



การศึกษาประสิทธิผลของยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1
ในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา

THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL 5% VITAMIN K1 IN
THE TREATMENT OF IDIOPATHIC CUTANEOUS
HYPERCHROMIA OF THE ORBITAL REGION

รพีพรรณ ตริตานนท์

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
สาขาวิชาคจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2553

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิภาพของยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1
ในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา

THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL 5% VITAMIN K1
IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC CUTANEOUS
HYPERCHROMIA OF THE ORBITAL REGION

รพีพรรณ ตรีตานนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา

มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

2553

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

การศึกษาประสิทธิผลของยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1
ในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา

THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL 5% VITAMIN K1 IN
THE TREATMENT OF IDIOPATHIC CUTANEOUS
HYPERCHROMIA OF THE ORBITAL REGION

รพีพรรณ ตรีตานนท์

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาตจวิทยา
2553

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธาน

(ศาสตราจารย์ ดร. ชัมมทิวัตต์ นรารัตน์วันชัย)

..... กรรมการ

(อาจารย์ ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ สายชลี ทาบโลกา)

..... กรรมการ

(ดร. เอกราช บำรุงพีชน์)

©ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือ และคำแนะนำอย่างดียิ่ง จากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นายแพทย์ ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และแพทย์หญิง สายชลี ทาบโลกา อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ผู้ซึ่งให้ความรู้คำแนะนำ คำปรึกษา ตลอดจนชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัยในทุกขั้นตอน จนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ขอขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ชัมมทัตต์ นรารัตนวันชัย และ ดร. เอกราช บำรุงพืชน์ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำชี้แนะและเสนอสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณอาจารย์สาขาวิชาตจวิทยา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครทุกท่านที่สั่งสอนอบรมความรู้ในเรื่องโรคผิวหนัง และการทำวิจัยให้แก่ผู้ทำวิจัย

ขอขอบคุณครอบครัวของผู้วิจัย ที่เป็นกำลังให้ผู้ทำวิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่าน และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีมาตลอดจนงานวิจัยเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาล พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาลทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา รวมถึงผู้ที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ทุกท่านที่มีส่วนช่วยทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงมาได้ด้วยดี ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอพระขอบคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใด ๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแต่บิดามารดา ครอบครัว และผู้มีพระคุณทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษาและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดีมาตลอด

รพีพรรณ ตรีตานนท์

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิผลของยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 ในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา
ชื่อผู้เขียน	รพีพรรณ ตรีตานนท์
หลักสูตร	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (ตจวิทยา)
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์ อาจารย์ สายชลี ทาบโลกา

บทคัดย่อ

ปัญหารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาเป็นปัญหาทางสุขภาพที่พบได้บ่อย แต่ยังขาดการศึกษาถึงสาเหตุของรอยคล้ำได้แน่ชัดเชื่อว่าสาเหตุเกิดจากภาวะผิวหนังหย่อนคล้อย มีการสะสมเม็ดสีผิดปกติอยู่ในชั้นหนังแท้ ร่วมกับเส้นเลือดรอบตามีการเพิ่มภาวะการรั่วซึมผ่านและอักเสบ เกิดเป็นการคั่งของสารนอกเส้นเลือด ปัจจัยกระตุ้นของการคั่งสารนอกเส้นเลือดนี้ได้แก่ ผู้ที่มีเวลาพักผ่อนน้อย ขี้ตาบ่อย เป็นต้น ที่ผ่านมามีการศึกษาพบว่าวิตามินเค1 หรือฟิลาโลควิโนน ในรูปแบบทาสามารถลดระยะเวลาการช้าของผิวหนังได้ และนำมารักษาโรคที่เกี่ยวกับเส้นเลือดต่าง ๆ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของยาที่มีส่วนประกอบของวิตามินเค1 เทียบกับยาหลอกในการลดรอยคล้ำรอบดวงตา ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค1 ในการลดรอยคล้ำรอบดวงตา ในอาสาสมัครจำนวน 52 คน ได้รับการตรวจความเข้มของรอยคล้ำด้วยเครื่อง colorimeter ก่อนการรักษา โดยได้ทาด้านหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วย 5% วิตามินเค1 ในรูปแบบน้ำมัน ใต้ตาอีกข้างจะได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ทาเข้าและก่อนนอน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ การทดลองเป็นไปแบบสุ่มและปกปิด 2 ทาง ประเมินผลการรักษาด้วยเครื่อง Colorimeter เป็นค่า skin luminance (L*) หรือความสว่างของสีผิวใต้ตา ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 รวมถึงวัดค่าริ้วรอยรอบดวงตาด้วยเครื่อง Visioscan เป็นค่า SEw อาสาสมัครที่สามารถมาติดตามจนถึงสิ้นสุดการวิจัยมีจำนวน 43 คน ผลการวิจัยพบว่ายาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค1 สามารถช่วยลดรอยคล้ำรอบดวงตาได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($p\text{-value} < 0.05$) เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา เมื่อประเมินเรื่องริวรอยรอบดวงตา พบว่าทั้งยา 5% วิตามินเค1 และยาหลอกต่างช่วยลดริวรอยได้ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงของการรักษาด้าน 5% วิตามินเค1 พบ 6 ราย โดย 3 รายมีอาการคัน แดงแห้งเล็กน้อย 1 รายบวมใต้ตา และ 2 รายเคืองตา ทุกคนหายได้เองหลังหยุดใช้ยา ขณะที่ยาหลอกมีอาการคันและบวมใต้ตา 2 ราย

คำสำคัญ: ยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค1 / รอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา / ริวรอยรอบดวงตา



Thesis Title	The effectiveness of topical 5% Vitamin K1 in the treatment of Idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region
Author	Rapeepun Tritanon
Degree	Master of Science (Dermatology)
Supervisory Committee	Lecturer Chuchai Thanglertsamphan Lecturer Saichalee Thaploka

ABSTRACT

Evidence suggests that Idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region (ICHOR, also known as dark rings under the eyes), it seems likely that many factors contribute to this condition, including skin redundancy, melanin deposition, and postinflammatory hemodynamic congestion that producing a typical bruising aspect on the lower eyelid. Recent studies showed that topical vitamin k1 or phylloquinone can reduce the severity of bruising. Therefore, high concentrate topical vitamin k1 may have potential to treat Idiopathic hyperchromia of the orbital region. Fifty-two adult Thai volunteers with ICHOR were enrolled in a double-blind randomly split eye study. The oil containing 5% vitamin K1 was applied to periorbital area and the oil placebo, same carrying composition except the active vitamin K1 on the another side twice daily for 12 weeks. The investigators evaluated skin tone undereye or skin luminance (L^*) by using colorimeter and periorbital wrinkles (SEw) by visioscan. At the end of the study, forty-three volunteers were left. The result indicate that 5% vitamin K1 oil had statistically significant improvement of skin tone under the eye when compare between group in 8th week of treatment (p –value < 0.05). 5% vitamin K1 and placebo reveal significant improvement of periorbital wrinkles. However, no statistical significance improvement of periorbital wrinkles is found between groups. For the side effects, in 5% vitamin K1, three volunteers had slightly itching,

erythema and dryness, one had edema under eye and two had irritating eyes but all spontaneously resolved after stop the vitamin oil. In placebo, two volunteers also had itching and edema under the eyes.

Keywords: 5% vitamin K1 / Idiopathic hyperchromia of the orbital region / periorbital wrinkle



สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	(3)
บทคัดย่อภาษาไทย	(4)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(6)
สารบัญตาราง	(11)
สารบัญภาพ	(13)
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ภูมิหลัง	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
1.3 ความสำคัญของการวิจัย	3
1.4 สมมติฐานการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตของการวิจัย	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น	4
1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ	4
2 ทบทวนวรรณกรรม	7
2.1 การวิภาคของผิวหนัง (skin structure)	7
2.2 รอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา (Idiopathic Cutaneous Hyperchromia of the Orbital Region, ICHOR)	10
2.3 ความชราของผิวหนัง (aging skin)	16
2.4 วิตามินเค (Vitamin K)	21
2.5 วิตามินอี (Vitamin E)	33

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่	
2.6 เครื่องวัดเม็ดสี (colorimeter)	36
2.7 เครื่องวัดริ้วรอย (Visioscan)	37
3 ระเบียบวิธีวิจัย	39
3.1 วิธีการวิจัย	39
3.2 การวิเคราะห์ข้อมูล	43
4 รายงานผลการวิจัย	45
4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย	45
4.2 ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล	48
4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียง	57
5 อภิปรายผลการวิจัย	60
5.1 สรุปผลการวิจัย	60
5.2 อภิปรายข้อมูลทั่วไป	61
5.3 อภิปรายผลการทดลอง	62
5.4 ความพึงพอใจในการรักษา	67
5.5 ผลข้างเคียงของการรักษา	68
5.6 ข้อเสนอแนะ	69
รายการอ้างอิง	70

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก	78
ภาคผนวก ก หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	79
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย	81
ภาคผนวก ค ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย	101
ประวัติผู้เขียน	109



สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
2.1 สีผิว แบ่งตาม Fitzpatrick Classification Scale	10
2.2 ปริมาณแนะนำต่อวันในแต่ละช่วงอายุของวิตามินเค	28
4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย	46
4.2 ลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาของผู้เข้าร่วมวิจัย	47
4.3 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1	48
4.4 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายาหลอก	49
4.5 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1	49
4.6 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก	50
4.7 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับริ้วรอยรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1	51
4.8 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับริ้วรอยรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายาหลอก ไม่นอกซีกลิตร ร่วมกับ 20% กรดอซีลาอิก	51
4.9 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับริ้วรอยรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1	52
4.10 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับริ้วรอยรอบดวงตา ในช่วงเวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก	53

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
4.11 เปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ณ เวลาต่าง ๆ ของด้านที่ ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 เทียบกับยาหลอก	54
4.12 เปรียบเทียบค่าระดับค่ารีวรอยรอบดวงตา ณ เวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วย การทายา 5% วิตามินเค 1 เทียบกับยาหลอก	55
4.13 ผลความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยในการลดรอยคล้ำของการใช้ยาในทั้ง 2 ข้าง	57
4.14 ผลความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยในการลดรีวรอยรอบดวงตาในทั้ง 2 ข้าง	58



สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
1.1 จุดอ้างอิงที่ใช้ในการวิจัย	5
2.1 ชั้นของหนังกำพร้า	8
2.2 ส่วนประกอบของผิวหนังมนุษย์	9
2.3 กลไกการเกิดความชรา	18
2.4 พยาธิสภาพจากความชราของผิวหนังจากแสงแดด	19
2.5 สูตรโครงสร้างวิตามินเค	23
2.6 ปฏิกริยาคาร์บอกซิเลชั่นโดยมีวิตามินเคเป็นโคเอนไซม์	24
2.7 วงจรของวิตามินเค	25
2.8 กลไกการแข็งตัวของเลือด	26
2.9 กลไกการแข็งตัวของเลือด และการละลายลิ่มเลือด	26
2.10 สูตรโครงสร้างของวิตามินอี (α -Tocopherol)	33
2.11 ผลหน่วยการวัดในระบบการอ่านค่าของสีตามมาตรฐาน CIE (Commission International d'Eclairage)	37
3.1 จุดที่ใช้วัดรอยคล้ำรอบดวงตา และริ้วรอยรอบดวงตา	42
4.1 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1 และยาหลอก	54
4.2 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับค่าระดับริ้วรอยรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1 และยาหลอก	56

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภูมิหลัง

ปัญหารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา (dark rings/dark circles under the eyes) เป็นปัญหาทางสุขภาพผิว พบได้ในคนทุกเพศทุกวัย และทุกเชื้อชาติ นำมาซึ่งการหมดความมั่นใจ ความสวยงาม ลักษณะรอยคล้ำจะเป็นปื้นสีดำหรือน้ำเงินปนเขียว ใต้ตาทั้ง 2 ข้าง ทำให้ใบหน้าดูอิดโรย เหนื่อย และไม่สดใส ซึ่งแม้ว่าปัญหารอยคล้ำจะพบได้บ่อยและมีผู้ประสบปัญหานี้อยู่ไม่น้อย แต่พบว่ายังมีการศึกษาถึงสาเหตุไม่มากนัก รวมถึงไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน และมีประสิทธิผลในการลดรอยคล้ำได้ดี

สาเหตุของการมีสีผิวคล้ำบริเวณรอบดวงตาอาจเกิดจากโรคประจำตัวของผู้ป่วย เช่น โรคไต โรคตับ โรคแอดดิสัน (Addison's diseases) และโรคหัวใจที่ทำให้มีภาวะน้ำคั่งในร่างกาย (Gendler, 2005)

นอกจากนี้ยังมีผู้ที่มีปัญหารอยคล้ำรอบดวงตาอีกกลุ่มหนึ่งที่ไม่สามารถบอกสาเหตุของรอยคล้ำได้แน่ชัด และไม่ได้มีโรคประจำตัว กลุ่มนี้เรียกว่า “Idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region” (ICHOR) (Shinichi, Kenji, Takamitsu & David, 2006; Cymbalista & Oliveira, 2006) สาเหตุในกลุ่มนี้แบ่งเป็น

1. Dermal melanin deposition เชื่อว่ารอยคล้ำเกิดจากการสะสมเม็ดสีผิดปกติอยู่ในชั้นหนังแท้ เกิดในคนที่โดนรังสีอัลตราไวโอเลตเป็นประจำ การรักษาโดยหลีกเลี่ยงแดด ทาครีมกันแดด และทาครีมที่มีส่วนประกอบของไวเทนนิ่ง

2. Postinflammatory hemodynamic congestion หรือมีภาวะ extravasated blood ซึ่งปัจจัยกระตุ้นของภาวะนี้ได้แก่ ผู้ที่ต้องทำงานใช้สายตอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ๆ ผู้ที่มีเวลาพักผ่อนน้อย รวมถึงผู้ที่เอามือถูหรือขยี้ตาบ่อย ๆ กลไกเกิดจากการหลั่งสารอักเสบ (inflammatory mediators) ทำให้เส้นเลือดมีการเพิ่มภาวะการรั่วซึมผ่าน (vascular permeability) (Williams & Kupper, 1996) เกิดเป็นการคั่งของสารนอกเส้นเลือด (Postinflammatory hemodynamic congestion)

เนื่องด้วยผิวใต้ตามีความบางเพียง 0.5 มิลลิเมตร (Gendler, 2005) และมีเส้นเลือดร่างแหเป็นจำนวนมากเป็น (vascular network) ทำให้เห็นได้ตาชัดเป็นสีน้ำเงินปนแดงได้ (reddish-blue hue)

3. skin laxity/redundancy ผิวหนังย่นเกินรอบดวงตา ซึ่งต้องรักษาด้วยการผ่าตัด

เนื่องจากรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาส่วนหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากพยาธิสภาพของเส้นเลือดวิตามินเค 1 จึงได้ถูกนำมาผสมในเครื่องสำอางหลายชนิด รวมทั้งผลิตภัณฑ์ทาบริเวณรอบดวงตาเพื่อลดความหมองคล้ำ ด้วยหลักการที่ว่าวิตามินเคนั้นช่วยรักษาสมดุลเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (coagulation) และการละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) เพื่อหวังผล peripheral effect ที่ช่วยรักษาภาวะเลือดที่ออกมาออกเส้นเลือด (extravasated blood) ทำให้ลดระยะเวลาซ้ำของผิวหนังได้ (speeding the resolution of bruising) จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาของเอลสัน (Elson, 1995) ให้ทาครีมวิตามินเค 1 % บริเวณแขนที่เป็นรอยเขียวช้ำสามารถลดระยะเวลาการเขียวช้ำจาก 11-13 วัน เหลือเพียง 5-8 วัน

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดรอยเขียวช้ำหลังทำเลเซอร์พัลส์ตาย (pulsed dye) 585 นาโนเมตร ด้วยวิตามินเคที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ กัน พบว่าวิตามินเค 1 % ที่มีเรตินอล 0.3 % ผสมด้วยจะมีความสามารถในการลดความซ้ำได้เร็ว ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเรตินอลทำให้วิตามินเคสามารถเข้าสู่ผิวหนังได้มากยิ่งขึ้น (Lou, Quintana, Geronemus & Grossman, 1999)

ด้วยกลไกการลดระยะเวลาซ้ำจากภาวะเลือดที่ออกมาจากเส้นเลือดนี้ วิตามินเคจึงถูกนำมาผสมผลิตภัณฑ์ทาบริเวณรอบดวงตา เพื่อลดความคล้ำ มีการศึกษาในคนญี่ปุ่นจำนวน 57 คนที่มีปัญหารอยคล้ำและริ้วรอยใต้ตา โดยให้ทาเจลที่มีส่วนประกอบของวิตามินเค 2 %, เรตินอล 1 %, วิตามินซี 0.1 % และวิตามินอี 0.1 % เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์พบว่าสามารถลดรอยคล้ำใต้ตาและริ้วรอยได้ในระดับปานกลาง แต่การศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม และใช้การวัดรอยคล้ำด้วยภาพถ่ายและ visual analog scale (Mitsuihi, Shimoda, Mitsui, Kuriyama & Kawana, 2004)

การศึกษาเกี่ยวกับรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาที่กล่าวมาข้างต้นนี้ มีบางส่วนประกอบอยู่หลายชนิด ทำให้ไม่ทราบถึงประสิทธิผลของวิตามินเคที่แท้จริง ซึ่งปัจจุบันก็ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของการทาวิตามินเคเพื่อลดรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาอย่างชัดเจน

แพทย์ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงประสิทธิผลของวิตามินเคในรูปแบบยาทา ซึ่งจะใช้ 5 % วิตามินเค 1 ซึ่งมีความเข้มข้นสูงขึ้นกว่าที่เคยศึกษามาในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา และเปรียบเทียบกับยาหลอก ทำการวัดรอยคล้ำด้วยเครื่องมือที่เชื่อถือได้ จะทำให้ทราบถึงประสิทธิผลของวิตามินเคในรูปแบบยาทาที่ชัดเจนขึ้น และอาจจะเป็นแนวทางในการช่วยรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยาที่มีส่วนประกอบของ 5 %วิตามินเค 1 ในการลดรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา

1.2.2 เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยาที่มีส่วนประกอบของ 5 % วิตามินเค 1 ในการลดริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา

1.2.3 เพื่อศึกษาผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1

1.3 ความสำคัญของการวิจัย

ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของวิตามินเค 1 ในปัจจุบันมีใช้แพร่หลาย แต่ยังคงงานวิจัยที่สนับสนุน ข้อสรุปของการศึกษาวิจัยนี้จะเป็นข้อมูลสนับสนุนและเป็นแนวทางในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาต่อไป

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

การทายาที่มีส่วนประกอบของ 5 % วิตามินเค 1 สามารถลดรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาได้

1.5 ขอบเขตของการวิจัย

1.5.1 ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

ประชากรที่มีปัญหารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา

1.5.2 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครที่มีปัญหารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร จำนวน 52 คน อายุระหว่าง 20-55 ปี ประเมินรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาเป็นพื้นฐาน โดยจะได้รับยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 และยาหลอกเพื่อทาบริเวณรอบดวงตาวัดวันละ 2 ครั้ง แยกซ้ายขวาโดยการสุ่ม นัดติดตามผลการรักษาที่ 4 สัปดาห์

8 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ หลังการเข้าร่วมโครงการ เพื่อประเมินผลต่อเนื่องที่โรงพยาบาลจนจบการศึกษา

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

- 1.6.1 ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นผู้ที่มีรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาเข้าได้กับเกณฑ์ที่กำหนด
- 1.6.2 ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ และสามารถขอลถอนตัวออกจาก การวิจัยได้
- 1.6.3 ในระหว่างการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องไม่ไปทำหัตถการหรือใช้ผลิตภัณฑ์อื่นใด บริเวณบริเวณรอบดวงตาที่ส่งผลกระทบต่อการศึกษา

1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.7.1 ยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 (5% Vitamin k 1)

ในที่นี้ใช้ยาในรูปแบบน้ำมัน (oily formulation) มีส่วนประกอบของ

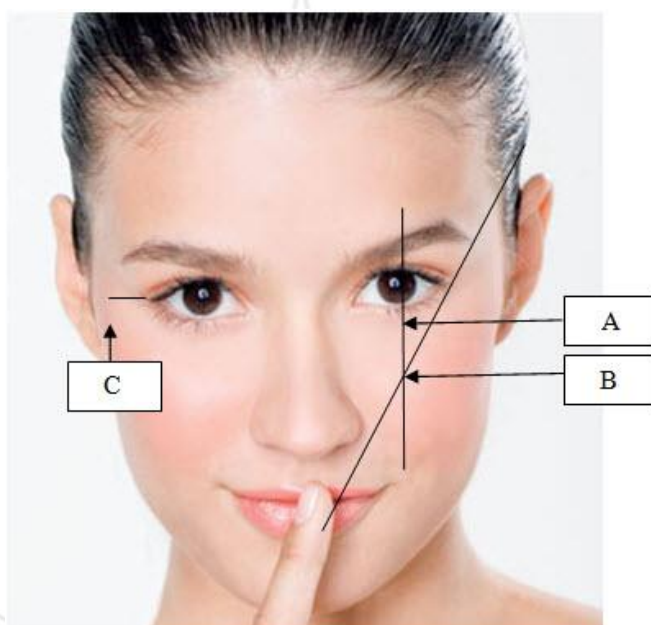
- 1.7.1.1 5 % ไฟโรควิโนน (Phylloquinone) หรือวิตามินเค 1
- 1.7.1.2 0.05 % alpha-tocopherol หรือวิตามินอี
- 1.7.1.3 N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP)
- 1.7.1.4 Dimethylisobutyl sebacate and Polyethylene Glycol 8
- 1.7.1.5 Oleic acid ester
- 1.7.1.6 Sandalwood fragrance
- 1.7.1.7 No alcohol

1.7.2 รอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา (Idiopathic Cutaneous Hyperchromia of the Orbital Region, ICHOR)

นิยามของรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา (Idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region) (Shinichi et al., 2006; Cymbalista & Oliveira, 2006) หมายถึง ปื้นสีดำหรือน้ำเงิน ได้ตาทั้ง 2 ข้าง เป็นผลมาจากการสะสมของเม็ดสี และปัญหาการคั่งของสารน้ำนอกเส้นเลือด โดยไม่สามารถบอกสาเหตุของรอยคล้ำได้แน่ชัด และไม่ได้มีโรคประจำตัว เพื่อคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

อย่างน้อยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยต้องมีความแตกต่าง ของจุด A ซึ่งคือจุดรอยคล้ำใต้ตาวัดด้วยเครื่อง Colorimeter แสดงออกเป็นค่า L^* หรือ luminance โดยนั่งพักก่อนทำการวัด 30 นาที วัดที่จุดที่ห่างจากเปลือกตาล่างเป็นระยะ 0.4 เซนติเมตร ในแนวตั้งจากรูม่านตา กับจุดอ้างอิงผิวหนังปกติ (จุด B) ซึ่งคือจุดตัดของเส้นที่ลากผ่านปีกจมูกและหางตา ตัดกับเส้นในแนวตั้งจากรูม่านตา

ส่วนการประเมินผลระดับความเข้มในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 จะวัดที่จุด A โดยให้นั่งพักก่อนทำการวัด 30 นาที และวัดขณะแสดงสีหน้าปกติ วัด 3 ครั้ง นำมาหาค่าเฉลี่ย



ภาพที่ 1.1 จุดอ้างอิงที่ใช้ในการวิจัย

1.7.3 ริ้วรอบบริเวณรอบดวงตา (Periorbital wrinkles)

หมายถึงร่องหรือริ้วบนผิวหนังบริเวณรอบดวงตา เป็นผลมาจากกระบวนการชราตามอายุ การแสดงออกทางสีหน้าบ่อย ๆ แสงแดด มลภาวะ การสูบบุหรี่ การขาดน้ำ ความเครียด

ในงานวิจัยนี้วัดริ้วรอบ ด้วยเครื่อง Visioscan โดยให้นั่งพักก่อนทำการวัด 30 นาที วัดที่จุดห่างจากหางตาแต่ละข้างในแนวราบ 1.5 เซนติเมตร แสดงด้วยจุด C วัดขณะแสดงสีหน้าปกติ

1.7.4 เครื่องวัดรอยคล้ำ (Colorimeter)

Colorimeter หรือ Chromameter (Baumann, 2009, p. 337) คือ เครื่องมือวัดทางผิวหนัง วัดระดับสีผิวหนัง ทั้งนี้จะมีแหล่งพลังงานแสงเป็น xenon flash lamp วัดโดยใช้หลักการสะท้อนแสงเหมือนที่ตามองเห็น ซึ่งในงานวิจัยนี้จะใช้ Colorimeter CM2500d ซึ่งหัววัดมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.8 เซนติเมตร

โดยแสดงค่าที่วัดได้ออกเป็น 3 แกน (axis) หรือ L^* a^* b^* system คือ

ค่า L^* หรือ luminance แสดงถึงค่าความกระจ่างดำเรียงไปถึงขาว

โดย total black ($L^* = 0$) to total white ($L^* = 100$)

ค่า a^* แสดงค่าสีแดงไปเขียว (red-green axis)

โดย positive a^* = red negative a^* = green

ค่า b^* แสดงค่าสีเหลืองไปฟ้า (yellow-blue axis)

โดย positive b^* = yellow negative b^* = blue

1.7.5 เครื่องวัดรีวรอย (Visioscan)

คือ เครื่องมือวัดสภาพผิวหนัง ในการวิจัยนี้ใช้เป็นเครื่องมือวัดรีวรอย เครื่องมือ Visioscan® VC98 มีส่วนประกอบดังนี้

1.7.5.1 Dimensions 118*56*48 เซนติเมตร

1.7.5.2 น้ำหนัก 250 กรัม

1.7.5.3 Image size 6*8 มิลลิเมตร

1.7.5.4 Resolution 640*480 pixel on PC screen

1.7.5.5 Light source UVA (340-400 nm, peak at 375 nm)

1.7.5.6 Video sensor 1/3" CMOS chip

1.7.5.7 Power supply 100-240 V AC, 0.3 A, 50 – 60 Hz

1.7.5.8 Video digitalization unit: Image transfer via FireWire, Interface USB

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยเกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. กายวิภาคของผิวหนัง
2. รอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา
3. ความชราของผิวหนัง
4. วิตามินเค
5. วิตามินอี
6. เครื่องวัดเม็ดสี Colorimeter
7. เครื่องวัดริ้วรอย Visioscan

2.1 กายวิภาคของผิวหนัง (skin structure)

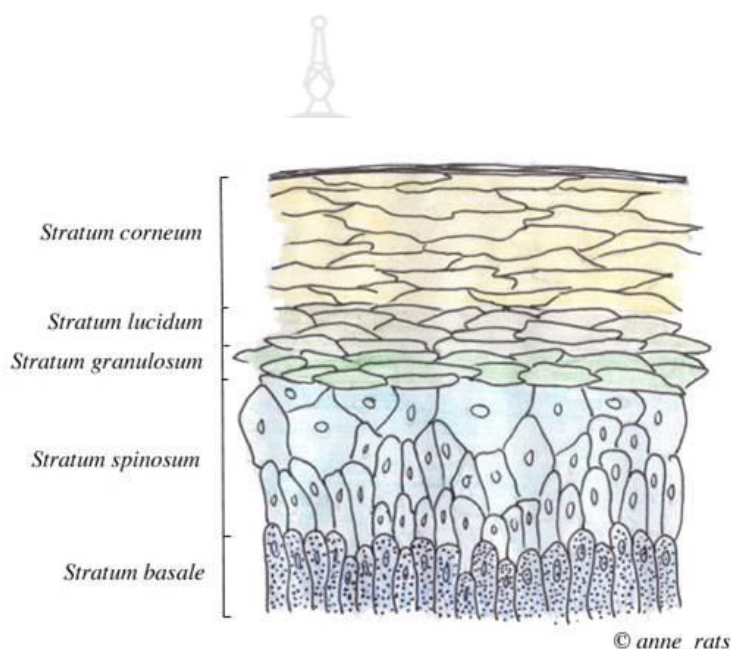
ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่ปกป้องร่างกายจากสิ่งแวดล้อมภายนอกเป็นเกราะป้องกันทางกายภาพ การติดเชื้อ ป้องกันอันตรายจากรังสีอัลตราไวโอเลต ควบคุมอุณหภูมิ ให้ความอบอุ่น และรับรู้ความรู้สึกสัมผัส ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย โดยคิดเป็น 15% ของน้ำหนักตัว มีความหนาทั้งหมด 1.5-4.0 มิลลิเมตร (Chu, Haake, Holbrook & Loomis, 2003) ประกอบด้วย 3 ชั้น คือ ชั้นหนังกำพร้า (epidermis), ชั้นหนังแท้ (dermis) และชั้นไขมัน (subcutaneous fat หรือ hypodermis)

2.1.1 ชั้นหนังกำพร้า (epidermis)

หนังกำพร้าเป็นชั้นที่อยู่บนสุด มีความหนาโดยเฉลี่ยประมาณ 0.4 ถึง 1.5 มิลลิเมตร โดยบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า จะมีความหนากว่าส่วนอื่น ส่วนบริเวณเปลือกตา ใต้ตา จะมีความบางมากที่สุด หนาประมาณ 0.5 มิลลิเมตร (Gendler, 2005) เซลล์หลักของชั้นหนังกำพร้า คือ keratinocytes คิดเป็นประมาณ 80 % ของเซลล์ในชั้นหนังกำพร้า ระหว่างเซลล์ keratinocyte มีเซลล์ต่าง ๆ แทรก

ได้แก่ melanocytes, Langerhans cells, Merkel cells และ lymphocytes แตกต่างกันไปในแต่ละบริเวณของร่างกาย

ชั้นหนังกำพร้าแบ่งออกได้อีกเป็น 4 ชั้นได้แก่ basal layer, spinous layer, granular layer และ stratum corneum ซึ่งเป็นชั้นบนสุด มีหน้าที่สำคัญในการปกป้องผิวหนัง ป้องกันการสูญเสียน้ำ และป้องกันการซึมผ่านของสารละลายสิ่งแวดล้อมภายนอกเข้าสู่ร่างกาย ในบางส่วนของร่างกาย เช่น ฝ่ามือ ฝ่าเท้า จะมีชั้น stratum lucidum เพิ่มขึ้นมา โดยอยู่ระหว่างชั้น stratum corneum และ granular layer



ภาพที่ 2.1 ชั้นของหนังกำพร้า

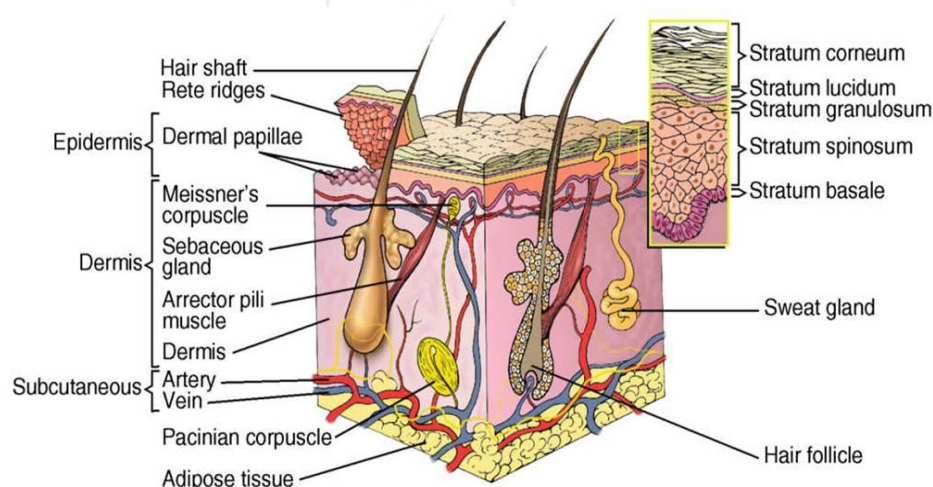
2.1.2 ชั้นหนังแท้ (dermis)

หนังแท้เป็นชั้นที่อยู่ใต้ชั้นหนังกำพร้า องค์ประกอบหลัก คือ เส้นใยคอลลาเจน (collagen) ต่อมขน/ผม (hair follicles) ต่อมไขมัน (sebaceous glands) ต่อมเหงื่อชนิดกลิ้น (apocrine glands) และต่อมเหงื่อ (eccrine glands) รวมอยู่ด้วย นอกจากนั้นยังมีหลอดเลือด (blood vessels) หลอดน้ำเหลือง (Lymphatic vessels) และเส้นประสาท (Nerve) อยู่ในชั้นนี้ด้วย เซลล์ที่อยู่ในหนังแท้ ได้แก่ เซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblasts) ทำหน้าที่สร้างเส้นใยคอลลาเจน, เซลล์ macrophages, mast cells และเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ชั้นหนังแท้มีหน้าที่เกี่ยวกับความยืดหยุ่นของผิวหนังเนื่องจากประกอบไปด้วย เส้นใยคอลลาเจน เส้นใยอีลาสติน

ชั้นหนังแท้แบ่งออกเป็น 2 ชั้นได้แก่

1. Upper papillary dermis ประกอบด้วยเส้นใยคอลลาเจนที่เกาะกับแบบหลวม ๆ และมีเส้นใยอีลาสตินบาง ๆ ในบริเวณนี้จะมี tactile corpuscles ซึ่งเป็น nerve endings ทำหน้าที่รับความรู้สึกสัมผัส (Mechanoreceptors)

2. Deeper reticular dermis ประกอบด้วยเส้นใยคอลลาเจนสานกันเป็นเส้นใยขนาดใหญ่เรียงตัวกันเกาะกันแน่นหนา และอีลาสตินรอบ ๆ เส้นใยคอลลาเจน มี ground substance ซึ่งประกอบด้วย proteoglycan, glycosaminoglycans และ adhesive glycoprotein เช่น hyaluronic acid, dermatan sulfate, chondroitin-4-sulfate, fibronectin, tenascin, epimorphin เป็นต้น โดย ground substance นี้จะอยู่ระหว่างเส้นใยและเซลล์ต่าง ๆ ในชั้นหนังแท้ ล่างสุดของชั้นนี้จะติดต่อกับชั้น hypodermis ซึ่งแยกจากกันโดย fibrous connective tissue



ภาพที่ 2.2 ส่วนประกอบของผิวหนังมนุษย์

เส้นเลือดในชั้นหนังแท้แบ่งได้เป็น 2 ส่วนคือ Superficial plexus ซึ่งอยู่บริเวณรอยต่อของ papillary dermis และ reticular dermis อีกส่วนคือ Deep plexus ซึ่งอยู่บริเวณรอยต่อของ reticular dermis และ subcutaneous fat โดยมีเส้นเลือดฝอยเล็ก ๆ เชื่อมกันระหว่างร่างแห 2 ส่วนนี้ ระบบหลอดเลือดเหล่านี้ทำหน้าที่เกี่ยวกับการซ่อมแซมบาดแผล ส่งผ่านสารอาหาร และควบคุมอุณหภูมิ เนื่องด้วยความหนาของชั้นหนังแท้แตกต่างกันไปตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย โดยเปลือกตาและใต้ตามีความบางที่สุดดังนั้นจะเห็นเส้นเลือดได้ชัดกว่าบริเวณอื่น ๆ

2.1.3 ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (hypodermis หรือ subcutaneous fat)

ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง เป็นชั้นที่อยู่ลึกที่สุด ประกอบด้วย เซลล์ไขมัน (adipocytes) และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่อยู่กันอย่างหลวม ๆ (loose connective tissues) มีหน้าที่สำคัญในการเป็นแหล่งอาหารและพลังงานให้ผิวหนังส่วนบน เป็นเสมือนเบาะกันการกระทบกระเทือนจากแรงภายนอก (mechanical injuries) ในแต่ละส่วนของร่างกายมีจำนวนมากขึ้นแตกต่างกันไป

สีผิว แบ่งตาม Fitzpatrick Classification Scale โดยพิจารณาลักษณะสีผิวและปฏิกิริยาต่อการสัมผัสแสงแดดดังนี้ (Walker, Hawk & Young, 2003)

ตารางที่ 2.1 สีผิว แบ่งตาม Fitzpatrick Classification Scale

Skin type	Skin Color	Characteristics
I	White; very fair; red or blond hair; blue eyes; freckles	Always burns, never tans
II	White; fair; red or blond hair; blue, hazel, or green eyes	Usually burns, tans with difficulty
III	Cream white; fair with any eye or hair color; very common	Sometimes mild burn, gradually tans
IV	Brown; typical Mediterranean caucasian skin	Rarely burns, tans with ease
V	Dark Brown; mid-eastern skin types	Very rarely burns, tans very easily
VI	Black	Never burns, tans very easily

2.2 รอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา (Idiopathic Cutaneous Hyperchromia of the Orbital Region, ICHOR)

2.2.1 พยาธิกำเนิด

ปัญหารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา (dark rings/dark circles under the eyes) เป็นปัญหาทางสุขภาพผิว พบได้ในคนทุกเพศทุกวัย และทุกเชื้อชาติ นำมาซึ่งการหมดความมั่นใจ ความสวยงาม ลักษณะรอยคล้ำจะเป็นปื้นสีดำหรือน้ำเงินปนเขียว ใต้ตาทั้ง 2 ข้าง ทำให้ใบหน้าดูอิดโรย เหนื่อย

และไม่สดใส ซึ่งแม้ว่าปัญหารอยคล้ำจะพบได้บ่อยและมีผู้ประสบปัญหานี้อยู่ไม่น้อย แต่พบว่ายังมีการศึกษาถึงสาเหตุไม่มากนัก รวมถึงไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน และมีประสิทธิผลในการลดรอยคล้ำได้

สาเหตุของการมีสีผิวคล้ำรอบดวงตาอาจเกิดจาก

1. โรคประจำตัวของผู้ป่วย เช่น โรคไต โรคตับ โรคแอดดิสัน (Addison's diseases) และโรคหัวใจที่ทำให้มีภาวะน้ำคั่งในร่างกาย (Gendler, 2005)
2. ยาหยอดตาบางชนิดมีผลข้างเคียงสามารถทำให้เกิดรอยคล้ำดำปนแดงได้ตา เช่น โบมาโทพรอส (Bimatoprost) (Doshi, Edward & Osmanovic, 2006)
3. Tear trough depression หรือร่องน้ำตา ซึ่งเห็นเป็นเงาดำใต้ตาทั้ง 2 ข้าง เมื่อเราอายุมากขึ้นจะยิ่งเห็นได้ชัดเจนขึ้น เนื่องจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและคอลลาเจนในชั้นหนังแท้ลดลง ทำให้ร่องเห็นชัดขึ้น ซึ่งสาเหตุนี้ต้องแก้ไขด้วยการฉีดสารเติมเต็ม(Filler) ซึ่งมีได้ตั้งแต่ hyaluronic acid หรือ อาจเป็นการฉีดไขมันของตัวเอง เติมลงไปใต้บริเวณร่องน้ำตา (Tear trough) ก็จะช่วยลดรอยคล้ำคล้ำได้อย่างชัดเจน และรวดเร็ว แต่ต้องระมัดระวัง เนื่องจาก ถ้าฉีดไม่ดี หรือ ดันเกินไป อาจจะทำให้ผิวบริเวณนั้น หนาเป็นตะปุ่มตะป่ำ ไม่สวยงาม
4. ถุงไขมันใต้ตา ทำให้เห็นเป็นเงาดำ ซึ่งต้องแก้ไขด้วยการผ่าตัด

นอกจากนี้ยังมีผู้ที่มีปัญหารอยคล้ำรอบดวงตาอีกกลุ่มหนึ่งที่ไม่สามารถบอกสาเหตุของรอยคล้ำได้แน่ชัด และไม่ได้มีโรคประจำตัว กลุ่มนี้เรียกว่า Idiopathic hyperchromia of the orbital region (ICHOR) (Shinichi et al., 2006; Cymbalista & Oliveira, 2006) สาเหตุในกลุ่มนี้ ได้แก่

1. Dermal melanin deposition เชื่อว่ารอยคล้ำเกิดจากการสะสมเม็ดสีผิดปกติอยู่ในชั้นหนังแท้ เกิดในคนที่โดนรังสีอัลตราไวโอเล็ตเป็นประจำ การรักษาโดยหลีกเลี่ยงแดด ทาครีมกันแดด และทาครีมที่มีส่วนประกอบของไวเทนนิ่ง
2. Postinflammatory hemodynamic congestion หรือมีภาวะextravasated blood ซึ่งปัจจัยกระตุ้นของภาวะนี้ได้แก่ ผู้ที่ต้องทำงานใช้สายตอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ๆ ผู้ที่มีเวลาพักผ่อนน้อย รวมถึงผู้ที่เอามือถูหรือขยี้ตาบ่อยๆ กลไกเกิดจากการหลั่งสารอักเสบ (inflammatory mediators) ทำให้เส้นเลือดมีการเพิ่มภาวะการรั่วซึมผ่าน (vascular permeability) (Williams & Kupper, 1996) เกิดเป็นการคั่งของสารนอกเส้นเลือด (Postinflammatory hemodynamic congestion) เนื่องจากผิวใต้ตามีความบางเพียง 0.5 มิลลิเมตร (Gendler, 2005) และมีเส้นเลือดร่างแหเป็นจำนวนมากเป็น (vascular network) ทำให้เห็นใต้ตาช้ำเป็นสีน้ำเงินปนแดงได้ (reddish-blue hue) และจากสาเหตุของใต้ตาคล้ำที่เชื่อว่าการรั่วซึมของเลือดและสารน้ำ รวมถึงการอักเสบรอบเส้นเลือดฝอยนี้

ทำให้มีการศึกษาถึงครีมที่มีส่วนประกอบของโสม (Brazilian ginseng) ที่มีผลกระตุ้นการไหลเวียนของเส้นเลือดให้ดีขึ้น โดยให้อาสาสมัครได้ทาครีมใต้ตาที่มีส่วนประกอบของโสมเป็นระยะเวลา 28 วัน พบว่า 90% ของอาสาสมัครมีใต้ตาที่คล้ำน้อยลง วัดจากค่า L* (Luminance) ที่เพิ่มขึ้นด้วยเครื่อง Colorimeter (Eberlin et al., 2009)

2.2.2 การรักษา Idiopathic hyperchromia of the orbital region

เนื่องจากยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานและมีประสิทธิภาพที่สุดในปัจจุบัน โดยทั่วไปจะแบ่งเป็นการป้องกันไม่ให้มีความคล้ำเพิ่มขึ้นและการรักษาพยาธิสภาพที่เป็นอยู่

1. การป้องกัน ได้แก่ แนะนำให้ทาครีมกันแดดทุกวันและใส่แว่นกันแดดเพื่อป้องกันแสงอัลตราไวโอเลตเอ และบี ปรับเปลี่ยนการปฏิบัติตัวเริ่มต้นนอนหลับพักผ่อนให้เพียงพอ พยายามไม่เครียด ลดการทำงานที่ต้องใช้สายตาติดต่อกันเป็นเวลานาน ๆ

2. ส่วนการรักษาพยาธิสภาพ ดังที่กล่าวแล้วว่าใต้ตาประกอบด้วย 2 ปัจจัย คือ สะสมของเม็ด สี ในผิวหนัง (melanin deposition) และพยาธิสภาพของเส้นเลือด (vascular component)

บอครัทและซิลเวสเตอร์ (Boxrud & Sylvester, 2004) รวบรวมคนที่มีปัญหาใต้ตาคล้ำจำนวน 45 คน สอบถามประวัติ ข้อมูลพื้นฐาน และตรวจร่างกาย พบว่า 65% ของคนที่มีปัญหาใต้ตาคล้ำจะมีสีผิวคล้ำ (Fitzpatrick skin type III ถึง IV) 35% จะพบในคนผิวขาว (Fitzpatrick skin type I ถึง II) และเมื่อพิจารณาประวัติภูมิแพ้ หรือไชนัสเรื้อรังจะพบได้ถึง 35% นอกจากนี้ 54% จะพบรอยคล้ำใต้ตาในครอบครัวเดียวกัน แสดงให้เห็นว่าพันธุกรรมมีส่วนเกี่ยวข้องด้วย

นอกจากนี้บอครัทและซิลเวสเตอร์ กล่าวเสริมว่า 54% ของคนไข้ที่รวบรวมมีปัญหาใต้ตาคล้ำจากการสะสมเม็ดสี (pigment deposition) และ 82% ของคนไข้มีปัญหาใต้ตาคล้ำจากพยาธิสภาพเส้นเลือด (vascular component) ผลสรุปนี้แสดงให้เห็นว่ารอยคล้ำใต้ตาสามารถเกิดได้จากหลายปัจจัยรวมกัน จึงน่าจะใช้คำว่า infraorbital discoloration มากกว่าคำว่า hyperpigmentation เนื่องจากรอยคล้ำมีทั้งปัจจัยเม็ดสี (pigment) และไม่ใช่เม็ดสี (nonpigment) บอครัทและซิลเวสเตอร์ ยกตัวอย่างคนไข้ในการศึกษาที่พบสาเหตุทางด้านเส้นเลือดมากกว่าสาเหตุจากเม็ดสีอีกด้วย

การรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาในปัจจุบันมีด้วยกันหลายวิธี (Gendler, 2005) เช่น

1. ลดการสร้างเม็ดสี

1) กลุ่มผลิตภัณฑ์ไวเทนนิ่ง ซึ่งโดยทั่วไปยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจมากนัก ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

ก. Kojic acid สกัดมาจากเชื้อรา ความเข้มข้นที่ใช้คือ 1%-4% เมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน อาจเกิดผื่นแพ้ระคายเคือง (contact dermatitis) และผื่นแดง มีการศึกษาครีมทาตาเพื่อ

ลดรอยคล้ำไ้ดำ มีส่วนประกอบของ kojic acid และวิตามินต่าง ๆ ในอาสาสมัครจำนวน 14 คน อายุ 22-62 ปี ทาครีมไ้ดำเช้าและก่อนนอน เป็นระยะเวลา 6 เดือน วัดผลโดยรวมด้วยภาพถ่ายก่อน-หลังการรักษา และแบบสอบถามความพึงพอใจ พบว่าสามารถลดรอยคล้ำไ้ดำไ้ดีถึง 64% ของอาสาสมัคร (Campos, V., Campos, C.V., Pompei & Ferreira, 2007)

ข. Alpha arbutin นิยมไ้ความเข้มข้น 3% สกัดมาจากbearberry สามารถยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase

ค. Azelaic acid สามารถยับยั้งเม็ดสีที่ทำงานผิดปกติ โดยไปขัดขวางขั้นตอนการสร้างดีเอ็นเอและไมโทคอนเดรีย เอนไซม์ (inhibiting DNA synthesis and mitochondrial enzymes) ผลข้างเคียงจะมีอาการคันในระยะแรก และอาจจะคายเคืองไ้

ง. Licorice extracts (Glycyrrhiza glabra) นิยมไ้ความเข้มข้น 0.5% ทำหน้าที่ลดการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase เช่นกัน

จ. 10% vitamin C lotion ช่วยกระตุ้นการสร้างคอลลาเจน ทำให้ผิวมีความหนาเพิ่มขึ้น รวมทั้งยังเป็น skin whitening ซึ่งทำให้ผิวรอบดวงตาขาวกระจ่างใสมากขึ้น ในความเข้มข้นสูงอาจก่อให้เกิดอาการระคายเคืองไ้

ฉ. Hydroquinone ลดการทำงานของ เอนไซม์ tyrosinase ทำให้รอยดำลดลง แต่เป็นยาที่ต้องไ้ภายใต้การดูแลของแพทย์ เนื่องจากหากจะไ้ไ้ผลมาก บางครั้งจึงอาจต้องไ้ความเข้มข้นสูงถึง 4% แต่ผลข้างเคียงคือ อาจเกิดผื่นแพ้ (Allergic contact dermatitis) และเมื่อผื่นแพ้อาจเกิดเป็นรอยคล้ำดำกว่าเดิมไ้ (postinflammatory hyperpigmentation) ถ้าไ้เป็นระยะเวลานาน ๆ อาจเกิดเป็น exogenous ochronosis และยานี้ควรหลีกเลี่ยงในคนสีผิวคล้ำเนื่องจากจะเกิดการระคายเคืองไ้มากกว่า

ช. Tretinoin เป็นอนุพันธ์ของกรดวิตามินเอ กลไกในการลดรอยคล้ำคือ ช่วยกระจายเม็ดสี (dispersing keratinocyte pigment granules), ขัดขวางการส่งต่อของเม็ดสี และช่วยเร่งให้ผิวมีการผลัด (accelerating epidermal turnover) นอกจากนี้วิตามินเอ ยังช่วยลดริ้วรอยเมื่อไ้ 0.05%-0.1% tretinoin ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือน ชั้นหนังกำพร้า โดยเฉพาะอย่างยิ่งชั้น granular layer จะหนาตัวขึ้น (Bwanan et al., 1991) แต่ผลข้างเคียงของยานี้คือ ผิวแห้งแดง ลอกขุยให้ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเนื่องจากไ้สามารถเกิดอาการระคายเคือง เกิดเป็นรอยคล้ำขึ้นไ้

2) หัตถการทางการแพทย์และเลเซอร์ ได้แก่

ก. การทำ chemical peel หรือการลอกผิวด้วยสารต่าง ๆ เช่น AHA (alpha hydroxyl acid) หรือ 20%-35% TCA (trichloroacetic acid) แต่ไม่ค่อยนิยมทำสำหรับผิวได้ตา เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีความบอบบางและระคายเคืองได้สูง รวมถึงผลข้างเคียงอาจเกิดผลข้างเคียง เช่น ผิวแห้งแดง ลอก ดินเชื้อจากการลอกของผิว รอยคล้ำหรือรอยขาว (postinflammatory hyperpigmentation และ hypopigmentation) และแผลเป็นจนส่งผลให้หนังตาปลิ้นได้ จึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในการรักษารอยดำคล้ำได้ตา แต่หากต้องการใช้วิธีนี้ควรทำเฉพาะคนไข้ที่มีสีผิวขาว (Fitzpatrick types I และ II)

ข. การทำ Phonophoresis เป็นการใช้คลื่น ultrasound ที่จะช่วยผลักตัวยา ลง ไปสู่ผิวหนังได้ดีขึ้น ซึ่งตัวยาที่ใช้ มีได้ทั้ง Vitamin C หรือ Tranexamic acid เพื่อช่วยทำให้ผิวรอบ ดวงตามีความแข็งแรงและดูกระจ่างใสขึ้น เป็นวิธีที่ปลอดภัยสูง ไม่มีผลข้างเคียง แต่ควรทำ ติดต่อกันอย่างน้อย อาทิตย์ละ 1 ครั้ง จะเริ่มเห็นผลหลังจากทำเป็นประจำอย่างต่อเนื่องประมาณ 2-3 เดือน

ค. IPL (Intensed pulsed light) เป็นเครื่องที่ปล่อยแสงที่มีความยาวคลื่นตั้งแต่ 500-1200 นาโนเมตร โดยเมื่อเลือกตัวกรองแสง (filter) ที่เหมาะสมก็จะทำให้แสงที่ปล่อยออกมา มีความจำเพาะมากขึ้น สามารถแก้ไขปัญหาค้นหาได้หลายประเภท เช่น รอยดำหลังการเกิดสิว เส้นเลือดฝอยขนาดเล็ก มีการนำมาใช้สำหรับรอยดำคล้ำได้ตา แต่ต้องระมัดระวังในเรื่องของพลังงานที่ใช้ ถ้าสูงเกินไป หรือ การทำความเย็นที่ผิวหนังไม่เพียงพอ อาจทำให้เกิดปัญหาผิวไหม้ตามมาได้ การรักษาด้วย IPL จะเหมาะกับผู้ที่รอยดำมีสาเหตุมาจากเม็ดสีมากผิดปกติ

มีการศึกษาของซิมบาลิสตาและโอลิเวีย (Cymbalista & Oliveira, 2006) ทำการศึกษาโดยการยิงเลเซอร์ HEPL (high-energy pulsed light) เพื่อรักษา Idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region (ICHOR) ในอาสาสมัครที่มีรอยคล้ำรอบดวงตาจำนวน 12 คน โดยยิงเลเซอร์บริเวณใต้ตา ระยะห่างทุก 1 เดือน จำนวน 1-4 ครั้ง พบว่าสามารถทำให้สีผิวคล้ำบริเวณนี้ดีขึ้น แต่พบว่า 100% ของอาสาสมัครมีผลข้างเคียงเป็นรอยคล้ำดำขึ้นหลังจากยิงไป 6 เดือน (postinflammatory hyperchromia) และ 58.33% พบผลข้างเคียงเป็นรอยขาวกว่าผิวปกติ หลังจากยิงไป 7 เดือน (postinflammatory hypochromia)

ง. Fractional Erbium Yag LASER (Fraxel) เป็นเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น 1550 นาโนเมตร ใช้สำหรับการลอกผิวโดยที่ไม่บาดแผล ผิวจะได้รับการฟื้นฟูการสร้างคอลลาเจนทำให้มีความหนาและแข็งแรงมากขึ้น รวมทั้งหลังการลอกผิวจะมีการสร้างผิวใหม่ขึ้น ช่วยทำ

ให้รอยดำน้อยลงถึงรื้อรอยเหี่ยวย่นบริเวณใต้ตา ดีขึ้นได้เช่นกัน เห็นผลภายใน 1-2 ครั้งแรกที่เริ่มทำการรักษา

จ. เลเซอร์กลุ่มทำลายเม็ดสี (Q-switch laser) เช่น Q-switched ruby laser (QSRL) และ Q-Switched Nd-Yag laser

การศึกษาของชินิจิและคณะ (Shinichi et al., 2006) ในอาสาสมัครที่มีรอยคล้ำใต้ตาจำนวน 12 คน ทำการตรวจทางชิ้นเนื้อพยาธิ (histopathology) พบรอยคล้ำใต้ตาประกอบด้วยเม็ดสีในชั้นหนังแท้ (dermal melanin) ย้อมพิเศษด้วย Masson-Fontana silver stain and S100 staining จากนั้นทำการยิงเลเซอร์ทับทิม (Q-switched ruby laser) ความยาวคลื่น 694 นาโนเมตร, พลังงาน 6.0-7.0 จูลต่อตารางเซนติเมตร (J/cm^2) ทำการรักษาโดยยิงเลเซอร์ไปเป็นจำนวน 1-5 ครั้ง ในคนไข้ 8 ราย และติดตามเฉลี่ยเป็นระยะเวลา 5.4 เดือนหลังครบการรักษา พบผลการรักษาดีมาก 2 ราย คือ 2 ราย แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างน้อยเกินไป ผลข้างเคียงที่พบหลังยิงเลเซอร์บวมแดงชั่วคราว การศึกษานี้ไม่ได้ติดตามผลข้างเคียงระยะยาวที่อาจเกิดในเลเซอร์ทับทิม เช่น แผลเป็น (scarring) การด่างขาว (hypopigment) หรือรอยดำ (post-inflammation)

ในปี 2008 มีการรักษารอยคล้ำใต้ตาด้วยเลเซอร์ทับทิม (Q-switched ruby laser) ความยาวคลื่น 694 นาโนเมตร, พลังงาน 7.5 จูลต่อตารางเซนติเมตร (J/cm^2) ในคนไข้ได้ตาคล้ำจำนวน 17 คน ประเมินด้วยแพทย์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย และภาพถ่าย พบว่าเมื่อทำการยิงเลเซอร์ทับทิมไป 1 ครั้ง 23.5% ของคนไข้ดีขึ้นกว่าก่อนรักษา 50% และเมื่อยิงเลเซอร์ซ้ำ 2 ครั้งพบว่า 89.9% ของคนไข้ดีขึ้นกว่าก่อนรักษา 50% ทำการตรวจชิ้นเนื้อในคนไข้ 9 คนพบว่าเม็ดสีสะสมในชั้นหนังแท้ลดลง การศึกษานี้สรุปว่าเลเซอร์ทับทิมช่วยรักษารอยคล้ำใต้ตาที่มีสาเหตุมาจากปัจจัยทางเม็ดสีสะสมได้ (Lowe et al., 1995)

2. ลดพยาธิสภาพของเส้นเลือด

1) กลุ่มยาทา ได้แก่ ครีมที่มีส่วนประกอบของโสม (Ginseng) ที่มีประสิทธิผลช่วยกระตุ้นการหมุนเวียนของเลือด ลดการอักเสบของเส้นเลือดใต้ตา (Eberlin et al., 2009) และวิตามินเค รูปแบบทาเชื่อว่าช่วยรักษาภาวะเลือดที่ออกมาจากเส้นเลือด (extravasated blood) ทำให้ลดระยะเวลาซ้ำของผิวหนังได้ (speeding the resolution of bruising)

2) หัตถการทางการแพทย์และเลเซอร์ ได้แก่ Pulsed dye LASER (PDL) เป็นเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร เหมาะสำหรับผู้ที่มีรอยดำคล้ำใต้ตาจากปัจจัยของเส้นเลือดคั่งนอกเส้นเลือดมากผิดปกติ (Hemodynamic congestion) ซึ่งการรักษาด้วยเลเซอร์นี้เป็นการรักษาที่ได้ผลดีและรวดเร็ว สำหรับการรักษารอยดำคล้ำใต้ตา โดยทั่วไปใช้เวลาในการรักษาประมาณ 10-

15 นาที หลังยิงจะพบรอยช้ำได้ตามากขึ้น (bruising) ซึ่งเป็นปกติสำหรับการยิงเลเซอร์ชนิดนี้ แนะนำให้ยิงทุก 2-3 อาทิตย์ จะเริ่มรู้สึกถึงความเปลี่ยนแปลงได้ตั้งแต่ครั้งที่ 3-5

2.3 ความชราของผิวหนัง (aging skin)

ความชราของผิวหนัง (aging skin) (Yarr & Gilchrest, 2008) เป็นกระบวนการที่ผิวหนังเสื่อมถอยประสิทธิภาพจากที่เคยมีประสิทธิภาพการทำงานสูงสุดลดลงเรื่อย ๆ โดยทั่วไปเซลล์ของสิ่งมีชีวิตที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมจะมีขีดจำกัดในการแบ่งตัว สามารถหยุดการแบ่งตัวอย่างถาวร และตายลง (apoptosis) เรียกว่า Replicative senescence

ความชราของผิวหนัง แบ่งออกเป็น 2 ลักษณะ

2.3.1 ความชราจากปัจจัยภายใน (intrinsic aging) หรือความชราตามวัย (chronologic aging)

เป็นภาวะชราที่เกิดขึ้นกับทุกคน ถูกกำหนดโดยพันธุกรรม เกิดจากการสะสมสารอนุมูลอิสระ (free radical) และอนุพันธ์ออกซิเจนที่ทำปฏิกิริยาไว (Reactive Oxygen Species หรือ ROS) ซึ่งเกิดจากกระบวนการเมตาบอลิซึมแบบใช้ออกซิเจนของเซลล์ในร่างกาย (aerobic metabolism) ลักษณะผิวหนังที่เห็นจะมีลักษณะแห้ง หยิบ มีริ้วรอย และหย่อนคล้อย รวมถึงผิวหนังสูญเสียความยืดหยุ่นและแผ่หายช้าจากการบาดเจ็บต่าง ๆ

2.3.1.1 พยาธิสภาพของความชราตามวัย มีดังนี้

1. ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) เป็นชั้นที่เห็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากความชราชัดเจนที่สุด มีการแบนลงของชั้นหนังกำพร้าต่อกับชั้นหนังแท้ (flattened dermal-epidermal junction) ส่งผลให้การส่งผ่านสารอาหารระหว่างชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้ลดน้อยลง ชั้นหนังกำพร้าบางลงสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น พบว่าช่วงอายุ 30-80 ปี ชั้นหนังกำพร้าจะบางลง 10-50% (Wulf, Sandby-Moller, Kobayasi & Gniadecki, 2004) นอกจากนี้ยังมีเซลล์ที่ขนาดและรูปร่างเปลี่ยนแปลงไป เช่น keratinocyte มีขนาดตัวใหญ่ขึ้นส่งผลให้ทนทานต่อการอะพอพโทซิส (Apoptosis) ทำให้เกิดการกลายพันธุ์และเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้ เซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte) และ Langerhans cell ลดจำนวนลง

2. ชั้นหนังแท้ (dermis) มีความหนาลดลง 20% สัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น และความหนาลดลงชัดเจนเมื่อเข้าสู่ช่วงวัย 80 ปี (Rigal et al., 1989) จำนวนไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) และ mast cell ลดลง ปฏิกริยาตอบสนองต่อการอักเสบต่าง ๆ ลดลงอันเนื่องมาจากการสร้างและการ

ส่งผ่าน cytokine และ inflammatory mediator จาก keratinocyte ลดลง เส้นเลือดเปราะจากการขาดอิลาสติน และลดความสามารถในการขยายและหดตัว ลดขนาดท่อหลอดเลือดและการส่งผ่านของระบบน้ำเหลือง องค์ประกอบทางเคมีของเส้นใยคอลลาเจน อิลาสติน และ ground substance ในชั้นหนังแท้เปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้ผิวหนังมีความแข็งแรงลดลง ความหนาแน่นของคอลลาเจนต่อ 1 หน่วยพื้นที่ผิวหนังลดลงประมาณ 1 %ต่อปี (Angel, 2001) และมีลักษณะอัดกันแน่น เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ มีการเพิ่มระดับมากขึ้นของเอนไซม์คอลลาจีเนส (Collagenase) ทำให้คอลลาเจนถูกทำลายไป ส่งผลให้กระบวนการซ่อมแซมบาดแผลในผู้สูงวัยช้าลง

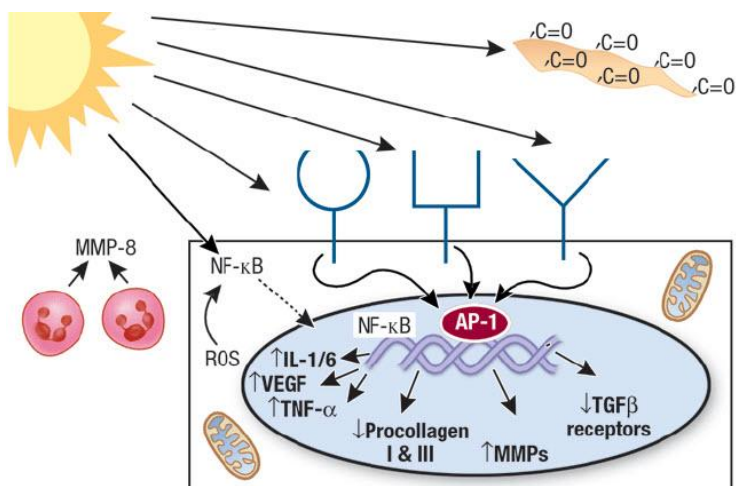
เส้นใยอิลาสตินจะมีจำนวนลดลงตามอายุ ขนาดเล็กลงและแตกหัก พบรูช่องว่างภายในเส้นใย การเปลี่ยนแปลงนี้ส่วนใหญ่มีสาเหตุจาก enzymatic degradation of elastin

ส่วน ground substance ซึ่งประกอบด้วย glycoaminoglycans (GAGs) และ proteoglycans จะมีปริมาณลดลงส่งผลให้ผิวหนังแห้ง เนื่องจาก proteoglycans มีคุณสมบัติในการโอบอุ้มน้ำได้ 1,000 เท่าของน้ำหนักตัวเอง

3. ชั้นไขมัน (subcutaneous tissue) จะมีปริมาณลดลง หย่อนคล้อยตามแรงโน้มถ่วงและมีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของไขมัน โดยชั้นไขมันจะลดจำนวนลงบริเวณใบหน้า เช่น หน้าผาก รอบตา แก้ม ขมับ และรอบปาก แต่ในทางกลับกันบางส่วนของใบหน้า เช่น ใต้คาง กราม ร่องแก้ม และโหนกแก้มด้านนอก จะมีการเพิ่มของจำนวนไขมัน ซึ่งแตกต่างจากวัยเด็กที่จะมีไขมันกระจายทั่ว ๆ ไปบริเวณใบหน้า

2.3.1.2 กลไกการเกิดความชราจากปัจจัยภายใน

เกิดจากการสะสมสารอนุมูลอิสระ (free radical) และอนุพันธ์ออกซิเจนที่ทำปฏิกิริยารว่องไว (Reactive Oxygen Species หรือ ROS) ซึ่งเกิดจากกระบวนการเมตาบอลิซึมแบบใช้ออกซิเจนของเซลล์ในร่างกาย (aerobic metabolism) โดย ROS จะกระตุ้นให้เกิด transcription factors activator protein 1 (AP-1) และ Nuclear factor-kappa B (NF-kB) ซึ่ง AP1 จะไปเพิ่มการเกิด transcription ของ matrix metalloproteinase (MMPs) หรือ collagenase ทำให้เกิดการสลายของเส้นใยคอลลาเจน นอกจากนี้ AP1 ยังมีผลยับยั้งการทำงานของ procollagen I, III gene และ transforming growth factor (TGF)- β receptors ส่งผลให้มีการสร้างเส้นใยคอลลาเจนลดลง NF-kB ยังถูกกระตุ้นการด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ตได้ด้วย การเกิดขึ้นของ NF-kB ทำให้เกิด transcription ของ proinflammatory cytokine เช่น IL1, IL6, vascular endothelial growth factor (VEGF) และ tumor necrosis factor (TNF)- α ก่อให้เกิดการอักเสบขึ้น กลไกดังแสดงในภาพที่ 2.3



ภาพที่ 2.3 กลไกการเกิดความชรา

แม้ว่าในผิวหนังจะมีสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, vitamin E, coenzyme Q10, ascorbate และ carotenoid เป็นต้น แต่สารต้านอนุมูลอิสระเหล่านี้จะลดลงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น

2.3.2 ความชราจากปัจจัยภายนอก (extrinsic aging) หรือความชราจากแสงแดด (photoaging)

2.3.2.1 พยาธิสภาพจากความชราของผิวหนังจากแสงแดด

มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ (Yaar & Gilchrest, 2003)

Clinical Abnormality	Histologic Abnormality
Dryness (roughness)	Increased compaction of stratum corneum, increased thickness of granular cell layer, reduced epidermal thickness, reduced epidermal mucin content
Actinic keratoses	Nuclear atypia, loss of orderly, progressive keratinocyte maturation; irregular epidermal hyperplasia and/or hypoplasia; occasional dermal inflammation
Irregular pigmentation	
Freckling	Reduced or increased number of hypertrophic, strongly dopa-positive melanocytes
Lentigines	Elongation of epidermal rete ridges; increases in number and melanization of melanocytes
Guttate hypomelanosis	Reduced number of atypical melanocytes
Persistent hyperpigmentation	Increased number of dopa-positive melanocytes and increased melanin content per unit area and increased number of dermal melanophages
Wrinkling	
Fine surface lines	None detected
Deep furrows	Contraction of septae in the subcutaneous fat
Stellate pseudoscars	Absence of epidermal pigmentation, altered fragmented dermal collagen
Elastosis (fine nodularity and/or coarseness)	Nodular aggregations of fibrous to amorphous material in the papillary dermis
Inelasticity	Elastotic dermis
Telangiectasia	Ectatic vessels often with atrophic walls
Venous lakes	Ectatic vessels often with atrophic walls
Purpura (easy bruising)	Extravasated erythrocytes and increased perivascular inflammation
Comedones (maladie de Favre et Racouchot)	Ectatic superficial portion of the pilosebaceous follicle
Sebaceous hyperplasia	Concentric hyperplasia of sebaceous glands

ภาพที่ 2.4 พยาธิสภาพจากความชราของผิวหนังจากแสงแดด

ลักษณะเด่นของความชราจากแสงแดดคือมี elastosis ซึ่งเป็นผิวที่มีลักษณะไม่เรียบ (pebbly) สีเหลือง (yellow discoloration) ทางพยาธิวิทยาจะพบมีการทำลายของเส้นใยอีลาสติน (elastic fibers) และรวมกันเป็นก้อน (amorphous mass) ซึ่งประกอบไปด้วย tropoelastin และ fibrillin ที่เรียงตัวกันไม่เป็นระเบียบ นอกจากนี้ ground substance ซึ่งประกอบด้วย glycoaminoglycans (GAGs) และ proteoglycans จะพบปริมาณมากขึ้นในผิวหนังที่ถูกแสงแดดทำลาย ส่วนจำนวน

คอลลาเจนจะลดลงเนื่องจากการทำงานของเอนไซม์ metalloproteinase มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มจำนวนของ hyperplastic fibroblasts และเซลล์อักเสบเช่น mast cells, histiocytes และ mononuclear cell อื่น ๆ ซึ่งเรียกว่า Heliodermititis หรือ ผิวหนังที่เกิดการอักเสบจากแสงแดด หลอดเลือดดำในชั้นหนังแท้จะมีผนังหนาขึ้นแต่ในรายที่ผิวหนังถูกแสงแดดทำลายอย่างรุนแรงจะพบผนังหลอดเลือดบางลง หลอดเลือดขยายตัวเกิดเป็น telangiectases

ความชราจากแสงแดดสามารถเกิดได้ในทุกช่วงอายุและทุกสีผิว มักพบบ่อยบริเวณใบหน้า ลำคอ และ ต้นแขนด้านนอก ซึ่งลักษณะของผิวหนังที่ถูกทำลายจากแสงแดดจะแตกต่างกันไปขึ้นกับสีผิวของบุคคลนั้น ๆ กล่าวคือ skin type I,II จะพบ atrophic, dysplastic skin, actinic keratosis และมะเร็งผิวหนังมากขึ้น ซึ่งแตกต่างจากผิวสีเข้มหรือ skin type III, IV พบเป็น hypertrophic คือพบเป็นริ้วรอย ร่องลึก กระแดด และผิวหนังหยาบกร้าน ลักษณะผิวที่ตอบสนองแตกต่างกันเนื่องจากการป้องกันผิวหนังจากรังสีอัลตราไวโอเลตที่ต่างกัน ในคนสีผิวเข้มเมลานิน (melanin) จะเป็นส่วนสำคัญในการป้องกันแสงแดด แต่ในคนผิวขาวเมลานินจะมีผลน้อยกว่า ซึ่งตัวปกป้องผิวหนังที่สำคัญคือความหนาของผิวชั้น stratum corneum (Munavalli, Weiss & Halder, 2005)

2.3.2.2 กลไกการเกิดความชราจากแสงแดด

กระบวนการการเกิดความชราที่เกิดจากปัจจัยภายในก็มีผลในความชราที่เกิดจากแสงแดดด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ความชราจากแสงแดดยังมีกลไกอื่น ๆ ร่วมอีกด้วย เช่น จากการกระตุ้นโดย membrane และ nuclear signaling, การทำลาย mitochondria และ protein oxidation

2.3.3 พยาธิสภาพของริ้วรอยรอบดวงตา

พยาธิสภาพของริ้วรอยรอบดวงตาที่พบ สามารถแบ่งได้เป็นดังนี้ (Ian & Martin, 2006)

2.3.3.1 ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) พบว่ามีการบางตัวลง และชั้น stratum corneum สูญเสีย คุณสมบัติในการทำหน้าที่เป็นเกราะป้องกันและเสียความยืดหยุ่นไป นอกจากนี้ยังมีลักษณะแห้ง เป็นสาเหตุของการเกิดริ้วรอยตื้น ๆ หรือ fine line

2.3.3.2 ชั้นหนังแท้ (dermis) พบว่าเส้นใยคอลลาเจนและเส้นใยอีลาสตินมีการจัดเรียงตัวที่ผิดปกติไป ทำให้มีการสูญเสียความยืดหยุ่น นอกจากนี้ส่วนประกอบของ ground substance ก็มีการเปลี่ยนแปลงไป

2.3.3.3 ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) พบว่ามีการลดปริมาณไขมันลง และมีการเปลี่ยนแปลงของตำแหน่งไขมันบริเวณใบหน้า โดยพบว่าไขมันรอบดวงตาลดลง และหย่อนคล้อยตามแรงโน้มถ่วง

2.4 วิตามินเค (Vitamin K)

วิตามิน คือสารอินทรีย์ที่มีความจำเป็นต่อร่างกาย ในการดำรงชีวิตของคนและสัตว์ชั้นสูง เป็นสารที่ไม่ให้พลังงานแต่มีความสำคัญต่อระบบเมตาบอลิซึมและการทำงานของเซลล์ในร่างกาย ให้เป็นไปตามปกติ ร่างกายต้องการวิตามินในปริมาณน้อย ซึ่งแตกต่างกันไปตามชนิดของวิตามิน บางชนิดมีแบคทีเรียในลำไส้ช่วยสร้างให้ได้ แต่บางชนิดไม่สามารถสร้างได้เอง จึงจำเป็นต้องได้รับจากอาหาร

อาศัยคุณสมบัติการละลาย สามารถแบ่งวิตามินออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. วิตามินที่ละลายในไขมัน (fat soluble vitamins) ได้แก่ วิตามินเอ ดี อี และ เค
2. วิตามินที่ละลายในน้ำ (water soluble vitamins) ได้แก่ วิตามินบี และ ซี

การขาดวิตามิน ก่อให้เกิดโรคได้ ซึ่งสาเหตุของการขาดวิตามิน (ธาดา สืบหลินวงศ์, 2543) ได้แก่

1. การบริโภคไม่เพียงพอ (primary or direct deficiency) เกิดจากการได้รับวิตามินจากการรับประทานอาหารไม่เพียงพอ

2. ปัจจัยรบกวนอื่น ๆ ที่ทำให้ร่างกายขาด (secondary deficiency หรือ Conditioned deficiency) คือ ร่างกายได้รับวิตามินจากสารอาหารในปริมาณเพียงพอ แต่มีภาวะบางอย่างของร่างกาย ที่ทำให้เกิดอาการขาดวิตามิน ได้แก่

1) ความสามารถในการดูดซึมของลำไส้ลดลง เนื่องจากท้องเสีย โรคลำไส้แปรปรวนในการดูดซึม (malabsorption syndrome) เป็นต้น

2) เพิ่มการขับวิตามินออกจากร่างกาย เช่น ในเด็กที่กำลังเจริญเติบโต หญิงมีครรภ์ และให้นมบุตร เป็นต้น

3) ร่างกายไม่สามารถเก็บหรือสะสมวิตามินไว้ใช้ได้ เช่น ผู้ป่วยโรคตับ โรคไต เป็นต้น

แต่การได้รับวิตามินมากเกินไปเกินความต้องการของร่างกาย ก็อาจทำให้เกิดอาการเป็นพิษจากวิตามินนั้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิตามินที่ละลายในไขมัน เนื่องจากมีการสะสมไว้ในร่างกาย ในที่นี้จะขอลำดับถึงวิตามินที่เป็นส่วนประกอบหลักของยาที่นำมาศึกษาในงานวิจัยนี้ คือ วิตามินเค

2.4.1 ประวัติของวิตามินเค

การค้นพบวิตามินเคเริ่มต้นในปี ค.ศ. 1932 โดย เฮนริช แคม ชาวเดนมาร์ก ซึ่งเป็นนักโภชนาการ ได้ทำการเลี้ยงลูกไก่ด้วยอาหารที่มีไขมันต่ำ ปราศจากคอเลสเตอรอล (Cholesterol) พบว่าลูกไก่มีลักษณะเลือดออกเป็นหย่อม ๆ ตามใต้ผิวหนัง

ค.ศ. 1934 เฮนริช แคม พบว่าการที่เอาคอเลสเตอรอลออกไปจากอาหารนั้น ทำให้ขาดสารอาหารบางอย่างไปด้วย ค.ศ. 1939 เฮนริช แคม พบว่าภาวะเลือดออกผิดปกติสามารถรักษาได้โดยการเติม หญ้าอัลฟัลฟา (alfalfa) ซึ่งเป็นพืชตระกูลถั่วชนิดหนึ่งประเทศทางยุโรปใช้เลี้ยงสัตว์

และในปีเดียวกันนี้ เฮนริช แคมและ คอยซี สามารถแยกวิตามินเคได้จากหญ้าอัลฟัลฟา เนื่องจากวิตามินนี้เกี่ยวข้องกับการช่วยให้เลือดแข็งตัว จึงเรียกว่า วิตามิน เค หรือ Koagulation vitamin และสามารถหาสูตร โครงสร้างของวิตามินเคได้ (Suttie, 2000)

2.4.2 รูปแบบของวิตามินเค

วิตามินเคเป็นวิตามินในกลุ่มที่ละลายได้ดีในไขมัน (lipophilic vitamin) ในกลุ่มวิตามินเค หมายถึงวิตามินที่มีสูตร โครงสร้างประกอบไปด้วย 2 methyl-1,4-naphthoquinone nucleus แตกต่างกันที่แขนต่อ (side chain) ในตำแหน่งที่ 3 (Gerald & Combs, 1998)

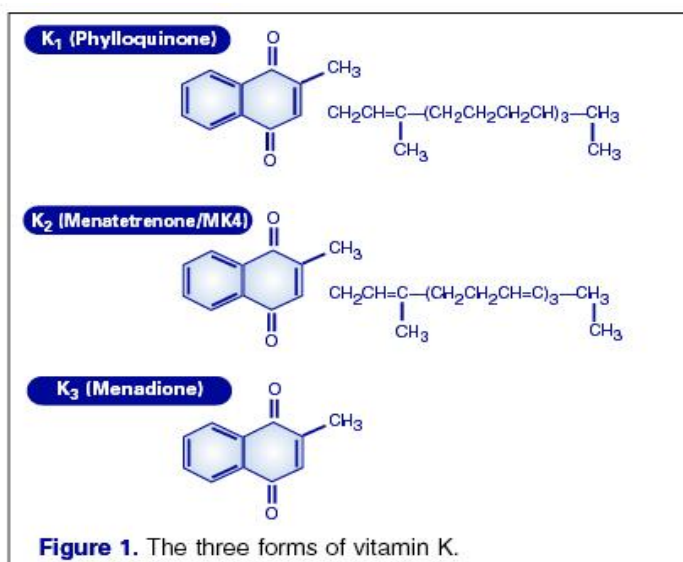
รูปแบบที่พบในธรรมชาติ มี 2 รูปแบบ ได้แก่

2.4.2.1 วิตามินเค 1 (Vitamin K 1) หรือ ฟิโลควิโนน (phyllloquinone) สูตร โมเลกุล $C_{31}H_{46}O_2$ ชื่อทางเคมีว่า 2-methyl-3-phytyl-1-4-naphthoquinone อยู่เป็นรูปแบบที่พบในพืชและสัตว์ เช่น ผักโขม ยอดแคโรท หญ้าอัลฟัลฟา ผักกระเฉด กะหล่ำปลี บร็อคโคลี่ มะเขือเทศ หน่อไม้ฝรั่ง สาหร่ายทะเล น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันตับปลา ดับหมูนมวัว เนยแข็ง โยเกิร์ต ไข่แดง น้ำเหลืองอ้อย (Molasse) น้ำมันดอกคำฝอย และพืชผักที่มีใบสีเขียวอื่นๆ

2.4.2.2 วิตามินเค 2 (Vitamin K 2) หรือ เมนาควิโนน (menaquinone) เป็นรูปแบบที่พบในเนื้อเยื่อตับ และยังสามารถผลิตขึ้นเองได้สร้างได้โดยแบคทีเรียในลำไส้เล็ก ดังนั้นในลำไส้ของมนุษย์จะมีประมาณของเมนาควิโนนจำนวนมากจากแบคทีเรีย และจะถูกดูดซึมแบบ passive diffusion ทั่วร่างกาย วิตามินเค 2 นี้มีประสิทธิภาพในการทำงานร้อยละ 75 ของวิตามินเค 1

สำหรับวิตามินเค 3 (Vitamin K 3) หรือ เมนาไดโอน (menadione) เป็นวิตามินเคที่สังเคราะห์ขึ้น สามารถละลายน้ำได้บ้าง อนุพันธ์ของเมนาไดโอนที่ละลายน้ำได้ดีที่สำคัญคือ menadione sodium diphosphate (Synkayvite) และ menadione sodium bisulfate (Hykinone) สามารถให้เข้าทางเส้นเลือดดำได้ (parenteral) ใช้เป็นยาต้านพิษ (antidote) ของ 4-hydroxydicoumarin (dicumarol) ซึ่งเป็นสารกันเลือดแข็ง (anticoagulant) เมื่อเข้าไปในร่างกายแล้ว จะเปลี่ยนเป็นวิตามินเค 2 หรือเมนาควิโนนที่ตับ

วิตามินเคมีสูตรโครงสร้างดังภาพ



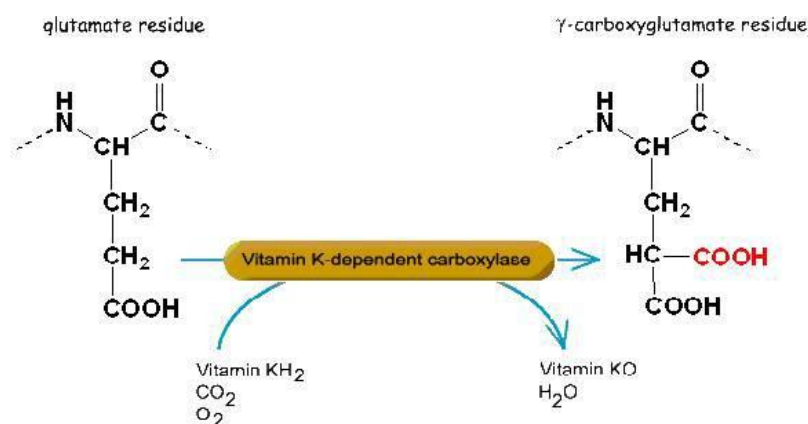
ภาพที่ 2.5 สูตรโครงสร้างวิตามินเค

2.4.3 การดูดซึมและเมตาบอลิซึมของวิตามินเค

วิตามินเค 1 และเค 2 ดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนปลายโดยอาศัยอาหารประเภทไขมัน และกลีอน้ำดีเข้าสู่ระบบน้ำเหลือง ส่วนวิตามินเค 3 และอนุพันธ์ที่ละลายน้ำได้จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรง ไม่ต้องอาศัยกลีอน้ำดี วิตามินเคสะสมที่ตับเพียงเล็กน้อยในระยะเวลาสั้น ๆ ส่วนการขับถ่ายนั้น ชนิดที่ละลายในไขมันจะขับออกทางอุจจาระ ส่วนชนิดที่ละลายในน้ำจะขับออกทางปัสสาวะ แต่ยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมที่ถูกขับออก

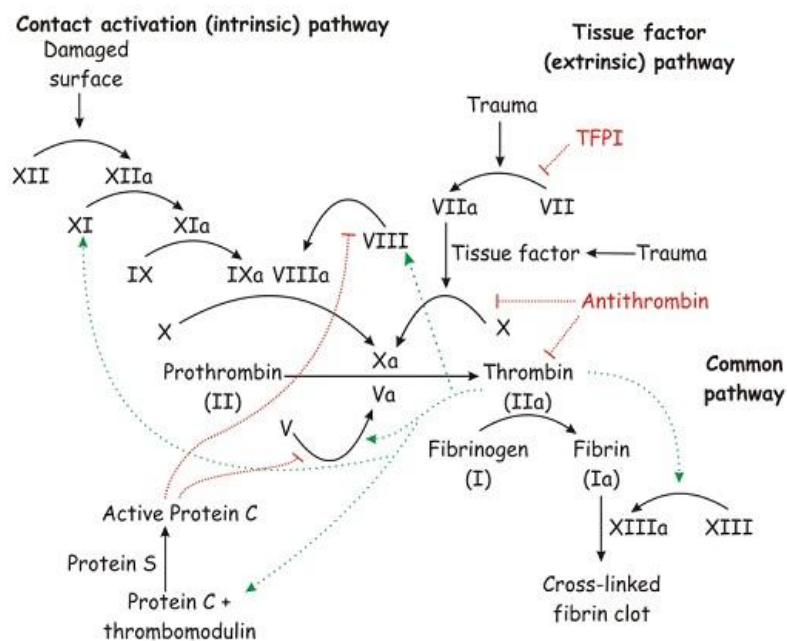
2.4.4 หน้าที่ของวิตามิน เค

วิตามินเค มีหน้าที่สำคัญในการสังเคราะห์ blood clotting factors บางตัว ในกระบวนการแข็งเป็นลิ่มเลือดเมื่อเกิดภาวะเลือดออก (Coagulation pathway, Clot formation) ได้แก่ แฟกเตอร์ II, VII, IX และ X (factor II, VII, IX and X หรือ prothrombin complex) ซึ่งแฟกเตอร์เหล่านี้ ดับจะสร้างออกมาในรูปที่ยังทำงานไม่ได้ (inactive) จากนั้นวิตามินเคจะเป็นโคเอนไซม์ (coenzyme) ของเอนไซม์คาร์บอกซิเลส (carboxylase) ในการเปลี่ยนกลูตามิก เอซิด เรสิดิว (Glutamic acid residues, Glu) ของแฟกเตอร์ II, VII, IX และ X ไปเป็น แกมมาคาร์บอกซิกกลูตามิก เอซิด (γ -carboxyglutamic acid, Gla หรือ γ -carboxyglutamate Gla residues) ได้เป็นแฟกเตอร์ที่พร้อมทำงาน (active clotting factors) ซึ่งสามารถจับกับแคลเซียมได้ดี เรียกกระบวนการนี้ว่า การเติมหมู่คาร์บอกซิล (posttranslational carboxylation) (Gong, Gutala & Jaiswal, 2008) ดังภาพที่ 2.6

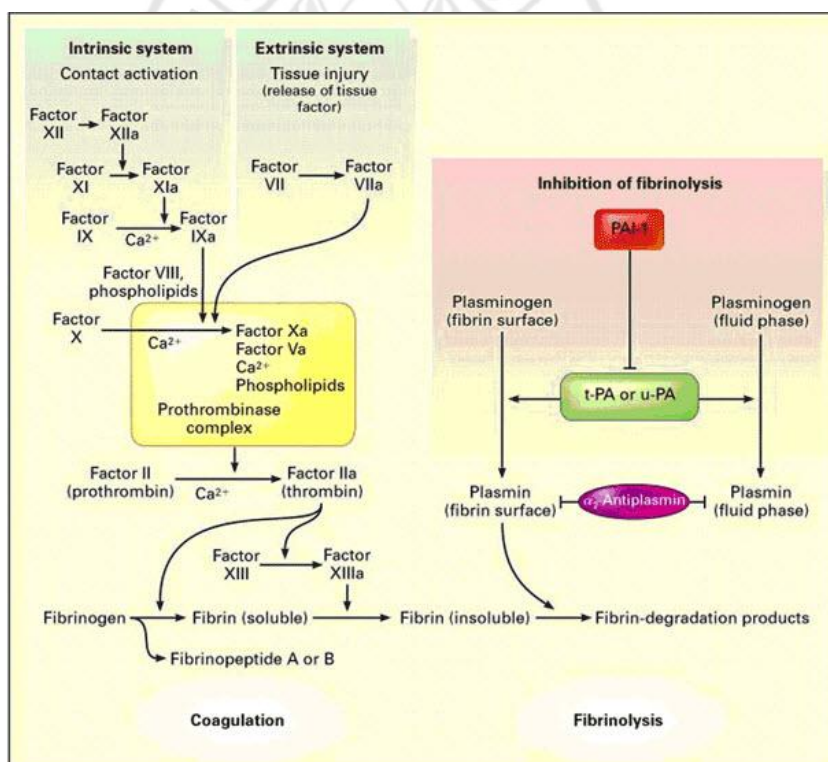


ภาพที่ 2.6 ปฏิกิริยาการบอกละชั้นโดยมีวิตามินเคเป็นโคเอนไซม์

ปฏิกิริยาการบอกละชั้นนี้ เกิดอยู่ภายในเซลล์ตับ ต้องอาศัยออกซิเจน คาร์บอนไดออกไซด์ และไฮโดรควิโนนฟอร์มของวิตามินเค ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็น vitamin K-2, 3-epoxide จากนั้นจะถูกเปลี่ยนไปเป็น vitamin K quinone form โดยเอนไซม์ epoxide reductase ซึ่งจะถูกยับยั้งได้ด้วย 4-hydroxydicoumarin (dicoumarol) และ warfarin Vitamin K quinone form จะถูก reduce ต่อโดยอาศัย NADPH ได้เป็น hydroquinone กลับมาเป็นวงจรของวิตามินเค ดังแสดงในภาพที่ 2.7



ภาพที่ 2.8 กลไกการแข็งตัวของเลือด



ภาพที่ 2.9 กลไกการแข็งตัวของเลือด และการละลายลิ่มเลือด

วิตามินเคยังเกี่ยวข้องกับคาร์บอกซิลเลชันของกลูตามิก เอซิด เรสิดวล (Glutamic acid residues) ของ calcium binding protein อื่น ๆ อีกเช่น Osteocalcin, matrix Gla protein ในกระดูก และฟัน ซึ่งทำหน้าที่จับแคลเซียม ส่งเสริมการเรียงตัวของเนื้อเยื่อกระดูกให้แข็งแรงยิ่งขึ้นด้วย

2.4.5 อาการเมื่อขาดวิตามิน

ทำให้การแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นช้ากว่าปกติ เลือดหยุดยาก เนื่องจากระดับของโปรทรอมบิน และโปรตีนอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดในเลือดน้อย นอกจากนี้ยังอาจมีการตกเลือด หรือเลือดออกที่อวัยวะภายใน เช่น ในลำไส้เล็ก เลือดออกหลังผ่าตัดได้

ซึ่งโดยปกติผู้ใหญ่มักไม่ขาดวิตามินเค ยกเว้น

2.4.5.1 โรคเรื้อรังของระบบทางเดินอาหารซึ่งทำให้มีการย่อยและดูดซึมไขมันลดลง ได้แก่ malabsorption syndrome หรือภาวะท่อน้ำดีอุดตัน (Biliary obstruction)

2.4.5.2 ผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้างเป็นเวลานาน ซึ่งมีผลในการทำลายแบคทีเรียที่สังเคราะห์วิตามินเคในลำไส้

2.4.5.3 ผู้ที่ได้รับยาต้านวิตามินเค เช่น Coumadin หรือ Warfarin

การขาดวิตามินเคอาจพบในทารกแรกเกิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเด็กที่คลอดก่อนกำหนด เนื่องจากวิตามินเคจากแม่ผ่านรกไปยังทารกได้ไม่ดี อีกทั้งยังไม่สามารถย่อยและดูดซึมไขมันได้ดีเท่าผู้ใหญ่ ลำไส้ยังขาดแบคทีเรียที่ช่วยสังเคราะห์วิตามินเค (sterile bowel) มีไขมันสะสมน้อย ดื่มนมยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ ประกอบกับเด็กจะได้รับวิตามินเคในปริมาณที่น้อยมากจากน้ำนมแม่ เพราะนมแม่จะมีวิตามินเคเพียง 1/4 ของนมวัว ในตัวของเด็กแรกเกิดมีวิตามินเคสะสมปริมาณน้อยกว่า 1 ไมโครกรัม ดังนั้นในช่วง 2-4 วันแรก อาจทำให้เกิดโรค Hemorrhagic Disease of the new born มีอาการตกเลือดที่ผิวหนัง อวัยวะภายในอื่น ๆ โดยเฉพาะลำไส้ อาจมีอาการ ร้องกวน ไม่ดูดนม อาเจียน หากมีเลือดออกที่สมองจะพบกระหม่อมด้านหน้าโป่งตึงซึม กระสับกระส่าย ไม่รู้สึกตัว ชัก หดสติ อัมพาตหรือเสียชีวิตได้ เพื่อป้องกันการขาดวิตามินเคแพทย์มักฉีดวิตามินเคให้กับทารกโดยตรงหลังคลอด

ในเด็กที่ไม่ได้รับวิตามินเคตั้งแต่แรกเกิด อาจพบอาการขาดวิตามินเคภายหลัง เมื่ออายุประมาณ 1-2 เดือนได้ เรียกโรคนี้ว่า Idiopathic vitamin K deficiency in infancy หรือเดิมเรียกว่า Acquired prothrombin complex deficiency ไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน เด็กจะมีเลือดออกมากที่อวัยวะภายในที่พบบ่อยคือสมอง

2.4.6 การประเมินระดับวิตามินเคในร่างกาย

ปกติจะไม่นิยมหาระดับของวิตามินเคในห้องปฏิบัติการ เพราะค่อนข้างยุ่งยาก แต่สามารถทำได้ด้วยวิธี HPLC (High-performance liquid chromatography) แต่โดยทั่วไปมักจะประเมินจากค่าเวลาโปรทรอมบิน (prothrombin time; PT) แทน ซึ่งค่าปกติประมาณ 11-15 วินาที

ปริมาณที่แนะนำ เนื่องจากการวัดวิตามินนี้สามารถสังเคราะห์ได้ด้วยแบคทีเรียในลำไส้ พบว่าประมาณร้อยละ 50 ของวิตามินเค ได้มาจากการสังเคราะห์ของแบคทีเรียในลำไส้ จึงไม่ค่อยมีภาวะขาดหากไม่มีภาวะผิดปกติทางระบบทางเดินอาหารดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ค่า RDI ของผู้ใหญ่เท่ากับ 90 ไมโครกรัม/วันในเพศหญิง และ 120 ไมโครกรัมต่อวันในเพศชาย (Gonnet, Lethuaut & Boury, 2010)

ตารางที่ 2.2 ปริมาณแนะนำต่อวันในแต่ละช่วงอายุของวิตามินเค

Age group	Adequate intake (ug/day)
Infants	
0-6 months	2
7-12 months	2.5
Children	
1-3 years	30
4-8 years	55
9-13 years	60
14-18 years	75
Men	
19-70 years	120
>70 years	120
Women	
19-70 years	90
>70 years	90
Pregnant and lactating woman	
14-18 years	75
19-50 years	90

2.4.7 การรักษาภาวะขาดวิตามินเค

เมื่อเกิดภาวะเลือดออกแล้ว ทำได้โดยให้วิตามินเคในรูปยาฉีด 10 มิลลิกรัมครั้งเดียวทางเส้นเลือดดำ จะสามารถเพิ่มระดับวิตามินเคได้ และการสร้างโปรธอมบินคอมเพลกซ์ จะกลับคืนสู่ปกติใน 8-10 ชั่วโมง นอกจากฉีดเข้าเส้นเลือดแล้ว ยังสามารถฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ (intramuscular) ชั้นไขมันใต้ (subcutaneous route) หรือรูปแบบยาเม็ด (tablet)

2.4.8 อาการข้างเคียงของวิตามินเคแบบฉีด

2.4.8.1 อาการข้างเคียงเฉพาะที่

ตำแหน่งที่ฉีดอาจปวด บวม บางครั้งอาจมีผื่นคันบริเวณที่ฉีด โดยเฉพาะอย่างยิ่งฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีรายงานรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณสะโพก ในผู้หญิงอายุ 27 ปี พบอาการแพ้เกิดเป็นผื่นแพ้บริเวณตำแหน่งที่ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อได้ (localized eczematous reaction) และเมื่อนำมาทำ patch test พบว่าให้ผลบวกต่อวิตามินเค 1 (Sommer, Wilkinson, Peckham & Wilson, 2002)

แพทย์บางท่านเชื่อว่าผื่นแพ้เฉพาะที่ นอกจากอาจเป็นผื่นจากวิตามินเค 1 เองแล้ว อาจเกิดจากสารอื่น ๆ ที่ผสมอยู่ในขวดยาแบบฉีด และสารกันเสียซึ่งคือ Benzyl Alcohol

2.4.8.2 การแพ้วิตามินเค

สามารถมีการแพ้ ช็อค หดสติ เสียชีวิตได้เช่นเดียวกับยาทั่วไป มีการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแพ้ยาอย่างรุนแรง (anaphylaxis) โดยเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลต่อเนื่องเป็นเวลา 58 เดือน พบว่ามีการใช้วิตามินเครูปแบบฉีดจำนวน 6,572 ครั้ง มีคนไข้ที่มีภาวะแพ้อย่างรุนแรง (anaphylaxis) 2 รายจากการฉีดวิตามินเคเข้าเส้นเลือด คิดเป็นอุบัติการณ์การแพ้รุนแรง 3 ใน 10,000 คน (Riegert-Johnson & Volcheck, 2002)

2.4.9 วิตามินเครูปแบบทา (Topical vitamin K1)

จากที่ได้กล่าวถึงวิตามินเคมาข้างต้น จึงมีผู้สนใจคุณสมบัติดังกล่าว นำวิตามินเค 1 หรือไฟโรควิโนน (Phylloquinone) มาใช้ในรูปแบบทา (Topical Vitamin K1) เนื่องด้วยเห็นว่าวิตามินเคมีบทบาทในรักษาสมดุลเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (coagulation) และการละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) ช่วยรักษาภาวะเลือดที่ออกมานอกเส้นเลือด (extravasated blood) ทำให้ลดระยะเวลาซ้ำของผิวหนังได้ (speeding the resolution of bruising)

วิตามินเค 1 เป็นวิตามินเครูปแบบเดียวที่สามารถนำมาผสมเพื่อใช้ในเครื่องสำอางค์ ลดการคั่งของเลือดหรือการช้ำ (bruises) หรือภาวะอันเกิดจากความชราที่มีแสงกระตุ้น (actinic purpura) หรือหลังทำเลเซอร์ต่าง ๆ (post-laser purpura) โดยวิตามินเค 1 จะอยู่ในรูปน้ำมันลิพิด ใส ไม่มีกลิ่น ไม่ละลายในน้ำ ละลายได้ในน้ำมัน (liposoluble) เป็นวิตามินที่ทนต่อความเป็นกรด แต่ไม่ทน

กรดแก่ ต่างที่ผสมแอลกอฮอล์ ออกซิเจนและแสงสว่าง (Sensitive to light) ฉะนั้นจึงจำเป็นต้องเก็บในขวดสีน้ำตาลซึ่งทึบแสง

ปัจจุบันพบว่าผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของวิตามินเค 1 ในท้องตลาดเป็นจำนวนมาก แต่ยังมีความรู้เกี่ยวกับวิตามินเค 1 ชนิดที่ไม่มากนัก รวมถึงยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของวิตามินเค 1 ในผิวหนังอย่างจริงจัง แต่ทั้งนี้เชื่อว่าการทาวิตามินเค 1 ช่วยรักษาภาวะเลือดที่ออกมาจากเส้นเลือด (extravasated blood) ทำให้ลดระยะเวลาซ้ำของผิวหนัง (speeding the resolution of bruising) หรือนำมารักษาโรคที่เกี่ยวกับเส้นเลือดต่าง ๆ เกิดจากผล peripheral effect ของวิตามินเคในโรคเกี่ยวกับเส้นเลือด

โลเปส สปีเรตตา และเบนเล่ (Lopes, Speretta & Bentley, 2007) พบว่าทาวิตามินเค แม้ว่า จะผ่านเข้าสู่ผิวหนังได้ แต่ไม่สามารถเข้าสู่เส้นเลือดในระดับที่มากเพียงพอที่จะเพิ่มระดับวิตามินเค ในเลือดได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของไซและแฮนทาซ (Tsai & Hantash, 2008) ที่พบว่าการทาวิตามินเค บริเวณผิวหนังที่มีรอยช้ำ ไม่สามารถเพิ่มระดับของวิตามินเค ในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ

ดังนั้นการดีขึ้นของภาวะเลือดที่ออกมาจากเส้นเลือด (extravasated blood) หรือรอยช้ำ น่าจะเป็นกลไกออกฤทธิ์เฉพาะที่ (peripheral effect) ของวิตามินเครูปแบบทา ซึ่งช่วยเร่งให้เกิดการสลายเลือดที่สะสมอยู่ในชั้นผิวหนังบริเวณรอยช้ำเป็นไปอย่างรวดเร็วขึ้น ซึ่งอาจอธิบายได้จากกลไกการออกฤทธิ์ผ่าน vitamin K-dependent Gla-protein บางชนิด เช่น กลุ่มที่มีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดตามธรรมชาติ (natural anticoagulant)

หลักฐานที่สนับสนุนว่าวิตามินเครูปแบบทา มีกลไกทาง peripheral โดยมีหลักการคล้ายที่ออกฤทธิ์ทาง systemic นั้นมีดังนี้ มีการพบเอนไซม์ γ -glutamyl-carboxylase ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ทั้งในกระต่าย หนู รวมถึงผิวหนังมนุษย์ นอกเหนือจากที่พบเอนไซม์นี้ในตับ (de Boer-vand en Berg, Verstijnen & Vermeer, 1986) ซึ่งเอนไซม์ชนิดนี้ที่มีส่วนสำคัญในการทำงานร่วมกับวิตามินเค เพื่อกระตุ้น vitamin K-dependent Gla-protein ในรูปยังทำงานไม่ได้ (inactive form) ให้อยู่ในรูปที่ทำงานได้ (active form) และอีกการศึกษาเกี่ยวกับสารที่มีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant effect) ชื่อ hirudin โดยมีการศึกษารักษาการรอยช้ำและก้อนเลือดกั่ง (hematoma) ในกล้ามเนื้อด้วย Hirudex® cream ซึ่งมีส่วนประกอบของ hirudin สารนี้สกัดมาจากปลิงพันธุ์ *Hirudo medicinalis* มีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดโดยผ่านกลไกของการยับยั้ง thrombin (thrombin inhibitor) ทาวันละ 3-4 ครั้งเป็นระยะเวลา 5 วัน พบว่าครีมที่มีส่วนประกอบของ hirudin มีประสิทธิภาพในการรักษาการรอยช้ำได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Stamenova, Marchetti & Simeonov, 2001)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาถึงประสิทธิผลของวิตามินเค 1 ในรูปแบบทา
ดังนี้

เอลสันได้ทำการศึกษาในปี 1993 ในเรื่องการลดภาวะเลือดออกในผิวจากแสงแดดทำลาย (actinic purpura) บริเวณหลังมือด้านขวา และด้านซ้าย ในอาสาสมัคร 12 คน โดยใช้ครีมที่มี
ส่วนผสมของ 0.8- 1% วิตามินเค 1 เทียบกับยาหลอก โดยให้ทาบริเวณหลังมือซ้าย-ขวา เป็นไปโดย
การสุม ทาเช้าและก่อนนอน ในระหว่างนี้ห้ามใช้ผลิตภัณฑ์ทาผิวชนิดอื่น ประเมินที่ 2, 4 และ 6
สัปดาห์ ด้วยภาพถ่าย พบว่าอาสาสมัครทุกคนลดระยะเวลาในการหายจากภาวะซ้ำเลือดออกในด้าน
ที่ทาครีมวิตามินเค 1 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ไม่พบผลข้างเคียงของครีมวิตามินเคในการรักษา
(Elson, 1996)

เอลสัน (Elson, 1995) ยังได้ศึกษาการใช้ครีมที่มีส่วนผสมของวิตามินเค 1 % ในการรักษา
รอยซ้ำที่บริเวณแขนของอาสาสมัคร ซึ่งเป็นรอยซ้ำจากการฉีกเลือดของอาสาสมัครเองเข้าสู่ภายใน
ชั้นผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง (traumatic purpura) ทดลองอาสาสมัคร 6 คน ทาครีมวิตามินเค 1%
วันละ 2 ครั้ง บริเวณรอยซ้ำที่แขนข้างหนึ่ง ส่วนแขนอีกข้างไม่ได้รับการรักษาใด ๆ พบว่าข้างที่ทา
ครีมวิตามินเค 1% สามารถลดระยะเวลาการเขียวซ้ำจาก 11-13 วัน เหลือเพียง 5-8 วันได้ จากผลการ
ทดลองนี้ สรุปว่าวิตามินเครูปแบบทา มีผลต่อการหายไปของเลือดที่อยู่ภายนอกหลอดเลือด แต่
ไม่ได้อธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าว

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดรอยเขียวซ้ำหลังทำเลเซอร์พัลส์ดาย (pulsed dye) 585 นาโนเมตร ให้เกิดความซ้ำที่ผิวหนังบริเวณหลังส่วนล่าง จำนวน 5 รอยซ้ำ และทา
ด้วยวิตามินเคที่มีความเข้มข้นต่างกัน รอยซ้ำที่ 1 ไม่ต้องทาครีมใด ๆ, รอยซ้ำที่ 2 ทาครีมวิตามินเค
3%, รอยซ้ำที่ 3 ทาครีมวิตามินเค 5%, รอยซ้ำที่ 4 ทาครีมวิตามินเค 1% ที่ผสมเรตินอล 0.15% ส่วน
รอยซ้ำสุดท้ายทาครีมวิตามินเค 1% ที่ผสมเรตินอล 0.3 % ผลการศึกษาพบว่าวิตามินเค 1 % ที่มี
0.3 % เรตินอล ผสมด้วยจะมีความสามารถในการลดความซ้ำได้เร็ว ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเรตินอลทำ
ให้วิตามินเคสามารถเข้าสู่ผิวหนังได้มากยิ่งขึ้น (Lou et al., 1999)

การศึกษาครีมที่ประกอบด้วยวิตามินเค 5 % โดยให้ทาหลังการรักษาเส้นเลือดฝอยบริเวณ
ใบหน้าด้วยการทำเลเซอร์พัลส์ดาย (pulsed dye) 585 นาโนเมตร เมื่อเกิดรอยซ้ำบริเวณใบหน้าแล้ว
ให้อาสาสมัครทายาวิตามินเค 5 % ครั้งหน้าด้านหนึ่งและทายาหลอกครั้งหน้าที่เหลือ พบว่าใบหน้า
ด้านที่ทาครีมวิตามินเค 5 % หลังทำเลเซอร์พัลส์ดายจะมีการหายของรอยซ้ำเร็วกว่าด้านที่ทายา
หลอก (Shah et al., 2002)

ขณะที่การศึกษาของโคแวก โบได โดโบซีและคีมีนี (Kovacs, Bodai, Dobozy & Kemeny, 2004) ทำให้เกิดจุดเลือดออกที่แขนของอาสาสมัคร 10 คน ด้วยเครื่อง suction ดูดผิวเป็นเวลานาน 60 วินาที และให้ทาครีมวิตามินเค 1 ความเข้มข้น 0.5 % เทียบกับยาหลอก ประเมินจุดเลือดออกด้วยการนับ พบว่าครีมวิตามินเค 0.5% สามารถช่วยลดจำนวนจุดเลือดออก (petechiae) ที่แขนได้ดีกว่ายาหลอกเพียงเล็กน้อย ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษาโคแวก และคณะกล่าวว่า การที่ได้ผลดีกว่าเพียงเล็กน้อย อาจเนื่องมาจากที่ความเข้มข้นของวิตามินเคน้อยกว่าการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา ซึ่งต้องทำการทดลองเพื่อพิสูจน์ต่อไป

ลิว และคณะได้ทำการศึกษเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการลดรอยช้ำระหว่างขี้ผึ้ง arnica 20% ขี้ผึ้งวิตามินเค 5%, ขี้ผึ้งวิตามินเค 1% ผสมเรตินอล 0.3% และยาหลอก ทารอยช้ำที่เกิดจากเลเซอร์พัลส์ส่าย (pulsed dye) 595 นาโนเมตร เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ประเมินด้วยภาพถ่าย แพทย์ผู้ไม่เกี่ยวข้องกึ่งงานวิจัย และ VAS พบว่าขี้ผึ้ง arnica 20% สามารถลดรอยช้ำได้ดีที่สุด ส่วนวิตามินเคความเข้มข้นสูง 5% มีประสิทธิภาพในการลดรอยช้ำได้ดีไม่แตกต่างจาก 20% arnica อย่างมีนัยสำคัญ และวิตามินเคความเข้มข้นสูงจะลดรอยช้ำได้ดีกว่าวิตามินเคในความเข้มข้นต่ำ (Leu et al., 2010)

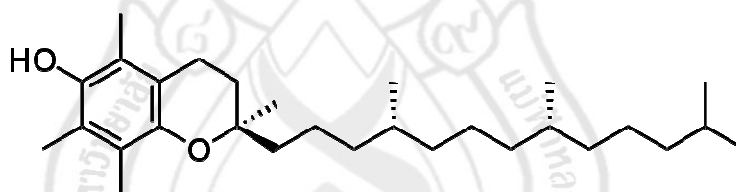
แต่สำหรับการศึกษาวิตามินเครูปแบบทาเพื่อลดรอยคล้ำได้ตามีเพียงการศึกษาเดียว คือการศึกษาในคนญี่ปุ่นจำนวน 57 คนที่มีปัญหารอยคล้ำและริ้วรอยรอบดวงตา โดยให้ทาเจลที่มีส่วนประกอบของ วิตามินเค 2 %, เรตินอล 1%, วิตามินซี 0.1 % และ วิตามินอี 0.1 % เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์พบว่าอาสาสมัคร 41 คนจาก 57 คน คิดเป็นร้อยละ 72 รู้สึกว่ารอยคล้ำได้ตาและริ้วรอยลดน้อยลง (Mitsuihi et al., 2004) ซึ่งในการศึกษานี้ใช้เจลที่มีส่วนประกอบของยาหลายชนิดจึงไม่สามารถบอกประสิทธิภาพที่แท้จริงของวิตามินเคในรูปแบบทาได้ อีกทั้งการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม รวมถึงการประเมินวัดรอยคล้ำได้ตาด้วยภาพถ่าย และ visual analog scale

ลูโป (Lupo, 2001) กล่าวว่าวิตามินเครูปแบบทาช่วยลดระยะเวลาช้ำของผิวหนัง (speeding the resolution of bruising) ดังเห็นได้จากการศึกษาที่ผ่านมา ดังนั้นแสดงว่าวิตามินเค 1 ในรูปแบบทามีความสามารถในการช่วยสลาย extravasated blood ในผิวหนังได้ ซึ่งสอดคล้องกับสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของ ICHOR คือเส้นเลือดบริเวณรอบดวงตามีการเพิ่มภาวะการรั่วซึมผ่าน (vascular permeability) เกิดเป็นการคั่งของสารเลือดนอกเส้นเลือด (Postinflammatory hemodynamic congestion) ดังนั้นวิตามินเครูปแบบทาน่าจะมีบทบาทในการช่วยรักษาภาวะ Idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region (ICHOR) ได้

งานวิจัยในเชิงทดลองครั้งนี้จะใช้ 5 % วิตามินเค 1 ซึ่งมีความเข้มข้นสูงขึ้นกว่าที่เคยศึกษา มาในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา และเปรียบเทียบกับยาหลอก ทำการวัดรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาด้วยเครื่องมือที่เชื่อถือได้ จะทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพของวิตามินเคในรูปแบบยาทาที่ชัดเจนขึ้น และอาจจะเป็นแนวทางในการช่วยรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาต่อไป

2.5 วิตามินอี (Vitamin E)

วิตามินอีเป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน พบได้ 8 รูปแบบในธรรมชาติ ได้แก่ $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -Tocopherol และ $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -Tocotrienol โดยทั้ง 4 รูปแบบของ tocopherol แตกต่างกันที่แขนประกอบในสูตรโครงสร้างคือเมทิลกรุป (methyl groups) โดย α มี 3, β และ γ มี 2, δ มี 1 กรุป รูปแบบที่มีมากที่สุดในร่างกายมนุษย์ และมีความแรง (potent) มากที่สุดคือ alpha-tocopherol (α -Tocopherol) (Nachbar, 1995) สูตรโมเลกุล $C_{29}H_{50}O_2$ และสูตรโครงสร้างดังรูป



ภาพที่ 2.10 สูตรโครงสร้างของวิตามินอี (α -Tocopherol)

วิตามินอีพบในอาหารหลายชนิด เช่น ถั่วต่างๆ น้ำมันพืช ข้าวโพด ผลิตภัณฑ์จากนม และผักใบเขียว เป็นต้น เนื่องจากวิตามินอีที่พบในเนื้อเยื่อมนุษย์นั้น พบมากที่เยื่อหุ้มเซลล์ มีหน้าที่ปกป้องเซลล์จากการทำลายของอนุมูลอิสระ (Protects cell membranes from peroxidation and scavenges free radicals) (Baumann, 2009) นอกจากนี้วิตามินอียังพบในผิวหนังของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมด้วย มีหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระและปกป้องผิวหนัง พบมากที่ชั้น Stratum corneum (Manela-Azulay & Bagatin, 2009)

มีหลักฐานพบว่าหน้าที่ผิวหนังสัมผัสสารก่ออนุมูลอิสระ เช่น รังสีอัลตราไวโอเลตมากนั้น จะทำให้เกิดการพร่องวิตามินอีอย่างมีนัยสำคัญ (Packer & Valacchi, 2002) การศึกษาถึงวิตามินอีชนิดทาในผิวหนัง พบว่าระดับของวิตามินอีในผิวลดลงถึง 50% เมื่อนำอนุมูลอิสระรังสีอัลตราไว

โลเลตนาน 5 ชั่วโมง (Fuchs et al., 1989) ซึ่งการที่มีระดับวิตามินอี (Tocopherol) และสารต้านอนุมูลอิสระต่ำลงในผิวหนัง จะเป็นตัวบ่งบอกถึงการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารอนุมูลอิสระ (Free radical chain oxidation) และ Singlet oxygen dependent oxidation (Yamamoto, 2001)

การศึกษาพบว่าสารอนุมูลอิสระ (ROS) จะลดการสร้างเส้นใยคอลลาเจน (collagen) และเพิ่มการสร้างไกลโคซามิโนไกลแคน (GAGs) ซึ่งเข้าได้กับกระบวนการชราทางผิวหนังที่เกิดจากแสงแดด (Photoaging) สารต้านอนุมูลอิสระอันได้แก่ วิตามินอี (alpha-tocopherol) จะช่วยป้องกันการเกิดสารอนุมูลอิสระที่จะไปลดเส้นใยคอลลาเจนและและเพิ่มไกลโคซามิโนไกลแคน (GAGs) (Tanaka, Okada, Konishi & Tsuji, 1993) นอกจากการทากาวิตามินอีจะช่วยป้องกันการทำลายของเส้นใยคอลลาเจนแล้ว ยังช่วยกระตุ้นการสร้างเส้นใยคอลลาเจนสอดคล้องกับการศึกษาเรื่องการลดเลือนริ้วรอย โดยทากาวิตามินอีในรูป 5% tocopherol ในหนูก่อนนำมาฉายแสงอัลตราไวโอเลตบี พบว่าหากทากาวิตามินอีสามารถลดความรุนแรงในการเกิดริ้วรอยได้ 75% (skin wrinkling) และลดโอกาสการก่อตัวของเนื้องอกผิวหนังได้ (skin tumor incidence) (Bissett, Chatterjee & Hannon, 1990)

การศึกษาของเมเยอร์ (Mayer) เรื่องริ้วรอยในคน โดยคนให้ทาครีมที่มีส่วนประกอบของ 5%-8% tocopherol เป็นเวลา 4 สัปดาห์พบว่าริ้วรอยตื้นขึ้น ผิวเรียบขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (Mayer, 1993)

วิตามินอีช่วยปกป้องผิวหนังจากภาวะเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress) ซึ่งมีการกระตุ้นจากแสงแดด (Photoaging) เนื่องจากวิตามินอีมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (potent antioxidant) สามารถหยุดยั้งการทำงานของลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation) ที่เกิดจากรังสีอัลตราไวโอเลตได้ (UV irradiation) (Nachbar, 1995) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาโดยให้รับประทานวิตามินอี 1200 อินเตอร์เนชันแนลยูนิต (IU) ทุกวันเป็นเวลา 1 สัปดาห์จะช่วยเพิ่มค่าปริมาณแสงที่น้อยที่สุดที่ทำให้เกิดอาการแดงที่ผิวหนัง อย่างมีนัยสำคัญ (Minimal erythema dose; MED) จาก 60 เป็น 65 มิลลิจูลต่อตารางเซนติเมตร (Mireles, Galindo, Huerta & Trujillohernández, 2002)

ไม่เพียงแต่รูปแบบรับประทานเท่านั้นที่ช่วยให้ผิวทนต่อแสงอัลตราไวโอเลตมากขึ้น การทากาวิตามินอีที่ผิวหนังมนุษย์ ก็ทำให้ผิวหนังมีความทนต่อแสง และมีความแดงน้อยกว่าผิวที่ไม่ทากาวิตามินอีเมื่อเปรียบเทียบการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตในขนาดเท่ากัน มีการศึกษาทดลองในหนูโดยให้ทา 5% alpha- tocopherol พบว่ามีประสิทธิภาพในการลด UV-induced pigmentation โดยพบว่าสามารถขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase ช่วยยับยั้งการสร้างเม็ดสีได้ (Burke et al., 2000)

นอกจากนี้วิตามินอียังมีฤทธิ์ลดการอักเสบ (anti-inflammatory) โดยลดการสร้างสารอักเสบ พรอสตราแกนดินอี2 (Prostaglandin E2) และช่วยส่งเสริมการสร้างสารต้านการอักเสบ คือ อินเตอร์ลิวคิน2 (Interleukin-2) อีกด้วย (Diplock, Xu & Yeow, 1989)

การใช้วิตามินอีในรูปแบบทาค่อนข้างปลอดภัย อาจมีอาการระคายเคืองได้โดยพบลักษณะเป็น contact urticaria, eczematous dermatitis และ erythema multiform-like reactions (Hunter & Frumkin, 1991) แต่พบผลข้างเคียงพบได้น้อย (Thiele, Ekanayake-Mudiyanselage & Hsieh, 2005)

ปัจจุบันวิตามินอีได้ถูกนำมาผสมในผลิตภัณฑ์ชะลอวัยเป็นจำนวนมาก ทั้งนี้เนื่องจากวิตามินอีมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ ชะลอการทำลายคอลลาเจน ให้ความชุ่มชื้น รวมถึงลดเลือนริ้วรอย โดยหากผสมวิตามินอีในรูปแบบ alpha-Tocopherol จะสามารถดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ดีกว่า tocopherol ester (Alberts et al., 1996)

วิตามินอีในผลิตภัณฑ์ชะลอวัยมีตั้งแต่ความเข้มข้น 0.1% ไปจนถึง 20% แต่ปัจจุบันยังขาดการศึกษาถึงประสิทธิผลในด้านต่าง ๆ วิตามินอีเมื่อใช้ในขนาดความเข้มข้นแตกต่างกัน จากการทบทวนวรรณกรรมวิตามินอีในรูปแบบทาที่มีหลักฐานสนับสนุนในงานวิจัยส่วนใหญ่จะมีความเข้มข้นตั้งแต่ 5% - 8%

ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้บริเวณรอบดวงตา นิยมผสมวิตามินเช่น ซี และอี จำนวนเล็กน้อย โดยส่วนใหญ่ผสมประมาณ 0.02 % - 1% (Boxrud & Monica, 2006) นอกเหนือจากประโยชน์ด้านอนุมูลอิสระในผิวหนังแล้ว วิตามินเหล่านี้ยังช่วยเพิ่ม shelf life ของผลิตภัณฑ์ ทำหน้าที่สารกันบูด หรือ antioxidant preservatives (Polati, Gosetti & Gennaro, 2007) ซึ่งช่วยลดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ลดความเหม็นหืน (rancidity) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ประเภทน้ำมัน และแว็กซ์ ทำให้ผลิตภัณฑ์มีความคงตัวขึ้น (stabilize) และ antioxidant preservatives ก่อให้เกิดการระคายเคืองหรือแพ้ได้น้อยกว่าสารกันบูดที่สังเคราะห์ขึ้น (synthetic preservatives) อีกด้วย (Klock, 2007)

ในการศึกษานี้เนื่องด้วยขาดวิตามินเค และขาดวิตามินอีมีส่วนประกอบของวิตามินอีในรูปของ alpha-tocopherol 0.05% ทั้งนี้ผู้วิจัยเห็นว่าการทาวิตามินอี ช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นในผิวหนัง (Stratum corneum hydration) และเพิ่มความสามารถของผิวหนังในการกักเก็บน้ำ (enhance water-binding capacity) (Manela-Azulay & Bagatin, 2009) อีกทั้งขาดวิตามินเค และขาดวิตามินอีที่ใช้ในการทำงานวิจัยครั้งนี้มีลักษณะเป็นน้ำมันเหลืองใส (oily substance) ป้องกันการระเหยของน้ำในผิว ซึ่งคุณสมบัตินี้อาจจะเป็นส่วนที่ทำให้ริ้วรอยรอบดวงตาที่ไม่ลึกมากให้จางลงได้ ในงานวิจัยนี้จึงได้วัดประเมินเรื่องริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาด้วย

2.6 เครื่องวัดเม็ดสี (colorimeter)

Colorimeter หรือ Chromameter คือเครื่องมือวัดทางสีผิวหนึ่ง วัดระดับสีผิวหนึ่ง โดยใช้หลักการสะท้อนแสง (reflectance) เช่นเดียวกับที่ตามองเห็น ทั้งนี้จะมี Pulsed xenon arc lamp เป็นแหล่งกำเนิดแสงจำนวน 2 หลอด (Baumann, 2009, p. 337)

ในงานวิจัยนี้จะใช้ Colorimeter CM2500d ซึ่งหัววัดมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.8 เซนติเมตร ช่วงในการวัดของแสง (Wavelength) อยู่ในช่วง 360-740 นาโนเมตร ความถี่ในการวัด (wavelength pitch) ทุก 10 นาโนเมตร สามารถให้ค่าของแสง (photometric Range) ได้ในช่วง 0-175% และให้รายละเอียด (resolution) ถึง 0.01% ความเที่ยงตรงในการวัด (repeatability) ในการวัดโดยใช้แผ่นปรับสีขาว (white calibration plate) วัด 30 ครั้ง ใช้ช่วงในการวัดทุกๆ 10 วินาที ให้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน Spectra Reflectance ไม่เกิน 0.1% (Konica Minolta colorimeter standard with software, n.d., pp. 1-20)

ตัวเครื่องสามารถแสดงผลหน่วยการวัด (Color space) ได้หลายระบบในการอ่านค่าของสี ตามมาตรฐาน CIE (Commission International d'Eclairage) เช่นระบบการวัด $L^* a^* b^*$

$L^* a^* b^*$ system คือ ค่าที่แสดงผลวัดได้ออกเป็น 3 แกน (axis) หรือ

ค่า L^* หรือ luminance แสดงถึงค่าความกระจ่างดำเรียงไปถึงขาว

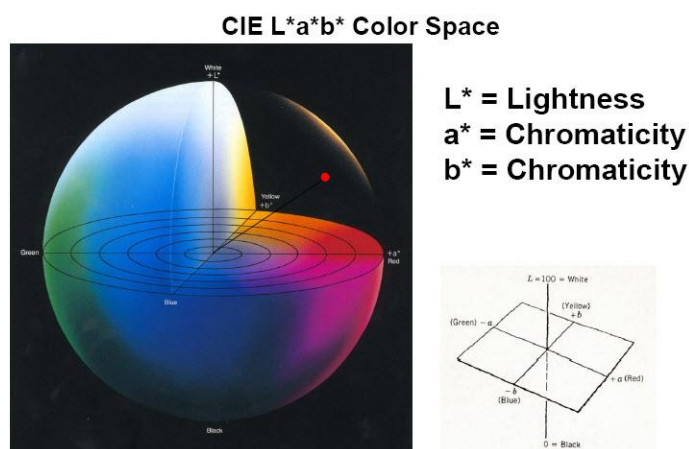
โดย total black ($L^* = 0$) to total white ($L^* = 100$)

ค่า a^* แสดงค่าสีแดงไปเขียว (red-green axis)

โดย positive $a^* =$ red negative $a^* =$ green

ค่า b^* แสดงค่าสีเหลืองไปฟ้า (yellow-blue axis)

โดย positive $b^* =$ yellow negative $b^* =$ blue



ภาพที่ 2.11 ผลหน่วยการวัดในระบบการอ่านค่าของสีตามมาตรฐาน CIE (Commission International d'Eclairage)

2.7 เครื่องวัดรีวรอย (Visioscan)

Visioscan เป็นเครื่องมือที่สามารถวัดค่าที่ใช้อ้างอิงถึงความลึกของรีวรอยได้โดยตรง ในงานวิจัยนี้ใช้เครื่องมือ Visioscan® VC98 ประกอบด้วยส่วนต่าง ๆ (CK electronic GmbH, n.d.) ดังนี้

1. Dimensions 118*56*48 เซนติเมตร
2. น้ำหนัก 250 กรัม
3. Image size 6*8 มิลลิเมตร
4. Resolution 640*480 pixel on PC screen
5. Light source UVA (340-400 nm, peak at 375 nm)
6. Video sensor 1/3" CMOS chip
7. Power supply 100-240 V AC, 0.3 A, 50 – 60 Hz
8. Video digitalization unit: Image transfer via FireWire, Interface USB

เครื่องมือนี้ใช้ video sensor chip ชนิดพิเศษที่มีกำลังขยายสูงมาก มี Ultraviolet A เป็นแหล่งกำเนิดแสง ซึ่งอยู่ในกล่องพลาสติกเล็ก โดยในกล่องพลาสติกเล็กประกอบด้วย halogenated lamp ซึ่งประกอบด้วยแสง halogen 2 ชนิด อยู่ในทิศทางตรงข้ามกันที่ช่วยให้แสงสว่างแก่ผิวหนังได้ทั่วถึง แสงนี้ได้ตัดการสะท้อนแสงที่ไม่ต้องการออกไป ความเข้มของแสงที่ความกว้างและความ

ลึกที่ต่างกันจะไม่เท่ากัน และ CCD camera จะรับแสงที่สะท้อนออกแล้วนำไปแปลเป็นความกว้าง ความลึกโดยมีหน่วยเป็นครรรชนี (index)

หลังจากนั้นเครื่องจะใช้ SELS program (surface evaluation of living skin) ในการคำนวณ surface parameter เพื่อนำไปคำนวณค่าตัวแปรต่าง ๆ ต่อไป ตัวอย่างเช่น

Skin wrinkle (SEw) เป็นค่าที่คำนวณจากอัตราส่วนค่าเฉลี่ยของรีรอยทั้งปริมาณและความกว้างในแนวตั้งและแนวนอน เป็นต้น

ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้ใช้ Visioscan® VC98 และใช้ program นี้ในการคำนวณค่าต่าง ๆ โดยใช้ ค่าเฉลี่ยของ SEw จากการถ่ายรูปติดต่อกัน 3 รูป ในบริเวณเดียวกัน

เครื่องมือนี้มี reproducibility function โดยวัดที่ครั้งก็จะได้ค่าใกล้เคียงกัน และมีข้อดีดังนี้คือ

1. สามารถทำการวัดบนผิวหนังได้โดยตรง โดยไม่ต้องใช้ skin replica แบบเครื่องรุ่นเดิมซึ่งมีความยุ่งยากในการเตรียม silicon และเสียค่าใช้จ่ายสูง
2. สามารถเก็บข้อมูลไว้ในฐานข้อมูล และสามารถนำมาวิเคราะห์ภายหลังได้
3. สามารถคำนวณได้ที่หลายตัวแปรในเวลาเดียวกัน
4. สามารถพิมพ์ข้อมูลออกมาได้
5. สามารถสร้างเป็นภาพ 3 มิติได้ในเวลาประมาณ 2 นาที
6. มี filter function เพื่อปรับปรุงคุณภาพของรูปได้

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 วิธีกรวิจัย

3.1.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ที่มารับการรักษาโรคผิวหนังที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวงกรุงเทพมหานคร
จำนวน 52 คน

3.1.2 การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

3.1.2.1 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria)

1. มีอายุตั้งแต่ 20 – 55 ปี ไม่จำกัดเพศ fitzpatrick skin type II – IV สุขภาพแข็งแรง
2. รับทราบข้อมูล เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา (inform consent)
3. มีรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตารอบดวงตารอบดวงตาอย่างน้อยต้องมีความแตกต่างของค่า L* ตามข้อกำหนดที่ตกลงไว้เบื้องต้น
4. สามารถใช้ผลิตภัณฑ์ทาบริเวณรอบดวงตาตามที่แพทย์จัดให้เท่านั้น ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์
5. หากเคยใช้ผลิตภัณฑ์ทาบริเวณรอบดวงตาเพื่อลดรอยคล้ำหรือริ้วรอยบริเวณรอบดวงตามาก่อน ต้องหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 1 เดือน
6. สามารถงดกิจวัตรประจำวันเดิม อาหาร การคุมกำเนิด และการใช้ผลิตภัณฑ์อื่นใดเดิมกับส่วนอื่นของใบหน้าอาสาสมัคร ได้ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์
7. ไม่เคยทำการรักษาด้วยทำเลเซอร์เพื่อลดรอยคล้ำได้ตา ริ้วรอยรอบดวงตา หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 6 เดือน
8. ไม่เคยรักษา ริ้วรอยรอบดวงตาด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซิน หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อย 1 ปี

9. ไม่เคยฉีดคอลลาเจน ประเภท Semipermanent หรือ Nonpermanent บริเวณรอบดวงตา/ใต้ตา หรือหยุดการรักษาเดิมแล้วอย่างน้อยนับไปอีก 6 เดือนหลังจากวันที่ยาหมดฤทธิ์แล้ว

3.1.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกอสาสมัครออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีปฏิกิริยาแพ้ยาวิตามินเค/วิตามินอีหรือส่วนประกอบอื่นๆ
2. ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
3. ผู้ที่มีรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาโดยเกิดจากเงาของถุงไขมัน หรือร่องน้ำตา
4. ผู้ที่มีรอยโรคทุกชนิดบริเวณใต้ตา เช่น การติดเชื้อ ผื่นแพ้ มะเร็งผิวหนัง ฝ้า
ปาน เป็นต้น
5. ผู้ที่รับประทานยาที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เช่น
 - 1) Heparin
 - 2) ASA
 - 3) Clopidrogel
 - 4) Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAIDs)
 - 5) Broad spectrum antibiotic
 - 6) Cholesterol-lowering drug
 - 7) Gingko
 - 8) Gingseng
 - 9) Vitamin E
 - 10) Co Q10
6. ผู้ที่รับประทานยาหรือหยอดตาที่มีฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการขยายเส้นเลือด และยาหยอดตาที่มีผลข้างเคียงสามารถทำให้เกิดรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา เช่น ไบมาโตพรอส (Bimatoprost)
7. ผู้ที่มีโรคประจำตัวทุกชนิด รวมถึงไขมันสูง ภูมิแพ้/โรคโรคประจำตัวเรื้อรัง ที่ควบคุมไม่ได้ และ/หรือ ผู้ที่ต้องทานยารักษาโรคประจำตัวเป็นประจำ
8. ผู้ที่มีภาวะความเจ็บป่วยที่ส่งผลให้เกิดริ้วรอย ความยืดหยุ่นของผิวหนังผิดปกติ เช่น cutis laxa, morphea เป็นต้น

9. ผู้ที่อยู่ในระหว่างการวิจัย ไปทำหัตถการหรือใช้ผลิตภัณฑ์อื่นใดบริเวณใต้ตาที่ส่งผลกระทบต่อการศึกษา เช่น เริ่มรับประทานอาหารเสริม วิตามิน ทำเลเซอร์หรือหัตถการอื่น ๆ เพื่อลดรอยคล้ำหรือริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา เริ่มใช้ครีมลดรอยคล้ำและริ้วรอยชนิดอื่น ๆ

10. ผู้ที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการรักษา

3.1.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.1.3.1 ยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 (5% vitamin K1)

3.1.3.2 ยาหลอก (placebo หรือ vehicle only)

3.1.3.3 เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนในการวิจัย

3.1.3.4 ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการ

3.1.3.5 แบบสอบถามประวัติ และข้อมูลเบื้องต้น

3.1.3.6 กล้องถ่ายภาพ Digital canon G11

3.1.3.7 เครื่องวัดเม็ดสี; Colorimeter CM2500d

3.1.3.8 เครื่องวัดริ้วรอย; Visioscan® VC98

3.1.3.9 แบบสอบถามความพึงพอใจ และผลข้างเคียงจากการวิจัย

3.1.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

3.1.4.1 ชี้นำแจ้งวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และคำตอบแทน

3.1.4.2 ผู้เข้าร่วมวิจัยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้า และออกจากการศึกษา (inclusion and exclusion criteria) แล้ว ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกข้อมูลไว้เป็นค่าพื้นฐาน

3.1.4.3 ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา (inform consent)

3.1.4.4 ปฏิบัติตัวเช่นเดิมตามปกติเหมือนก่อนเข้าร่วมโครงการ และบริเวณส่วนอื่นของใบหน้าสามารถใช้เครื่องสำอางค์เดิมก่อนเข้าร่วมโครงการได้ ยกเว้นบริเวณรอบดวงตา

3.1.4.5 ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับยาคนละ 2 ขวด ขวดแรกติดฉลาก “ขาว” ขวดที่สองติดฉลาก “ซ้าย” โดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทายาใต้ตาซ้ายหรือขวาไปถึงหางตาแต่ละข้างเป็นไปตามการสุ่ม โดยใช้นิ้วนางข้างซ้ายและขวา 1 หยดจากขวดยาที่ติดฉลากว่า “ซ้าย” ทาบริเวณใต้ตาซ้าย จากหัวตาซ้ายถึงหางตาและทาไปจนถึงบริเวณเปลือกตาข้างซ้าย นิ้วนางข้างขวาและขวา 1 หยดจากขวด

ยาที่คิดผลกว่า “ขาว” ทาบริเวณใต้ตาขาว จากหัวตาขาวถึงหางตา ทาวันละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอน ทั้งนี้แพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ทราบว่าขวดใดคือวิตามินเค หรือยาหลอก

หมายเหตุ การบรรจุยาลงขวด จะทำโดยเจ้าหน้าที่ไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย และคิดผลาก “ขาว” และ “ซ้าย” ในแต่ละชุด โดยเจ้าหน้าที่ที่เป็นผู้จ่ายยาให้ผู้เข้าร่วมวิจัย จะเป็นผู้บันทึกว่าขวดใดคือวิตามินเคและยาหลอก ขั้นตอนที่กล่าวมาทั้งหมดแพทย์ที่ทำการวิจัยจะไม่ทราบข้อมูล จนกว่าการเก็บข้อมูลจะสิ้นสุดลง



ภาพที่ 3.1 จุดที่ใช้วัดรอยคล้ำรอบดวงตา และรี้วรอยรอบดวงตา

3.1.4.6 วัดประเมินค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำด้วยเครื่องColorimeter ® CM2500d โดยใช้จุดที่ห่างจากเปลือกตาล่างเป็นระยะ 0.4 เซนติเมตร ในแนวดิ่งจากรูม่านตา โดยวัดเป็น ค่า L* หรือ luminance และวัดรี้วรอยบริเวณรอบดวงตาดด้วยเครื่อง Visioscan ® VC 800 โดยรี้วรอยวัดที่จุดห่างจากหางตาในแนวราบเป็นระยะ 1.5 เซนติเมตร วัดขณะแสดงสีหน้าปกติ โดยวัดเป็นค่า SEw ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยล้างหน้าก่อนการประเมิน 30 นาที นับวัดประเมินที่ก่อนรักษา, ครบ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หลังจากเริ่มใช้ยา

3.1.4.7 แพทย์ผู้วิจัยถ่ายภาพผู้เข้าร่วมการศึกษาด้วยกล้องดิจิทัล ถ่ายที่ก่อนรักษา, ครบ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ หลังจากเริ่มใช้ยา

1. ใบหน้าเต็ม มุมหน้าตรง, เอียง 45 องศาซ้ายและขวา
2. ระยะใกล้ดวงตา มุมหน้าตรง, เอียง 45 องศาซ้ายและขวา

3.1.4.8 เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินความพึงพอใจของการลดรอยคล้ำ และรี้วรอยบริเวณรอบดวงตาประเมินเป็นคะแนน และแบบสอบถามอาการไม่พึงประสงค์จากการ

ไข้ยา (เฉพาะสัปดาห์ที่ 12) หากในระหว่าง 12 สัปดาห์ผู้เข้าร่วมวิจัยมีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นผลจากการใช้ยาเกิดขึ้น ให้พิจารณาหยุดใช้ได้

คะแนนประเมินความพึงพอใจในการลดลงของรอยคล้ำและริ้วรอย ดังนี้

Patient Satisfaction score ประเมินระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา

Score -1 แย่ลง/รอยคล้ำเพิ่มขึ้น

Score 0 ไม่เปลี่ยนแปลง

Score 1 ดีขึ้นเล็กน้อย

Score 2 ดีขึ้นปานกลาง

Score 3 ดีขึ้นมาก

Patient Satisfaction score ประเมินริ้วรอยรอบดวงตา

Score -1 แย่ลง/รอยคล้ำเพิ่มขึ้น

Score 0 ไม่เปลี่ยนแปลง

Score 1 ดีขึ้นเล็กน้อย

Score 2 ดีขึ้นปานกลาง

Score 3 ดีขึ้นมาก

3.1.4.9 รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

3.1.4.10 ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับข้อมูลจากแพทย์ผู้ทำการวิจัยเกี่ยวกับผลการวิจัยที่วิเคราะห์ได้

3.2 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.2.1 การสรุปข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ใช้สถิติเชิงพรรณนาได้แก่จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.2.2 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของรอยคล้ำและริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา ในแต่ละยาที่สัปดาห์ที่ 4, 8, 12 เทียบกับก่อนรักษา ใช้สถิติ Pair T-test

3.2.3 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของรอยคล้ำและริ้วรอยบริเวณรอบดวงตา เปรียบเทียบกันระหว่างตัวยาทั้ง 2 ชนิด ใช้สถิติ Pair T-test

3.2.4 ประเมินความพึงพอใจในผลการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยระหว่างยา 5% เซรั่มวิตามินเค 1 และยาหลอกทั้งในด้านการลดรอยคล้ำรอบดวงตา และลดริ้วรอยรอบดวงตา ด้วยสถิติเชิงพรรณนา

3.2.5 ประเมินผลข้างเคียงในทั้ง 2 ยาด้วยสถิติเชิงพรรณนา

ข้อตกลงเบื้องต้น: การวิเคราะห์ใช้ช่วงความเชื่อมั่น 95% (p-value 0.05)



บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ครั้งนี้ มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยาที่มีส่วนประกอบของ 5 %วิตามินเค 1 ในการลดรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาและริ้วรอยรอบดวงตา

ได้แบ่งการวิเคราะห์ข้อมูลออกเป็น 3 ส่วนดังนี้

1. ลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย
2. ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล
3. ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียง

4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

ข้อมูลประชากรศาสตร์ งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยาที่มีส่วนประกอบของ 5 %วิตามินเค 1 ในการลดรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา ได้คำนวณจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยไว้เป็นจำนวน 43 คน และคิด drop out rate 20% รวมเป็น 52 คน

โดยแบ่งข้างในการทายารอบดวงตา ดังนี้

1. รอบดวงตาข้างหนึ่งจะทาเซรั่ม 5% วิตามินเค 1
2. รอบดวงตาข้างที่เหลือจะทายาหลอก

จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 52 ราย ถอนตัวออกจากการวิจัยก่อนสิ้นสุดงานวิจัย 9 คน คิดเป็นร้อยละ 17.31 ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มาตรวจติดตามครบทั้ง 12 สัปดาห์มีทั้งหมด 43 คน โดยมีรายละเอียดของลักษณะโดยทั่วไป ดังนี้

ตารางที่ 4.1 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

	N	%	Mean	SD	Median	Min	x
1. เพศ							
-หญิง	12	27.91					
-ชาย	31	72.09					
2. อายุ			32.02	7.79	32	20	54
-20-29	18	41.86					
-30-39	19	44.19					
-40-49	3	6.98					
-50 ปีขึ้นไป	3	6.98					
3. อาชีพ							
-ข้าราชการ	19	44.19					
-พนักงานเอกชน	16	37.21					
-นักเรียน/นักศึกษา	7	16.28					
-แม่บ้าน	1	2.33					

จากตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะโดยทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 43 คน แบ่งเป็นเพศหญิง 12 คน คิดเป็นร้อยละ 27.91 เพศชาย 31 คน คิดเป็นร้อยละ 72.09 มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 32.02 ปี โดยอายุที่มากที่สุดคือ 54 ปีและน้อยที่สุดคือ 20 ปี

อาชีพส่วนใหญ่ของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นข้าราชการ คิดเป็นร้อยละ 44.19 รองลงมาเป็นพนักงานเอกชนร้อยละ 37.21 นักเรียน/นักศึกษาคิดเป็นร้อยละ 16.28 และแม่บ้านคิดเป็นร้อยละ 2.33

ตารางที่ 4.2 ลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาของผู้เข้าร่วมวิจัย

	N	%	Mean	SD	Median	Min	Max
1. ประวัติรอยคล้ำรอบดวงตาในครอบครัว							
-มี	22	51.16					
-ไม่มี	21	48.84					
2. ประวัติการรักษา							
-เคย	5	11.63					
-ไม่เคย	38	88.37					
3. การทาครีมกันแดดบริเวณใต้ตา							
-ทา	22	51.16					
-ไม่ทา	21	48.84					
4. ระยะเวลาสัมผัสแสงแดด							
-น้อยกว่า 1 ชม/วัน	9	20.93					
-1 ชม/วัน	7	16.28					
-2-3 ชม/วัน	14	32.56					
-4-6 ชม/วัน	4	9.30					
-มากกว่า 6 ชม/วัน	9	20.93					
5. ระยะเวลาในการนอน (ชม/คืน)			6.35	1.17	6	4	10
6. จำแนกชนิดของสีผิว							
- III	16	37.21					
- IV	27	62.79					

จากตารางที่ 4.2 แสดงลักษณะโดยทั่วไปเกี่ยวกับรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาของผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัย มีประวัติรอยคล้ำรอบดวงตาในครอบครัวร้อยละ 51.16 ไม่มีประวัติรอยคล้ำรอบดวงตาในครอบครัวร้อยละ 48.84

ประวัติการรักษามาก่อน พบว่าส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่เคยรักษามาก่อน คิดเป็นร้อยละ 88.37 และเคยรักษามาก่อนร้อยละ 11.63

ประวัติระยะเวลาสัมผัสแสงแดดต่อวันพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนมาก คือ ร้อยละ 32.56 สัมผัสแสงแดด 2-3 ชั่วโมง/วัน ร้อยละ 20.93 สัมผัสแสงแดดมากกว่า 6 ชั่วโมง/วัน ร้อยละ 20.93

สัมผัสแสงแดดน้อยกว่า 1 ชั่วโมง/วัน ร้อยละ 16.28 สัมผัสแสงแดดประมาณ 1 ชั่วโมง/วัน และ ร้อยละ 9.30 สัมผัสแสงแดด 4-6 ชั่วโมง/วัน

ผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 51.16 ทาครีมกันแดดบริเวณใต้ตา ที่เหลือร้อยละ 48.84 ไม่ใช้ครีมกันแดดบริเวณใต้ดวงตา

ระยะเวลาในการนอนชั่วโมง/คืน มีค่าเฉลี่ย 6.35 ชั่วโมง/คืน โดยระยะเวลาในการนอนมากที่สุดคือ 10 ชั่วโมง/คืน น้อยสุดคือ 4 ชั่วโมง/คืน

จำแนกชนิดของสีผิว พบว่าส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยมี skin type IV ร้อยละ 62.79 ที่เหลือมี skin type III ร้อยละ 37.21

4.2 ผลการวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล

4.2.1 ผลการเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำใต้ตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1

ที่	Mean	SD	Min	Max
ก่อนการรักษา	54.66	3.21	48.84	60.37
สัปดาห์ที่ 4	55.39	3.24	49.12	61.38
สัปดาห์ที่ 8	55.64	3.26	49.35	61.23
สัปดาห์ที่ 12	55.71	3.30	49.76	61.71

จากตารางที่ 4.3 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ของผู้เข้าร่วมวิจัยบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1 มีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษา โดยสามารถวัดค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในสัปดาห์ที่ 4 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 55.39 และลดลงอีกในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 มีค่าเท่ากับ 55.64 และ 55.71

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายาหลอก

ที่	Mean	SD	Min	Max
ก่อนการรักษา	54.67	3.41	48.23	60.40
สัปดาห์ที่ 4	55.28	3.41	48.87	61.72
สัปดาห์ที่ 8	55.38	3.38	48.78	61.15
สัปดาห์ที่ 12	55.46	3.53	48.69	61.99

จากตารางที่ 4.4 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ของผู้เข้าร่วมวิจัยบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายาหลอก มีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษา โดยสามารถวัดค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในสัปดาห์ที่ 4 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 55.28 และลดลงอีกในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 มีค่าเท่ากับ 55.38 และ 55.46

ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาดัง ๆ ของดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 ทำการทดสอบด้วย Paired t-test มีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาดัง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Mean $\pm$ SD	Paired Differences	t	p-value
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 4	54.66 $\pm$ 3.21 55.39 $\pm$ 3.24	-0.73 $\pm$ 0.62	-7.673	<0.001*
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 8	54.66 $\pm$ 3.21 55.64 $\pm$ 3.26	-0.98 $\pm$ 0.65	-9.955	<0.001*
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12	54.66 $\pm$ 3.21 55.71 $\pm$ 3.30	-1.06 $\pm$ 0.67	-10.393	<0.001*

หมายเหตุ. Paired t-test

p<0.05 แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 4.5 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ภายหลังจากการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระดับ ($p\text{-value} < 0.001$) ในทุกช่วงเวลา เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา

ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของดวงตาที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก ทำการทดสอบด้วย Paired t-test มีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Mean $\pm$ SD	Paired Differences	t	p-value
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 4	54.67 $\pm$ 3.41	-0.61 $\pm$ 0.73	-5.488	<0.001*
	55.28 $\pm$ 3.41			
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 8	54.67 $\pm$ 3.41	-0.72 $\pm$ 0.72	-6.481	<0.001*
	55.38 $\pm$ 3.38			
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12	54.67 $\pm$ 3.41	-0.79 $\pm$ 0.75	-6.919	<0.001*
	55.46 $\pm$ 3.53			

หมายเหตุ. Paired t-test

$p < 0.05$ แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 4.6 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ภายหลังจากการรักษาด้วยการทาด้วยยาหลอก พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระดับ ($p\text{-value} < 0.001$) ในทุกช่วงเวลา เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา

4.2.2 ผลการเปรียบเทียบค่าระดับวีรอรอบดวงตาในช่วงระยะเวลาต่างๆ

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับวีรอรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1

ที่	Mean	SD	Min	Max
ก่อนการรักษา	36.81	3.31	32.46	47.43
สัปดาห์ที่ 4	36.62	3.26	32.48	47.57
สัปดาห์ที่ 8	35.73	2.92	31.99	45.00
สัปดาห์ที่ 12	35.10	2.85	31.09	44.20

จากตาราง 4.7 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับวีรอรอบดวงตา ของผู้เข้าร่วมวิจัยบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1 มีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษา โดยสามารถวัดค่าระดับวีรอรอบดวงตา ในสัปดาห์ที่ 4 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 36.62 และลดลงอีกในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 มีค่าเท่ากับ 35.73 และ 35.10

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลวิจัยเชิงพรรณนาของค่าระดับวีรอรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายาหลอก

ที่	Mean	SD	Min	Max
ก่อนการรักษา	36.10	2.88	32.04	44.63
สัปดาห์ที่ 4	36.03	2.64	32.04	43.55
สัปดาห์ที่ 8	35.34	2.38	31.99	41.96
สัปดาห์ที่ 12	34.38	2.19	30.82	40.37

จากตาราง 4.8 แสดงให้เห็นว่าค่าระดับวีรอรอบดวงตา ของผู้เข้าร่วมวิจัยบริเวณดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายาหลอก มีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษา โดยสามารถวัดค่าระดับวีรอรอบดวงตา ในสัปดาห์ที่ 4 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 36.03 และลดลงอีกในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 มีค่าเท่ากับ 35.34 และ 34.38

ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่ารีวรอยรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของดวงตาคนที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 ทำการทดสอบด้วย Paired t-test มีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 4.9 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับรีวรอยรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของคนที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Mean $\pm$ SD	Paired Differences	t	p-value
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 4	36.81 $\pm$ 3.31	0.19 $\pm$ 1.53	0.812	0.421
	36.62 $\pm$ 3.26			
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 8	36.81 $\pm$ 3.31	1.08 $\pm$ 1.42	4.974	<0.001*
	35.81 $\pm$ 2.92			
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 12	36.81 $\pm$ 3.31	1.71 $\pm$ 1.15	9.751	<0.001*
	35.10 $\pm$ 2.85			

หมายเหตุ. Paired t-test

p<0.05 แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 4.9 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยค่ารีวรอยรอบดวงตา ภายหลังการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระดับ (p-value < 0.001) เริ่มตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา

ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่ารีวรอยรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่างๆ ของดวงตาคนที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก ทำการทดสอบด้วย Paired t-test มีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 4.10 ข้อมูลการวิจัยเชิงการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบค่าระดับวีรอรอบดวงตา ในช่วง
ระยะเวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก

กลุ่มที่ทำการเปรียบเทียบ	Mean $\pm$ SD	Paired Differences	t	p-value
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 4	36.10 $\pm$ 2.88	0.07 $\pm$ 1.24	0.387	0.701
	36.03 $\pm$ 2.64			
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 8	36.10 $\pm$ 2.88	0.76 $\pm$ 1.27	4.974	<0.001*
	35.34 $\pm$ 2.38			
ก่อนการรักษา- สัปดาห์ที่ 12	36.10 $\pm$ 2.88	1.72 $\pm$ 1.20	9.751	<0.001*
	34.38 $\pm$ 2.19			

หมายเหตุ. Paired t-test

p<0.05 แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 4.10 แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยค่าวีรอรอบดวงตา ภายหลังจากการรักษาด้วยการ
ทายาหลอก พบว่าการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระดับ (p-value < 0.001) เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่
8 ของการรักษา

4.2.3 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยา

ตารางที่ 4.11 เปรียบเทียบค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ณ เวลาต่างๆของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 เทียบกับยาหลอก

	วิตามินเค	ยาหลอก	Paired Difference	t	p-value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4	-0.73±0.62	-0.61±0.73	-0.12±0.79	-1.016	0.315
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8	-0.98±0.65	-0.72±0.72	-0.27±0.73	-2.399	0.021*
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12	-1.06±0.67	-0.79±0.75	-0.27±0.74	-2.350	0.024*

หมายเหตุ. Paired t-test

$p < 0.05$ แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 4.11 การเปรียบเทียบระหว่างยา 2 กลุ่ม แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มรอบดวงตา ด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 อัตราการลดลงของความเข้มมากกว่ายาหลอกทุก ๆ ช่วงเวลา และลดอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ช่วง 8 สัปดาห์หลังการรักษา



ภาพที่ 4.1 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของดวงตาที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1 และยาหลอก

จากรูปเป็นกราฟเส้นเปรียบเทียบแสดงการเปลี่ยนแปลงค่าระดับความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่างๆระหว่างดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 5% วิตามินเค 1 และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทายาหลอก พบว่า ระดับความเข้มของรอยคล้ำใต้ตาทั้งสองด้านมีค่าลดลงหลังจากได้รับการรักษาในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

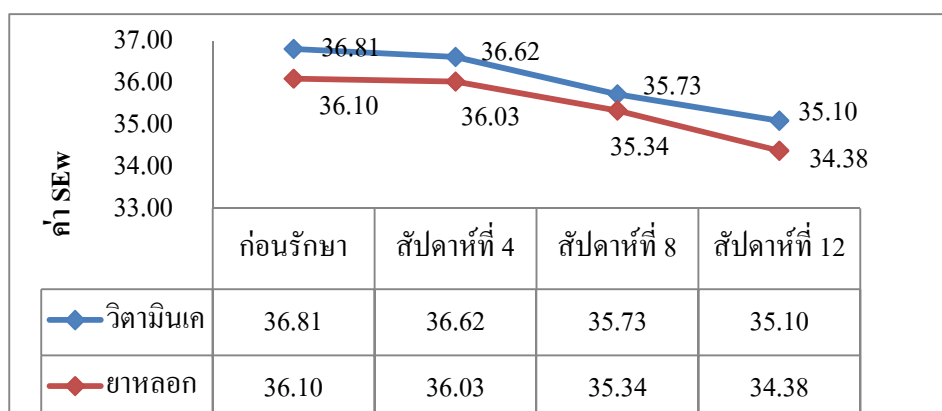
ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบค่าระดับค่ารั้วรอยรอบดวงตา ณ เวลาต่าง ๆ ของด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 เทียบกับยาหลอก

	วิตามินเค	ยาหลอก	Paired Difference	t	p-value
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 4	0.19±1.53	0.07±1.24	0.12±1.22	0.626	0.535
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 8	1.08±1.42	0.76±1.27	0.32±1.42	1.466	0.150
ก่อนการรักษา-สัปดาห์ที่ 12	1.71±1.15	1.72±1.20	-0.01±0.93	-0.074	0.942

หมายเหตุ. Paired t-test

$p < 0.05$ แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 4.12 การเปรียบเทียบระหว่างยา 2 กลุ่มแสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยของระดับค่ารั้วรอย ด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 อัตราลดลงมากกว่ายาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 4.2 การเปลี่ยนแปลงค่าระดับค่าระดับวีรอรอบดวงตา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ของดวงตา
ด้านที่ได้รับการรักษาโดยการทาชา 5% วิตามินเค 1 และชาหลอก

จากรูปเป็นกราฟเส้นเปรียบเทียบแสดงการเปลี่ยนแปลงค่าระดับวีรอรอบดวงตา ในช่วง
ระยะเวลาต่างๆระหว่างดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาโดยการยา 5% วิตามินเค 1 และดวงตาด้านที่
ได้รับการรักษาโดยการทาชาหลอก พบว่า ค่าระดับวีรอรอบดวงตาทั้งสองด้านมีค่าลดลงหลังจาก
ได้รับการรักษาในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

4.3 ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจและผลข้างเคียง

4.3.1 การประเมินผลความพึงพอใจต่อใช้ยา โดยผู้เข้าร่วมวิจัย

การประเมินความพึงพอใจที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษารอยคล้ำรอบดวงตาระหว่างดวงตาที่รักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 และดวงตาที่รักษาด้วยการทายาหลอก ซึ่งจะประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม โดยให้ตอบหลังจากการรักษาครบโครงการที่ 12 สัปดาห์

โดยคิดเป็น Patient Satisfaction score ประเมินรอยคล้ำได้ตา ดังนี้

Score -1 แย่ลง/รอยคล้ำเพิ่มขึ้น

Score 0 ไม่เปลี่ยนแปลง

Score 1 ดีขึ้นเล็กน้อย

Score 2 ดีขึ้นปานกลาง

Score 3 ดีขึ้นมาก

โดยมีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 4.13 ผลความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยในการลดรอยคล้ำของการใช้ยาในทั้ง 2 ข้าง

กลุ่ม	แย่ ลง	ระดับความพึงพอใจ				Mean±SD	Median (Min- Max)	p- value
		ไม่เปลี่ยน แปลง	ดีขึ้น เล็กน้อย	ดีขึ้น ปาน กลาง	ดีขึ้น มาก			
วิตามินเค	-	13(30.23)	23(53.49)	6(13.95)	1(2.33)	0.88±0.73	1(0-3)	0.346
ยาหลอก	-	19(44.19)	16(37.21)	6(13.95)	2(4.65)	0.79±0.86	1(0-3)	

หมายเหตุ. Wilcoxon Signed Ranks Test

p<0.05 แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 4.13 พบว่าดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ระดับความพึงพอใจของการลดรอยคล้ำรอบดวงตาเท่ากับ 1 คือรู้สึกดีขึ้นเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 53.49 และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอด ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ระดับความพึงพอใจเป็น 0 คือรู้สึกไม่เปลี่ยนแปลง คิดเป็นร้อยละ 44.19 แต่เมื่อเปรียบเทียบคะแนนความพึงพอใจเฉลี่ยของทั้ง 2 ข้างพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 เมื่อประมวลผลโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test

การประเมินความพึงพอใจที่มีต่อประสิทธิภาพของการรักษาบริเวณรอบดวงตา ระหว่างดวงตาด้านที่รักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 และดวงตาด้านที่รักษาด้วยการทายาหลอด ซึ่งจะประเมินผลการรักษาโดยใช้แบบสอบถาม โดยให้ตอบหลังจากการรักษาครบโครงการที่ 12 สัปดาห์

โดยคิดเป็น Patient Satisfaction score ประเมินบริเวณรอบดวงตา ดังนี้

Score -1 แย่ลง/ริ้วรอยเพิ่มขึ้น

Score 0 ไม่เปลี่ยนแปลง

Score 1 ดีขึ้นเล็กน้อย

Score 2 ดีขึ้นปานกลาง

Score 3 ดีขึ้นมาก

โดยมีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 4.14 ผลความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัยในการลดริ้วรอยรอบดวงตาในทั้ง 2 ข้าง

กลุ่ม	ระดับความพึงพอใจ					Mean±SD	Median (Min- Max)	p- value
	แย่ ลง	ไม่เปลี่ยน แปลง	ดีขึ้น เล็กน้อย	ดีขึ้นปาน กลาง	ดีขึ้น มาก			
วิตามินเค	-	9(20.93)	21(48.84)	13(30.23)	-	1.09±0.72	1(0-2)	0.317
ยาหลอด	-	8(18.60)	22(51.16)	13(30.23)	-	1.12±0.70	1(0-2)	

หมายเหตุ. Wilcoxon Signed Ranks Test

p<0.05 แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 4.14 พบว่า ดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค 1 ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ระดับความพึงพอใจของการลดริ้วรอยรอบดวงตาเท่ากับ 1 คือรู้สึกดีขึ้นเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 48.84 และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ระดับความพึงพอใจเป็น 1 คือรู้สึกดีขึ้นเล็กน้อยเช่นกัน คิดเป็นร้อยละ 51.16 เมื่อเปรียบเทียบคะแนนความพึงพอใจเฉลี่ยของทั้ง 2 ข้างพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 เมื่อประมวลผลโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test

4.3.2 การประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยผู้เข้าร่วมวิจัย

ผลข้างเคียงประเมินจากแบบสอบถามของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ผลดังนี้

ดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทา 5% วิตามินเค 1 ผู้เข้าร่วมวิจัย 6 ราย พบผลข้างเคียงคิดเป็นร้อยละ 11.54 ส่วนใหญ่มีอาการคัน แดง แห้งเล็กน้อยถึงปานกลางจำนวน 3 ราย โดยเป็นหลังจากทายา 5% วิตามินเค 1 ประมาณ 1-2 วัน และเมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการดังกล่าวจึงหายไป

1 ราย มีอาการคัน แดง แห้ง และบวมมาก เกิดหลังจากทายาไป 2 วัน และ เมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการดังกล่าวจึงหายไป, 2 ราย มีอาการเคืองตา โดยเป็นทุกครั้งหลังทายา 5% วิตามินเค 1 แต่อาการเคืองจะหายไปเองได้ในระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 20 นาที – 3 ชั่วโมงหลังทายา

ส่วนดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก พบผลข้างเคียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.77 คือมีอาการคันและบวมได้ตาทั้ง 2 ราย เมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการจึงหายไป

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

5.1 สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษา รอยคล้ำรอบดวงตาด้วยยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 กับยาหลอก ความพึงพอใจ รวมทั้งผลข้างเคียงของการรักษา ด้วยวิธีการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิด 2 ทาง ตาข้างหนึ่งทาด้วยยาที่มี ส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 อีกข้างที่หนึ่งทาด้วยยาหลอก ทำการศึกษาในผู้เข้าร่วมวิจัย จำนวน 52 คน นัดตรวจที่ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ข้อมูลที่ได้ทำการวิเคราะห์เป็นในแต่ละยา และ ระหว่างยาทั้ง 2 ชนิดด้วย pair-t-test ผลการวิจัยพบว่า

ค่าระดับความเข้มเฉลี่ยของรอยคล้ำรอบดวงตา ซึ่งทำการวัดด้วยเครื่องวัดความเข้มของสี หรือ Colorimeter มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) ทั้ง 2 กลุ่มยา ตั้งแต่สัปดาห์ ที่ 4 ของการรักษา แต่พบว่ายาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 สามารถลดระดับความเข้มของ รอยคล้ำได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 หลังการ รักษา

ส่วนประสิทธิผลในการลดริ้วรอยรอบดวงตา ซึ่งทำการวัดด้วยเครื่อง Visioscan พบว่ายา ทั้ง 2 กลุ่มยา สามารถลดค่าเฉลี่ยของริ้วรอยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) ตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา แต่พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน การลดริ้วรอย

เมื่อพิจารณาถึงความพึงพอใจซึ่งประเมิน โดยผู้เข้าร่วมวิจัยพบว่า ส่วนใหญ่รู้สึกว่ารอยคล้ำ รอบดวงตาในข้างที่ทาด้วยยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 ดีขึ้นเล็กน้อย ส่วนด้านที่ทาด้วย ยาหลอกผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่รู้สึกไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อนำมาเปรียบเทียบทางสถิติพบว่าไม่มีความ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ด้านความพึงพอใจในการรักษา ริ้วรอยรอบดวงตา ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยรู้สึกดีขึ้นเล็กน้อย ในทั้ง 2 ข้างของยา และ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลข้างเคียงประเภ็นจากแบบสอบถามของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ผลดังนี้

ดวงตาแดงที่ได้รับการรักษาด้วยการทา 5% วิตามินเค 1 ผู้เข้าร่วมวิจัย 6 ราย พบผลข้างเคียง คิดเป็นร้อยละ 11.54 ส่วนใหญ่มีอาการคัน แดง แห้งเล็กน้อยถึงปานกลางจำนวน 3 ราย โดยเป็น หลังจากทา 5% วิตามินเค 1 ประมาณ 1-2 วัน และเมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการดังกล่าวจึง หายไป

1 ราย มีอาการคัน แดง แห้ง และบวมมาก เกิดหลังจากทาไป 2 วัน และ เมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการดังกล่าวจึงหายไป, 2 ราย มีอาการเคืองตา โดยเป็นทุกครั้งหลังทา 5% วิตามินเค 1 แต่อาการเคืองจะหายไปเองได้ในระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 20 นาที – 3 ชั่วโมงหลังทา

ส่วนดวงตาแดงที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอก พบผลข้างเคียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.77 คือมีอาการคันและบวมได้ตาทั้ง 2 ราย เมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการจึงหายไป

5.2 อภิปรายข้อมูลทั่วไป

งานวิจัยนี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าร่วมการศึกษา 52 คน ถอนตัวไปจากงานวิจัย 9 คน คิดเป็นร้อยละ 17.31 ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มาตรวจติดตามครบทั้ง 12 สัปดาห์ มีทั้งหมด 43 คน แบ่งเป็นเพศหญิง 12 คน คิดเป็นร้อยละ 27.91 เพศชาย 31 คน คิดเป็นร้อยละ 72.09

ประชากรที่ศึกษามีอายุตั้งแต่ 20-54 ปี มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 32.02 ปี

จากข้อมูลของประชากรพบว่า ประชากรที่เข้าร่วมการศึกษามีส่วนใหญ่มียาอาชีพราชการคิดเป็นร้อยละ 44.19 รองลงมาเป็นอาชีพพนักงานเอกชนร้อยละ 37.21 นักเรียน/นักศึกษาคิดเป็นร้อยละ 16.28 และแม่บ้านคิดเป็นร้อยละ 2.33 ทุกคนไม่มีโรคประจำตัว

จำแนกชนิดของสีผิว พบว่าส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัย มี skin type IV ร้อยละ 62.79 ที่เหลือมี skin type III ร้อยละ 37.21

ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบผลที่ได้จากงานวิจัยครั้งนี้ กับการศึกษาก่อนของบอครัทและซิลเวสเตอร์ (Boxrud & Sylvester, 2004) รวบรวมคนที่มีปัญหาได้ดาคัลจำนวน 45 คน พบว่า 65% ของ คนที่มีปัญหาได้ดาคัลจะมีสีผิวคล้ำ (Fitzpatrick skin type III ถึง IV), 35% จะพบในคนผิวขาว (Fitzpatrick skin type I ถึง II) ซึ่งพบว่าผลการวิจัยไปในทางเดียวกัน คือรอยด่างรอบดวงตาจะพบ ในประชากรสีผิวเข้มมากกว่าสีผิวขาว ซึ่งงานวิจัยในครั้งนี้ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่อยู่ใน skin type II เลย อาจเป็นเพราะสีผิวในประชากรประเทศไทยส่วนใหญ่จะมีสีผิว type III-IV โดยจะพบเป็นสีผิว skin type IV มากที่สุด

ในงานวิจัยนี้พบประวัตการมีรอยคล้ำรอบดวงตาในครอบครัวพบร้อยละ 51.16 ไม่มีประวัติรอยคล้ำรอบดวงตาในครอบครัวร้อยละ 48.84 เมื่อเปรียบเทียบกับบอรัทและซิลเวสเตอร์ซึ่งพบ รอยคล้ำได้ตาในครอบครัวเดียวกัน 54% จะเห็นว่าผลการวิจัยใกล้เคียงกัน

เรื่องการรักษา ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่เคยรักษารอยคล้ำรอบดวงตามาก่อนคิดเป็นร้อยละ 88.37 ที่เหลือร้อยละ 11.63 เคยรักษามาก่อน

ประวัติระยะเวลาสัมผัสแสงแดดต่อวันพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 32.56 สัมผัสแสงแดด 2-3 ชั่วโมง/วัน ร้อยละ 20.93 สัมผัสแสงแดดมากกว่า 6 ชั่วโมง/วัน ร้อยละ 20.93 สัมผัสแสงแดดน้อยกว่า 1 ชั่วโมง/วัน ร้อยละ 16.28 สัมผัสแสงแดดประมาณ 1 ชั่วโมง/วัน และร้อยละ 9.30 สัมผัสแสงแดด 4-6 ชั่วโมง/วัน

ผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 51.16 ทาครีมกันแดดบริเวณใต้ตา ที่เหลือร้อยละ 48.84 ไม่ใช้ครีมกันแดดบริเวณใต้ดวงตา

ระยะเวลาในการนอนชั่วโมง/คืน มีค่าเฉลี่ย 6.35 ชั่วโมง/คืน โดยระยะเวลาในการนอนมากที่สุดคือ 10 ชั่วโมง/คืน น้อยสุดคือ 4 ชั่วโมง/คืน

5.3 อภิปรายผลการทดลอง

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของ 5% วิตามินเค 1 ในการลดรอยคล้ำรอบดวงตา

จากการทบทวนวรรณกรรม มิตซุชิและคณะ (Mitsuihi et al.) ได้เคยศึกษาทดลองในคนญี่ปุ่นจำนวน 57 คน ที่มีปัญหา รอยคล้ำใต้ตา โดยให้ทาเจลที่มีส่วนประกอบของวิตามินเค 2 %, เรตินอล 1 %, วิตามินซี 0.1 % และวิตามินอี 0.1 % เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดรอยคล้ำใต้ตาและริ้วรอยได้ในระดับปานกลาง ซึ่งประเมินด้วยภาพถ่ายและ visual analog scale (Mitsuihi et al., 2004) อย่างไรก็ตามหากพิจารณาการศึกษามิตซุชิและคณะ จะไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของวิตามินเคตัวเดียวได้ เนื่องจากได้ใช้เจลที่มีส่วนประกอบของยาหลายชนิด ขาดการเปรียบเทียบกับเจลยาหลอก (placebo gel) และไม่ได้ใช้เครื่องมือวัดสีที่เชื่อถือได้ในการประเมินผล

ดังนั้นแพทย์ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะใช้ 5 % วิตามินเค1 ซึ่งมีความเข้มข้นสูงขึ้น เปรียบเทียบกับยาหลอก และใช้เครื่องมือวัดสีที่เชื่อถือได้ ทำการประเมินประสิทธิผลของ 5% วิตามินเค1 ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน

ผลการทดลองแบ่งได้ดังนี้

5.3.1 เปรียบเทียบค่ารอยคล้ำรอบดวงตาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ภายในแต่ละกลุ่มยา

เมื่อเปรียบเทียบรอยคล้ำรอบดวงตาด้วยเครื่อง Colorimeter เพื่อวัดค่า luminance (L^*) ดวงตาคนที่ได้รับการรักษาด้วยการทา 5% วิตามินเค 1 และดวงตาคนที่ได้รับการรักษาด้วยการทา ยาหลอก พบว่าที่ก่อนการรักษา (week 0) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 ข้างของการวิจัย mean baseline ของรอยคล้ำรอบดวงตากลุ่มยา 5% วิตามินเค 1 54.66, SD 3.21 และกลุ่มยาหลอก mean 54.67, SD 3.41 ซึ่งไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 ข้างของการวิจัย เมื่อวัดรอยคล้ำรอบดวงตาลงจาก ใช้ยาไปครบ 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มยา 5% วิตามินเค 1 mean 55.71, SD 3.30 และกลุ่มยาหลอก mean 55.46, SD 3.53 แสดงว่าทั้งดวงตาคนที่ได้รับการรักษาด้วยการทา 5% วิตามินเค 1 และ ดวงตาคนที่ได้รับการรักษาด้วยการทา ยาหลอกสามารถเพิ่มค่า luminance หรือลดค่าความเข้มของ รอยคล้ำรอบดวงตาได้

เมื่อเปรียบเทียบแต่ละช่วงเวลาของการรักษาในยาแต่ละกลุ่ม พบว่าความเข้มของรอยคล้ำ รอบดวงตามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (p -value < 0.001) โดยเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป เมื่อประมวลผลด้วย pair t-test ทั้งในดวงตาคนที่ได้รับการ รักษาด้วยการทา 5% วิตามินเค 1 และดวงตาคนที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก แสดงให้เห็นว่า ทั้งยาวิตามินเค และ ยาหลอก สามารถลดความเข้มของรอยคล้ำรอบดวงตาได้ด้วยการวัดจากเครื่อง Colorimeter

ทั้งนี้ในดวงตาคนที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกมีการลดรอยคล้ำด้วยนั้น อาจเกิดจาก ปัจจัยที่ผู้เข้าร่วมวิจัยซึ่งส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 88.37 ไม่เคยรักษา หรือทาครีมลดรอยคล้ำรอบดวงตา มาก่อน ซึ่งเมื่อได้รับยาหลอกที่มีส่วนประกอบทุกอย่างเหมือนยา 5 % วิตามินเค 1 ทำให้ผู้เข้าร่วม วิจัยใส่ใจและดูแลผิวพรรณรอบดวงตามากยิ่งขึ้น หรือลดการขยี้สัมผัสตา อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ รอยคล้ำดีขึ้นได้

ส่วนประกอบของยาหลอกในงานวิจัยครั้งนี้ มีดังนี้

-0.05 % alpha-tocopherol หรือวิตามินอี ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้รอบดวงตา นิยมผสมวิตามินเช่น ซี และอี จำนวนเล็กน้อย โดยส่วนใหญ่ผสมประมาณ 0.02 % - 1% (Boxrud & Monica, 2006, 0 057 081) นอกเหนือจากประโยชน์ด้านอนุมูลอิสระในผิวหนังแล้ว วิตามินเหล่านี้ยังช่วยเพิ่ม shelf life ของผลิตภัณฑ์ ทำหน้าที่สารกันบูด หรือ antioxidant preservatives (Polati, Gosetti & Gennaro, 2007) ซึ่งช่วยลดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ลดความเหม็นหืน (rancidity) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ ประเภทน้ำมัน และแว็กซ์ ทำให้ผลิตภัณฑ์มีความคงตัวขึ้น (stabilize) และ antioxidant

preservatives ก่อให้เกิดการระคายเคืองหรือแพ้ได้น้อยกว่าสารกันบูดที่สังเคราะห์ขึ้น (synthetic preservatives) (Klock, 2007)

-N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP) : ทำหน้าที่เป็นสารละลายในผลิตภัณฑ์ (solvent in a wide variety of chemistries for agrochemicals and Pharmaceuticals)

-Dimethylisobutylate and Polyethylene Glycol 8 : ช่วย skin penetration enhancer and moisturizing effect (Boxrud & Monica, 2006)

-Oleic acid ester : moisturizing effect (Boxrud & Monica, 2006)

-Sandalwood fragrance

-No alcohol

จากการทบทวนวรรณกรรมในส่วนประกอบข้างต้น ไม่พบว่ามีส่วนผสมใด มีความสามารถลดรอยคล้ำของสีผิวได้

อ้างอิงบอครัทและซิลเวสเตอร์ (Boxrud & Sylvester, 2004) ได้รวบรวมคนไข้ 45 คน พบว่า 54% มีปัญหาได้ตาคล้ำจากการสะสมเม็ดสี (pigment deposition) และ 82% ของคนไข้มีปัญหาได้ตาคล้ำจากพยาธิสภาพเส้นเลือด (vascular component) ผลสรุปนี้แสดงให้เห็นว่าในคนๆ หนึ่งรอยคล้ำได้ตาสามารถเกิดได้จากหลายปัจจัยรวมกัน ทั้งปัจจัยเม็ดสี (pigment) และไม่ใช่เม็ดสี หรือ vascular ได้

ดังที่กล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่ารอยคล้ำรอบดวงตา (ICHOR) สามารถเกิดได้จากหลายปัจจัยรวมกันซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของอีเบอร์ลิน และคณะ (Eberlin et al., 2009) อ้างถึงรอยคล้ำได้ตาเกิดจากเส้นเลือดรอบตามีการเพิ่มภาวะการอักเสบและการรั่วซึมผ่าน เกิดเป็นการกั่งของสารนอกเส้นเลือด (extravasated) จึงศึกษาถึงครีมที่มีส่วนประกอบของโสม (Brazilian ginseng) ที่มีผลกระตุ้นการไหลเวียนของเส้นเลือดในอาสาสมัคร 21 คน เป็นระยะเวลา 28 วัน พบว่า 90% ของอาสาสมัครมีได้ตาที่คล้ำน้อยลง วัดจากค่า L* (Luminance) ที่เพิ่มขึ้นด้วยเครื่อง Colorimeter ซึ่งเมื่อพิจารณาประสิทธิภาพของ 5% วิตามินเค1 จากงานวิจัยครั้งนี้ พบว่าสามารถลดรอยคล้ำรอบดวงตาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (p-value < 0.001) โดยเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา เช่นเดียวกัน

5.3.2 เปรียบเทียบค่ารอยคล้ำรอบดวงตาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างยา 2 ชนิด

ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มของรอยคล้ำในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายา 5% วิตามินเค1 จะมีอัตราการลดลงของความเข้มมากกว่ายาหลอกทุกๆช่วงเวลา โดยลดความเข้มของรอยคล้ำ

รอบดวงตาดมมากกว่ายาหยอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ที่ตั้งแต่ช่วง 8 สัปดาห์ หลังการรักษาเป็นต้นไป

อ้างอิงการทดลองของมิตซุชิและคณะ (Mitsuihi et al., 2004) ที่ได้กล่าวไว้ในตอนต้นของ หัวข้อ 5.3 นั้น ในการศึกษาที่ได้ใช้เจลวิตามินหลายชนิดผสมกันในการรักษารอยคล้ำรอบดวงตา โดยมีวิตามินเค 2% เห็นผลการรักษาที่ 8 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยครั้งนี้ได้ใช้ความเข้มข้นของตัวยาวิตามินเคที่เพิ่มขึ้นเป็น 5% และใช้เป็นยาหลักเพียงตัวเดียวในการศึกษานั้น มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน คือเห็นผลในแตกต่างชัดเจนในการลดรอยคล้ำรอบดวงตาที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์เช่นกัน อีกปัจจัยหนึ่งที่ผู้วิจัยคิดว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการทำให้อาการแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพแตกต่างกันไป นอกเหนือจากความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น คือเบสหรือ vehicle ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวละลาย ยา และนำยาเข้าสู่ผิวหนังแต่ละชนิดช่วย enhance penetration ไม่เท่ากัน แต่อย่างไรก็ดีเมื่อใช้ยาที่มีความเข้มข้นสูงขึ้นและซึมเข้าสู่ผิวได้ดี อาจส่งผลให้มีผลข้างเคียงของการใช้ยา เช่น การแพ้ ระคายเคือง ซึ่งเป็นข้อที่ควรพิจารณาเปรียบเทียบกับกันด้วย

เมื่อพิจารณาจากค่าความเข้มของรอยคล้ำทั้ง 2 ข้าง พบว่ายาทั้ง 2 ชนิด ยังมีค่าเฉลี่ยของค่า L^* (Luminance) ที่มากขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งน่าจะมีค่าเพิ่มขึ้นได้อีกหลัง 12 สัปดาห์ ดังนั้นผู้วิจัยคิดว่าควรจะมีการศึกษาโดยมีระยะเวลาในการทายารอบดวงตาให้นานขึ้นกว่า 12 สัปดาห์ เพื่อจะได้ประเมินประสิทธิภาพที่แท้จริง และอาจพบความแตกต่างที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้นเมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลาที่นานขึ้นได้ รวมถึงจะเห็นผลทางคลินิกด้วยภาพถ่ายที่ชัดเจนขึ้นอีกด้วย

5.3.3 เปรียบเทียบค่ารีวรอยรอบดวงตาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ภายในแต่ละกลุ่มยา

เมื่อเปรียบเทียบรีวรอยรอบดวงตาด้วยเครื่อง Visioscan เพื่อวัดค่า SEw ดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทา 5% วิตามินเค 1 และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหยอด พบว่าที่ก่อนการรักษา (week 0) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 ข้างของการวิจัย mean baseline ของรีวรอยรอบดวงตากลุ่มยา 5% วิตามินเค 1 36.81, SD 3.31 และกลุ่มยาหยอด mean 36.10, SD 2.88 ซึ่งไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 ข้างของการวิจัย เมื่อวัดรีวรอยรอบดวงตาลงจากใช้ยาไปครบ 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มยา 5% วิตามินเค 1 mean 35.10, SD 2.85 และกลุ่มยาหยอด mean 34.38, SD 2.19 แสดงว่าทั้งดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทา 5% วิตามินเค 1 และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหยอดสามารถลดค่า SEw หรือลดรีวรอยรอบดวงตาได้

เมื่อเปรียบเทียบแต่ละช่วงเวลาของการรักษาในยาแต่ละกลุ่ม พบว่ารีวรอยรอบดวงตาการลดค่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ($p\text{-value} < 0.001$) โดยเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 เป็นต้นไป เมื่อประมวลผลด้วย pair t-test ทั้งในดวงตาด้านที่ได้รับการรักษา

ด้วยการทา 5% วิตามินเค1 และดวงตาที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก แสดงให้เห็นว่าทั้งยา 5% วิตามินเค 1 และ ยาหลอก สามารถลดริ้วรอยรอบดวงตาได้ด้วยการวัดจากเครื่อง Visioscan

5.3.4 เปรียบเทียบค่าริ้วรอยรอบดวงตาในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างยา 2 ชนิด

เมื่อมีการเปรียบเทียบกันระหว่างยา 2 กลุ่มยา ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับค่าริ้วรอยในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทาทา 5% วิตามินเค 1 จะมีอัตราการลดลงของริ้วรอยมากกว่ายาหลอกแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ทั้งนี้จากงานวิจัยนี้พบว่าทั้ง 5% วิตามินเค1 และยาหลอก มีความสามารถในการลดริ้วรอยรอบดวงตาได้ไม่แตกต่างกัน เนื่องจากว่าทั้ง 2 ยานี้อยู่ในรูปน้ำมันและมีเบสส่วนผสมที่ให้ความชุ่มชื้นเหมือนกัน

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าเครื่องสำอางค์ใดก็ตามที่มีฤทธิ์ให้ความชุ่มชื้น (hydrate) แก่ผิวหนังชั้นนอกสามารถทำให้ริ้วรอยลดลงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีลักษณะเป็น occlusive agent สามารถเป็นเสมือนแผ่นฟิล์มปกป้องผิวเพื่อลดการระเหยของน้ำออกจากผิว ลดอาการผิวแห้ง และช่วยทำให้ริ้วรอยลดลง (Spoor, 2001) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ เนื่องด้วยยา 5% วิตามินเค 1 และยาหลอกที่ใช้ในการทำงานวิจัยนี้มีลักษณะเป็นน้ำมันเหลืองใส (oily substance) มีฤทธิ์ occlusion เคลือบผิวหนังกำพร้าโดยเฉพาะอย่างยิ่งชั้น stratum corneum (Baumann, 2002) ป้องกันการระเหยของน้ำในผิว ทำให้ผิวไม่แห้ง และคืนความชุ่มชื้น

นอกจากนี้ทั้งยา 5% วิตามินเค 1 และยาหลอกต่างมี Oleic acid ester เป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัว ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารให้ความชุ่มชื้น (moisturizing effect) ช่วยเก็บรักษาความชื้นและน้ำไว้กับผิวหนัง (Klock, 2007) ซึ่งคุณสมบัติที่เป็นน้ำมัน และมี moisturizure ในส่วนประกอบ ทำให้เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยใช้ยาแล้วรู้สึกรอบดวงตาชุ่มชื้น เต่งตึงมากขึ้น ก็อาจทำให้รู้สึกว่าร้วรอยดีขึ้นได้

เมื่อพิจารณาถึง 0.05% วิตามินอีหรือ alpha-tocopherol ที่ผสมอยู่ในยาทั้ง 2 ชนิด ตามที่ได้ทบทวนวรรณกรรมผู้วิจัยมีความเห็นว่าวิตามินอีในส่วนผสมนี้มีจุดประสงค์เพื่อเป็น antioxidant preservative ไม่น่ามีบทบาทในการลดเลือนริ้วรอย เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับการลดริ้วรอยในมนุษย์ด้วยวิตามินอีของเมเยอร์ (Mayer, 1993) พบว่าเมื่อทาครีมที่มีส่วนประกอบของ 5%-8% tocopherol เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จะพบว่าริ้วรอยตื้นขึ้น ผิวเรียบขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่สูงมากกว่าวิตามินอีในการทดลองนี้อย่างมาก

อย่างไรก็ดีจากการศึกษานี้ สรุปให้เห็นว่ายา 5% วิตามินเค1 ไม่มีบทบาทในการลดริ้วรอยต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะเวลาการวิจัย 12 สัปดาห์

แต่ทั้งนี้ น่าจะมีการศึกษาให้มีระยะเวลาในการทนายรอบดวงตาให้นานขึ้นเนื่องจากยาทั้ง 2 ชนิดนี้ อาจจะพบความแตกต่างที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้นเมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลาที่นานขึ้น อีกทั้งเมื่อประเมินผลจากรูปภาพแล้ว ลักษณะทางคลินิกของริ้วรอยรอบดวงตาของผู้เข้าร่วมวิจัยมีความเปลี่ยนแปลงไม่มากนัก อาจเป็นจากการเปลี่ยนแปลงของริ้วรอยที่เกิดขึ้นน้อยเกินกว่าที่จะเห็นผลทางคลินิกด้วยตาเปล่า ดังนั้น น่าจะมีการศึกษาของผลจากยานี้ต่อไปในการทนายระยะเวลาที่นานขึ้น เพื่อที่จะได้เห็นผลทางคลินิกที่ชัดเจนมากขึ้นอีกด้วย

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดในการทำงานวิจัย เช่น เรื่องระยะเวลาในการศึกษา หากใช้ยานานขึ้น อาจเห็นการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ชัดเจนมากขึ้น เนื่องจากข้อมูลที่ได้มามีแนวโน้มของการรักษาที่ดีขึ้นเรื่อยๆ รวมถึงการที่ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยบริหารยาเองที่บ้าน อาจทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทนายไม่สม่ำเสมอหรือทนายจำนวนน้อยกว่าที่กำหนดให้ แต่ทั้งนี้ ได้ลดข้อจำกัดนี้โดยการนำยามาตรวจติดตามทุกครั้ง และนัดมารับยาทุก 4 สัปดาห์ เป็นต้น

5.4 ความพึงพอใจในการรักษา

การประเมินความพึงพอใจ พบว่าดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทนาย 5% วิตามินเค 1 ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ระดับความพึงพอใจของการลดรอยคล้ำรอบดวงตาเท่ากับ 1 คือรู้สึกดีขึ้นเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 53.49 และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทนายยาหลอก ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ระดับความพึงพอใจเป็น 0 คือรู้สึกไม่เปลี่ยนแปลง คิดเป็นร้อยละ 44.19 ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดรู้สึกรอยคล้ำรอบดวงตาแย่ลง เมื่อเปรียบเทียบคะแนนความพึงพอใจเฉลี่ยเรื่องการลดรอยคล้ำรอบดวงตาของทั้ง 2 ยาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 เมื่อประมวลผลโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test

ประเมินความพึงพอใจในด้านริ้วรอยรอบดวงตาพบว่า ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ระดับความพึงพอใจของการลดริ้วรอยรอบดวงตาในด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทนาย 5% วิตามินเค 1 เท่ากับ 1 คือรู้สึกดีขึ้นเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 48.84 และดวงตาด้านที่ได้รับการรักษาด้วยการทนายยาหลอก ส่วนใหญ่ผู้เข้าร่วมวิจัยให้ระดับความพึงพอใจเป็น 1 คือรู้สึกดีขึ้นเล็กน้อยเช่นกัน คิดเป็นร้อยละ 51.16 ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดรู้สึกรอยคล้ำรอบดวงตาแย่ลง เมื่อเปรียบเทียบคะแนนความพึงพอใจเฉลี่ยเรื่องการลดริ้วรอยรอบดวงตาของทั้ง 2 ยาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 เมื่อประมวลผลโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test

จะเห็นได้ว่าความพึงพอใจที่ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินนั้นสอดคล้องกับผลการวิจัยและการวิเคราะห์ทางสถิติในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างยา 2 ชนิดด้วย

5.5 ผลข้างเคียงของการรักษา

ผลข้างเคียงประเมินจากแบบสอบถามของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ผลดังนี้

ดวงตาแดงที่ได้รับการรักษาด้วยการยา 5% วิตามินเค 1 ผู้เข้าร่วมวิจัย 6 ราย พบผลข้างเคียง คิดเป็นร้อยละ 11.54

ส่วนใหญ่มีอาการคัน แดง แห้งเล็กน้อยถึงปานกลางจำนวน 3 ราย โดยเป็นหลังจากทายา 5% วิตามินเค 1 ประมาณ 1-2 วัน และเมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการดังกล่าวจึงหายไป

1 ราย มีอาการคัน แดง แห้ง และบวมมาก เกิดหลังจากทายาไป 2 วัน และ เมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการดังกล่าวจึงหายไป, 2 ราย มีอาการเคืองตา โดยเป็นทุกครั้งหลังทายา 5% วิตามินเค 1 แต่อาการเคืองจะหายไปเองได้ในระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 20 นาที – 3 ชั่วโมงหลังทายา

ส่วนดวงตาแดงที่ได้รับการรักษาด้วยการทายาหลอด พบผลข้างเคียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.77 คือมีอาการคันและบวมได้ตาทั้ง 2 ราย เมื่อหยุดใช้ยา 1 สัปดาห์อาการจึงหายไป

จากการทบทวนวรรณกรรมที่มีการวิจัยเกี่ยวกับยาทาที่มีส่วนประกอบของวิตามินเค 1 พบเพียงการศึกษาเดียวที่พบผลข้างเคียง คือ การศึกษาของลู และคณะ (Lou et al, 1999) ในอาสาสมัคร 20 คน ศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดรอยเขียวช้ำหลังทำเลเซอร์พัลส์ด้วย (pulsed dye) 585 นาโนเมตร ให้เกิดความซ้ำที่ผิวหนังบริเวณหลังส่วนล่าง จำนวน 5 รอยซ้ำ และทาด้วยวิตามินเคที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ กัน รอยซ้ำที่ 1 ไม่ต้องทาครีมใดๆ, รอยซ้ำที่ 2 ทาครีมวิตามินเค 3%, รอยซ้ำที่ 3 ทาครีมวิตามินเค 5%, รอยซ้ำที่ 4 ทาครีมวิตามินเค 1% ที่ผสมเรตินอล 0.15% ส่วนรอยซ้ำสุดท้ายทาครีมวิตามินเค 1% ที่ผสมเรตินอล 0.3 % ผลการศึกษาพบว่าวิตามินเค 1 % ที่มี 0.3 % เรตินอล ผสมด้วยจะมีความสามารถในการลดความซ้ำได้เร็ว พบอาสาสมัคร 1 รายในกลุ่มนี้ที่พบผลข้างเคียงเป็นผื่นแพ้ระคายเคืองเล็กน้อย (mild irritant) ทั้งนี้ผู้ได้กล่าวเสริมว่าอาจเนื่องมาจากเรตินอลทำให้วิตามินเคสามารถเข้าสู่ผิวหนังได้มากยิ่งขึ้น และอาการผื่นแพ้ระคายเคืองหายไปเอง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยในครั้งนี้ซึ่งพบผลข้างเคียงจากยาทาวิตามินเคมากกว่า ทั้งนี้อาจเนื่องจากในงานวิจัยของลู และคณะ ให้ทายาวิตามินเคบริเวณหลังส่วนล่างของอาสาสมัคร และใช้ความเข้มข้นของวิตามินเคเพียง 1% ส่วนงานวิจัยครั้งนี้ใช้ความเข้มข้นของยาวิตามินเคที่สูงขึ้นเป็น 5% และทา

บริเวณผิวหนังดวงตาซึ่งมีความบางเพียง 0.5 มิลลิเมตร (Gendler, 2005) น่าจะเป็นปัจจัยที่ทำให้พบผลข้างเคียงมากกว่างานวิจัยอื่น

นอกจากนี้ยังพบว่ายาที่มีส่วนประกอบของวิตามินเค 1 สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ด้วยตัววิตามินเค 1 เอง เนื่องจากวิตามินเค 1 อยู่ในรูปน้ำมันสีเหลือง ใส ละลายได้ในน้ำมัน (liposoluble) ไม่ทนต่อออกซิเจนและแสงสว่าง (Sensitive to light) หากถูกออกซิเจนและแสงสว่างจะเปลี่ยนรูปเป็น Menadione (K3) and 1,4 Naphtoquinone ซึ่งมีผลให้เกิดการแพ้ขึ้นได้ (induce allergic side effect) ในปัจจุบันมีผู้สนใจลดผลข้างเคียงดังกล่าวโดยทำให้วิตามินเค 1 ให้อยู่ในรูปวิตามินเค 1 ออกไซด์ (vitamin K1 oxide) ซึ่งจะเสถียรกว่า ไม่มีปฏิกิริยาต่อแสงสว่าง (Not sensitive to light) จึงไม่เปลี่ยนรูปไปเป็น Menadione (K3) and 1,4 Naphtoquinone ซึ่งจะเกิดผลข้างเคียงได้น้อยลง และสะดวกในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์อีกด้วย (Marchal, 2006)

5.6 ข้อเสนอแนะ

5.6.1 ควรมีการวิจัยเพื่อประเมินประสิทธิผลของยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 ให้นานขึ้นกว่าเดิม ซึ่งน่าจะเห็นผลทางคลินิกได้ชัดเจนขึ้น

5.6.2 ควรมีการศึกษาถึงกลไกของรอยคล้ำรอบดวงตา และยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 ในรูปแบบยาทาให้ชัดเจนยิ่งขึ้น โดยอาจอาศัยการตรวจเพิ่มเติมทางวิทยาศาสตร์ เช่น การตัดชิ้นเนื้อเพื่อหาปริมาณยาในผิวหนัง และการย้อมพิเศษ เป็นต้น

5.6.3 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องรอยคล้ำรอบดวงตา โดยให้ยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 ควบคู่ไปกับยาที่มีฤทธิ์ลดการสร้างเม็ดสีอื่นๆ อาจจะแสดงให้เห็นประสิทธิผลในการลดรอยคล้ำรอบดวงตาที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

5.6.4 ควรมีการศึกษาประสิทธิผลของยา 5% วิตามินเค 1 ในกลุ่มที่มีรอยคล้ำรอบดวงตาจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ภาวะภูมิแพ้ ไซนัส เป็นต้น

5.6.5 ควรมีการศึกษาทาวิตามินเคทาในรูปแบบอื่นๆ เช่น เจล ครีม ซึ่งอาจจะได้ประสิทธิผลที่แตกต่างกัน และอาจลดผลข้างเคียงได้

รายการอ้างอิง



รายการอ้างอิง

- ธาดา สืบหลินวงศ์. (2543). **เมตาบอลิซึมและโภชนาการ**. กรุงเทพฯ: ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- Alberts, D. S., Goldman, R., Xu, M. J., Dorr, R.T., Quinn, J., Welch, K., Guillen-Rodriguez, J., Aickin, M., Peng, Y.M., Loescher, L. & Gensler, H. (1996). Disposition and metabolism of topically administered alpha-tocopherol acetate: A common ingredient of commercially available sunscreens and cosmetics. **Nutr Cancer**, **26**(2), 193-201.
- Angel, P., Szabowski, A., & Schorpp-Kistner, M. (2001). Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. **Oncogene**, **20**(19), 2413—2423.
- Baumann, L. (2002). Disorders of pigmentation. In D. Cooke, K. McCullough, & K. G. Edmonson (Eds.), **Cosmetic dermatology** (pp. 63-71, 93-94). Philadelphia, Pennsylvania: McGraw-Hill.
- Baumann, L. (2009). Bioengineering of the skin. In A. M. Sydor (Ed.), **Cosmetic dermatology** (2nd ed., p. 318). Philadelphia, Pennsylvania: McGraw-Hill.
- Bissett, D. L., Chatterjee, R., & Hannon, D. P. (1990). Photoprotective effect of superoxide-scavenging antioxidants against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, **7**(2), 56-62.
- Boxrud, C. A., & Monica, S. (2006, March 16). **Compositions and methods for treatment of skin discoloration**. U.S. Patent No. 0 057 081.
- Boxrud, C. A., & Sylvester, D. A. (2004). Infraorbital discoloration: Dark circles-An anatomy analysis and treatment. In J. Pine, N. Dernoski, & J. Borgenicht (Eds.), **Techniques of cosmetic eyelid surgery** (pp. 291-293). Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins.

- Burke, K. E., Clive, J., Combs, G. J., Commisso, J., Keen, C. L., & Nakamura, R. M. (2000). Effects of topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in Skh: 2 hairless mice. **Nutr Cancer**, **38**(1), 87-97.
- Bwanan, J., Gonzalez-Serva, A., Nehal, K., Labadie, R., Lufrano, L., Thorne, E. G. & Gilchrist, B. A. (1991). Effects of tretinoin on photodamaged skin: a histologic study. **Arch Dermatol**, **127**(5), 666-672.
- Campos, V., Campos, C. V., Pompei, R., & Ferreira, C. (2007). Clinical study of a cosmetic cream to reduce dark circles under the eyes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, **56**(2), AB97.
- Chu, D. H., Haake, A. R., Holbrook, K., & Loomis, C. A. (2003). The structure and development of the skin. In D. Cooke, S. R. Noujaim, L. Silverman, & P. J. Boyle (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine** (6th ed., p. 58). New York: McGraw-Hill.
- CK electronic GmbH. (n.d.). **Information and operating instruction for the Visioscan VC98 and the software SEL 2000**. Germany: Witten-Herdecke.
- Cymbalista, N. C., & Oliveira, Z. (2006). Treatment of idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region (ICHOR) with intense pulsed light. **Dermatologic surgery**, **32**(6), 773-784.
- De Boer-van den Berg, M. A. G., Verstijnen, C. P. H. J. & Vermeer, C. (1986). Vitamin K-Dependent carboxylase in skin. **Journal of Investigative Dermatology**, **87**(3), 377-380.
- Diplock, A. T., Xu, G., & Yeow, C. (1989). Relationship of tocopherol structure to biological activity, tissue uptake, and prostaglandin synthesis. In A. T. Diplock, & L. J. Machlin (Eds.), **Vitamin E. biochemistry and health implications** (pp. 72-84). New York: Academy of Sciences.

- Doshi, M., Edward, D. P. & Osmanovic, S. (2006). Clinical course of Bimatoprost-induced periocular skin changes in caucasians. **American Academy of Ophthalmology**, **113**(11), 1961-1967.
- Eberlin, S., Velazquez Pereda, M. D. C., De Campos Dieamant, G., Nogueira, C., Werka, R. M., & De Souza Queiroz, M. L. (2009). Effects of a Brazilian herbal compound as a cosmetic eyecare for periorbital hyperchromia ("dark circles"). **Cosmet Dermatol**, **8**(2), 127-135.
- Elson, M. L. (1995). Topical phytonadione (Vitamin K1) in the treatment of actinic and traumatic purpura. **Cosmet Dermatol**, **8**(12), 25-27.
- Elson, M. L. (1996, April 23). **Method of treating blood vessel disorders of the skin using vitamin K**. U.S. Patent No. 5 510 391
- Fuchs, J., Huflejt, M. E., Rothfuss, L. M., Wilson, D. S., Carcamo, G., & Packer, L. (1989). Impairment of enzymic and nonenzymic antioxidants in skin by UVB irradiation. **J Invest Dermatol**, **93**(6), 769-773.
- Gendler, E. C. (2005). Treatment of periorbital hyperpigmentation. **Aesthetic Surgery Journal**, **25**(6), 618-624.
- Gerald, F., & Combs, J. (1998). **The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health**. (2nd ed.). San Diego, California: Academic press.
- Gong, X., Gutala R., & Jaiswal, A. (2008). Quinone oxidoreductases and vitamin K metabolism. In G. Litwack (Ed.), **Vitamin K** (pp. 85-96). California: Elsevier Inc.
- Gonnet, M., Lethuaut, L., & Boury, F. (2010). New trends in encapsulation of liposoluble vitamins. **Journal of Controlled release**, **146**(6), 276-290.
- Hunter, D., & Frumkin, A. (1991). Adverse reactions to vitamin E and aloe vera preparations after dermabrasion and chemical peel. **Cutis**, **47**(3), 193-196

- Ian, S., & Martin, G. (2006). The human periorbital wrinkle. In P. Marc, O. B. Andre, & L. M. Howard (Eds.), **Handbook of cosmetic science and technology** (2nd ed., pp. 45-52). New York: Informa Health Care.
- Riegert-Johnson, D. L. & Volcheck, G. W. (2002). The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K1): A 5-year retrospective review. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, **89**(4), 400-406.
- Kanistakis, J. (2002). Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **Eur J Dermatol**, **12**(4), 390-399.
- Klock, J. (2007, August 18). **Vitamin K1 as energizer in cosmetic formulations**. U.S. Patent No. 0 243 146.
- Konica Minolta colorimeter standard with software**. (n.d.). Japan: Konica Minolta.
- Kovacs, R. K., Bodai, L., Dobozy, A., & Kemeny, L. (2004). Lack of the effect of topical vitamin K on bruising after mechanical injury. **J of the American Academy of Dermatology**, **50**(6), 982-983.
- Leu, S., Havey, J., White, L. E., Matin, N., Yoo, S. S., Rademakers, A. W., & Alam, M. (2010). Accelerated resolution of laser-induced bruising with topical 20% arnica: A rater-blinded randomized controlled trial. **British journal dermatology**, **163**(3), 557-563
- Lopes, L. B., Speretta, F. F., & Bentley, M. V. (2007). Enhancement of skin penetration of vitamin K using monoolein-based liquid crystalline systems. **European Journal of Phamaceutical Sciences**, **32**(3), 209-215.
- Lou W. W., Quintana, A. T., Geronemus, R. G., & Grossman, M. C. (1999). Effects of topical vitamin K and retinol on laser-Induced purpura on nonlesional skin. **Dermatol Surg**, **25**(12), 942-944.

- Lowe, N. J., Wieder, J. M., Shorr, N., Boxrud, C., Saucer, D., & Chalet, M. (1995). Infraorbital pigmented skin. **Dermatol Surg**, **21**(9), 776-770.
- Lupo, M. P. (2001). Antioxidants and vitamins in cosmetics. **Clinics in Dermatology**, **19**(4), 467-473.
- Manela-Azulay, M., & Bagatin, E. (2009). Cosmeceuticals vitamins. **Clinics in Dermatology**, **27**(5), 469-474.
- Marchal, A. (2006, June 13). **Use of a composition comprising vitamin K1 oxide or a derivative thereof for the treatment and/or the prevention of mammal dermatological lesions.** U.S. Patent No. 0 154 83.
- Mayer, P. (1993). The effects of vitamin E on the skin. **Cosmet Toiletries**, **108**, 99.
- Mihm, M. C., Kibbi, A. G., & Wolff, K. (2008). Basic pathologic reactions of the skin. In K. Wolff, L. A. Goldsmith, S. I. Katz, B. A. Gilchrest, A. S. Paller, & D. J. Leffell (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine** (7th ed., pp. 43-55). New York: McGraw-Hill.
- Mireles, H., Galindo, I., Huerta, M., & Trujillohernández, B. (2002). UVB Photoprotection with antioxidants: Effects of oral therapy with d- α -tocopherol and ascorbic acid on the minimal erythema dose. **Acta Dermato-Venereologica**, **82**(1), 21-24.
- Mitsuihi, T., Shimoda, T., Mitsui, Y., Kuriyama, Y., & Kawana, S. (2004). The effects of topical application of phytonadione, retinol and vitamins C and E on infraorbital dark circles and wrinkles of the lower eyelids. **Cosmet Dermatol**, **3**(2), 73-75.
- Munavalli, G. S., Weiss, R. A., & Halder, R. M. (2005). Photoaging and nonablative photorejuvenation in ethnic skin. **Dermatol Surg**, **31**(9 Pt 2), 1250-1260.
- Nachbar, F., & Korting, H. C. (1995). The role of vitamin E in normal and damaged skin. **J Mol Med**, **73**(1), 7-17.

- Packer, L. & Valacchi, G. (2002). Antioxidants and the response of skin to oxidative stress: Vitamin E as a key indicator. **Skin Pharmacol Appl Skin Physiol**, **15**(5), 282-290.
- Polati, S., Gosetti, F., & Gennaro, M. C. (2007). Preservatives in cosmetics. In A. Salvador, & A. Chisvert (Eds.), **Analysis of cosmetic products** (p. 217). Oxford: Elsevier B.V.
- Rigal, J. D., Escoffier, C., Querleux, B., Faivre, B., Agach, P. & Lévêque J. L. (1989). Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. **J Invest Dermatol**, **93**(5), 621-625.
- Shah, N. S., Lazarus, M. C., Bugdodel, R., Hsia, S. L., He, J., Duncan, R. & Baumann, L. (2002). The effects of topical vitamin K on bruising after laser treatment. **J of the American Academy of Dermatology**, **47**(2), 241-244.
- Shinichi, W., Kenji, N., Takamitsu, O. & David, W. (2006). Condition known as “Dark Ring Under the Eyes” in the Japanese population is a kind of dermal melanocytosis which can be successfully treated by Q-Switched ruby laser. **Dermatol Surg**, **32**(6), 785-789.
- Sommer, S., Wilkinson, S. M., Peckham, D. & Wilson, C. (2002). Type IV hypersensitivity to vitamin K. **Contact Dermatitis**, **46**(5), 94-96.
- Stamenova, P. K., Marchetti, T. & Simeonov, I. (2001). Efficacy and safety of topical Hirudin (Hirudex®): A double-blind, placebo-controlled study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, **5**(2), 37-42.
- Suttie, J. W. (2000). Vitamin K. In M. H. Stipanuk (Ed.), **Biochemical and physiological aspects of human nutrition** (pp. 111-113). Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company.
- Tanaka, H., Okada, T., Konishi, H. & Tsuji, T. (1993). The effect of reactive oxygen species on the biosynthesis of collagen and glycosaminoglycans in cultured human dermal fibroblasts. **Arch Dermatol Res**, **285**(6), 352-355.

- Thiele, J. J., Ekanayake-Mudiyanselage, S. & Hsieh, S. N. (2005). Vitamin E: Critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. **Dermatol Surg**, **31**(7), 805-813.
- Tsai, T. C., & Hantash, B. M. (2008). Cosmeceutical agents: A comprehensive review of the literature. **Clinical Medicine Insights: Dermatology**, **1**, 1-20
- Walker, S. L., Hawk, J. L. M., & Young, A. R. (2003). Acute and chronic effects of the sun. In D. Cooke, S. R. Noujaim, L. Silverman & P. J. Boyle (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine** (6th ed., p. 1276). New York: McGraw-Hill.
- Williams, I. R., & Kupper, T. S. (1996). Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune systems. **Life Sci**, **58**(18), 1485-1507.
- Wulf, H. C., Sandby-Moller, J., Kobayasi, T. & Gniadecki, R. (2004). Skin aging and natural photoprotection. **Micron**, **35**(3), 185-191.
- Yaar, M. & Gilchrest, B. A. (2003). Aging of skin. In D. Cooke, S. R. Noujaim, L. Silverman, & P. J. Boyle (Eds.), **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine** (6th ed., p. 1390). New York: McGraw-Hill.
- Yamamoto, Y. (2001). Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. **Journal of Dermatological Science**, **27**(Supplement 1), 1-4(4).



ภาคผนวก

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. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยของพญ. รพีพรรณ ตรีตานนท์ (หัวหน้าโครงการ) เรื่อง การศึกษาประสิทธิผลของยาทาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 ในการรักษารอยคล้ำบริเวณรอบดวงตา ด้วยความสมัครใจ โดยมิได้มีการบังคับ หลอกลวงแต่ประการใด และพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย
2. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายและตอบข้อสงสัยจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์การวิจัย วิธีการวิจัย ความปลอดภัย อาการ หรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย โดยละเอียดแล้วตามเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยแนบท้าย
3. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบของการสรุปผลการวิจัยเท่านั้น
4. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลที่เป็นผลสืบเนื่องจากการวิจัยนี้
5. ข้าพเจ้าได้รับทราบว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการวิจัยครั้งนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อการรักษาพยาบาลตามสิทธิที่ข้าพเจ้าควรได้รับ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้แล้ว จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ พร้อมกับหัวหน้า
โครงการวิจัยและพยาน

ลงชื่อ..... ผู้ยินยอม/ผู้ปกครอง
(.....)

ลงชื่อ..... หัวหน้าโครงการ
(แพทย์หญิงรพีพรรณ ตรีตานนท์)

ลงชื่อ..... พยาน
(.....)

ลงชื่อ..... พยาน
(.....)



ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

ประวัติส่วนตัวเบื้องต้น

ลำดับที่.....

ชื่อ.....นามสกุล.....อายุ.....ปี

วัน เดือน ปีเกิด.....

ที่อยู่ (Address):

เบอร์โทรศัพท์บ้าน (Telephone):

เบอร์โทรศัพท์บ้านมือถือ (Mobile phone):

1.ข้อมูลทั่วไป

อาชีพ 1) ข้าราชการ 2) รัฐวิสาหกิจ 3) ค้าขาย 4) อื่นๆ.....

ท่านเคยปรึกษาแพทย์ เรื่องรอยคล้ำใต้ตาหรือไม่

1) ไม่เคย 2) เคย

ประวัติรอยคล้ำใต้ตาในครอบครัว

1) ไม่มี 2) มี ความสัมพันธ์กับอาสาสมัครเป็น.....

ท่านมีปัญหาค่าสายตา

1) ไม่มี 2) มี สั้น/ยาว/เอียง โพรกระบุ.....

ท่านแก้ไขค่าสายตาด้วย

1) ไม่มี 2) ใส่แว่น 3) คอนแทกเลนส์

ท่านใส่คอนแทกส์เลนส์หรือไม่

- ☐ ไม่ใส่
- ☐ ใส่ทุกวัน
- ☐ ใส่บางวัน

ท่านทานอาหารเสริม (วิตามิน) หรือไม่

- ☐ ไม่ทานเลย
- ☐ เคยทานแต่หยุดแล้วก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
- ☐ ปัจจุบันทานอยู่ ระบุ

ชนิด.....

- ☐ 1-2 ครั้ง/สัปดาห์
- ☐ 3-4 ครั้ง/สัปดาห์
- ☐ ทานทุกวัน

การแพ้ยา

- 1) ไม่มี 2) มี ชื่อ.....

2. กิจวัตรประจำวัน

ระยะเวลาที่สัมผัสแสงแดดจากอาชีพและ/หรือ งานอดิเรก (ชั่วโมงต่อวัน)

- ☐ น้อยกว่า 1 ชั่วโมงต่อวัน
- ☐ 1 ชั่วโมงต่อวัน
- ☐ 2-3 ชั่วโมงต่อวัน
- ☐ 4-6 ชั่วโมงต่อวัน
- ☐ มากกว่า 6 ชั่วโมงต่อวัน

ท่านใช้สารกันแดดทาบริเวณได้ตาหรือไม่

- ☐ ใช้ SPF.....
- ☐ ไม่ใช้

โดยปกติเมื่อออกแดด หรืออยู่กลางแจ้ง ท่านใส่แว่นกันแดดหรือไม่

- ☐ ไม่ใส่
- ☐ ใช้ทุกครั้ง
- ☐ ใช้บางครั้ง

ดื่มน้ำวันละ.....แก้ว

การพักผ่อน นอนหลับ.....ชั่วโมง/วัน

ออกกำลังกาย (ครั้งละอย่างน้อย 30 นาทีต่อเนื่องกัน) โปรดระบุประเภทและเวลา

- ☐ ไม่ออกกำลังกาย
- ☐ น้อยกว่า 3 วันต่อสัปดาห์
- ☐ 3-5 วันต่อสัปดาห์
- ☐ มากกว่า 5 วันต่อสัปดาห์

ใช้สายตาด้วยการใช้คอมพิวเตอร์ และ/หรือ การอ่านหนังสือ

- ☐ ไม่มี
- ☐ ใช้ทุกวัน โปรดระบุระยะเวลา
 - ☐ น้อยกว่า 1 ชั่วโมงต่อวัน
 - ☐ 1-3 ชั่วโมงต่อวัน
 - ☐ 3-5 ชั่วโมงต่อวัน
 - ☐ 5-7 ชั่วโมงต่อวัน
 - ☐ มากกว่า 7 ชั่วโมงต่อวัน

สูบบุหรี่

- ☐ สูบเป็นประจำ เป็นจำนวน.....มวน/วัน สัปดาห์ละ.....วัน เป็นเวลา.....ปี
- ☐ สูบตามงานสังสรรค์ ความถี่.....ครั้ง/เดือน ครั้งละ.....มวน
- ☐ ไม่สูบ

แอลกอฮอล์

- ดื่มเป็นประจำ ปริมาณ.....เป๊ก/ครั้งครั้ง/
สัปดาห์ เป็นเวลา.....ปี
- ดื่มตามงานสังสรรค์ ความถี่.....ครั้ง/เดือน
- ไม่ดื่ม

ท่านเคยใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้กับดวงตาหรือไม่

A. ยากลุ่มretinoid (Vitamin A, Tretinoin, Retin A, Retacnyl, Isotretinoin, roaccutane, Acnotin)

.....ใช้ไม่ใช้
ระยะเวลาหลังการใช้ครั้งสุดท้าย.....

B. ยากลุ่มAHA หรือ BHA

.....ใช้ไม่ใช้
ระยะเวลาหลังการใช้ครั้งสุดท้าย.....

C. ยาในกลุ่มhormone

.....ใช้ไม่ใช้
ระยะเวลาหลังการใช้ครั้งสุดท้าย.....

D. ครีมลดริ้วรอยใต้ตาอื่น

.....ใช้ ระบุ..... ไม่ใช้
ระยะเวลาหลังการใช้ครั้งสุดท้าย.....

ท่านเคยทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับการลดรอยคล้ำและริ้วรอยใต้ตา เหล่านี้หรือไม่

เช่นเลเซอร์พัลส์ดาย (pulsed dye หรือ V-beam) ใต้ตา

การลอกด้วยสารเคมีใต้ตา การกรอด้วยเกร็ดอัลมอนด์ ไอออนโต โฟโนโฟรีเอซิส

การฉีดโบท็อกซ์ใต้ตา การฉีดสารเติมเต็มfillerใต้ตา เป็นต้น

.....เคยทำ โปรดระบุชนิดที่ทำ

ระยะเวลาหลังการทำครั้งสุดท้าย.....

.....ไม่เคยทำ

ลำดับ	ตาข่ายสัปดาห์ที่ 0					ตาข่ายสัปดาห์ที่ 0				
	ความเข้ม				วิวรอย	ความเข้ม				วิวรอย
	L*	L*	L*	เฉลี่ย L*		L*	L*	L*	เฉลี่ย L*	
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										



ลำดับ	ทางด้านซ้ายสัปดาห์ที่ 4					ทางด้านขวาสัปดาห์ที่ 4				
	ความเข้ม				วิวรอย	ความเข้ม				วิวรอย
	L*	L*	L*	เฉลี่ย L*		L*	L*	L*	เฉลี่ย L*	
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										



ลำดับ	ตาข่ายสปีดไลท์ที่ 8					ตาข่ายสปีดไลท์ที่ 8				
	ความเข้ม				รีร้อย	ความเข้ม				รีร้อย
	L*	L*	L*	เฉลี่ย L*		L*	L*	L*	เฉลี่ย L*	
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										



ลำดับ	ตาซ้ายสัปดาห์ที่ 12					ตาขวาสัปดาห์ที่ 12				
	ความเข้ม				รื้อรอย	ความเข้ม				รื้อรอย
	L*	L*	L*	เฉลี่ย L*		L*	L*	L*	เฉลี่ย L*	
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										



ลำดับที่

ตารางที่ 5 แสดงความพึงพอใจในการลดรอยคล้ำของการใช้ยา เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 12

โดยให้ Patient Satisfaction score ประเมินรอยคล้ำรอบดวงตา

Score -1 แย่ลง/รอยคล้ำเพิ่มขึ้น

Score 0 ไม่เปลี่ยนแปลง

Score 1 ดีขึ้นเล็กน้อย

Score 2 ดีขึ้นปานกลาง

Score 3 ดีขึ้นมาก

กลุ่ม	Patient Satisfaction score				
	-1	0	1	2	3
รอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาซ้าย					
รอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาขวา					

ตารางที่ 6 แสดงความพึงพอใจในการลดรื้อรอบดวงตา เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 12

โดยให้ Patient Satisfaction score ประเมินรื้อรอบดวงตา

Score -1 แย่ลง/รื้อรอบเพิ่มขึ้น

Score 0 ไม่เปลี่ยนแปลง

Score 1 ดีขึ้นเล็กน้อย

Score 2 ดีขึ้นปานกลาง

Score 3 ดีขึ้นมาก

กลุ่ม	Patient Satisfaction score				
	-1	0	1	2	3
รื้อรอบบริเวณรอบดวงตาซ้าย					
รื้อรอบบริเวณรอบดวงตาขวา					

ตารางที่ 7 แสดงการประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยอาสาสมัคร

โดยให้ ประเมินผลข้างเคียงเป็นคะแนน

Score 1 น้อยมาก

Score 2 ค่อนข้างน้อย

Score 3 ปานกลาง

Score 4 ค่อนข้างมาก

Score 5 มากที่สุด

ทางด้านซ้าย

..... ไม่มีผลข้างเคียง

..... มีผลข้างเคียง โปรดตอบในตาราง

	1	2	3	4	5
แห้ง (dryness)					
อุ่น ร้อน(warmth)					
คัน (Itching)					
แดง(erythema)					
ผื่น ตุ่ม (papule)					
ตุ่มน้ำ (vesicle)					
อื่นๆระบุ.....					

ระยะเวลาที่ใช้ยานานเท่าไร จึงเกิดผลข้างเคียงจากยาดังกล่าว

.....

ระยะเวลาที่ผลข้างเคียงจากการใช้ยา บรรเทาลงหรือหายไป

.....

ตาข่ายขาว

..... ไม่มีผลข้างเคียง

..... มีผลข้างเคียง โปรดตอบในตาราง

	1	2	3	4	5
แห้ง (dryness)					
อุ่น ร้อน (warmth)					
คัน (Itching)					
แดง (erythema)					
ผื่น คุ่ม (papule)					
ตุ่มน้ำ (vesicle)					
อื่นๆ ระบุ.....					

ระยะเวลาที่ใช้ยานานเท่าไร จึงเกิดผลข้างเคียงจากยาดังกล่าว

.....

ระยะเวลาที่ผลข้างเคียงจากการใช้ยา บรรเทาหรือหายไป

.....

ภาคผนวก ค

ภาพผู้เข้าร่วมวิจัย

ภาพแสดงรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาของผู้เข้าร่วมวิจัย

- ตาด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วย 5% วิตามินเค 1
- ตาด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

ขวา สัปดาห์ที่ 0

ซ้าย

สัปดาห์ที่ 4



สัปดาห์ที่ 8

สัปดาห์ที่ 12



ภาพแสดงรอยคล้ำบริเวณรอบดวงตาของผู้เข้าร่วมวิจัย

- ตาด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วย 5% วิตามินเค 1
- ตาด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

ขวา สัปดาห์ที่ 0 ซ้าย

สัปดาห์ที่ 4



สัปดาห์ที่ 8

สัปดาห์ที่ 12



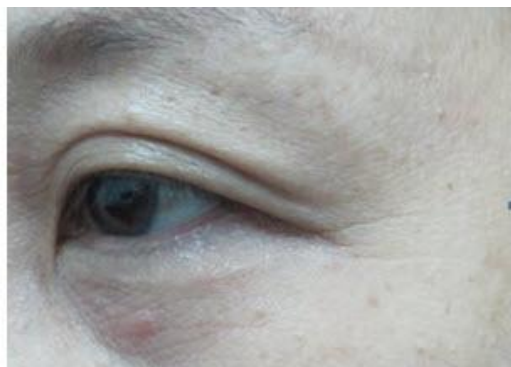
ภาพแสดงริ้วรอยบริเวณรอบดวงตาของผู้เข้าร่วมวิจัย

- ตาด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วย 5% วิตามินเค 1

สัปดาห์ที่ 0



สัปดาห์ที่ 4



สัปดาห์ที่ 8



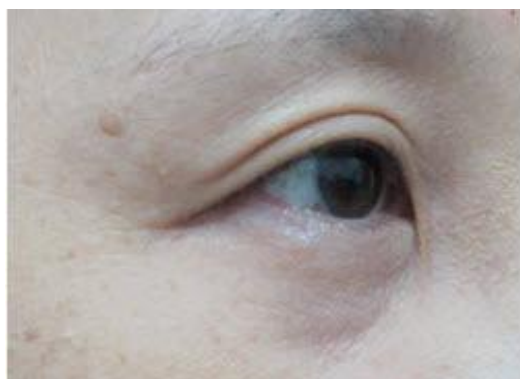
สัปดาห์ที่ 12



ภาพแสดงวีรรอยบริเวณรอบดวงตาของผู้เข้าร่วมวิจัย

- ตาด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วยยาหยอด

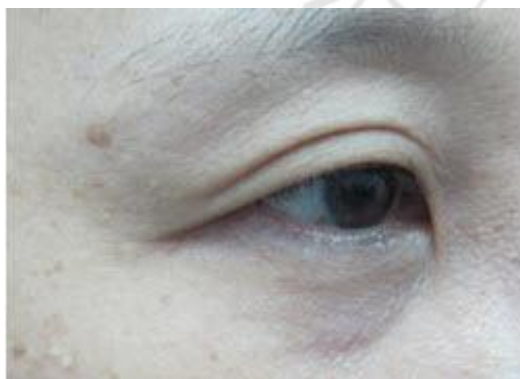
สัปดาห์ที่ 0



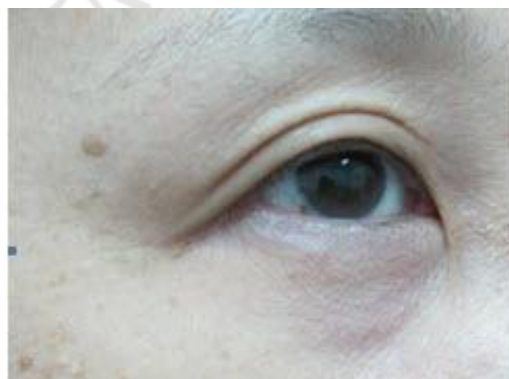
สัปดาห์ที่ 4



สัปดาห์ที่ 8



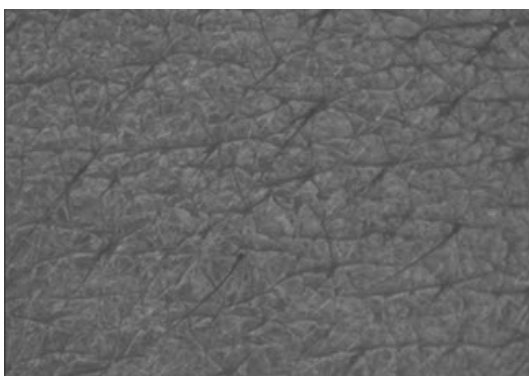
สัปดาห์ที่ 12



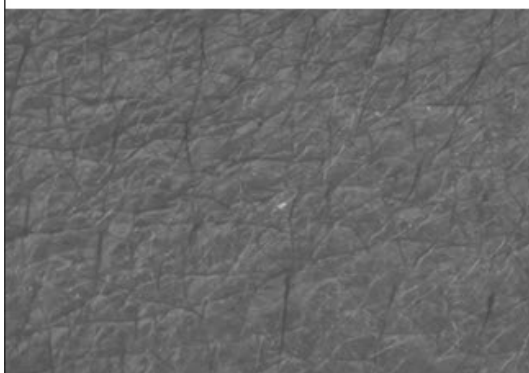
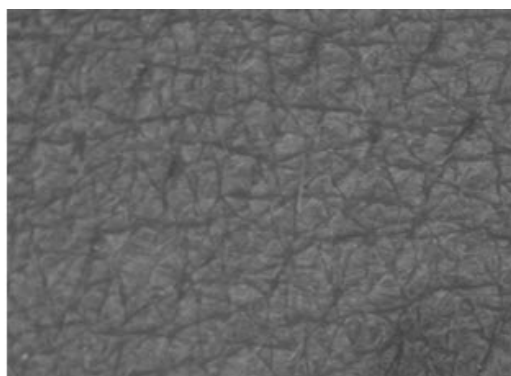
ภาพแสดงรีวรอยรอบดวงตาจาก visioscan ของผู้เข้าร่วมวิจัย

- ตาด้านขวาของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วย 5% วิตามินเค

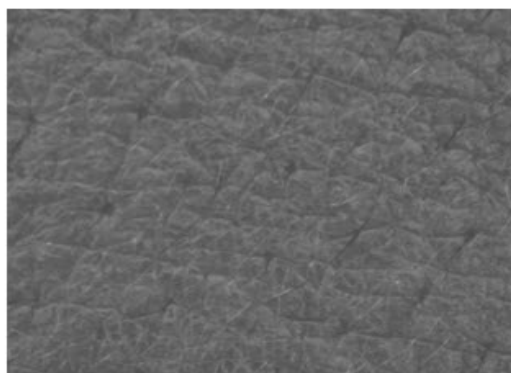
สัปดาห์ที่ 0



สัปดาห์ที่ 4



สัปดาห์ที่ 8

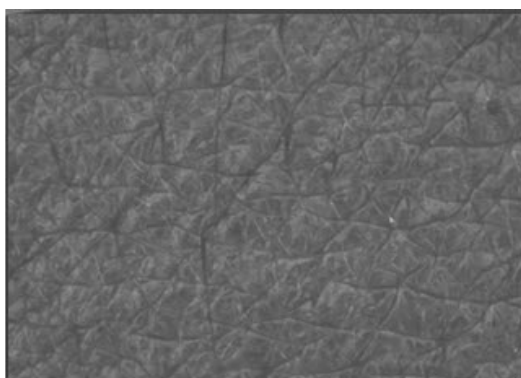


สัปดาห์ที่ 12

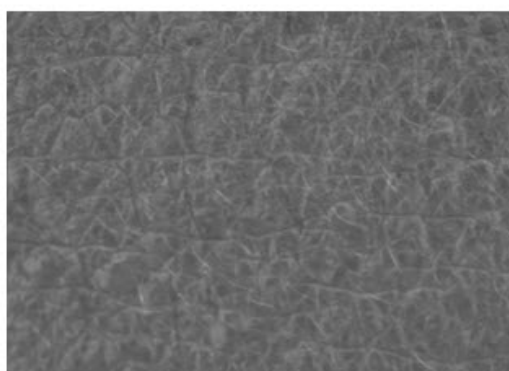
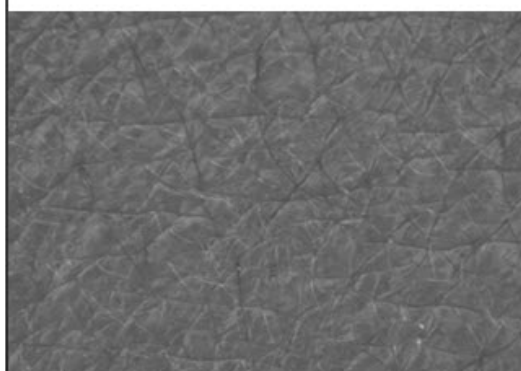
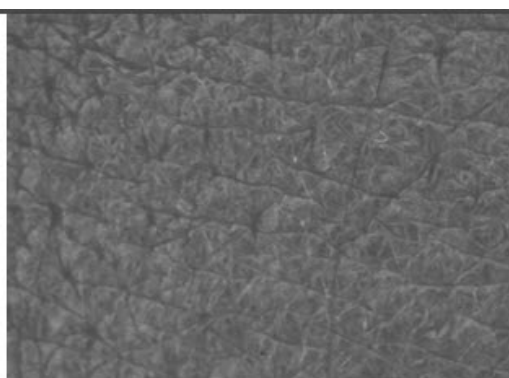
ภาพแสดงรีวรอยรอบดวงตาจาก visioscan ของผู้เข้าร่วมวิจัย

- ตาด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วยยาหยอด

สัปดาห์ที่ 0



สัปดาห์ที่ 4



สัปดาห์ที่ 8

สัปดาห์ที่ 12



ภาพตัวอย่างแสดงผลข้างเคียงของผู้เข้าร่วมวิจัยหลังการใช้ยา

- ตาด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วยยา 5 % วิตามินเค 1



- ตาด้านซ้ายของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก



ภาคผนวก ง

แสดงภาพยาที่ใช้ในโครงการวิจัย

ภาพแสดง ยาที่มีส่วนประกอบของ 5% วิตามินเค 1 และยาหลอก ที่ใช้ในงานวิจัย





ประวัติผู้เขียน

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวรพีพรรณ ตรีตานนท์
วัน เดือน ปี เกิด	10 กรกฎาคม 2523
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	50 ซอย พหลโยธิน 24 ถนน พหลโยธิน แขวงจอมพล เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ประวัติการทำงาน	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา