข้ามกับเส้นใยอีลาสตินซึ่งก็มีการถูกทำลายด้วยเช่นกัน ส่วนประกอบของ glycosaminoglycans มีการ เปลี่ยนแปลงไป ในผิวหนังที่ถูกแสงแดดเป็นระยะเวลานาน ๆ ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ sulfate glycosaminoglycans ซึ่งโมเลกุลนี้มีความสามารถในการอุ้มน้ำได้มาก 1,000 เท่า ของน้ำหนักของน้ำ ในอีลาสติกเจล ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้มีผลกระทบมากต่อปริมาณน้ำในชั้นหนังแท้ (Smith, Davison & Sams, 1962)

3. ชั้นไขมัน กล้ามเนื้อ และกระดูก (subcutaneous tissue, muscle and bone) กล้ามเนื้อ บนใบหน้าจะมีการรวมตัวของ “age pigment” หรือ lipofuscin ซึ่งเป็นตัวแสดงการทำลายของเซลล์ (Doyan, 1988) ร่วมกับการควบคุมระบบประสาทและกล้ามเนื้อลดน้อยลง ทำให้เกิดริ้วรอยตามมา นอกจากนี้ชั้นไขมันก็ลดจำนวนลงจากบริเวณใบหน้า รวมถึงหน้าผาก รอบตา แก้ม ขมับ และรอบ ปาก ในทางตรงข้ามมีการเพิ่มขึ้นของไขมันบริเวณอื่น เช่น ใต้คาง กราม ร่องแก้ม และโหนกแก้ม ด้านนอก ตรงกันข้ามกับใบหน้าวัยเด็กที่ไขมันกระจายทั่วไป ไขมันในวัยชราจะหย่อนคล้อยไปตาม แรงโน้มถ่วง

ในที่สุดกระดูกบนใบหน้าก็จะคล้ายกับส่วนอื่นในร่างกาย คือลดมวลลงตามอายุที่มาก ขึ้น ภาวะ resorption ของกระดูกมีผลโดยเฉพาะต่อ mandible, maxilla และ frontal bone การสูญเสีย กระดูกในบริเวณเหล่านี้ ทำให้ผิวหนังหย่อนคล้อย และมีการสูญเสียเส้นแบ่งสภาพผิวที่แตกต่างกัน ของบริเวณกรามกับคอไป (Griffiths & Voorhees, 1993)

4. ผม (hair) เมื่ออายุย่างเข้า 60 ปี ประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรจะมีผมหงอกประมาณ 50% จากที่มีการลดลงของ melanocyte จาก hair bulb การสูญเสีย melanocyte นี้ เกิดเร็วในผมมากกว่าในผิวหนัง เนื่องจากการแบ่งตัวของเซลล์และการสร้าง melanin อัตราสูงที่สุดในช่วงระยะ anagen ของวงจรชีวิตผม แต่ melanocyte ของชั้นหนังกำพร้าเปรียบเทียบกับแล้ว ไม่อยู่ในภาวะตื่นตัวตลอดช่วงชีวิต กล่าวให้เจาะจงคือ กระบวนการผมหงอกนี้แสดงถึงการสูญเสียจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดของ melanocyte ใน hair follicle bulge

ผมที่หนังศีรษะจะเกิดกระบวนการเปลี่ยนเป็นผมหงอก สีเทาหรือขาวได้เร็วกว่าส่วนอื่น เพราะอัตราส่วนระหว่างระยะ anagen ต่อ telogen มากกว่าบริเวณอื่นในร่างกาย อายุที่มากขึ้นทำให้เกิดการลดลงของ hair follicle จากการที่ atrophy และมี fibrosis นอกจากนี้วัยชรายังทำให้เกิดการเพิ่มสัดส่วน telogen hair follicles ผมที่เหลืออยู่ก็จะมีขนาดเล็กกลงและงอกช้าขึ้น มีสมมติฐานว่าการสูญเสีย melanocyte และ ขาดการส่งต่อ melanosome ทำให้เพิ่มระดับ oxidative stress ใน hair follicle keratinocyte ที่มี metabolism สูง เกิดผลต่อการทำงานและการมีชีวิตอยู่ของ hair follicle melanocyte (Van & Tobin, 2004)

กระบวนการเกิดศีรษะล้านก็เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน androgen ทำให้ผมในระยะ terminal hair ที่หนา สีเข้ม เปลี่ยนไปเป็นระยะ villus hair ที่สั้น บาง เช่นเดียวกับขนบริเวณแขน ผู้ชายจะมีผลกระทบรุนแรงกว่าผู้หญิง อย่างไรก็ตามในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ภาวะผมร่วงจะเป็นผลมาจากการลดลงของระดับ estrogen และอัตราส่วนระหว่าง estrogen ต่อ androgen

5. ต่อมบนผิวหนังและเส้นประสาท (cutaneous glands and nerves) ต่อม eccrine จะลดลงประมาณ 15% โดยเฉลี่ยเมื่อเข้าวัยกลางคน การขับเหงื่อจะลดลงมากกว่า 70% ในวัยชราจากการที่มีการลดลงของปริมาณสารที่ออกจากต่อม ทำให้เป็นวัยชราเสี่ยงต่อการเกิด heat stroke ต่อม apocrine จะลดลงทั้งขนาดและการทำงานเมื่ออายุมากขึ้น ต่อมไขมันทั้งขนาดและปริมาณจะไม่ลดลง แต่จะลดปริมาณการผลิต sebum ทั้งเพศชายและหญิง จากการลดการสร้างแอนโดรเจนจาก gonad และ adrenal gland

6. Pacinian และ Meissner's corpuscles ซึ่งมีหน้าที่รับสัมผัสเบา ๆ และความดันบริเวณผิวหนังจะมีความหนาแน่นลดลงโดยเฉลี่ย 1 ใน 3 มีขนาดที่แตกต่างกันขึ้นมากขึ้นและมีโครงสร้างที่ผิดปกติมากขึ้น มีการลดลงของสัมผัสรับความรู้สึกของผิวหนังวัยชรา มีการรับรู้สึกลีบปวดสูงขึ้นจนถึง 20% ตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น มีการตอบสนองต่อระบบประสาท sympathetic ลดลง

2.1.2 ริ้วรอยจากแสงแดด (photoaging)

ลักษณะสำคัญของความชราของผิวหนังจากแสงแดด คือ มี elastosis ซึ่งเป็นกระบวนการที่ผิวมีลักษณะพื้นผิวไม่เรียบ เป็นเม็ดเล็ก (pebbly) สีสอกเหลือง โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาจะมีการทำลายของ elastic fibers ซึ่งต่อมารวมกันเป็น amorphous mass ประกอบด้วย tropoelastin และ fibrillin ที่เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ นอกจากนี้ปริมาณ ground substance ซึ่งประกอบด้วย GAGs และ proteoglycan จะเพิ่มขึ้นในผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดด ในขณะที่ collagen ลดลง จะมีการเพิ่มขึ้นของ hyperplastic fibroblast และ mononuclear cells เกิดคำเรียกว่า “Heliodermatitis” หรือผิวหนังที่เกิดการอักเสบจากแสงแดด การศึกษาทาง Immunohistology พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ CD4+ T cell ในชั้นหนังแท้หลอดเลือดดำมีผนังหนาขึ้น ในรายที่ถูกแสงแดดทำลายอย่างรุนแรงจนพบว่าผนังหลอดเลือดบางลง หลอดเลือดขยาย ทำให้เกิด telangiectasia (Mauricio, 1996)

ความชราของผิวหนังจากแสงแดดสามารถเกิดได้ในทุกช่วงอายุและทุกสีผิว มักพบบ่อยบริเวณที่สัมผัสแสงแดดมาก เช่น หน้า คอ extensor surface ของแขน ซึ่งมีการแสดงที่แตกต่างกันในแต่ละลักษณะสีผิวกล่าวคือ ในผิวหนัง phototype I, II จะพบ atrophic, dysplastic skin, actinic keratoses และมะเร็งผิวหนังเพิ่มขึ้น แต่ในคนผิวสีเข้มจะพบการเปลี่ยนแปลงลักษณะ hypertrophic คือพบริ้วรอย ร่องลึก กระแดด และผิวหนังหยาบกร้าน อาการแสดงที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาตินี้มาจากที่มีระบบป้องกันแสง UV ที่แตกต่างกัน คือ ในคนผิวดำ melanin จะเป็นส่วนสำคัญในการป้องกันแสง แต่ในคนขาว melanin จะมีผลน้อยกว่าซึ่งตัวป้องกันที่สำคัญคือความหนาของผิวชั้น stratum corneum (Munavalli, Weiss & Halder, 2005)

ลักษณะสำคัญของผิวหนังคนเอเชียที่เกิดความชราจากแสงแดด คือ กระแดด (solar lentigines), mottle pigmentation, ฝ้า (melasma) และมีริ้วรอยรุนแรงปานกลางถึงมากในช่วงอายุประมาณ 60 ปีขึ้นไป

กลไกการเกิดความชราของผิวหนังจากแสงแดด

กระบวนการเกิดความชราจากภายในร่างกายก็มีส่วนที่ทำให้เกิดความชราจากแสงแดดเช่นกัน และยังมีกลไกอื่นๆ รวมอีกด้วยคือ จากการกระตุ้นโดย membrane และ nuclear signaling, การทำลาย mitochondria และ protein oxidation.

ช่วงคลื่นของแสงที่มีผลต่อความชราที่ผิวหนัง (action spectrum) ยังไม่มีการระบุชัดเจนถึงช่วงคลื่นที่มีผลต่อความชราจากแสงแดดในมนุษย์ แต่มีการศึกษาว่า UVB เป็นสาเหตุสำคัญของการทำลาย DNA โดยตรง เป็นตัวกระตุ้นกระบวนการอักเสบ กดภูมิคุ้มกัน การสร้างและการปล่อย

prostaglandin (PGs) โดยเฉพาะ PGE_2 มีการเพิ่มกระบวนการสร้างหลอดเลือดที่ผิวหนัง และกระตุ้นกระบวนการ elastase-producing leukocyte ที่ผิวหนังทำให้เกิดการทำลาย elastin

UVA มีส่วนสำคัญในความชราจากผิวหนังมากกว่า UVB คือสามารถทะลุเข้าไปในผิวหนังได้ลึกกว่า UVB ถึงชั้นหนังแท้ ทำให้เกิด epidermal hyperplasia, stratum corneum หนาขึ้น, Langerhans cell ลดจำนวนลง และมีเซลล์อักเสบมาแทรกสะสมร่วมกับมี lysozyme บน elastic fibers (Lavke, 1995) UVA ยังกระตุ้นการสร้างและการปล่อย cytokine, MMPs โดยเฉพาะ collagenase (MMP-1) และ elastase ยังกระตุ้นการกลายพันธุ์ของ DNA ทั้ง UVA และ UVB นำไปสู่การสร้าง reactive oxygen species (ROS) เกิดการทำลายไขมัน โปรตีน และ DNA ในเซลล์แสงแดดยังสามารถส่งผ่าน infrared radiation (IR) (760 nm ถึง 1 mm) โดยที่ความยาวคลื่น 760-1400 nm จะสามารถทะลุผิวหนังไปถึงชั้นไขมันได้โดยไม่ทำให้อุณหภูมิที่ผิวหนังเพิ่มขึ้น ความยาวคลื่น 1400 nm ถึง 1 mm จะดูดซึมที่ชั้นหนังกำพร้าและเพิ่มอุณหภูมิของผิวหนังได้ (Klingman, L.H. & Klingman, A.M., 1986) จะช่วยกระตุ้นกระบวนการเปลี่ยนแปลงจากรังสี UVA มากขึ้น เกิด elastase มากขึ้น

2.2 การรักษาริ้วรอย

ในปัจจุบันนี้จึงมีวิธีการรักษา ริ้วรอย มีมากมายหลายวิธีในการเลือกผู้ป่วยการประเมินความรุนแรงของการเกิดริ้วรอยจึงมีความสำคัญในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับตัวผู้ป่วยในแต่ละราย ซึ่งแต่ละวิธีเองก็มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันออกไป ดังนี้

2.2.1 การรักษาด้วยการทายา (topical therapy) มียา 2 ชนิดคือ

2.2.1.1 Tretionin (Retinoic Acid) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา ริ้วรอยที่เกิดจาก photoaging ผลการรักษาจะดีขึ้นภายใน 4-10 เดือน แต่ข้อเสียของยา Tretionin คือ ผิวแห้ง ผิวแดงลอก (Brawan et al., 1991)

2.2.1.2 Alpha HydroxyAcid (AHAs) ชื่อที่รู้จักกันดีคือ กรดผลไม้ซึ่งได้มาจาก อ้อย นมเปรี้ยว แอปเปิ้ล องุ่น เป็นต้น ซึ่ง AHAs นี้จะมีผลที่บริเวณ stratum corneum-stratum granulosum junction โดยการลด corneocyte cohesion มีผลทำให้ผิวหนังมีความเรียบเนียนขึ้น (Pearl, Barbara, Richard & Brenda, 2004)

2.2.2 Chemical Peeling

เป็นการทำให้เซลล์ผิวหนังหลุดลอกออกโดยใช้สารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่ความเข้มข้นต่างๆ กัน โดยแบ่งระดับความลึกเป็น 3 ระดับคือ superficial, medium-depth และ deep types ซึ่งข้อเสียที่พบได้บ่อยคือ การเกิดรอยแดง รอยดำ การติดเชื้อ และการเกิดแผลเป็น เป็นต้น

2.2.3 Botulinum Toxin A Injection

Botulinum Type A exotoxin แรกเริ่มใช้รักษา strabismus และ blepharospasm มาตั้งแต่ปี 1980 ซึ่งต่อมาพบว่าทำให้รอยขมวดคิ้วดีขึ้น จึงนำมาใช้ในการรักษาเรื่องร้วรอย โดยตัว Botulinum Toxin ออกฤทธิ์โดยจับกับ receptor ที่ presynaptic neuron ของ motor unit ซึ่งทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่ง acetylcholine โดยเป้าหมายของการรักษาคือทำให้เกิด muscle weakening แบบชั่วคราว ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ มีรอยจ้ำเขียว และหนังตาตก เป็นต้น

2.2.4 Collagen Injections

การฉีดคอลลาเจนเป็นการทดแทน หรือกระตุ้นคอลลาเจนธรรมชาติที่ลดลงไปให้กับผิวหนังที่มีรอยบุ๋ม หรือรอยย่น ส่วนใหญ่ได้มาจากคอลลาเจนของวัว มี 3 ชนิดคือ Zyderm I, Zyderm II, Zyplast ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ รอยแดง บวม รอยจ้ำเขียว การเกิดเป็นก้อนใต้ผิวหนัง over correction และ hypersensitivity reaction ซึ่งผลข้างเคียงนี้จึงทำให้มีการคิดค้น human collagen หรือคอลลาเจนที่ได้มาจากมนุษย์เอง โดยมีการทำการศึกษารเปรียบเทียบระหว่างคอลลาเจนที่ได้มาจากมนุษย์กับคอลลาเจนที่ได้มาจากวัว พบว่าคอลลาเจนที่ได้มาจากมนุษย์ ลด hypersensitivity reaction และมีผลอยู่ได้นานกว่าคอลลาเจนที่ได้มาจากวัว

2.2.5 Dermabrasion

เป็นการใช้ผงผลึกกรอผิวหนังชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ส่วนบนและส่วนกลางออกไป แรกเริ่มใช้สำหรับรักษารอยหลุมแผลเป็นจากสิว ซึ่งทำให้ผิวหนังมีความเรียบเนียนขึ้นหลังจากกรอผิว ข้อควรระวังที่สำคัญคือการติดเชื้อ HIV และ Hepatitis B

2.2.6 Laser Resurfacing มี 2 ชนิด คือ

2.2.6.1 Carbon dioxide (CO₂) Laser

CO₂ Laser เป็นเลเซอร์ชนิดลอกผิวโดยทำให้ผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis) เกิดการบาดเจ็บ (tissue injury) และร่างกายตอบสนองโดยทำให้เกิดการสร้างคอลลาเจนขึ้นมา ซึ่งมีการศึกษาที่ผ่านมามีพบว่าร้วรอยตอบสนองดีต่อ CO₂ Laser ถึง แต่ข้อเสียที่พบได้บ่อยคือ การเกิดรอยแดง รอยดำ การติดเชื้อ การเกิดแผลเป็น

2.2.6.2 Erbium: Yttrium-Aluminum-Garnet (Er:YAG) Laser

เป็นเลเซอร์ชนิดลอกผิวอีกชนิดหนึ่งที่ใช้รักษาริ้วรอย ซึ่งมีการศึกษาพบว่าในการใช้รักษาริ้วรอยที่บริเวณรอบดวงตาและริ้วรอยที่ใบหน้าบริเวณอื่นได้ผลดีและทำให้ระยะเวลาในการหายของแผลเร็วขึ้น แต่ผลการรักษาค่อนข้างน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ CO₂ Laser

2.3 วิตามินเอ

ได้มีการศึกษาเรื่องยาวิตามินเอ มามากกว่า 60 ปี และได้มีการนำมาใช้ทางคลินิกอย่างน้อย 25 ปี ยากลุ่มวิตามินเอมีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ สายตา ระบบสืบพันธุ์ การเจริญและแบ่งตัวของเซลล์ผิว วิตามินเอมีหน้าที่สำคัญในขบวนการ epidermal proliferation และ collagen metabolism นอกจากนี้ยังมีผลต่อปฏิกิริยาการอักเสบและ immunomodulating action และการป้องกันมะเร็ง วิตามินเอเมื่อรับประทานในปริมาณมากอาจจะมีการข้างเคียงเช่น เกิดภาวะ hypervitaminosis A อาจมีผลระคายเคืองในบริเวณที่ทา เราสามารถแบ่งวิตามินเอ ออกเป็น 3 รุ่นดังนี้

1. วิตามินเอและส่วนประกอบของวิตามินเอ เช่น all-trans retinoic acid, 13-cis-retinoic acid
2. เป็น synthetic analogues เช่น etretinate และ acitretin
3. เป็นรุ่นที่โมเลกุลถูกดัดแปลงไปมาก เช่น adapalene

โครงสร้างทางเคมีและขบวนการทางเภสัชวิทยาได้ถูกศึกษาตั้งแต่ปี 1931 และได้มีการค้นพบ receptor 2 กลุ่ม ทำให้เข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินเอที่มากขึ้น การใช้ tretinoin ในการรักษาเริ่มตั้งแต่ปี 1959 ซึ่งตอนนั้น retinol และ retinyl palmitate มีผลในการรักษาโรคผิวหนังหลายโรคโดยการกิน ปี 1962 ได้มีการรายงานการรักษาในโรค actinic keratoses, seborrheic keratosis, viral wart และในมะเร็งผิวหนังบางชนิด ปี 1969 Kligman ได้รายงานว่าการใช้ tretinoin ใช้ในการรักษาผิวหลังจากนั้นได้นำมาใช้ในการรักษาโรค ichthyosis, darier disease, psoriasis, lichen planus ปี 1983 มีการรายงานว่าการใช้ topical retinoic acid ในการรักษาริ้วรอยที่เกิดจากแดด ซึ่งในตอนนั้นมีรายงานว่าทำให้ริ้วรอยดีขึ้นหลังการรักษาด้วย 0.05% retinoic acid เป็นระยะเวลานาน 6 เดือน (Verschoore & Czemielewski, 1993)

2.3.1 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชของวิตามินเอ

All-trans retinoic acid (tretinoin) นั้นได้มาจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของ all-trans retinol (vitamin A) และ all-trans retinaldehyde, All-trans retinoic acid (tretinoin) นั้นประกอบด้วย carbon

20 โมเลกุลซึ่งมี cyclohexenyl ring, side chain with 4 double bonds และ carboxylic acid end group ส่วนชื่อ 9-cis, 13-cis retinoic acid นั้นเป็นการเปลี่ยนแปลงทางทางโครงสร้างโดยมีโครงสร้างแบบ cis ที่โมเลกุล carbon ที่ 9, 13 ตามลำดับ กระบวนการ hydroxylation โมเลกุล carbon ที่ 4 ใน cyclohexenyl ring ของ all-trans retinoic acid นั้นทำให้โมเลกุลนั้น (4-Hydroxy-all-trans retinoic acid) สามารถกำจัดออกจากเซลล์ได้ β -carotene เป็นสารที่พบในผักผลไม้สีเขียหรือสีเหลืองส้ม โดยหนึ่งโมเลกุลของ β -carotene สามารถสร้าง retinol ได้สองโมเลกุลจากการตัดครึ่งโมเลกุล กระบวนการเมตาบอลิซึมของ retinoids และกลไกทางโมเลกุลของการกระตุ้นยีนของ retinoid นั้น อาจสรุปได้ว่า retinol (ROL) นั้นเข้าสู่เซลล์แล้วเข้าไปจับกับ cellular retinol binding protein (CRBP-D), ซึ่ง retinol สามารถ esterify ผ่าน lecithin:retinol acyltransferase (LRAT) และเก็บไว้ในรูป ROL ester โดยร่างกายสามารถนำ ROL ester มาใช้ใหม่โดย hydrolysis ทำให้ได้ free ROL หลังจากนั้น ROL จะถูกออกซิเดชันกลายเป็น retinoic acid (RA) ซึ่งจะจับกับ cellular retinoic acid binding protein (CRABP) All-trans RA (tRA) สามารถเปลี่ยนโครงสร้างกลายเป็น 9-cis RA (9c RA) การทำลายฤทธิ์ของ t RA โดย cytochrome-P450 enzyme CYP26 ทำให้เกิด 4-OH RA ซึ่งทำให้ร่างกายสามารถขับออกจากเซลล์ได้ Trans RA จะออกฤทธิ์ผ่าน RARs และ RXRs ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานผ่าน RA-response element (Yaar et al., 2003)

2.3.2 กลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินเอ

การออกฤทธิ์ของวิตามินเอนั้นคล้ายกับยาในกลุ่มสเตียรอยด์คือตัวยาต้องไปจับกับตัวรับในนิวเคลียส (intranuclear retinoid receptor) ซึ่งจะรวมกันเป็น complex และทำตัวเป็น transcription factor ไปกระตุ้นการทำงานของบริเวณ DNA ที่เรียกว่า retinoic acid-responsive element (RARE) ตัวรับของวิตามินเอนี้มีอยู่ 2 แบบคือ retinoic acid receptors (RARs) และ retinoic X receptor (RXRs) ซึ่งแต่ละชนิดนั้นสามารถแบ่งย่อยได้เป็น α , β , γ โดยปกติแล้วตัวรับจะประกอบกันเป็น heterodimer ซึ่งในผิวหนังของคนโดยส่วนมากจะประกอบด้วย RAR γ จับคู่กับ RXR α เมื่อวิตามินเอออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ retinoic acid-responsive element (RARE) จะมีการสร้าง heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), amphiregulin (AR) ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้นการแบ่งตัวและพัฒนาของ basal keratinocytes ทำให้ผิวหนังกำพร้าหนาขึ้นและเร่งการผลิตเซลล์ผิวหนังส่วนบนลดปริมาณเม็ดสีในผิวทำให้ผิวดูใสขึ้น นอกจากนั้นวิตามินเอยังมีรายงานว่าสามารถกระตุ้นการเติบโตของ fibroblast มีการผลิตคอลลาเจนและมีการสร้างสาร hyaluronic acid มากขึ้นในชั้นหนังแท้ รวมถึงช่วยในการยับยั้ง matrix metalloproteinase enzymes ซึ่งทำหน้าที่ในการทำลายเส้นใยคอลลาเจนและอีลาสติกในชั้นผิวหนัง จากกลไกเหล่านี้จึงทำให้ผิวเรียบตึงขึ้น ริ้วรอยลดลง (Sporn, Robert & Roche, 1986)

All-trans retinoic acid จะเปลี่ยนเป็น 13-cis, 9-cis ที่ epidermis และ 4-hydroxyretinoic acid ใน cytoplasm active retinoid จะจับกับ cellular ra-binding protein ซึ่งจะส่ง ra สู่ nucleus cellular ra binding protein มี 2 ชนิด crabp1 และ crabp2 และเมื่อไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้มีการพบ ra receptor 6 ชนิด มีการศึกษาผลของ tretinoin ในทางพยาธิวิทยาต่อผิวหนัง หลังจากได้รับการรักษาด้วย 0.05% tretinoin ครีม 3 เดือนชั้น horny layer บางลง ชั้น granular layer หนาขึ้นและมีการฟื้นฟูของ cell polarity และลด เม็ดสีในชั้น basal (Yaar et al., 2003)

มีการศึกษาของ 0.1% tretinoin cream เป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์แบบ randomized double study พบว่าผิวหนัง stratum corneum เรียบขึ้นมีการศึกษาในการรักษา photoaging ในประเทศไทย หลังจากรักษาด้วยครีม 0.05% tretinoin ในผู้ป่วยไทย 61 คนพบว่าหนังกำพร้าที่ผิดปกติและบางดูดีขึ้น ชั้น granular layer หนาขึ้นและ granule ใหญ่และความหนาแน่นของ melanin granules ในชั้นหนังกำพร้าลดลง ผลของยา tretinoin ต่อชั้นหนังแท้ ปี 1986 Klingman, Grove, Hirose & Leyden ใช้ electron microscopy ตรวจหลังการรักษาด้วยยา 0.1% retinoic acid เป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ พบมีการทำงานของ fibroblast และมีการสร้าง คอลลาเจนในชั้น papillary dermis และมีการสร้าง เส้นเลือดใหม่หลังการรักษา ชั้นหนังแท้หนาขึ้นมีคอลลาเจนใหม่

มีการศึกษาโดยใช้ 0.025% tretinoin ในบริเวณผิวหนังที่ไม่ได้ถูกแสงพบว่ามี ความหนาแน่นขึ้นของ fibroblast และหลอดเลือดเล็ก ในชั้น papillary dermis มีการหนาของ collagen และ elastin microfibrils ประสิทธิภาพของ tretinoin และ isotretinoin ในการรักษา ร้อย Condero ได้ทำการรักษา ผู้ป่วยที่เป็นโรค Favre-Racouchot syndrom ด้วย 0.05% tretinoin ครีมพบว่า cyst, comedones ดีขึ้นและ ผิวหนังข้างเคียงเรียบขึ้น ร้อยชั้นต้นหายไ้ Klingmen ใช้ tretinoin 0.05% ครีมในการรักษาสิวสังเกต พบว่ากระจางลงและผิวหนังที่ทาดูเรียบขึ้น Weiss et al. (1988) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 30 คน โดยใช้ double-blind randomized vehicle controlled ด้วย 0.1% tretinoin ครีมเป็นระยะเวลา 4 เดือน พบว่า ร้อยลดลงอย่างมีนัยสำคัญแต่ tretinoin ไม่ได้ลดเส้นเลือดฝอยที่ใบหน้า

ได้มีการศึกษาของ Leyden ทำการศึกษาแบบ double-blind randomized controlled 6 เดือน ทายาด้วย 0.05% tretinoin ครีม ในผู้ป่วย 40 คนพบว่า ร้อยชั้นต้น ร้อยลึกลดลงและความชุ่มชื้นของผิวหนัง ด้จางลง และได้เปรียบเทียบพื้นที่ผิวหนังโดยใช้วิธี silicone-rubber cast เรียกว่ากลุ่มที่ทา tretinoin ครีม เรียกว่ากลุ่มควบคุม Cunningham ใช้ topical 0.1% isotretinoin ครีม ศึกษาแบบ randomized ทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่า ร้อยชั้นต้นขึ้นและจากสิ่วที่ชุ่มชื้นดูจางลง Weinstein et al. (1991) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 251 คน เป็น double-blind randomized vehicle controlled พบว่า 79%

ของผู้ป่วยที่ได้รับ 0.05% tretinoin ครีม เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์แสดงว่าผลดีขึ้นเมื่อเทียบกับ 48% ในกลุ่มควบคุม ในการศึกษาผู้ป่วย 50 คน ที่ได้รับ tretinoin ครีม ในความเข้มข้นต่างกันโดยให้ 0.025% ในเดือนแรก และ 0.05% ในเดือนที่สอง และ 0.1% ในเดือนที่สามและสี่ Medina พบว่ามีการขึ้นในริ้วรอยตื้นและริ้วรอยลึกและเส้นเลือดฝอยในผู้ป่วยได้ผลถึง 80% Senda gorta ได้ศึกษาแบบ double-blind randomized vehicle controlled ในหลาย center ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 776 คนที่ทำด้วย topical iso tretinoin ครีม ผู้ป่วยใช้ 0.05% เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ และ 0.1% ต่อเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผลที่ได้มีการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของริ้วรอยสภาพผิวร่องลึก และได้ที่การศึกษาอีกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ tretinoin ครีม ช่วยในการรักษา ริ้วรอยได้ (Carreon-Romero, 1990) ลักษณะของการใช้ tretinoin นั้นแพทย์ควรเลือกใช้ตามลักษณะผิวของผู้ป่วย เพราะอาการข้างเคียงของตัวยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคที่เกี่ยวกับ photo sensitivity การทนได้ของยา tretinoin ขึ้นอยู่กับลักษณะของผิว skintype เชื้อชาติ อายุ ผู้ป่วยที่มีผิวแบบ sensitive ควรใช้ทวนวัน 2 วัน จนกว่าผู้ป่วยจะทนยาได้หลังจากนั้นควรทาแบบทุกวัน และควรเริ่มจากความเข้มข้นที่น้อยก่อน เช่น 0.025% ในเดือนแรกหลังจากนั้นจึงเพิ่มเป็น 0.05% ถ้าผู้ป่วยผิวแห้งความเข้มข้นระดับนี้น่าจะพอเพียง แต่คนไข้สามารถปรับได้ 0.1% ในเดือนที่สามและสี่ ถ้าผู้ป่วยทนต่อยาได้และไม่มีอาการข้างเคียง แต่ถ้าผู้ป่วยมีขุยมาก แดง และลอกควรลดความเข้มข้นลง ในรายที่ผิวแห้งไม่ควรใช้สบู่ เพราะจะทำให้ผิวแห้งเพิ่มขึ้น (Hellen, 1996)

ลักษณะทางคลินิกที่เห็นได้ชัด หลังจากเดือนแรกที่ไ้ยาผู้ป่วยจะรู้สึกผิวเรียบขึ้น ในเดือนที่สาม จะเริ่มรู้สึกถึงการลดลงของริ้วรอย รอยกระจางลง ผลที่เด่นชัดในการรักษาจะอยู่ในช่วง 8 สัปดาห์ถึง 12 เดือนหลังจากนั้นควรมีการทาอย่างต่อเนื่องอย่างน้อยอาทิตย์ละ 2 หรือ 3 ครั้งไม่ควรใช้ tretinoin ครีม ในบริเวณหนังตาบนหรือในบริเวณ 1 เซนติเมตร ของ ciliar borber ของขอบตาล่าง ถ้า retinoids เข้ามาที่เยื่อบุตา จะทำให้เกิดเยื่อบุตาอักเสบ และควรใช้อย่างระมัดระวังในบริเวณคอ เพราะผู้ป่วยไม่สามารถจะทนยาได้ในบริเวณนี้ ถ้าผู้ป่วยรู้สึกว่ามีอาการคันและแห้ง ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ในบริเวณท้องแขนให้ทาอาทิตย์ละ 3 ครั้งการตอบสนองต่อยาต่อผู้ป่วยแต่ละคนจะไม่เท่ากัน ขึ้นอยู่ความรุนแรงของริ้วรอยและความเข้มข้นของยา และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม รวมถึงปัจจัยทางพันธุกรรม (Reze, Heh, Wendy & Soyun, 2007) ผู้ป่วยบางคนจะตอบสนองค่อนข้างดีและเร็ว บางรายตอบสนองค่อนข้างน้อย ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองภายในระยะเวลา 3 ถึง 4 เดือนแสดงว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยบางคนผลจะอยู่ได้นานเป็นเดือนบางคนเป็นปี และริ้วรอยและกระจะสามารถเกิดขึ้นมาอีกหลังจากนั้นหลายเดือน ดังนั้นการรักษาแบบต่อเนื่องจึงมีความสำคัญ อย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ถึง 3 ครั้งไปตลอดชีวิต ไม่ควรทา retinoids อย่างเดียวควรทา ร่วมกับ ครีมบำรุงและครีมกันแดด เพราะ retinoids จะทำให้ผิวแห้ง ครีมบำรุงควรทาตอนเช้า

เพื่อที่จะช่วยให้ความชุ่มชื้น และความสำคัญคือผู้ป่วยต้องใช้ครีมกันแดด เพื่อปกป้องภาวะแสงแดด ที่อาจจะทำลายผิวในช่วงระหว่างการใช้ยา

ผลข้างเคียงของยา retinoids ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม retinoids มักจะเกิดอาการคือ retinoids reaction ซึ่งลักษณะอาการที่พบคือผิวแดง ลอก คัน และปวดแสบปวดร้อนเหล่านี้เป็นอาการที่พบได้บ่อย ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในสัปดาห์แรกหลังจากนั้นผิวหนังจะค่อยปรับสภาพ และทนได้ ดังนั้นอาจใช้ 3% indomethacin เพิ่มไปใน retinoids ยา iso tretinoine จะระคายเคืองน้อยกว่า tretinoine ในบางรายอาจใช้ยา 1% hydrocortisone วันละ 2 ครั้งเพื่อลดอาการข้างเคียง ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทนยาได้ แม้จะลดความเข้มข้นลงแล้ว ควรให้ผู้ป่วยหยุดยา กลุ่ม tretinone มีหลายสูตร ทั้งในรูปครีม น้ำ เจล รูปแบบของยามีส่วนสำคัญในการเกิดการระคายเคือง เจลจะทำให้ผิวแห้งมากที่สุด รูปที่นิยมนำมาใช้มากที่สุดคือ ครีม (Allen & Bolxham, 1989)

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงระยะยาวของการใช้ยา ซึ่งสังเกตจากผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาผิวเป็นระยะเวลานาน วิตามิน A ในรูปของยาเกินทำให้เกิดสภาวะผิดปกติของบุตรในระหว่างการตั้งครรภ์ (Jick, S. S., Terries & Jick, H., 1993) โดยเฉพาะช่วงสัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ มีการศึกษาว่ายาน้อยกว่า 2% ที่จะถูกดูดซึมในแง่ของยาแต่ควรมีการศึกษา ต่อว่าการทายาจะมีผลต่อบุตรในครรภ์จริงหรือไม่ ในปัจจุบันจะเป็นการดีถ้าหลีกเลี่ยงการใช้ยาในสตรีที่ตั้งครรภ์อยู่

2.4 Argireline (synthetic hexapeptide)

Argireline เป็นกรดอะมิโน ที่มีฤทธิ์ในด้านการลดริ้วรอยที่ไม่เป็นอันตรายซึ่งการออกฤทธิ์ จะคล้าย โบทูลินัม ท็อกซิน ซึ่ง hexapeptide จะมีความปลอดภัยทางชีววิทยามากกว่าโบทูลินัมท็อกซิน ฉีด

โบทูลินัม ท็อกซิน ถูกนำมาใช้ในด้านวิทยาศาสตร์ความงามแต่เนื่องจากมีความเป็นพิษสูงจึงมีข้อจำกัดในการใช้ตัวยา hexapeptide หรือ argireline จึงถูกออกแบบมาเป็น โมเลกุลที่ไม่เป็นพิษ แทนยา โบทูลินัม ท็อกซิน ได้มีการทดลองใช้ 5-10% hexapeptide ในการรักษาเรื่องริ้วรอยพบว่า ริ้วรอยลดลง 30% ในช่วงเวลา 30 วัน

กลไกการออกฤทธิ์ พบว่า Argireline ขยับยั้ง Neurotransmitter ซึ่งออกฤทธิ์คล้ายกับ โบทูลินัม ท็อกซิน แต่ประสิทธิภาพยังน้อยกว่ายาโบทูลินัม ท็อกซิน โดย Argireline จะไปแย่งจับกับ Protein Complex ซึ่งถูกใช้ในการจับ แคลเซียม Dependent Exocytosis ซึ่งถูกเรียกว่า SNARE complex และในการทดลองไม่พบการเกิดพิษและการระคายเคืองปัญหาที่รุนแรงที่เกิดขึ้นนั้นเป็นสัญญาณ ของความชราที่

เพิ่มขึ้นรื้อรอยพบได้ทั้งบริเวณหน้าผาก รื้อรอยรอบดวงตา รื้อรอยรอบปากและรื้อรอยที่บริเวณคอ ขาด รื้อรอยจะใช้วิธีการ down-regulate muscle action ซึ่งยาจะไปลดการทำงานของระบบประสาทที่ไปควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อที่ออกฤทธิ์ตามกลไกนี้คือ โบทูลินัม ท็อกซิน ซึ่งจะไปยับยั้ง Ca-dependent neurotransmitter ที่หลั่งโดยตัวเซลล์ประสาท ซึ่งจะมีผลต่อการเกิด Cleave synaptic protein มีส่วนสำคัญในการควบคุม Neuronal exocytosis และมีผลจำเพาะต่อ vesicular protein VAMP และ membrane proteins syntaxin และ snap-25

Argireline จึงเป็นยาที่ได้ปรับปรุงการเรียงตัวของ peptide ที่เลียนแบบ synaptic protein snap-25 ปกติก่อนกล้ามเนื้อจะมีการหดตัวเมื่อกล้ามเนื้อได้รับ neurotransmitter ซึ่ง neurotransmitter ได้รับการปลดปล่อยจาก SNARE complex ซึ่งมีส่วนสำคัญในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทมีการจับตัวของโปรตีน VAMP, syntaxin และ snap-25 ซึ่งการจับตัวของสารเหล่านี้จะจับตัวเหมือนตะขอซึ่งจะเป็นตัวจับระหว่าง membrane กับ ถุงสารสื่อประสาทเพื่อที่จะปล่อยสาร neurotransmitter Argireline จะเลียนแบบ N-terminal ของ SNAP 25 ซึ่ง SNAP 25 เป็นส่วนจับสำคัญของ Snare complex ถ้า Argireline แย่งจับสารสื่อประสาทก็ไม่สามารถหลั่งออกมาได้กล้ามเนื้อจะไม่มีขบวนการหดตัวจึงทำให้ป้องกันการเกิดริ้วรอยได้ Argireline จะลดริ้วรอยบนใบหน้าโดยเฉพาะกล้ามเนื้อรอบดวงตาและหน้าผากได้มีการศึกษาผู้ป่วย อายุ 38 ปี ได้ทายา Argireline เป็นระยะเวลา 30 วันและได้ทำการวิเคราะห์ด้วย Silicon imprint โดยวันที่ 0, 15, 30 โดยใช้ laser scanning microscopy ผลพบว่าการลดลงของริ้วรอยอย่างมีนัยสำคัญทั้งด้านความลึกและความขรุขระของผิวหนังได้มีการศึกษาทดลองอาสาสมัครผู้หญิง 10 คน โดยใช้ 10% Argireline ทา 30 วัน ผลการตรวจพบว่าความลึกของริ้วรอยเฉลี่ยลดลง 27% มีการศึกษาผู้ป่วยผู้หญิง 14 คน ให้ทา 5% Argireline 28 วัน และตรวจ Silicon imprint รอบ ๆ ดวงตาผลการตรวจพบว่าความลึกของริ้วรอยโดยเฉลี่ยลดลง 16.26% โดยสรุป Argireline จะออกฤทธิ์เลียนแบบโบทูลินัม ท็อกซิน การทา Argireline จะมีผลในการลดริ้วรอยแม้ว่าจะสู้โบทูลินัม ท็อกซินไม่ได้แต่ก็ยังพบว่ามีประโยชน์อย่างมากโดยที่ผลทางพิษวิทยาไม่ปรากฏ Argireline ไม่มีผลที่ทำให้เกิดการระคายเคืองของผิวหนัง (Blanes-Mira, Clemente & Jodas, 2002)

2.5 matrixyl (palmitoyl pentapeptide)

palmitoyl pentapeptide 4 เป็นสารโมเลกุลเล็กประกอบด้วยกรดอะมิโนเรียงตัวกัน 5 ตัว และเชื่อมอยู่กับกรดไขมันเพื่อช่วยเป็นตัวทำละลายและดูดซึมสู่เซลล์ โครงสร้างของสารจะทำหน้าที่เป็น precursor ของ collagen type 1 นักวิจัยพบว่าเมื่อใส่ยาตัวนี้ลงใน cell fibroblast จะมีการ

กระตุ้นให้สร้างสารได้ผิวหนัง collagen เส้นใย elastin และ glucosaminoglycans ได้มีการศึกษาว่า การใช้ pentapeptide4 มีผลรักษาผิวหนังที่ถูกทำลายด้วยแสงแดดและยังนำมาใช้ในการรักษาริ้วรอย ได้ผลโดยไม่มีอาการข้างเคียง Palmitoyl pentapeptide 4 อาจจะพิจารณาใช้ในคนไข้ที่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ retinoids และกรดผลไม้

Matrixyl ทำหน้าที่เป็น Messenger Peptide สำหรับการซ่อมแซมส่วน Dermal Matrix Matrixyl เป็นสาร Hydroglycolic ประกอบด้วยโมเลกุลของ Lipopeptide Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser โมเลกุลเหล่านี้ จะกระตุ้นการทำงานของ Cell Fibroblast ที่ผิวหนังเพื่อทำให้มีการสร้าง extracellular matrix และ การสร้าง Collagen 1 และ Collagen 4 fibronectine และ glycosaminoglycans

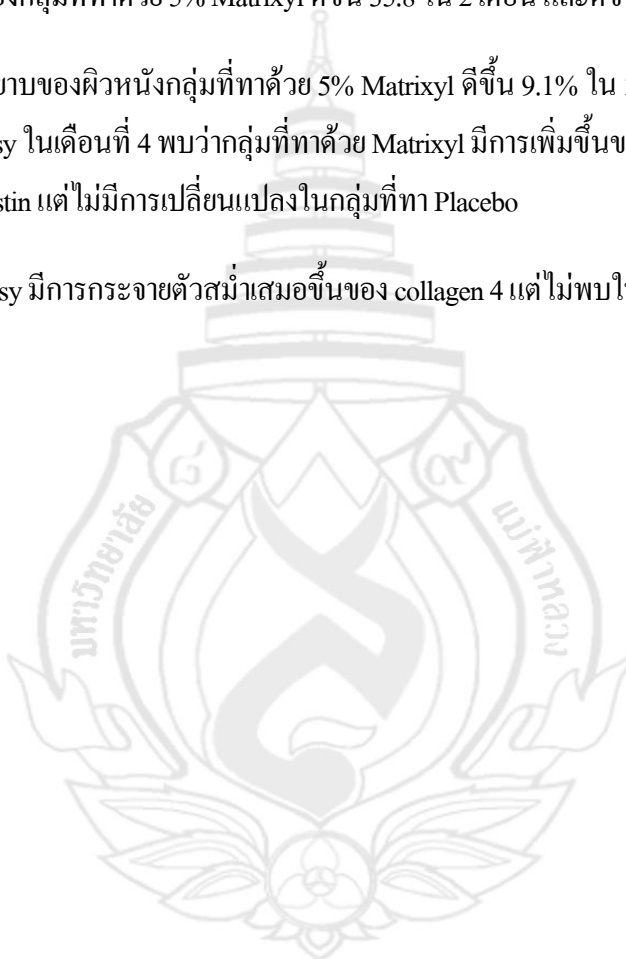
Matrixyl เป็นสารที่ผลิตขึ้นมาสำหรับรักษาริ้วรอย ซึ่งนำมาใช้แทน retinol และ vitamin C (Naomi, 2000) ซ่อมแซมส่วนของ matrix และ epidermal – dermal junction ในการลดริ้วรอยและ ช่วยในขบวนการหายของแผลและขบวนการ gene expression ประโยชน์ของ Matrixyl ยังนำมาใช้ในการป้องกันริ้วรอยและถนอมผิวหนังรอบดวงตา มีการทดลองในหลอดทดลองยืนยันว่า Matrixyl ช่วยกระตุ้น Collagen 1 Collagen 3 และ Fibronectin และกระตุ้นขบวนการ neosynthesis โดยการกระตุ้นการสร้าง Collagen 4 บน Fibroblast ที่เจริญเต็มวัยและกระตุ้นการสร้าง glycosaminoglycans รวมถึงยังกระตุ้น gene 16 ตัว ในส่วนกระบวนการหายของแผลได้มีการศึกษาในคนโดยวิธี image analysis และ profilometry ระยะเวลาในการรักษา 6 เดือน พบว่าเมื่อนำ Matrixyl ศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่ม Placebo โดยใช้อาสาสมัคร 25 คน ทายาครึ่งหน้าด้วย 3% Matrixyl และอีกครึ่งหน้าด้วย Placebo และวิเคราะห์โดยวิธี profilometry พบว่า เมื่อเทียบกับ Placebo แล้วความลึกของริ้วรอย ลดลง 21.6% ความหยาบของผิวหนังลดลง 24.4% พื้นที่ผิวของ ริ้วรอยลดลง 67.8% มีการทดลองเปรียบเทียบ 3% Matrixyl กับ Vitamin C โดยวิธี image analysis และ profilometry พบว่า ทดลอง ในผู้ป่วย 10 คน ให้ทาครีม 3% Matrixyl ครึ่งหน้าเปรียบเทียบกับ 5% Vitamin C ครึ่งหน้าผล ปรากฏดังนี้ ความลึกของริ้วรอยดีขึ้น 21.8% เมื่อเทียบกับ Vitamin C ความหยาบของผิวหนังดีขึ้น 13.5% เมื่อเทียบกับ Vitamin C ปริมาณริ้วรอยดีขึ้น 24.4% เมื่อเทียบกับ Vitamin C และ พื้นที่ผิวของ ริ้วรอยดีขึ้น 49.3%เมื่อเทียบกับ Vitamin C ได้มีการทดลองอีกการทดลองโดยศึกษาวิธี profilometry และ image analysis ของยา 4% Matrixyl เปรียบเทียบกับ Retinol เป็นระยะเวลา 2-4 เดือนโดยใช้ อาสาสมัคร 16 คน โดยให้ทาครีมอย่างละครึ่งหน้า โดยทา 2 เดือนแรกให้ทาวนละครั้ง 2 เดือนถัดมา ให้ทา วันละ 2 ครั้งทีบริเวณหน้าผากผลปรากฏว่า ข้างที่ทาด้วย Matrixyl 4% เป็นระยะเวลา 2 เดือน ริ้วรอยที่หน้าผากลดลง 26.67% เมื่อเทียบกับทา Retinol ลดลง 20% ศึกษาต่อเป็นระยะเวลา 4 เดือน ทาด้วย Matrixyl 4% ผลริ้วรอยลดลง 31.11% เมื่อเทียบกับทา Retinol 4 เดือนลดลง 28.89%

สรุปว่า Efficacy ในการลดริ้วรอยของยา Matrixyl ออกฤทธิ์ ได้เร็วกว่า Retinol ได้มีการศึกษา งานวิจัยในคนของ Professor REVUZ จากโรงพยาบาล Mondor โดยใช้ผู้ป่วย 30 คนแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ทาครีม 5% Matrixyl 1 กลุ่ม และอีกกลุ่มทาด้วย Placebo ใช้การวิเคราะห์โดย profilometry ในเดือนที่ 0, 2, 4 และได้ทำการ biopsy ในผู้ป่วย 12 คน ผลการทดลองเป็นดังนี้

ความลึกของริ้วรอยกลุ่มที่ทา 5% Matrixyl ดีขึ้น 24.4% ใน 2 เดือน และ 26.8% ใน 4 เดือน ปริมาณริ้วรอยของกลุ่มที่ทาด้วย 5% Matrixyl ดีขึ้น 35.8 ใน 2 เดือน และดีขึ้น 36.8% ใน 4 เดือน

ความหนาของผิวหนังกลุ่มที่ทาด้วย 5% Matrixyl ดีขึ้น 9.1% ใน 2 เดือน และดีขึ้น 12.8% ใน 4 เดือน ผล biopsy ในเดือนที่ 4 พบว่ากลุ่มที่ทาด้วย Matrixyl มีการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นและความลึกของ Fiber elastin แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ทา Placebo

ผล biopsy มีการกระจายตัวสม่ำเสมอขึ้นของ collagen 4 แต่ไม่พบในกลุ่มที่ทาด้วย Placebo



บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 วิธีการวิจัย

3.1.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ที่มารับการรักษาเรื่องริ้วรอยที่โรงพยาบาลแม่ฟ้าหลวงกรุงเทพมหานคร จำนวน 30 คน

3.1.2 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

3.1.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. เป็นคนไทยมีริ้วรอยบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้วอายุ 35-70 ปี
2. ไม่มีประวัติใช้ยาทา retinoid บริเวณหน้าผากหรือ ทานยา retinoid มาก่อนการวิจัย 1 เดือน
3. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด

3.1.2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกรับการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอาการความเจ็บป่วยหรือโรคประจำตัวที่ส่งผลให้เกิดรอยเหี่ยวย่นแห่งวัย ความยืดหยุ่นของผิวหนังผิดปกติ เช่น Cutis laxa, morphea บริเวณตำแหน่งที่ใช้วัดเป็นต้น
2. ตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร
3. มีความจำเป็นต้องยาในกลุ่ม retinoid ทั้งชนิดกินหรือทา
4. ผู้ป่วยแพ้ครีม tretinoin
5. ผู้ป่วยแพ้ครีม argirine with matrixyl
6. ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา ถ้าระหว่างเข้าร่วมการศึกษากินยาในกลุ่ม retinoid, ทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับการลดรอยเหี่ยวย่นบนใบหน้า เช่น ฉีด botulinum toxin A ใช้ครีมบำรุงอื่นลดรอยเหี่ยวย่นบนหน้าผาก หรือขาดการทาทาที่ผู้วิจัยกำหนด 2 สัปดาห์ขึ้นไป

3.1.2.3 เกณฑ์การให้อาสาสมัครเลิกจากการศึกษาวิจัย (discontinuation criteria)

1. มีอาการแพ้ยาที่รุนแรงระหว่างที่ได้รับการรักษา
2. ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้
3. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาตามโครงการได้

3.1.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- 3.1.3.1 ยา 0.05 % retinoic acid gel
- 3.1.3.2 ยาที่มีส่วนผสมระหว่าง 3 % argilerine with matrixyl
- 3.1.3.3 เอกสารประเมินความพึงพอใจ
- 3.1.3.4 เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนการวิจัย
- 3.1.3.5 ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการ
- 3.1.3.6 ใบซักประวัติและตรวจร่างกาย
- 3.1.3.7 กล้องถ่ายรูป sony dsc-t70
- 3.1.3.8 เครื่องมือ visioscan

3.1.4 การเก็บรวบรวมข้อมูลและขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

3.1.4.1 คัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจากขนาดตัวอย่างดังนี้

ขนาดตัวอย่าง (sample size determination) เป็นการศึกษาทำในผู้ป่วยประมาณ 30 คน โดยจะดึงข้อมูล 5 คนมาทำ pilot study เพื่อคำนวณหาขนาดตัวอย่าง

ตัวอย่าง โดยใช้สูตร $n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2 / d^2$, $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$, $d = | \text{mean1} - \text{mean2} |$,

σ = ค่าความแปรปรวนของผลต่าง 2 กลุ่ม

3.1.4.2 จัดแจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

3.1.4.3 ซักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล

3.1.4.4 กำหนดด้านหน้าผากในการทายา A or B ทายาที่หน้าผากอย่างละครึ่งหน้าผาก ทาปริมาณครึ่งละ 0.5 กรัม วันละ 1 ครั้งก่อนนอน (ปริมาณยา 0.5 กรัมจะประมาณ 1 ข้อนิ้วส่วนปลาย (finger tip))

3.1.4.5 เนื่อครีมยาจะเหมือนกัน

3.1.4.6 ผู้ป่วยทุกคนจะไม่สามารถใช้ครีมทาอื่นได้ นอกจากจะได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำการวิจัย

3.1.4.7 การประเมินทางคลินิกมีดังนี้ รอยเหี่ยวย่น (wrinkle) โดยใช้ semiquantitative scale จาก 0-4 (0=none; 1=mild; 2=moderate; 3=moderately severe, 4=severe) ประเมินทุกเดือนในพื้นที่ขนาด 3x5 เซนติเมตร โดยใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่านกึ่งกลางของคิ้ว และเส้นสมมุติแนวนอนที่ลากผ่านจุดกลางระหว่างคิ้วและไรผม โดยให้ศีรษะตั้งตรงกับลำตัว

3.1.4.8 วัดความลึกของรอยเหี่ยวย่น และความหยาบด้วยเครื่อง visiometer ใช้จุดตรงกลางที่ตั้งฉากกับเส้นสมมุติที่ลากผ่านกึ่งกลางของคิ้ว และ เส้นสมมุติแนวนอนที่ลากผ่านจุดกลางระหว่างคิ้วกับไรผมโดยศีรษะตั้งตรงกับลำตัว วัดที่ก่อน 1, 2 และ 3 เดือน หลังการใช้ยา

Visiometer (visioscan VC 98) เป็นเครื่องมือที่สามารถวัดค่าที่ใช้อ้างอิงถึงความลึกของริ้วรอยได้โดยตรง เครื่องมือนี้ประกอบด้วย video sensor chip ชนิดพิเศษที่มีกำลังขยายสูงมากโดยใช้ UVA เป็นแหล่งแสง ซึ่งอยู่ในกล่องพลาสติกเล็ก โดยในกล่องพลาสติกประกอบด้วย halogenated lamp ซึ่งมีแสง halogen 2 ชนิด อยู่ในทิศตรงกันข้ามกันที่ช่วยให้ความสว่างแก่ผิวหนังทั่วถึง แสงนี้ได้ตัดการสะท้อนของแสงที่ไม่ต้องการออกไป ทำให้ได้ภาพที่คมชัดของผิวหนัง หลังจากนั้น CCD camera จะถ่ายภาพของผิวหนังไว้ หลักการของ visioscan VC 98 คือความเข้มของแสงที่ความกว้างและความลึกต่างกันจะไม่เท่ากัน หลังจากแสงกระทบพื้นผิว CCD camera จะรับแสงที่สะท้อนออกมาแล้วนำไปแปลเป็นความกว้างและความลึกโดยมีหน่วยเป็นดัชนี (index)

Visioscan VC 98 ถูกนำมาเชื่อมกับเครื่องคอมพิวเตอร์ซึ่งใช้ image digitalization unit 256 gray level โดย 0 คือสีดำ และ 225 คือสีขาว ภาพที่เกิดขึ้นสามารถแสดงออกมาเป็นรูปพื้นผิวได้ หลังจากนั้นจะใช้ SELS program (surface evaluation of living skin) เพื่อการคำนวณ surface parameter เพื่อนำไปคำนวณค่าตัวแปรต่าง ๆ ต่อไป (Tobias, Walter & Peter, 1999)

Skin wrinkle (SE w) เป็นค่าที่คำนวณจากอัตราส่วนค่าเฉลี่ยของริ้วรอยของความกว้างและจำนวนในแนวนอนและแนวตั้ง

Skin roughness (SE r) เป็นค่าที่คำนวณจากค่าจุดดำจากการสะท้อน (dark pixels)

ค่าตัวแปรเหล่านี้ได้ถูกศึกษาในหลายการศึกษา เพื่อให้ได้ค่าที่เหมาะสมสำหรับการใช้ประเมิน skin surface และ ในงานวิจัยนี้ได้ใช้ program นี้ได้คำนวณค่าต่าง ๆ โดยใช้ค่าเฉลี่ย

จากการรูปถ่ายที่ถ่ายติดต่อกัน 3 รูปต่อเนื่องกันในบริเวณเดียวกัน เครื่องมือนี้มี reproducibility function คือวัดกี่ครั้งก็ได้ค่าใกล้เคียงกัน เครื่องมือนี้มีข้อดีคือ

1. สามารถทำการวัดบนผิวหนังได้โดยตรง โดยไม่ต้องใช้ skin replica แบบเครื่องรุ่นเดิมซึ่งมีความยุ่งยากในการเตรียม silicon และค่าใช้จ่ายสูง

2. สามารถเก็บข้อมูลไว้ใน database และนำมาวิเคราะห์ที่หลังได้โดยค่าตัวแปรต่าง ๆ สามารถคำนวณได้ในเวลาเดียวกันซึ่งไม่เสียเวลา
3. สามารถพิมพ์ข้อมูลออกมาได้
4. สามารถสร้างเป็นภาพ 3 มิติได้ในเวลา 2-3 วินาที



ภาพที่ 3.1 เครื่อง Visioscan VC 98

- 3.1.4.9 ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยจากผลการรักษาหลังการใช้ยาโดย
- 3.1.4.10 ประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง ดูจากรูปถ่ายที่ก่อนและ 3 เดือนหลังการใช้ยา
- 3.1.4.11 เกณฑ์การหยุดใช้ยา คือ มีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นจากยา, มีการระคาย
บริเวณที่ทายา

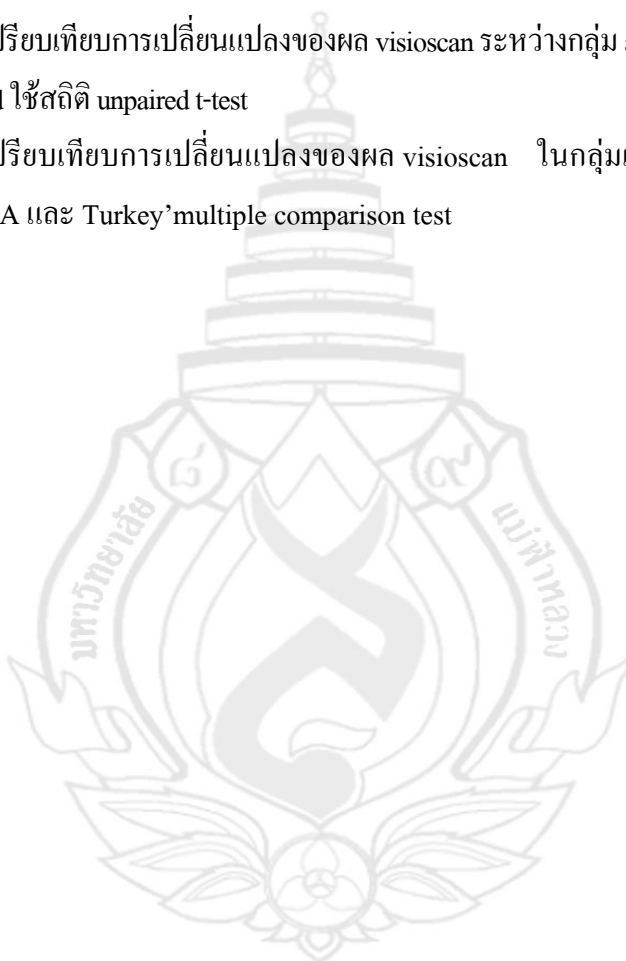
3.2 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.2.1 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ wrinkle assessment scale ระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl กับกลุ่ม retinoic acid ใช้สถิติ Mann - Whitney U test

3.2.2 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ wrinkle assessment scale ในกลุ่มเดียวกัน แต่คนละเดือน ใช้สถิติ Friedman test และ Dunn's multiple comparison test

3.2.3 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของผล visioscan ระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl กับกลุ่ม retinoic acid ใช้สถิติ unpaired t-test

3.2.4 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของผล visioscan ในกลุ่มเดียวกันใช้สถิติ repeated measure ANOVA และ Turkey's multiple comparison test



บทที่ 4

ผลวิจัย

ลักษณะ โดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 4.1 จำนวนและร้อยละของข้อมูลทั่วไปเชิงคุณภาพของผู้เข้าร่วมวิจัย

	จำนวน(N=30)	เปอร์เซ็นต์
เพศ		
-หญิง	30	100
อายุเฉลี่ย (ปี)	47.6 (min= 39, max=65)	
การสัมผัสแสงแดด		
- น้อย	15	50
- ปานกลาง	15	50
- มาก	0	0
ครีมกันแดด		
- ใช่	20	66.6
- ใช่บางครั้ง	10	33.3
- ไม่ใช่	0	0
ความรุนแรงของ wrinkle		
- None (0)		
- Mild (1)	2	6.66
- Moderate (2)	20	66.66
ความรุนแรงของ wrinkle		
- Moderately severe (3)	8	26.66
- Severe (4)		

งานวิจัยนี้ได้ทำ pilot study 5 คนเพื่อนำข้อมูลมาคำนวณหาขนาดตัวอย่าง จากการคำนวณต้องการจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยจากการวัด visioscan บริเวณหน้าผาก อย่างน้อย 16 คน จากการวัด visioscan บริเวณรอยขมวดคิ้ว 29 คน ในงานวิจัยนี้ได้มีผู้เข้าร่วมวิจัย 30 คน

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ argilerine with matrixyl บริเวณหน้าผาก

คนที่	เดือนที่				คะแนน เดือนที่ 3 – เดือนที่ 0
	0	1	2	3	
1	3	3	2	2	-1
2	3	3	2	2	-1
3	3	3	2	2	-1
4	3	3	2	2	-1
5	4	3	2	2	-2
6	3	3	2	2	-1
7	4	3	2	2	-2
8	3	3	2	2	-1
9	3	3	2	2	-1
10	3	3	3	2	-1
11	3	3	2	2	-1
12	2	2	2	2	0
13	2	2	2	2	0
14	3	3	2	2	-1
15	3	3	2	2	-1
16	3	3	2	2	-1
17	4	3	3	2	-2
18	4	3	3	2	-2
19	4	3	3	2	-2
20	3	3	2	2	-1

ตารางที่ 4.2 (ต่อ)

คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่ 3-เดือนที่ 1
	0	1	2	3	
21	3	3	2	2	-1
22	3	2	2	2	-1
23	3	3	2	2	-1
24	4	3	3	2	-2
25	3	3	2	2	-1
26	3	3	2	2	-1
27	3	3	2	2	-1
28	4	3	3	2	-2
29	4	3	3	2	-2
30	3	3	2	2	-1

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้
Retinoic acid บริเวณหน้าผาก

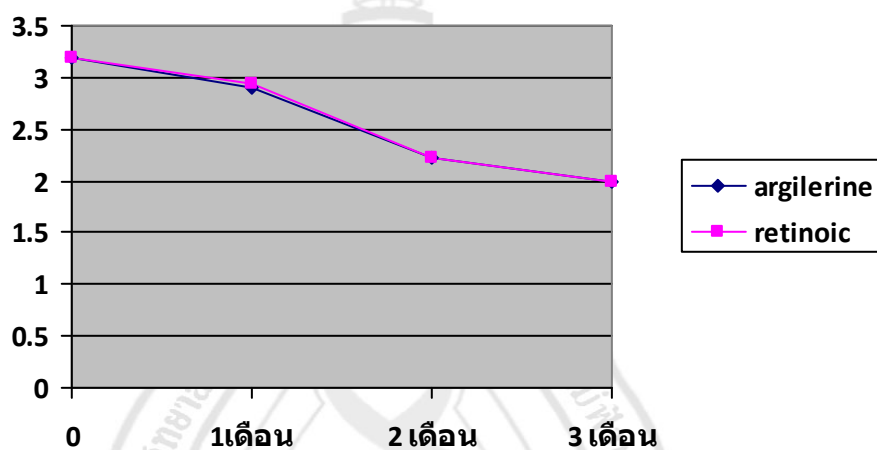
คนที่	เดือนที่				เดือนที่3-เดือนที่0
	0	1	2	3	
1	3	3	2	2	-1
2	3	3	2	2	-1
3	3	3	2	2	-1
4	3	3	2	2	-1
5	4	3	2	2	-2
6	3	3	2	2	-1
7	4	3	2	2	-2
8	3	3	2	2	-1
9	3	3	2	2	-1

ตารางที่ 4.3 (ต่อ)

คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
10	3	3	3	2	-1
11	3	3	2	2	-1
12	2	2	2	2	0
13	2	2	2	2	0
14	3	3	3	2	-1
15	3	3	2	2	-1
16	3	3	2	2	-1
17	4	3	3	2	-2
18	4	3	3	2	-2
19	4	3	3	2	-2
20	3	3	2	2	-1
21	3	3	2	2	-1
22	3	3	2	2	-1
23	3	3	2	2	-1
24	4	3	2	2	-2
25	3	3	2	2	-1
26	3	3	2	2	-1
27	3	3	2	2	-1
28	4	3	3	2	-2
29	4	3	3	2	-2
30	3	3	2	2	-1

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณหน้าผากทางคลินิก เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
argilerine	3.2	2.9	2.233	2	-1.2
retinoic	3.2	2.933	2.233	2	-1.2



ภาพที่ 4.1 ค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณหน้าผาก ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในการประเมิน wrinkle บริเวณหน้าผากทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, และ 2 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

เดือนที่	กลุ่ม Argilerine		กลุ่ม Retinoic	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
	(คะแนน)	(คะแนน)	(คะแนน)	(คะแนน)
0	3.2	0.5509	3.2	0.5509
1	3.2	0.3051	2.933	0.2537
2	2.233	0.4302	2.233	0.4302

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงรอยเหี่ยวย่นบริเวณหน้าผาก ระหว่างกลุ่ม argireline with matrixyl และ retinoic โดยใช้ Mann Whitney U test

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม	p-value
argireline with matrixyl กับ retinoic	Sig.(2-tailed)
เดือนที่ 0	0.9929
เดือนที่ 1	0.6543
เดือนที่ 2	0.992

จากผลการเปลี่ยนแปลงของ wrinkle ทางคลินิกจาก wrinkle score ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินทางคลินิกที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ argireline ที่ทาบริเวณหน้าผากพบว่ามี ความแตกต่างกันทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.9929$) ในเดือนที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบ ผลต่างก่อนและหลังใช้ยา ระหว่างกลุ่ม argireline with matrixyl และ retinoic acid หลังใช้ยาเดือนที่ 2 คำนวณทางสถิติโดยวิธี Mann whitney test พบว่ากลุ่ม argireline with matrixyl ลด wrinkle ได้พอกัน กับกลุ่ม retinoic acid มีความแตกต่างกัน อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า $p=0.992$) และเปรียบเทียบที่ เดือนที่ 3 ซึ่งผลที่ได้จากข้อมูลค่าที่ได้ทั้ง 2 ค่าจากกลุ่มที่ได้ argireline with matrixyl และกลุ่ม retinoic acid เท่ากันจึงแปลผลได้ว่าเดือนที่ 3 ไม่มีผลแตกต่างกันทางสถิติ จากการศึกษาเทียบกันในแต่ละเดือน ของการใช้ยา กลุ่ม argireline with matrixyl จากค่าสถิติที่ใช้คือ Friedman test และDunn's multiple comparison test เทียบระหว่างเดือนที่ 1 กับเดือนที่ 0 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 2 กับเดือนที่ 0 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 3 กับเดือนที่ 0 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 2 กับเดือนที่ 1 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 3 กับเดือนที่ 1 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 3 กับเดือนที่ 2 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปกลุ่มที่ได้ยา argireline with matrixyl จะเริ่มเห็นผลชัดเจนตั้งแต่เดือนที่ 2 เป็นต้นไป

การศึกษาวงสถิติเทียบกันในแต่ละเดือนของกลุ่มที่ได้ retinoic acid โดยใช้วิธีทางสถิติคือ Friedman test และ Dunn's Multiple comparison test พบว่า

เทียบระหว่างเดือนที่ 1 กับเดือนที่ 0 พบว่า ผลไม่ดีขึ้น

เทียบระหว่างเดือนที่ 2 กับเดือนที่ 0 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 3 กับเดือนที่ 0 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 2 กับเดือนที่ 1 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 3 กับเดือนที่ 1 พบว่า ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เทียบระหว่างเดือนที่ 3 กับเดือนที่ 2 พบว่า ผลไม่แตกต่างทางสถิติ

สรุปว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา retinoic acid ผลริ้วรอยเริ่มเห็นผลชัดตั้งแต่เดือนที่ 2 และช่วงของเดือนที่ 2 และเดือนที่ 3 ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2, และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ argilerine with matrixyl บริเวณรอยขมวดคิ้ว

คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
1	3	3	2	2	-1
2	3	3	2	2	-1
3	3	3	2	2	-1
4	3	3	2	2	-1
5	4	3	2	2	-2
6	3	3	2	2	-1
7	4	3	2	2	-2
8	3	3	2	2	-1
9	3	3	2	2	-1
10	3	3	3	2	-1
11	3	3	2	2	-1
12	2	2	2	2	0
13	2	2	2	2	0
14	3	3	2	2	-1
15	3	3	2	2	-1
16	3	3	2	2	-1
17	4	3	3	2	-2
18	4	3	3	2	-2

ตารางที่ 4.7 (ต่อ)

คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
19	4	3	3	2	-2
20	3	3	2	2	-1
21	3	3	2	2	-1
22	3	2	2	2	-1
23	3	3	2	2	-1
24	4	3	3	2	-2
25	3	3	2	2	-1
26	3	3	2	2	-1
27	3	3	2	2	-1
28	4	3	3	2	-2
29	4	3	3	2	-2
30	3	3	2	2	-1

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลการประเมิน wrinkle ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ retinoic acid บริเวณรอยขมวดคิ้ว

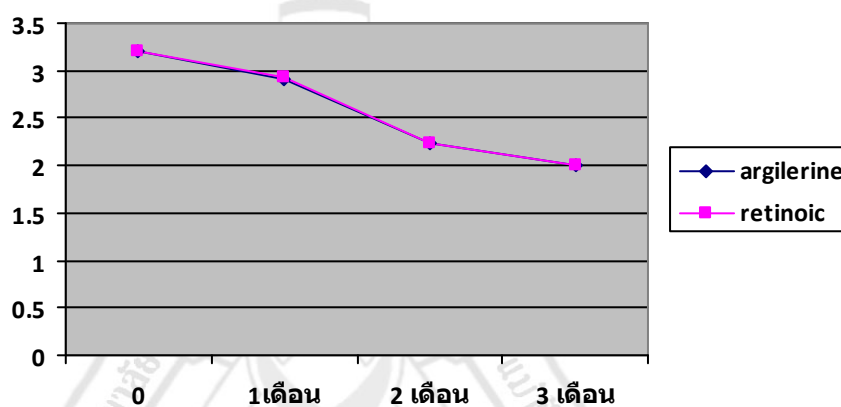
คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
1	3	3	2	2	-1
2	3	3	2	2	-1
3	3	3	2	2	-1
4	3	3	2	2	-1
5	4	3	2	2	-2
6	3	3	2	2	-1
7	4	3	2	2	-2

ตารางที่ 4.8 (ต่อ)

คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
8	3	3	2	2	-1
9	3	3	2	2	-1
10	3	3	3	2	-1
11	3	3	2	2	-1
12	2	2	2	2	0
13	2	2	2	2	0
14	3	3	3	2	-1
15	3	3	2	2	-1
16	3	3	2	2	-1
17	4	3	3	2	-2
18	4	3	3	2	-2
19	4	3	3	2	-2
20	3	3	2	2	-1
21	3	3	2	2	-1
22	3	3	2	2	-1
23	3	3	2	2	-1
24	4	3	2	2	-2
27	3	3	2	2	-1
28	4	3	3	2	-2
29	4	3	3	2	-2
30	3	3	2	2	-1

ตารางที่ 4.9 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณ glabella ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่				เดือนที่3 – เดือนที่1
	0	1	2	3	
argilerine	3.2	2.9	2.233	2	-1.2
retinoic	3.2	2.933	2.233	2	-1.2



ภาพที่ 4.2 ค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณหว่างคิ้วทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ตารางที่ 4.10 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานในการประเมิน wrinkle บริเวณ glabella ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

เดือนที่	กลุ่ม Argilerine		กลุ่ม Retinoic	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน
	(คะแนน)	มาตรฐาน (คะแนน)	(คะแนน)	มาตรฐาน (คะแนน)
0	3.2	0.5509	3.2	0.5509
1	2.9	0.3051	2.933	0.2537
2	2.233	0.4302	2.233	0.4302
3	2	0	2	0

ตารางที่ 4.11 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบ wrinkle ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Mann Whitney test

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม	p-value
argireline with matrixyl กับ retinoic	Sig.(2-tailed)
เดือนที่ 0	0.9929
เดือนที่ 1	0.6543
เดือนที่ 2	0.992

ผู้ป่วยที่มีริ้วรอยบริเวณขมวดคิ้วผลจากการทายา argireline with matrixyl ค่าเฉลี่ยริ้วรอยลดลงจากเดือนที่ 0 ได้ค่าเฉลี่ย 3.2 ± 0.5509 เดือนที่ 1 ค่าเฉลี่ย 2.9 ± 0.3051 เดือนที่ 2 ค่าเฉลี่ย 2.233 ± 0.4302 เดือนที่ 3 ค่าเฉลี่ย 2 ± 0

ข้อมูลสรุปการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม argireline with matrixyl และกลุ่ม retinoic acid ที่ได้ทายาที่บริเวณรอยขมวดคิ้วได้ใช้สถิติ Mann Whitney test ซึ่งเป็น unpaired t-test สำหรับข้อมูล non-parametric

ผลเดือนที่ 0 ค่า $p = 0.9929$ ผล ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเดือนที่ 1 ค่า $p = 0.6543$ ผล ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเดือนที่ 2 ค่า $p = 0.992$ ผล ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเดือนที่ 3 ค่า p คำนวณไม่ได้เนื่องจากข้อมูลค่าที่ได้เหมือนกันเลย ไม่มีความแตกต่าง

เมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยที่ได้ argireline with matrixyl ซึ่งเปรียบเทียบค่าที่ได้แต่ละเดือนโดยใช้วิธีการทางสถิติ Friedman test และ Dunn's multiple comparison test ซึ่งเป็น repeated measure ANOVA สำหรับข้อมูล non-parametric ผลที่ได้ดังนี้

ผลเทียบระหว่างเดือนที่ 0 กับเดือนที่ 1 ไม่มีความแตกต่าง

ผลเทียบระหว่างเดือนที่ 0 กับเดือนที่ 2 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเทียบระหว่างเดือนที่ 0 กับเดือนที่ 3 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเทียบระหว่างเดือนที่ 1 กับเดือนที่ 2 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเทียบระหว่างเดือนที่ 1 กับเดือนที่ 3 พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเทียบระหว่างเดือนที่ 2 กับเดือนที่ 3 พบว่าไม่แตกต่าง

สรุป ผู้ป่วยริ้วรอยบริเวณหน้าผากที่ได้ยา argireline เริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงริ้วรอยชัดเจนขึ้นในเดือนที่ 2 และถ้าเทียบระหว่างเดือนที่ 2 กับเดือนที่ 3 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของการใช้ยา retinoic acid ในการรักษารอยขมวดคิ้ว ใช้การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Friedman test ซึ่งเป็น repeated measure ANOVA สำหรับข้อมูลที่เป็น non-parametric และใช้สถิติ Dunn's multiple comparison test เปรียบเทียบแต่ละเดือนโดยผลที่ได้เป็นดังนี้

ผลเปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 กับเดือนที่ 1 ไม่แตกต่าง

ผลเปรียบเทียบเดือนที่ 0 กับเดือนที่ 2 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเปรียบเทียบเดือนที่ 0 กับเดือนที่ 3 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเปรียบเทียบเดือนที่ 1 กับเดือนที่ 2 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเปรียบเทียบเดือนที่ 1 กับเดือนที่ 3 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเปรียบเทียบเดือนที่ 2 กับเดือนที่ 3 ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผู้ป่วยรักษาริ้วรอยบริเวณรอยขมวดคิ้วด้วยยา retinoic acid จะเริ่มเห็นผลชัดเจนหลังเดือนที่ 2 และช่วงเดือนที่ 2 และเดือนที่ 3 เปลี่ยนแปลงไม่ต่าง

ตารางที่ 4.12 ข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2, และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ Argilerine with matrixyl บริเวณหน้าผาก

คนที่	เดือนที่				เดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
1	50.38	44.54	36.24	33.54	-23.16
2	52.76	39.80	38.72	35.11	-17.65
3	51.82	38.53	36.84	35.65	-16.17
4	45.95	41.05	38.37	36.75	-9.2
5	50.65	47.06	44.28	42.38	-8.27
6	55.44	42.25	40.26	39.88	-15.56
7	49.29	44.92	41.53	40.53	-8.76
8	46.85	47.80	45.09	45.38	-1.47
9	40.78	40.62	39.39	38.72	-2.06

ตารางที่ 4.12 (ต่อ)

คนที่	เดือนที่				เดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
10	48.13	43.08	38.69	38.37	-9.76
11	50.16	37.63	41.39	39.62	-10.54
12	43.95	39.90	41.53	37.83	-6.12
13	47.27	42.96	40.83	35.48	-11.79
14	47.72	42.55	38.09	37.12	-10.60
15	51.49	46.78	40.38	39.04	-12.45
16	45.43	40.71	37.47	34.98	-10.45
17	56.56	41.30	37.89	35.79	-20.77
18	51.05	49.56	38.16	38.54	-12.51
19	58.50	38.49	36.47	36.27	-22.23
20	49.12	40.78	37.96	34.94	-14.18
21	43.03	43.00	39.62	37.46	-5.57
22	44.91	41.98	39.42	38.37	-6.54
23	48.85	43.68	38.99	37.32	-11.53
24	50.67	43.12	43.75	37.86	-12.81
25	46.31	43.12	40.04	38.30	-8.01
26	45.27	41.95	36.54	35.25	-10.02
27	48.82	45.02	37.87	34.09	-14.73
28	53.51	45.88	42.18	37.96	-15.55
29	50.42	48.61	43.63	40.24	-10.18
30	50.92	39.42	36.84	34.70	-16.22

ตารางที่ 4.13 ข้อมูล Wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้
Retinoic acid บริเวณหน้าผาก

คนที่	เดือนที่				เดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
1	54.20	49.34	36.89	41.56	-12.64
2	49.62	39.79	37.52	35.50	-14.12
3	49.86	39.67	36.97	35.53	-14.33
4	45.67	41.74	38.38	36.63	- 9.04
5	51.37	47.56	46.32	42.35	- 9.02
6	55.65	42.56	38.51	38.60	-17.05
7	50.13	47.07	44.10	40.76	- 9.37
8	47.24	48.74	46.43	46.31	- 0.93
9	41.79	38.80	34.85	35.48	- 6.31
10	48.28	43.60	38.67	33.36	-14.92
11	51.57	37.23	39.16	37.09	-14.48
12	42.80	40.69	39.24	37.82	- 4.98
13	46.68	40.17	37.69	37.27	- 9.41
14	47.07	42.30	38.12	37.93	- 9.14
15	51.69	45.34	37.41	37.81	-13.88
16	45.59	40.40	36.92	35.90	- 9.69
18	53.24	44.10	36.36	35.68	-17.56
19	55.51	38.27	36.17	36.17	-19.34
20	50.56	41.06	36.61	34.62	-15.94
21	43.45	43.00	39.98	41.00	- 2.45
22	46.56	43.66	38.61	37.69	- 8.87
23	52.04	45.48	37.81	38.71	-13.33
24	53.46	48.55	40.43	40.76	-12.7
25	47.43	46.06	40.57	36.93	-10.5

ตารางที่ 4.13 (ต่อ)

คนที่	เดือนที่				เดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
26	44.78	41.63	37.83	36.47	- 8.31
27	47.97	44.69	35.72	34.20	-13.77
28	49.00	46.89	43.05	35.03	-13.97
29	50.91	46.64	43.78	41.51	- 9.40
30	49.34	39.32	36.99	35.09	-14.25

ตารางที่ 4.14 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Wrinkle บริเวณหน้าผาก ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของ ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

ค่าเฉลี่ยกลุ่ม	เดือนที่				เดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
Argilerine	49.2	42.87	39.62	37.58	-11.62
Retinoic acid	49.28	43.1	38.97	37.64	-11.64

ตารางที่ 4.15 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ wrinkle บริเวณหน้าผากที่วัดจาก visioscan ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

เดือนที่	กลุ่ม Argilerine		กลุ่ม Retinoic	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน
	(คะแนน)	มาตรฐาน (คะแนน)	(คะแนน)	มาตรฐาน (คะแนน)
0	49.2	3.956	49.28	0.6842
1	42.87	3.074	43.1	0.6349
2	39.62	2.438	38.97	0.5438
3	37.58	2.57	37.64	0.53

ตารางที่ 4.16 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่า wrinkle บริเวณหน้าผาก ที่วัดได้จากเครื่อง visioscan ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Unpaired t test

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม	p-value
argilerine with matrixyl กับ retinoic	Sig.(2-tailed)
เดือนที่ 0	0.9327
เดือนที่ 1	0.7876
เดือนที่ 2	0.3598
เดือนที่ 3	0.9376

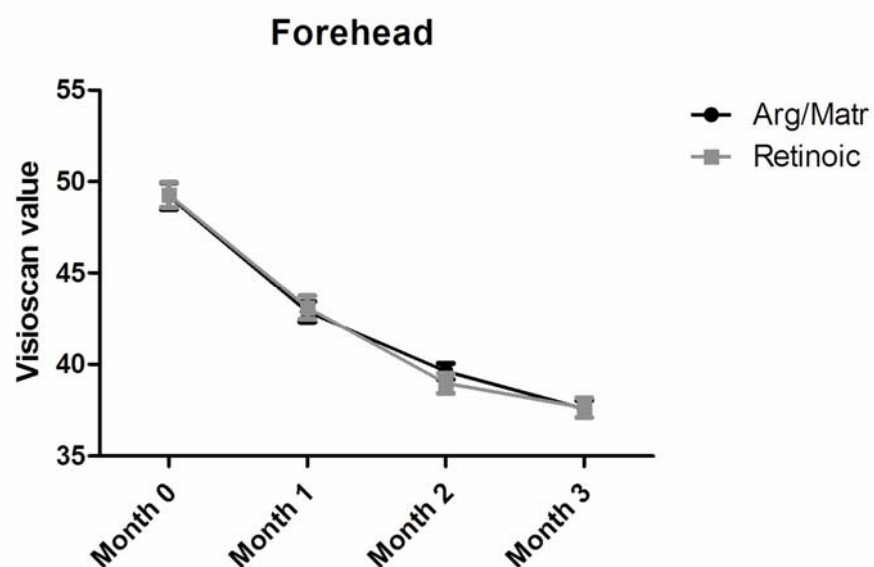
จากข้อมูลดังกล่าวเปรียบเทียบผล visioscan บริเวณริ้วรอยที่หน้าผากของผู้ป่วยที่ได้รับยา matrixyl with argireline พบว่าค่าเฉลี่ยริ้วรอยลดลงจากเดือนที่ 0 ค่าเฉลี่ย = 9.2 ค่าเฉลี่ย เดือนที่ 1 = 42.87 ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 2 = 39.632 ค่าเฉลี่ยเดือน 3 = 37.58 เปรียบเทียบผล visioscan ของผู้ป่วยที่ได้ยา retinoic acid พบว่าค่าเฉลี่ยริ้วรอยลดลงดังนี้ค่าเฉลี่ยริ้วรอย เดือนที่ 0 = 49.28 ± 3.748 ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 1 = 43.1 ± 3.477 ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 2 = 38.97 ± 2.978 ค่าเฉลี่ยเดือนที่ 3 = 37.64 ± 2.903 โดยใช้สถิติ unpaired t test เดือนที่ 0 ค่า p-value = 0.9327 ไม่แตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา argilerine with matrixyl เทียบกับ retinoic acid

เดือนที่ 1 ค่า p-value = 0.7876 ไม่แตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา argilerine with matrixyl เทียบกับ retinoic acid

เดือนที่ 2 ค่า p-value = 0.3598 ไม่แตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา argilerine with matrixyl เทียบกับ retinoic acid

เดือนที่ 3 ค่า p-value = 0.937 ไม่แตกต่างทางสถิติระหว่างผู้ที่ใช้ยา argilerine with matrixyl เทียบกับ retinoic acid

จากผลการเปลี่ยนแปลงของ wrinkle ที่วัดโดย visioscan ที่หน้าผาก ดังตาราง เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินที่ baseline ของกลุ่ม argilerine with matrixyl และกลุ่ม retinoic acid พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ยาระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl และ retinoic acid หลังใช้ยา 3 เดือน



ภาพที่ 4.3 เปรียบเทียบค่าผล visioscan ระหว่างกลุ่มที่ได้ argilerine with matrixyl และกลุ่มที่ได้ retinoic acid บริเวณหน้าผาก

ตารางที่ 4.17 ข้อมูล glabella wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ argilerine with matrixyl

คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
1	45.93	40.71	35.41	36.70	- 9.23
2	39.28	39.60	36.24	34.38	- 4.9
3	39.09	34.75	33.30	32.75	- 6.34
4	43.54	40.82	39.20	35.39	-8.15
5	50.72	44.51	42.82	41.23	-9.49
6	51.45	40.32	36.11	37.49	-13.96
7	49.85	43.96	42.58	40.69	-9.16
8	42.16	41.65	40.93	40.97	-1.19

ตารางที่ 4.17 (ต่อ)

คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
9	55.49	38.51	32.92	33.21	-22.28
10	50.03	39.38	35.72	34.74	-15.29
11	40.76	36.63	37.27	35.29	-5.47
12	47.21	38.64	39.02	37.07	-10.14
13	42.52	40.20	37.41	35.72	-6.80
14	53.76	38.14	37.17	35.96	-17.80
15	49.66	42.60	39.21	37.80	-11.86
16	37.41	36.29	38.09	36.12	-1.29
17	52.40	45.97	40.56	37.50	-14.90
18	50.70	42.73	41.30	36.99	-13.71
19	53.22	37.00	35.10	35.27	-17.95
20	49.53	41.09	36.48	34.94	-14.59
21	47.10	42.06	39.95	38.05	-9.05
22	53.23	44.60	38.45	36.51	-16.72
23	45.71	41.81	39.72	36.85	-8.86
24	53.20	44.53	44.53	36.58	-16.62
25	50.28	48.51	41.68	33.99	-16.29
26	52.75	41.50	39.37	36.18	-16.57
27	43.43	38.24	36.39	32.57	-10.86
28	50.60	45.90	40.39	37.86	-12.74
29	51.76	41.36	41.36	39.96	-11.80
30	42.95	36.66	36.66	33.36	-9.59

ตารางที่ 4.18 ข้อมูล glabella wrinkle ที่วัดจาก visioscan เดือนที่ 0, 1, 2, และ 3 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้ retinoic acid

คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
1	49.74	38.22	36.55	37.48	-12.26
2	40.11	40.58	36.49	35.74	-4.37
3	36.16	33.93	33.31	33.19	-2.97
4	44.34	42.76	41.12	37.20	-7.14
5	51.43	45.54	42.54	40.38	-11.05
6	54.54	39.98	36.28	37.02	-17.52
7	50.23	43.10	43.17	40.38	-9.85
8	43.10	43.17	41.58	41.83	-1.27
9	50.45	35.64	34.40	34.48	-15.97
10	46.21	38.78	34.87	34.82	-11.39
11	42.50	36.76	38.51	36.79	-5.71
12	46.98	38.37	37.91	37.34	-9.64
13	42.88	38.02	34.16	34.29	-8.59
14	54.10	41.20	39.46	38.65	-15.45
15	52.50	43.00	40.03	36.84	-15.66
16	36.82	36.91	36.53	35.22	-1.6
17	53.16	45.61	42.38	37.16	-16.00
18	49.80	44.01	38.12	39.41	-10.39
19	53.47	35.80	36.49	35.61	-17.86
20	49.17	40.71	34.66	32.95	-16.22
21	49.23	41.06	38.59	37.08	-12.15
22	53.70	45.59	40.67	37.38	-16.32
23	46.64	46.03	38.04	38.92	-7.72
24	50.83	46.13	44.04	36.35	-14.48
25	52.81	49.11	43.08	37.79	-15.02

ตารางที่ 4.18 (ต่อ)

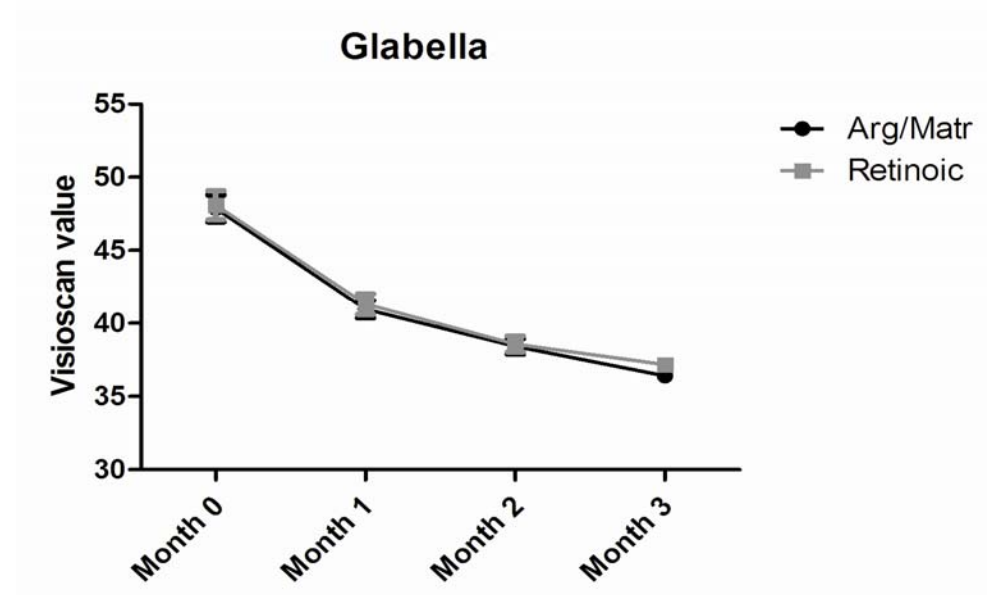
คนที่	เดือนที่				คะแนนเดือนที่3-เดือนที่1
	0	1	2	3	
26	52.31	43.02	39.11	38.21	-14.16
27	41.49	38.36	36.79	34.02	-7.47
28	55.70	43.63	40.86	41.45	-14.25
29	51.36	47.07	41.79	40.86	-10.53
30	41.06	37.95	35.99	36.28	-4.78

ตารางที่ 4.19 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ wrinkle บริเวณระหว่างคิ้วที่วัดจาก visioscan ทางคลินิกเดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

เดือนที่	กลุ่ม Argilerine		กลุ่ม Retinoic	
	ค่าเฉลี่ย (คะแนน)	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน (คะแนน)	ค่าเฉลี่ย (คะแนน)	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน (คะแนน)
0	47.86	5.048	48.09	5.443
1	40.96	3.26	41.33	3.88
2	38.42	2.925	38.58	3.034
3	36.4	2.29	37.17	2.355

ตารางที่ 4.20 ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่า wrinkle บริเวณระหว่างคิ้ว ที่วัดได้จากเครื่อง visioscan ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Unpaired t test

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม	p-value
argilerine with matrixyl กับ retinoic	Sig.(2-tailed)
เดือนที่ 0	0.8620
เดือนที่ 1	0.6836
เดือนที่ 2	0.8340
เดือนที่ 3	0.2062



ภาพที่ 4.4 ข้อมูลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการประเมิน Glabella ที่วัดจากvisioscan เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ของในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย

เปรียบเทียบผล visioscan บริเวณรอยขมวดคิ้วหลังการทายา argireline with matrixyl พบว่าค่าเฉลี่ยร้วรอยในเดือนที่ 0 = 47.86 ± 5.048 เดือนที่ 1 = 40.96 ± 3.26 เดือนที่ 2 = 38.42 ± 2.925 และเดือนที่ 3 = 36.4 ± 2.29 ซึ่งลดลงตามลำดับ

เปรียบเทียบผล visioscan บริเวณรอยขมวดคิ้วหลังการทายา retinoic acid พบผลดังนี้ เดือนที่ 0 ค่าเฉลี่ยร้วรอย 48.09 ± 5.443 เดือนที่ 1 ค่าเฉลี่ยร้วรอย 41.33 ± 3.88 เดือนที่ 2 ค่าเฉลี่ยร้วรอย 38.58 ± 3.034 เดือนที่ 3 ค่าเฉลี่ยร้วรอย = 37.17 ± 2.355 ซึ่งลดลงตามลำดับ

เปรียบเทียบร้วรอยจากการใช้ยาเทียบกันทั้ง 2 ตัว คือ argilerine with matrixyl และ retinoic acid โดยใช้ผลทางสถิติ unpaired t test เทียบระหว่างยา 2 ตัวได้ผลดังนี้

ในเดือนที่ 0 ค่า $p = 0.862$ ไม่แตกต่างกันทางสถิติระหว่างยา 2 กลุ่ม

ในเดือนที่ 1 ค่า $p = 0.6836$ ไม่แตกต่างกันทางสถิติระหว่างยา 2 กลุ่ม

ในเดือนที่ 2 ค่า $p = 0.834$ ไม่แตกต่างกันทางสถิติระหว่างยา 2 กลุ่ม

ในเดือนที่ 3 ค่า $p = 0.2062$ ไม่แตกต่างกันทางสถิติระหว่างยา 2 กลุ่ม

จากผลการเปลี่ยนแปลงของ wrinkle ที่วัดโดยvisioscan ที่รอยขมวดคิ้วดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบผลการประเมินที่ baseline ของกลุ่ม tretinoin และ argilerine with matrixyl พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.791$) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ยา

ระหว่างกลุ่ม tretinoin และ argilerinewithmatrixyl หลังใช้ยา 3 เดือนคำนวณทางสถิติโดยวิธี unpaired t-test พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเปรียบเทียบในแต่ละเดือนของการทายาargilerine with matrixyl เพื่อลดริ้วรอยโดยใช้สถิติ repeated measure ANOVAและ Turkey'multiple comparison test โดยผลที่ได้เป็นดังนี้

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 1 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 2 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 1 และเดือนที่ 2 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 2 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลเปรียบเทียบในแต่ละเดือนของการใช้ยาretinoic acid โดยใช้สถิติ repeated measure ANOVAและ Turkey'multiple comparison test โดยผลที่ได้เป็นดังนี้

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 1 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 2 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 0 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 1 และเดือนที่ 2 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 พบมีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 2 และเดือนที่ 3 ไม่แตกต่างทางสถิติ

เมื่อประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยจากผลการรักษาหลังการใช้ยาโดยให้คะแนน (0 = ไม่พึงพอใจ, 1 = พึงพอใจเล็กน้อย, 2 = พึงพอใจปานกลาง, 3 = พึงพอใจมาก, 4 = พึงพอใจมากที่สุด)

ตารางที่ 4.21 ระดับความพึงพอใจหลังใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ Argilerine with matrixyl กับ

Retinoic acid		
ระดับความพึงพอใจ(คะแนน)	กลุ่ม Argilerine	กลุ่ม Retinoic
ค่าเฉลี่ย	2.733	2.6
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.6915	0.724

ความพึงพอใจจากการประเมินค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้ argireline with matrixyl = 2.733

ความพึงพอใจจากการประเมินค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้ retinoic acid = 2.6

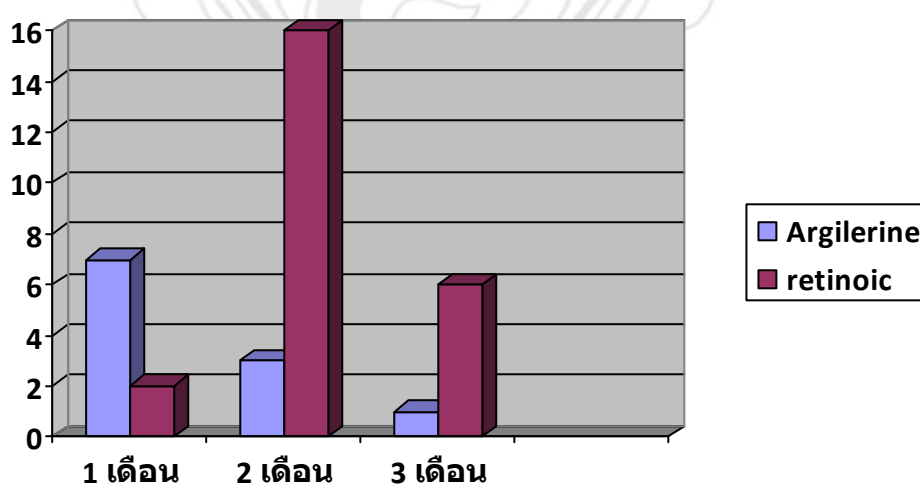
ค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของกลุ่มที่ได้ยา argilerine with matrixyl มากกว่ากลุ่มที่ได้ยา retinoic acid

จากการคำนวณผลค่าความพึงพอใจเปรียบเทียบกันโดยสถิติ ที่ใช้คือ Mann whitney test ผลที่ได้ค่า p-value = 0.5123 ผลที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป ค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของกลุ่มที่ได้ยา argilerine with matrixyl มากกว่ากลุ่มที่ได้ retinoic acid แต่เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่าง

ตารางที่ 4.22 จำนวนคนที่มีผลข้างเคียงหลังจากได้รับยาโดยมีอาการเป็นผื่นแดงแสบลอกและเป็นขุย

กลุ่ม	เดือนที่		
	1	2	3
Argilerine with matrixyl	7 คน	3 คน	1 คน
Retinoic acid	22 คน	16 คน	6 คน



ภาพที่ 4.5 จำนวนคนที่มีผลข้างเคียงหลังจากได้รับยาโดยมีอาการเป็นผื่นแดงแสบลอกและเป็นขุย

จากงานวิจัยผลอาการข้างเคียงที่พบได้ตลอดงานวิจัยคือ อาการเป็นผื่นแดงแสบลอกและเป็นขุย ซึ่งได้กำหนดตารางแสดงจำนวนคนที่พบอาการข้างเคียงดังกล่าวไว้ผลสรุปได้ดังนี้

ในเดือนที่ 1 กลุ่มคนที่ทา argilerine with matrixyl พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 23.3% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทายา retinoic acid 73.33%

ในเดือนที่ 2 กลุ่มคนที่ทา argilerine with matrixyl พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 10% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทายา retinoic acid 53.33%

ในเดือนที่ 3 กลุ่มคนที่ทา argilerine with matrixyl พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 3.33% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทายา retinoic acid 20%

จากข้อมูลจะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ทายา retinoic acid พบอาการข้างเคียงได้มากกว่ากลุ่ม argilerine ตั้งแต่เดือนที่ 1 เดือนที่ 2 และเดือนที่ 3



บทที่ 5

สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษา argilerine ร่วมกับ matrixyl ชนิดครีมในการรักษารอยเหี่ยวย่นบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้วในคนไทยเป็น การศึกษาแบบสุ่มชนิดปิดด้านเดียวเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยใช้ยาที่เป็น standard treatment คือ retinoic acid ประกอบด้วย (1) การประเมินผลทางคลินิกในการรักษาริ้วรอย (2) การประเมินการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาโดยแพทย์ผิวหนังเป็นผู้ประเมินริ้วรอยด้วยการให้ score ประเมินตาม wrinkle assessment scale (3) การใช้เครื่องมือวัดประเมินริ้วรอยและความหยابผิวด้วยเครื่อง visioscan (4) ประเมินผลความพึงพอใจของผู้ป่วย โดยทั้งผู้ป่วย และแพทย์ผิวหนัง ไม่ทราบว่าหน้าผากและรอยขมวดคิ้วข้างใดทา argireline ร่วมกับ matrixyl หรือ 0.05% retinoic acid

ผลการศึกษาวิจัยระยะเวลา 12 สัปดาห์พบว่า Argilerine ร่วมกับ matrixyl สามารถลดริ้วรอยหน้าผากและรอยขมวดคิ้วในคนไทยได้ใกล้เคียงกับ 0.05% Retinoic acid โดยไม่แตกต่างกันทางสถิติ โดยที่อาการข้างเคียงน้อยกว่า จากการประเมินผลความพึงพอใจในการลดริ้วรอยและรอยขมวดคิ้วในคนไทยได้ใกล้เคียงกับ 0.05% Retinoic acid โดยที่อาการข้างเคียงน้อยกว่า

สำหรับขนาดตัวอย่างในงานวิจัยนี้ได้ทำ pilot study 5 คนเพื่อนำข้อมูลมาคำนวณหาขนาดตัวอย่าง จากการคำนวณต้องการจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างน้อยจากการคำนวณได้ที่บริเวณหน้าผาก 16 คน จากการคำนวณได้ที่บริเวณรอยขมวดคิ้ว 29 คนในงานวิจัยนี้ได้มีผู้เข้าร่วมวิจัย 30 คน ไม่มีคนไข้ที่แพ้ยาจนถึงขั้นต้องออกจากงานวิจัย จึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยจนครบโครงการ 30 คน โดยกลุ่มที่แพ้ก็จะมีอาการแพ้เพียงเล็กน้อย

จากข้อมูลประชากรพบว่า ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นเพศหญิง 30 คน (100%) อายุเฉลี่ยของประชากร 47.6 ปี (ต่ำสุด 39 ปี, สูงสุด 65ปี) ของประชากรส่วนใหญ่ (90%) มีประวัติการสัมผัสแดดน้อยถึงปานกลาง มีประวัติการใช้ครีมกันแดดอย่างสม่ำเสมอ 66 % และส่วนใหญ่มีความรุนแรงของ wrinkle บนหน้าผากทั้ง 2 ข้างระดับ moderately severe

เนื่องจากว่าในการศึกษานี้เป็นการทำวิจัยโดยศึกษาเปรียบเทียบผลการทา argireline ร่วมกับ matrixyl หรือ 0.05%retinoic acid ในประชากรคนเดียวกันโดยใช้วิธีสุ่มในการเลือกหน้าผากข้างซ้ายหรือขวา สำหรับทายา จึงทำให้ลดผล confounding factor ไปได้ และเมื่อเริ่มทำการวิจัยแล้วประชากรจะไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ครีมอื่นใดบริเวณที่หน้าผากทั้งสองข้างนอกจากยาที่ผู้วิจัยจัดให้เท่านั้นเพื่อควบคุมปัจจัยอื่น ๆ

จากสมมติฐานที่ว่า การทาครีมที่มีส่วนผสมของ argireline ร่วมกับ matrixyl ได้ผลในการลดริ้วรอยมากกว่ายา 0.05% retinoic acid และผลข้างเคียงน้อยกว่า ผลจากการวิจัยพบว่า หลังใช้ยา 3 เดือน ริ้วรอยบริเวณหน้าผาก และรอยขมวดคิ้วลดลงในแต่ละกลุ่มของ argireline ร่วมกับ matrixyl และกลุ่ม 0.05% retinoic acid ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่เดือนที่ 2 แต่ถ้าเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มผลในการลดริ้วรอยทางคลินิกทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน เมื่อนำประชากรมาประเมินริ้วรอยโดย visioscan หลังใช้ยา 3 เดือนพบว่ากลุ่ม argireline ร่วมกับ matrixyl ลดริ้วรอยได้พอกันกับกลุ่ม 0.05% retinoic acid อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.037$) ซึ่งช่วยในการยืนยันถึงประสิทธิภาพของ argireline ร่วมกับ matrixyl ในการลดริ้วรอยที่สามารถใช้แทนยา 0.05% retinoic acid ได้ จากข้อมูลวิจัยเมื่อใช้ยา argireline ร่วมกับ matrixyl และพบว่าจะเริ่มเห็นริ้วรอยลดลงอย่างชัดเจนทางคลินิกหลังใช้ยา argireline ร่วมกับ matrixyl 2 เดือน จากรายงานผลงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าการลดลงของริ้วรอยอย่างมีนัยสำคัญทั้งด้านความลึกและความขรุขระของผิวได้มีการศึกษาทดลองอาสาสมัครผู้หญิง 10 คนโดยใช้ 10 %Argireline ทา 30 วัน ผลการตรวจพบว่าความลึกของริ้วรอยเฉลี่ยลดลง 27 % และยังมีการศึกษาผู้ป่วยผู้หญิง 14 คน ใช้ 5% Argireline ทา 28 วันและตรวจ Silicon imprint รอบ ๆ ดวงตาผลการตรวจพบว่าความลึกของริ้วรอยโดยเฉลี่ยลดลง 16.26% เมื่อเทียบกับอีกข้างที่ทำ placebo ในการศึกษาครั้งนี้ ริ้วรอยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อครบเดือนที่สองอาจเป็นเพราะว่าเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของ argireline ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้เพียงแค่ 3% ดังนั้นระยะเวลาที่ทำให้ริ้วรอยลดลงจึงนานขึ้นส่วนงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ retinoic acid เช่น Senda gorta ได้ศึกษาแบบ double-blind randomized vehicle controlled ในหลาย center ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 776 คนที่ทำด้วย topical isotretinoin ครีม ผู้ป่วยใช้ 0.05% retinoic acid เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ และ 0.1% retinoic acid ต่อเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผลที่ได้มีการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของริ้วรอยสภาพผิวล่องลึก จากการศึกษาครั้งนี้

พบว่ากลุ่มที่ทาด้วย 0.05% retinoic acid ผลการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทาได้ 8 สัปดาห์ซึ่งอธิบายได้ว่าอาจจะเป็นผลจากการตรวจด้วย visioscan ที่ sensitivity สูงการเปลี่ยนแปลงจากค่า visioscan จึงแสดงผลได้เร็วกว่าการตรวจแบบอื่นโดยสรุปยา argireline ร่วมกับ matrixyl สามารถลดริ้วรอยเหี่ยวย่นบริเวณหน้าผาก และรอยขมวดคิ้วได้เทียบเท่ากับการทาในกลุ่ม 0.05% retinoic acid ที่มีริ้วรอยในคนไทยเมื่อทาวันละครั้งเป็นเวลา 3 เดือน เรื่องอาการข้างเคียงพบว่าในเดือนที่ 1 กลุ่มคนที่ทา argireline ร่วมกับ matrixyl พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 23.3% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทา 0.05%retinoic acid คิดเป็น 73.33% ในเดือนที่ 2 กลุ่มคนที่ทา argireline ร่วมกับ matrixyl พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 10% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทา 0.05%retinoic acid คิดเป็น 53.33% ในเดือนที่ 3 กลุ่มคนที่ทา argireline ร่วมกับ matrixyl พบมีอาการข้างเคียงคิดเป็น 3.33% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทา 0.05%retinoic acid 20%

จากรายงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าผลข้างเคียงของยา retinoids ในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะเกิดอาการคือ retinoids reaction ซึ่งลักษณะอาการที่พบได้บ่อยคือผิวแดง ลอก คัน และปวดแสบปวดร้อน ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในสัปดาห์แรกหลังจากนั้นผิวหนังจะค่อยปรับสภาพและทนได้ซึ่งตรงกับการวิจัยในครั้งนี้ว่าส่วนใหญ่ผลข้างเคียงในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะพบมากในเดือนที่ 1 และหลังจากนั้นอาการข้างเคียงจะดีขึ้นตามลำดับส่วนอาการข้างเคียงที่พบได้ในกลุ่ม argireline ร่วมกับ matrixyl พบเพียงเล็กน้อยแค่ลอกของผิวหนังไม่แดงแสบเหมือนกลุ่ม retinoic acid ซึ่งจะตรงกับงานวิจัยของ argireline และยา matrixyl ซึ่งไม่พบอาการข้างเคียง

จากข้อมูลจะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ทา 0.05% retinoic acid พบอาการข้างเคียงได้มากกว่ากลุ่ม argireline ตั้งแต่เดือนที่ 1 เดือนที่ 2 และเดือนที่ 3 ยาในกลุ่ม argireline with matrixyl จึงเป็นทางเลือกในการรักษาที่ปลอดภัยในปัจจุบันโดยที่อาการข้างเคียงน้อยกว่ายาที่ใช้รักษาเดิมคือยาในกลุ่ม retinoic acid

จากคำถามรองที่ว่าความพึงพอใจของผู้ป่วย (patient satisfaction) ในการลดริ้วรอยที่รักษาด้วยครีมที่มีส่วนผสมของ argireline กับ matrixyl ดีกว่าเมื่อเทียบกับ retinoic acid ผลจากการวิจัยพบว่าเมื่อประเมินผล ความพึงพอใจทางคลินิกหลังใช้ยา 3 เดือนพบว่าจากการคำนวณค่าความพึงพอใจเปรียบเทียบกันโดยสถิติ ที่ใช้คือ Mann Whitney U test ได้ค่า p-value = 0.5123 ผลที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม argireline ร่วมกับ matrixyl และ retinoic acid ซึ่งช่วยยืนยันประสิทธิภาพของ argireline ร่วมกับ matrixyl ในการลดริ้วรอย การที่ไม่เห็นผลต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก่อนหลังใช้ระหว่างกลุ่ม argireline ร่วมกับ matrixyl และ retinoic acid หลังใช้ยา 3 เดือนเมื่อประเมินทางคลินิกอาจจะเป็นเพราะประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม argireline ร่วมกับ matrixyl

ออกฤทธิ์คนละกลไกแตกต่างจากยาในกลุ่ม retinoic acid แต่ผลทางคลินิกนั้นไม่พบความแตกต่างการประเมิณทางคลินิกยังมีความไว (sensitivity) น้อยกว่าใช้เครื่อง visioscan โดยสรุปยา กลุ่ม argilerine ร่วมกับ matrixyl สามารถลดริ้วรอยบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้วในคนไทยเมื่อทายาวันละครั้งเป็นเวลา 3 เดือนซึ่งให้ผลความพึงพอใจไม่ต่างจากการทายาในกลุ่ม retinoic acid เป็นเวลา 3 เดือน จึงสามารถใช้ยาในกลุ่ม argilerine ร่วมกับ matrixyl แทนยาในกลุ่ม retinoic acid ได้

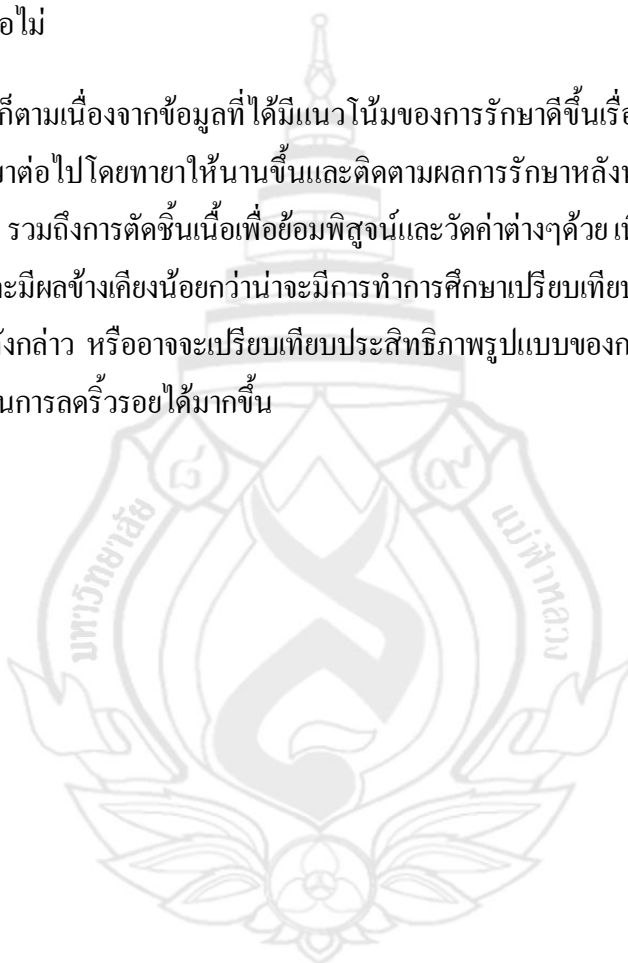
ในงานวิจัยนี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยไม่มีอาการแพ้ยา พบแต่อาการข้างเคียงเพียงเล็กน้อยโดยมีอาการคัน แดง ขุย ลอก เกิดกับหน้าผากทั้งสองข้างหลังใช้ยาไป 1-2 เดือน ส่วนใหญ่พบมากในกลุ่มที่ใช้ retinoic acid ซึ่งน่าจะเกิดจากตัวยาโดยตรง ผลข้างเคียงจากยา retinoic acid มีรายงานทั้งหมด 22 ราย (73.33%) ในเดือนที่ 1 โดยมีอาการคันเล็กน้อยและแห้งลอกเป็นขุย ในหน้าผาก และรอยขมวดคิ้วด้านที่ทา retinoic acid อาการดังกล่าวดีขึ้นได้เองหลังทายาต่อเป็นเวลา 3 เดือนโดยอาการข้างเคียงเหลือ 16 คน (33.33%) ในเดือนที่ 2 เหลือ 6 คนในเดือนที่ 3 (20%) ส่วนกลุ่มที่ทาด้วยยา argilerine ร่วมกับ matrixyl พบอาการข้างเคียงได้น้อยกว่าโดยพบ 23.3% ในเดือนที่ 1 เหลือ 10% ในเดือนที่ 2 และเหลือ 3.33% ในเดือนที่ 3 เป็นเพราะการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม argilerine ร่วมกับ matrixyl ออกฤทธิ์โดย Argireline จะเลียนแบบ N-terminal ของ SNAP 25 ซึ่ง SNAP 25 เป็นส่วนจับสำคัญของ Snare complex ถ้า Argireline แย่งจับสารสื่อประสาทก็ไม่สามารถหลั่งออกมาได้ กล้ามเนื้อจะไม่มีขบวนการหดตัวจึงทำให้ป้องกันการเกิดริ้วรอยได้ Argireline ไม่มีผลที่ทำให้เกิดการระคายเคืองของผิวหนังจึงไม่มีอาการลอกขุยเหมือนกลุ่ม retinoic acid ส่วนยา matrixyl ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการทำงานของ Fibroblast cell ที่ผิวหนังเพื่อทำให้มีการสร้าง extracellular matrix และการสร้าง Collagen 1 และ Collagen 4 fibronectin และ glycosaminoglycans โดยตัวยาไม่มีการระคายเคืองที่ผิวหนังเช่นกัน

เมื่อประเมินผลโดย visioscan ในการประเมิน ริ้วรอยที่หน้าผากและรอยขมวดคิ้วก่อนและหลังการรักษาพบว่าหน้าผากและรอยขมวดคิ้วด้านที่ทา argilerine ร่วมกับ matrixyl มีผลดีขึ้นตั้งแต่เดือนที่ 2 และด้านที่ทา retinoic acid มีผลดีขึ้นตั้งแต่เดือนที่ 2 และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังแยลงเลยหลังจากการใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่ม

งานนี้มีข้อจำกัดในงานวิจัย เช่น ระยะเวลาในการศึกษาควรมีการศึกษานานขึ้นเพื่อดูผลของ argilerine ร่วมกับ matrixyl และ retinoic acid ในระยะยาวเนื่องจากข้อมูลที่ได้มาแนวโน้มของการรักษาดีขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาการใช้ยา และติดตามผลการรักษาหลังหยุดใช้ยาว่าผลในการรักษานั้นอยู่นานเท่าใด การให้ประชากรที่ศึกษาไปใช้ยาทาเองที่บ้านเป็นเวลานาน 3 เดือนอาจทำให้บางคนทามากเกินไปหรือไม่สม่ำเสมอ แต่ลดข้อจำกัดนี้ด้วยการซักถามประชากรทุกครั้งที่นัดมาประเมินผล โทริศัพทติดตามผล

เป็นระยะและให้นำหลอดยาเก่ามาให้ดูทุกครั้ง ข้อจำกัดอีกข้อคือจากผลงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาสองตัวที่รวมสูตรผสมกันเพื่อหวังเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาริ้วรอยโดยใช้ยา 3% argilerine และ 3 % matrixyl เป็นส่วนประกอบหลักของยาซึ่งยังไม่มีการวิจัยเทียบระหว่าง argilerine ตัวเดียว หรือ matrixyl ตัวเดียว เทียบกับ retinoic acid มีแค่การศึกษาดังกล่าวเทียบกับกลุ่ม placebo เท่านั้นดังนั้นทางผู้วิจัยมีความเห็นว่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม argilerine เพียงตัวเดียวเทียบกับยา matrixyl เพียงตัวเดียวและเปรียบเทียบกับยา argilerine ร่วมกับ matrixyl เพื่อดูว่ามีผล synergistic effect ของยา 2 ตัวนี้หรือไม่

อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลที่ได้มีแนวโน้มของการรักษาดีขึ้นเรื่อย ๆ ตามระยะการใช้ยา จึงน่าจะทำการศึกษาต่อไปโดยพยายามให้นานขึ้นและติดตามผลการรักษาหลังหยุดใช้ยาว่าผลในการรักษานั้นอยู่นานเท่าใด รวมถึงการตัดสินใจเพื่อข้อมพิสูจน์และวัดค่าต่างๆด้วย เนื่องจากในปัจจุบันมียากุ่มใหม่ ๆ เกิดขึ้นและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าน่าจะมีการทำการศึกษาเปรียบเทียบในประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดังกล่าว หรืออาจจะเปรียบเทียบประสิทธิภาพรูปแบบของการใช้ยาร่วมกันหลายตัวเพื่อหวังผล ช่วยกันในการลดริ้วรอยได้มากขึ้น



รายการอ้างอิง



รายการอ้างอิง

- Allen, J.G., & Bolxham, D.P. (1989). The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoids. **Pharmacology & Therapeutics**, **40**(1), 1-27.
- Baynes, J.W. (2001). The role of ages in aging: Causation or correlation. **Exp Gerontol**, **36**, 1527.
- Blane-Mira, C., Clemente, J., & Jodas, G. (2002). A synthetic hexapeptide(Argireline) with antiwrinkle activity. **International journal of Cosmetic Science**, **24**, 303-310.
- Brawan, J., Gonzalez-Serva, A., Nehal, K., Labadie, R., Lufrano, L., & Throne, E.G. (1991). Effect of tretinoin on photodamaged skin: a histologic study. **Arch Dermatol**, **127**, 666-672.
- Carreon-Romero, R. (1990). Topical tretinoin in sun damaged skin, The Philippine experience. **Excerpta Medica**, **106**, 10-11.
- Doyan, D. (1988). Lipid pigment(lipofusin) in human perioral muscles with aging. **Exp Gerontol**, **23**, 97.
- Gerstein, A.D. (1993). Wound healing and aging. **Dermatol Clin**, **11**, 749.
- Ghadially, R. (1995). The aged epidermal permeability barrier. Structural, function and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. **J Clin invest**, **95**, 2281.
- Gilchrest, B.A. (1996). A review of skin aging and its medical therapy. **Br J Dermatol**, **135**, 867.
- Goh, J.H. (1990). The treatment of visible signs of senescence: the Asian experience. **Br J Dermatol**, **122**(Suppl.35), 105-109.

- Griffiths, C.E.M., & Voorhees, J.J. (1993). Topical retinoid acid for photoaging: clinical response and underlying mechanisms. **Skin Pharmacol**, **6**, 70-77.
- Harman, D. (2006). Free radical theory of aging: an update: Increasing the function life span. **Ann N Y Acad Sci**, **10**, 1067.
- Helena, T. (1996). Retinoids in aging. **Clinical in Dermatology**, **14**, 207-215.
- Jick, S.S., Terries, B.Z., & Jick, H. (1993). First trimester topical tretinoin and congenital disorders. **Lancet**, **341**, 1181-1182.
- Juang, M.Y. (1990). Treatment of visible signs of senescence. **Excerpta Medica**, **106**, 11-12.
- Klingman, A.M., Grove, G.L., Hirose, R., & Leyden, J.J. (1986). Topical tretinoin for photoaged skin. **J Am Acad Dermatol**, **15**, 836-859.
- Klingman, L.H., & Klingman, A.M. (1986). The nature of photoaging: Its prevention and repair. **Photodermatol**, **3**, 215-227.
- Kodoya, K. (2005). Fibulin-5 deposition in human skin: decrease with aging and UVB exposure and increase in solar elastosis. **Br J Dermatol**, **153**, 607.
- Klingman, L.H. (1986). Photoaging: Manifestation, prevention and treatment. **Dermatol Clin**, **4**, 517-528.
- Lavker, R.M. (1995). Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. **J Am Acad Dermatol**, **32**, 53.
- Mauricio G.Y. (1996). Skin Aging and Photoaging. **Clinics in dermatology**, **14**, 153-160
- Meyer, L.J., & Stern, R. (1994). Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. **J Invest Dermatol**, **102**, 385.
- Mina, Y., & Gilchrest, B.A. (2001). Skin aging: Postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. **Clin Geriatr Med**, **17**, 617.

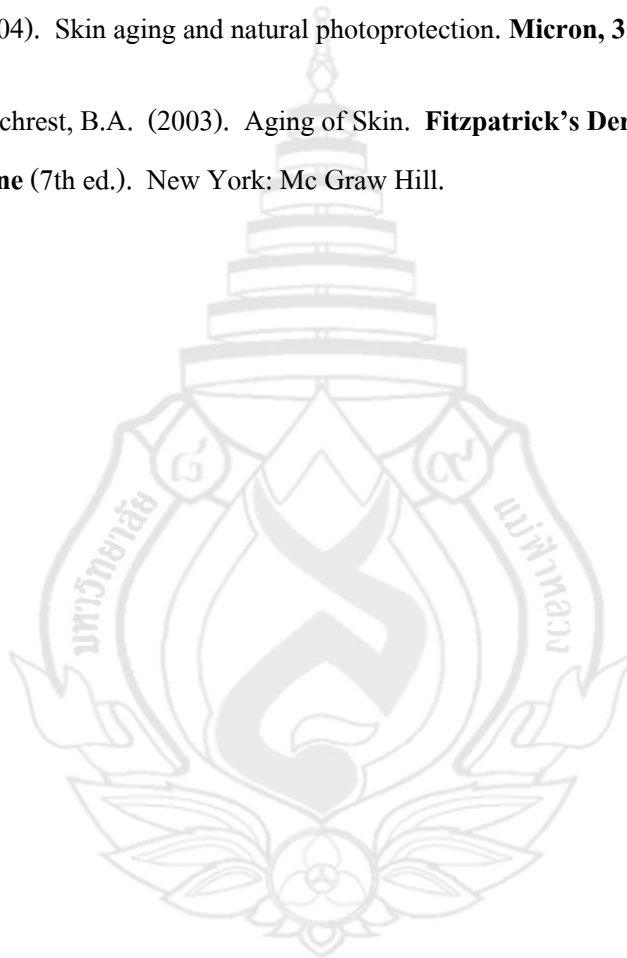
- Munavalli, G.S., Weiss, R.A., & Halder, R.M. (2005). Photoaging and nonablative photorejuvenation in ethnic skin. **Dermatol Surg**, **31**, 1250.
- Naomi, L. (2000). New and emerging treatments for photoaging. **Dermatologic clinics**, **18**(1), 99-109.
- Pearl, E.G., Barbara, A.G., Richard, H.W., & Brenda, L.E. (2004). The use of polyhydroxy acids in Photoaged skin. **Cutis**, **73**, 3-13.
- Reze, K., Heh S.R.K., Wendy, E.S., & Soyun, C. (2007). Improvement of Naturally Aged Skin with vitamin A. **Arch dermatol**, **143**, 606-617.
- Roskos, K.V., Maibach, H.I., & Guy, R.H. (1989). The effect of aging on percutaneous absorption in man. **J Pharmacokinet Biopharm**, **17**, 617.
- Smith, J.G., Davison, E.A., & Sams, W.M. (1962). Alterations in human dermal connective tissue with age and chronic sun damage. **J Invest Dermatol**, **39**, 347-350.
- Sporn, M.B., Roberts, A.B., & Roche, N. (1986). Mechanism of action of retinoids. **J Am Acad Dermatol**, **15**, 756-763.
- Tezuka, T. (1994). Terminal differentiation of facial epidermis of the age: Immunohistochemical studies. **Dermatology**, **188**, 21.
- Tobias, W.F., Walter, W.A., & Peter, E. (1999). Direct and non-direct measurement techniques for analysis of skin surface topography. **Skin Pharmacol Appl Skin Physiol**, **12**(1-2), 1-11.
- Van, N.D., & Tobin, D.J. (2004). Hair cycle and hair pigmentation. Dynamic interaction and changes associated with aging. **Micron**, **35**, 193.
- Verschoore, M., & Czernielewski, J. (1993). Topical retinoids: Their uses in dermatology. **Dematol Clin**, **11**, 107-115.

Weiss, J.S., Ellis, C.N., & Headington, J.T. (1988). Topical tretinoin for photoaged skin :a double- blind vehicle –controlled study. **JAMA**, **259**, 527-532.

Weinstein, G.D., Nigra, T.P., Pochi, P.E., Savin, R.C., Allan, A., & Benik, K. (1991). Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin: a multicenter study. **Arch Dermatol**, **127**, 659-665.

Wulf, H.C. (2004). Skin aging and natural photoprotection. **Micron**, **35**, 185.

Yaar, M., & Gilchrest, B.A. (2003). Aging of Skin. **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine** (7th ed.). New York: Mc Graw Hill.





ภาควิชา

มหาวิทยาลัย

แม่ฟ้าหลวง



ภาคผนวก ก

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย



REH_3

หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed Consent Form)

วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว)..... อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่..... หมู่ที่.....
ถนน.....ตำบล.....อำเภอ.....จังหวัด.....
รหัสไปรษณีย์.....ขอทำหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

1. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยของ น.พ.นภดล กมลรัตนกุล (หัวหน้าโครงการ) เรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพในการทดลองแบบสุ่มชนิดปิดด้านเดียวของครีมอาร์ไกรไลน์ที่มีส่วนผสมของเมทริกซ์เทียบกับกรณีการใช้อัลตราซาวด์ในการรักษาฝีบริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้วด้วยความสมัครใจ โดยมิได้มีการบังคับ หลอกลวงแต่ประการใด และพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย

2. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายและตอบข้อสงสัยจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์การวิจัย วิธีการวิจัย ความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัย โดยละเอียดแล้วตามเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยแนบท้าย

3. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบของการสรุปผลการวิจัยเท่านั้น

4. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่เป็นผลสืบเนื่องจากการวิจัยนี้

5. ข้าพเจ้าได้รับทราบว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการวิจัยครั้งนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อการรักษาพยาบาลตามสิทธิที่ข้าพเจ้าควรได้รับ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้แล้ว จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ พร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและพยาน

ลงชื่อ ผู้ยินยอม/ผู้ปกครอง
(.....)

ลงชื่อ..... หัวหน้าโครงการ
(น.พ.นภดล กมลรัตนกุล)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)



ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

เรื่อง การศึกษาประสิทธิผลของการทดลองแบบสุ่มชนิดปิดด้านเดียวของครีมอาร์ไกรไลน์ที่มี
ส่วนผสมของเมทริกซ์เทียบกับกรดเรติโนอิกในการรักษา ริ้วรอยที่บริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้ว
เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (demographic information)

- | | |
|--|---------|
| 1. วัน / เดือน / ปีที่เก็บข้อมูล | Date |
| 2. ชื่อ / นามสกุล | Name |
| 3. Hospital Number | HN |
| 4. ที่อยู่ | Address |
| เบอร์โทรศัพท์ | Tel |
| 5. อายุ ปี | |
| 6. อาชีพ ... 1. ข้าราชการ ... 2. พนักงาน ... 3. แม่บ้าน | |
| ... 4. นักเรียน/นักศึกษา ... 5. กิจการส่วนตัว ... 6. อื่นๆ | |

ประวัติแพ้ยา ☐ ไม่มี ☐ มี(โปรดระบุ)

ประวัติโรคประจำตัว ☐ ไม่มี ☐ มี(โปรดระบุ)

ยาที่ใช้เป็นประจำ ☐ ไม่มี ☐ มี(โปรดระบุ)

ประวัติการรักษา ริ้วรอยบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้ว

1. ท่านเคยทาครีมหรือครีมบำรุงบริเวณ ริ้วรอยบริเวณหน้าผากหรือไม่
☐ ไม่เคย ☐ เคย (โปรดระบุ)
2. ท่านเคยฉีดโบทอกซ์รักษา ริ้วรอยบริเวณหน้าผากหรือไม่
☐ ไม่เคย ☐ เคย (วันที่ฉีดครั้งสุดท้าย)
3. ท่านเคยใช้เลเซอร์รักษา ริ้วรอยบริเวณหน้าผากหรือไม่
☐ ไม่เคย ☐ เคย (โปรดระบุ)
(วันที่รักษาครั้งสุดท้าย)
4. ท่านเคยฉีดสารเติมเต็มที่บริเวณ ริ้วรอยบริเวณหน้าผากหรือไม่
☐ ไม่เคย ☐ เคย(โปรดระบุ)
(วันที่ฉีดครั้งสุดท้าย)

แบบบันทึกข้อมูลโดยแพทย์ผู้วิจัย

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

แบบฟอร์มประเมินริ้วรอยบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้วของผู้เข้าร่วมวิจัยโดยแพทย์

1-wrinkle absent

2-Shallow but visible

3-Moderately deep

4-Deep with well-defined edges

5-Very deep with redundant folds

Rao-Goldman 5-point visual scoring scale	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
บริเวณผิวหนังที่ทำการ ประเมินริ้วรอย				
ผิวหนังบริเวณหน้าผากทางด้านขวา				
ผิวหนังบริเวณหน้าผากทางด้านซ้าย				

ค่า wrinkle ที่วัดได้จากเครื่องมือ Visioscan®VC98

ค่า wrinkle จาก Visioscan®VC98 บริเวณผิวหนังที่ ทำการวัดค่า wrinkle	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
บริเวณหน้าผากข้างขวา				
บริเวณหน้าผากข้างซ้าย				
บริเวณรอยขมวดคิ้วข้างขวา				
บริเวณรอยขมวดคิ้วข้างซ้าย				

แบบบันทึกผลข้างเคียงของการรักษา

สัปดาห์ที่ 4 ☐ ไม่มี ☐ มี (ระบุ).....

การรักษา.....

สัปดาห์ที่ 8 ☐ ไม่มี ☐ มี (ระบุ).....

การรักษา.....

สัปดาห์ที่ 12 ☐ ไม่มี ☐ มี (ระบุ).....

การรักษา.....

แบบฟอร์มประเมินความพึงพอใจในการลดลงของริ้วรอยบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้ว

การเปลี่ยนแปลง ของริ้วรอย บริเวณผิวหนังที่ ทำการประเมิน	ไม่พึงพอใจ เกรด=0	พึงพอใจ เล็กน้อย เกรด=1	พึงพอใจปาน กลาง เกรด=2	พึงพอใจมาก เกรด=3	พึงพอใจมาก ที่สุด เกรด=4
ผิวหนังบริเวณหน้าผากและ รอยขมวดคิ้วด้านขวา					
ผิวหนังบริเวณหน้าผากและ รอยขมวดคิ้วด้านซ้าย					



ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นาย นกตล กมลรัตนกุล
วัน เดือน ปีเกิด	7 กุมภาพันธ์ 2522
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	442-4 ถ. ศรีอุทัย ต. อุทัยใหม่ อ. เมือง จ.อุทัยธานี 61000
ประวัติการศึกษา	
2544	แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2540	มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนอุทัยวิทยาคม จังหวัดอุทัยธานี
ประวัติการทำงาน	-

